

Dédicace

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

À MES CHERS PARENTS : EL KHAMMAR EL MALLAHI et SABOR NADIA

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération
pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.*

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance
et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos
innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.*

*Puisse Dieu, le plus puissant, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte
que jamais je ne vous déçoive*

À MA SŒUR MERIEME :

*Ma chère merieme tu as toujours été une seconde maman tu m'as toujours soutenue et
pousser pour être la meilleure personne.*

*Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense
gratitude pour tous les sacrifices consentis, ton aide et ta générosité extrêmes ont été
pour moi une source de courage, de confiance et de patience.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection en souvenirs de notre
indéfectible union qui s'est tissée au fil des années.*

J'implore DIEU qu'il t'apporte bonheur, amour et que tes rêves se réalisent.

À mes frères MHAMMED et MEHDI :

Vous m'avez toujours soutenue, votre aide et vos mots d'encouragements me furent d'un grand secours durant toutes ces années d'études.

Je ne saurais vous remercier assez pour tout ce que vous avez fait pour m'épauler durant tout mon parcours.

Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

À mon cher ZAKARIAE :

Je te remercie pour ta patience et ton soutien permanent ton aide indispensable et ta constante disponibilité à diverses occasions.

Ton aide a été précieuse pour moi tout au long de la réalisation de ce travail.

Je te dédie ce travail qui ne saurait exprimer le respect que je te porte.

A MES AMIES

NISRINE, KAWTAR, HAFSSA, SOUMIA, FATIMA, SAMIA, YOUSRA

Vous êtes pour moi non seulement des amies, mais aussi des sœurs à l'oreille toujours complaisantes, et sur qui je peux toujours compter.

Merci pour votre aide et votre écoute.

Que ce travail soit le témoin de ma profonde affection, en vous souhaitant beaucoup de bonheur.

A mes amis

AYYOUB, YOUSSEF, OUSSAMA, HASSANI, ILYASS.

Vous m'avez tous soutenue et encouragée je vous souhaite tout le bonheur du monde.

REMERCIEMENTS

*A notre maître et Président du jury de thèse
M. le Professeur Abdelkrim CHOHO
Professeur de Chirurgie Générale
Médecin Chef du Service Chirurgie Viscérale
à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès*

C'est pour moi un grand honneur de vous voir présider cette thèse

Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

**A NOTRE MAITRE ET RAPORTEUR DE THESE MONSIEUR
BAZINE AZIZ PROFESSEUR d'Oncologie Médicale à l'Hôpital
Militaire Moulay Ismail de Meknès**

*Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger dans ce travail avec
bienveillance et rigueur.*

Votre attachement au travail bien fait est l'objet de ma considération.

*Votre amabilité, votre dynamisme, votre dévouement pour le travail et votre compétence
méritent toute admiration.*

*J'espère être digne de la confiance que vous avez placée en moi en me guidant dans
l'élaboration et la mise au point de ce travail.*

*Veillez trouver dans ce travail, très cher maître, le témoignage de ma gratitude et
l'expression de mes sentiments les plus respectueux.*

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR
FETOHI MOHAMED PROFESSEUR D'ONCOLOGIE
MEDICALE à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès**

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité de siéger parmi
notre jury de thèse.*

*Nous avons été émerveillés par vos éminentes qualités humaines, de courtoisie et de
sympathie. Nous vous prions, cher maitre de bien vouloir trouver ici, l'expression de
notre grand respect et de nos vifs remerciements.*

***A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR HASBI
SAMIR PROFESSEUR AGREGÉ DE CHIRURGIE GÉNÉRALE
à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès***

Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de siéger parmi notre jury de thèse.

Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Nous espérons être dignes de votre confiance, et nous prions, cher Maître, d'accepter notre profonde reconnaissance et notre haute considération.

***A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR SINAA
MOHAMED Professeur D'anatomie pathologie A l'hôpital militaire
de Meknès***

Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu en toute simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail.

Nous avons toujours été marqués par vos qualités humaines et l'étendue de vos connaissances.

Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.

PLAN

INTRODUCTION	17
PATIENTS ET METHODES	24
I. Matériel d'étude	25
1. Type d'étude :	25
2. Critères d'inclusion :.....	25
3. Critères d'exclusion :.....	25
II. Méthode d'étude	25
III : Sources des données :	26
IV. Analyse statistique :	26
V. Considérations éthiques :.....	26
RESULTATS	27
I. ÉPIDEMIOLOGIE :.....	28
1. Fréquence :	28
2. Répartition selon les années :	28
3. Le sexe:.....	29
4. L'âge :.....	29
5. L'origine géographique :.....	30
II. LES ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES :	31
1. Antécédents Médicaux et Toxiques :.....	31
2. Antécédents chirurgicaux :	32
3. Les antécédents familiaux :.....	33
III. Clinique :.....	34
1. L'état général :	34
2. Délai d'apparition :.....	35
3. Circonstances de découverte :	35
4. Examen clinique :	36
IV.PARACLINIQUE :.....	37
1 .Bilan radiologique :.....	37
1.1. Le siège de la tumeur primitive	37

1.2. Echographie hépatique	38
1.3. TDM :	38
1.4. IRM :	40
1.5. PET SCANNER	41
2. bilan biologique :	41
2.1.NFS :	41
2.2. Le TP :	41
2.3. Bilan hépatique :	41
2.4. Marqueurs tumoraux :	42
V. Les caractéristiques anatomopathologiques :	43
1. Aspect macroscopique :	43
2. Types histologiques :	44
3. Le Statut génétique :	45
VI. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :	46
1. Opérabilité :	46
2. Résécabilité :	46
3. Non résécable :	46
VII Les données thérapeutiques :	46
1. Chirurgie	46
1.1 Chirurgie de la tumeur primitive :	46
1.2. Chirurgie des métastases hépatiques :	48
2. La chimiothérapie :	48
2.1 Protocoles de chimiothérapie :	48
VIII .Toxicité de la chimiothérapie :	50
IX .Les résultats thérapeutiques :	51
1. Résultats de l'association Bi chimiothérapie + Avastin :	51
2.Résultats de l'association Bi chimiothérapie + Anti EGFR	51
3.Bi chimiothérapie (5FU + oxaliplatine ou irinotecan)	51
X. ÉVOLUTION:	52
1. Evolution à court terme:	52

2. Évolution à moyen et long terme :.....	52
XI. SURVIE :	52
DISCUSSION	53
I. Rappels anatomiques :	54
1. Côlon :	54
1.1. Macroscopie:	55
1.2. La vascularisation :	55
1.3. Innervation du colon :.....	56
2. Rectum :.....	56
2.1. Macroscopie :	57
2.2.Vascularisation :	57
2.3. Innervation du Rectum :.....	58
3 .Système hépatique :	58
3.1. Anatomie :.....	58
3.2.Le système vasculaire :	59
3.3. La Segmentation hépatique de Couinaud :.....	60
II. EPIDEMIOLOGIE.....	63
1 .Fréquence :	63
2. L'âge :.....	63
3. Le sexe :.....	64
4. L'origine géographique :.....	65
III. FACTEURS DE RISQUE :.....	66
1. Antécédents personnels.....	66
2. Antécédents familiaux :	67
3. Antécédents de Maladies inflammatoires :	67
3.1. La maladie de Crohn :.....	67
3.2. La colite ulcéreuse :	68
4. Autres facteurs de risques :	68
IV. LA CLINIQUE :.....	69
1. Circonstances de découverte :	69

2. Examen clinique :	70
V. Les données para-cliniques :	71
1. Siège de la tumeur primitive :	71
1.1. L'Endoscopie :	71
1.2. La coloscopie :	71
2. Echographie abdominale :	72
3 .TDM :	73
4. IRM :	74
5. Analyse biologique :	74
6. ANATOMIE PATHOLOGIQUE :	76
6. 1.Aspects macroscopiques :	76
6.2. Aspects microscopiques:	76
7. La tomographie par émission de positrons :	78
8. Scintigraphie osseuse :	79
VI. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :	80
1. Bilan d'opérabilité :	80
2. Bilan de résécabilité :	83
VII. Traitements	87
1. Le but du traitement :	87
2. Moyens thérapeutique :	87
2.1. Traitement chirurgical des MHCCR:	87
2.2. Le traitement par destruction locale des MH (TDLMH) :	91
2.3. La chimiothérapie :	97
2.4. Autres moyens thérapeutiques :	102
3. LES INDICATIONS :	104
3.1. Maladie métastatique résécable :	104
3.2. Métastases potentiellement résécables :	107
3.3. Les métastases hépatiques non résécables :	108
VIII. Toxicité de la chimiothérapie :	119
1. La toxicité hématologique :	119

2 La toxicité digestive :.....	120
3 Syndrome Mains–Pieds :	122
4. Toxicité cutanée des biothérapies :	123
IX. La surveillance :.....	124
1. Surveillance post–opératoire	124
2. La surveillance post–thérapeutique :	125
X. Le Survie:	129
XI. LES RECIDIVES APRES RESECTION :	129
XII. FACTEURS PRONOSTIQUES :	130
CONCLUSION	132
RESUME.....	131
ANNEXES	133
LA BIBLIOGRAPHIE.....	140

LISTE DES ABRIVIATIONS

ACE : Antigène Carcino Embryonnaire

CCR : Cancer colorectal

MH : Métastases hépatiques

MHCCR : Métastases hépatiques des cancers colorectaux

ADK : Adénocarcinome

5 FU : 5 Fluoro-uracil.

NFS : Numération formule sanguine.

PAL : Phosphatases alcalines.

GGT : Gamma glutamyl transpeptidases

TDM : tomodensitométrie

IRM : Imagerie par résonance magnétique

TEP : tomographie par émission de positrons

EFR : Exploration fonctionnelle respiratoire

ECG : électrocardiogramme

PC : produit de contraste

TDLMH : Les traitements par destruction locale des métastases hépatiques

RCC : Radio chimiothérapie concomitante

CT : Chimiothérapie

ATCD : Antécédents

CIAH : La chimiothérapie intra-artérielle hépatique

M : Métastaséctomie

S : Segmentectomie

BS : Bisegmentectomie

TS : Trisegmentectomie

SRC : score du risque clinique

MICI : Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

PAF : Polypose adénomateuse familiale

MT : Marqueur tumorale

LISTE DE TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des cas de MHCCR collectées au service d'oncologie de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès de 2015 à 2020.

Tableau 2 : Répartition des malades selon l'âge.

Tableau 3 : Siège de la tumeur.

Tableau 4 : Aspects échographiques des MH.

Tableau 5 : Répartition du siège de la tumeur au niveau des segments hépatiques.

Tableau 6 : Les valeurs des marqueurs tumoraux ACE.

Tableau 7 : Les valeurs du marqueur tumoral CA19-9.

Tableau 8 : Les différents types histologiques des CCR.

Tableau 9 : Répartition des malades selon le taux de d'opérabilité.

Tableau10 : Répartition des malades selon le taux de résécabilité.

Tableau11 : les types de résection réalisés.

Tableau 12: Les protocoles de la chimiothérapie .

Tableau 13: Age moyen des patients atteints de CCR selon différentes études

Tableau 14. Comparatif de la prédominance du sexe entre les études.

Tableau 15. Les motifs de consultation selon différentes études.

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

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

Tableau 18. Aspects histologiques des cancers colorectaux selon les séries

Tableau 19. Les examens et leurs indications pour le bilan d'opérabilité et bilan de résecabilité

Tableau 20. Recommandations sur les indications de la résection d'emblée.

Tableau 21. Schémas de surveillance recommandations des sociétés savantes

Tableau 22 : Survie à long terme en fonction des facteurs pronostic.

LISTE DES FIGURES

[Figure 1](#) : répartition de nos malades selon le sexe.

[Figure 2](#) : Répartition des malades selon l'âge.

[Figure 3](#) : Répartition selon le milieu de provenance des malades.

[Figure 4](#) : Les antécédents et tares associés.

[Figure 5](#) : Antécédents chirurgicaux.

[Figure 6](#) : Les antécédents familiaux.

[Figure 7](#) : L'échelle de performance selon OMS.

[Figure 8](#) : Répartition selon le délai d'apparition.

[Figure 9](#) : Répartition selon les circonstances de découverte.

[Figure 10](#) : Répartition selon l'Examen clinique.

[Figure 11](#) : Aspect macroscopique des tumeurs colorectales à l'endoscopie chez les cas de notre série (N=42).

[Figure12](#) : les types histologiques des CCR.

[Figure 13](#): Protocoles de chimiothérapie chez nos patients.

[Figure 14](#) : l'anatomie du colon

[Figure 15](#) : La vascularisation du colon

[Figure 16](#) : Coupe transversale du rectum

[Figure 17](#) : La segmentation du foie selon Couinaud

Figure 18 : Les adénocarcinomes colorectaux à leurs différents stades de différenciation [29]

Figure 19: **métastases hépatiques bilobaires non résécables car occupant La totalité des Segments hépatiques [104].**

FIGURE 20: Stratégie incluant une embolisation portale pour rendre résécable une Métastase volumineuse [220].

FIGURE 21 : La mucite chimio induite [238]

FIGURE 22 : syndrome mains–pieds [240]

INTRODUCTION

Le cancer colorectal (CCR) est le plus fréquent des cancers digestifs au Maroc comme ailleurs, ils constituent la troisième cause de mortalité. Chez l'homme le cancer colorectal suit le cancer du poumon et de la prostate, et chez la femme il se place directement après le cancer de sein et de l'utérus avec un même âge moyen de 59/60 ans [1].

Les métastases des cancers colorectaux sont fréquentes, Présentes chez 40 à 60 % des patients, Le foie est le premier site métastatique du cancer colorectal 10 à 25% des patients présentent déjà des métastases hépatiques au moment du diagnostic du cancer primitif et 20 à 50% en auront secondairement [2,3], La survenue des métastases hépatiques constitue un tournant majeur de la maladie tumorale par son impact sur le pronostic et la prise en charge thérapeutique.

Lorsqu'on évoque les métastases hépatiques des cancers colorectaux, il faut d'emblée individualiser deux situations radicalement différentes : d'une part la présence de métastases hépatiques jugées résécables et d'autre part celles qui ne le sont pas, alors que la tumeur primitive est toujours en place, Dans le premier cas, il s'agit d'une stratégie thérapeutique qui se veut curative alors que dans le second cas l'objectif est l'amélioration de la qualité de vie des malades [4] .

Les étiologies sont mal connues, cependant plusieurs facteurs de risque étudiés on note la présence des lésions précancéreuses à type I d'adénome et des colites ulcéreuses MICI (Rectocolite ulcère hémorragique et la maladie de Crohn), les facteurs de risque génétiques et les facteurs de risque exogènes (la consommation d'alcool et de tabac, la sédentarité, le surpoids et l'apport excessif de calories, de protéines ou de graisses). Les facteurs liés à l'environnement et au mode de vie. L'alimentation occupe vraisemblablement une place prépondérante [5,6].

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

Jusqu'à présent, la résection chirurgicale est encore le seul traitement des métastases hépatiques pouvant permettre d'obtenir une survie à long terme acceptable. Cependant seule une minorité de ces malades peut bénéficier d'une chirurgie à visée curative. Après résection hépatique, une récurrence est observée dans deux tiers des cas. Des progrès ont été réalisés pour permettre, d'une part le traitement à visée curative des métastases hépatiques considérées initialement comme non résecables, et d'autre part de diminuer le risque de récurrence après résection hépatique [7].

Nous rapportons à travers ce travail l'expérience du service d'oncologie de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès en matière de prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux ainsi que les effets secondaires de la chimiothérapie et de la mettre en perspective par rapport aux données récentes de la littérature.

PATIENTS ET METHODES

I. Matériel d'étude

1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive étalée sur une période de 6 ans s'étendant de Janvier 2015 à décembre 2020 sur des patients qui présentent des MHCCR, réalisée au service d'oncologie médicale de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

2. Critères d'inclusion :

Notre étude a inclus tous les patients qui ont présenté un cancer colique ou rectal avec des métastases hépatiques hospitalisées entre janvier 2015 et décembre 2020.

3. Critères d'exclusion :

Notre étude a exclu tous les patients qui ont présenté des lésions hépatiques suspectes et chez qui, les examens complémentaires ont permis d'éliminer la nature non maligne de ces lésions ainsi que Les dossiers Inexploitables.

II. Méthode d'étude

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers médicaux des malades établis au sein des archives du service d'oncologie de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. Les éléments recueillis sont :

- L'âge et le sexe,
- Les antécédents médicaux et chirurgicaux
- Les données cliniques,
- Les données para cliniques,
- Les modalités thérapeutiques,
- Complications,

- La survie.

III : Sources des données :

Pour la réalisation de ce travail nous avons eu recours aux :

- Registres d'hospitalisation des malades.
- Dossiers médicaux.
- Comptes rendus d'anatomie pathologique.
- Comptes – rendus opératoires et post opératoires.

IV. Analyse statistique :

- L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide de Microsoft Office Excel et SPSS.
- Les variables qualitatives sont exprimées en fréquence et en pourcentage.
- Les variables quantitatives sont exprimées en médiane, moyenne, écart-type.

V. Considérations éthiques :

Le respect de l'anonymat a été pris en considération lors de la collecte de ces données, conformément aux règles de l'éthique médicale.

Enfin, nous avons réalisé une recherche bibliographique, et nous avons comparé nos résultats, chaque fois que cela était possible, avec ceux déjà publiés dans la littérature.

RESULTATS

I. ÉPIDEMIOLOGIE :

1. Fréquence :

- Entre janvier 2015 et Décembre 2020, 104 patients porteurs d'adénocarcinomes colorectaux ont été diagnostiqués au service d'oncologie à l'hôpital militaire de Meknès.
- Quarante-deux patients (soit 40.4%) ont présenté des MH diagnostiquées Lors de la prise en charge initiale de la tumeur primitive ou lors du suivi.

2. Répartition selon les années :

Sur une période de 6 ans, du janvier 2015 Au mois de Décembre 2020, nous avons colligé 42 patients pour MHCCR :

- Un pic de 10 patients retrouvé au cours de l'année 2020.
- Un minimum de cas en 2015 avec 5 cas (Tableau 1).

Tableau 1 : Répartition des cas de MHCCR collectées au service d'oncologie de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès de 2015 à 2020.

L'année	Nombre	Pourcentage
2015	5	11,9 %
2016	7	16,6 %
2017	8	19 %
2018	6	14,28 %
2019	6	14,28 %
2020	10	23,8 %

3. Le sexe :

Nos patients se sont répartis en 27 hommes (64.28 %) et 15 femmes (35.71 %) avec un sexe-ratio de 1,8 (Figure 1).

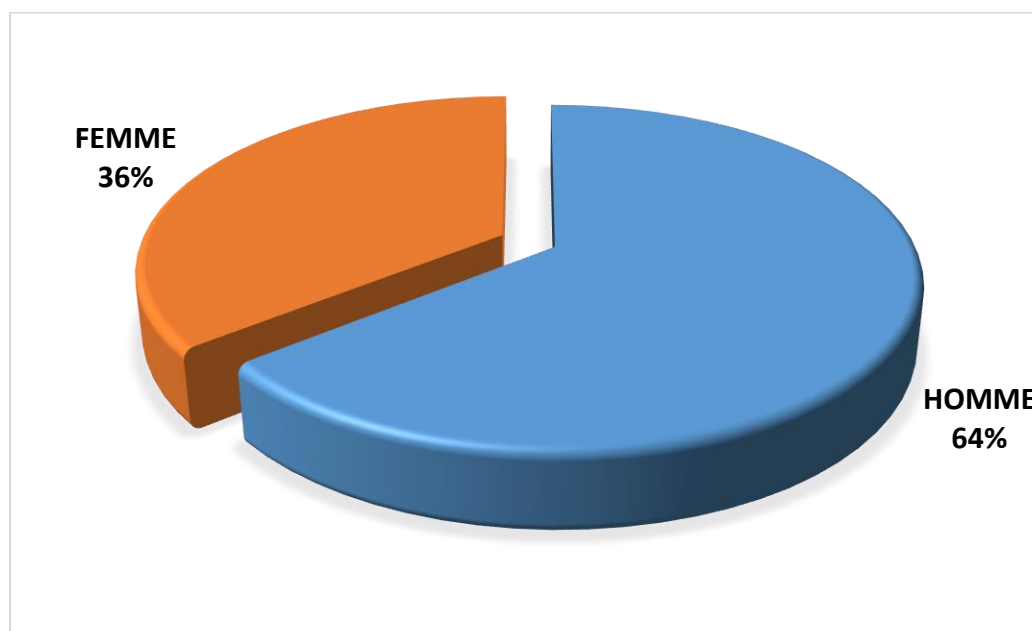


Figure 1 : répartition de nos malades selon le sexe.

4. L'âge :

- L'âge moyen de nos malades est de 61 ans avec des extrêmes d'âge de 33 et 79 ans.
- La tranche d'âge de 61 à 70 ans est la plus touchée (figure 2, Tableau 2).

Tableau 2 : Répartition des cas selon l'âge.

Tranche d'âge	Nombre de cas	Pourcentage
30-50	1	2.38%
51-60	15	35.71%
61-70	23	54.76%
71-80	3	7.14%
Total	42	100%

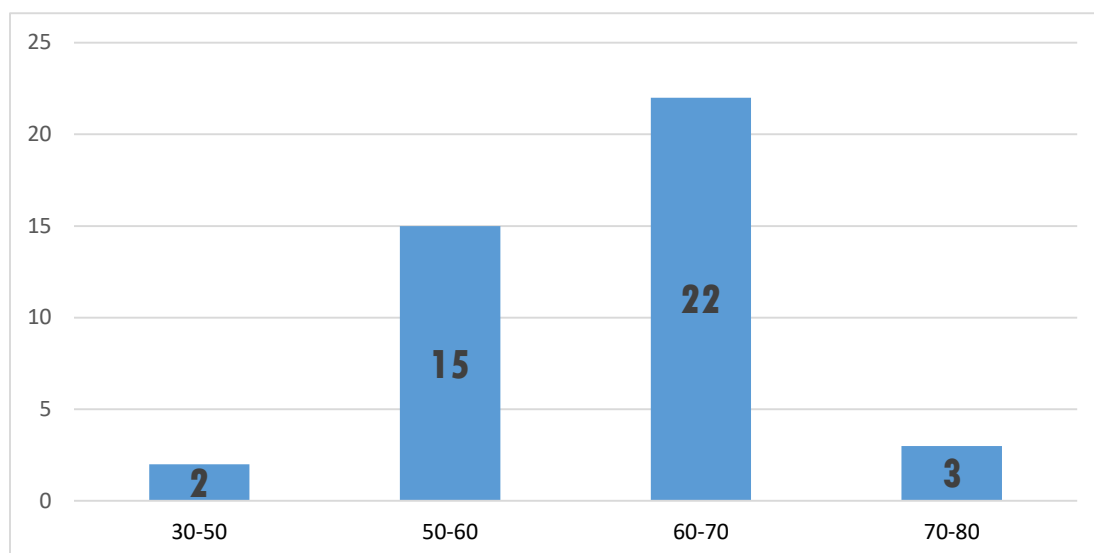


Figure 2 : Répartition des malades selon l'âge.

5. L'origine géographique :

Dans notre étude les résultats de milieu de provenance sont les suivants :

- 35 de nos patients sont d'origine urbaine soit 83%.
- 7 de nos patients sont d'origine rurale soit 17% (Figure 3).

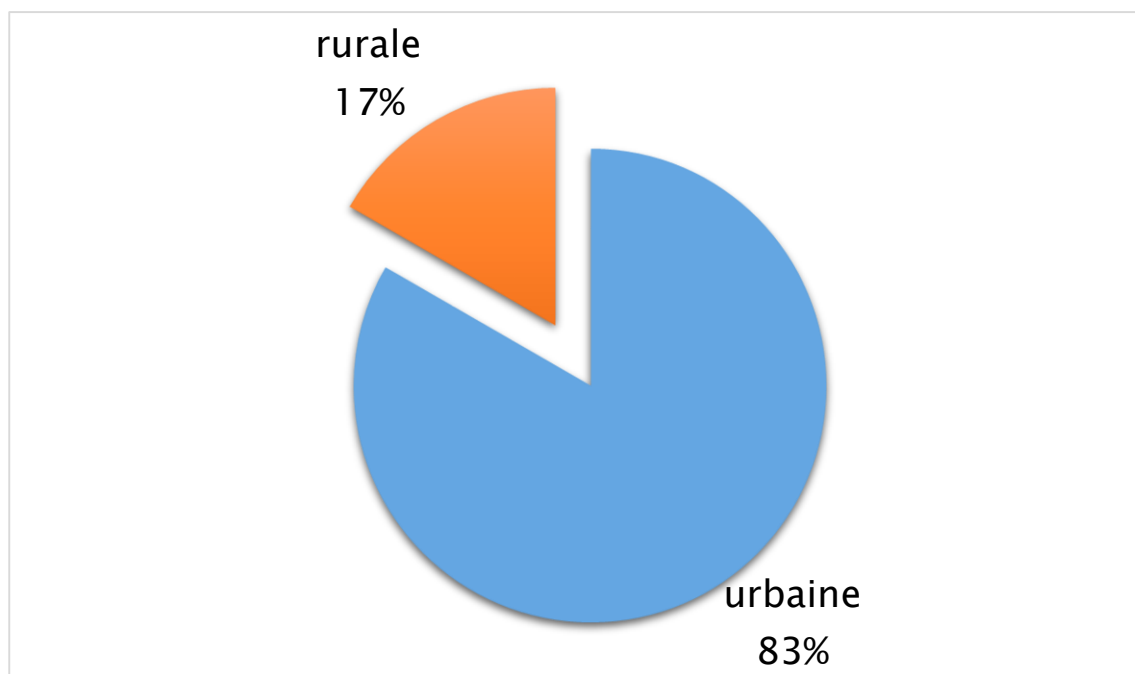


Figure 3 : Répartition selon le milieu de provenance des malades.

II. LES ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES :

L'analyse des antécédents chez les patients de notre série a révélé les résultats suivants :

1. Antécédents Médicaux et Toxiques :

Dans notre étude on constate les statistiques suivantes :

- 20 patients tabagiques soit 47,6%,
- 16 patients diabétiques Soit 38,1%,
- 10 patients hypertendus Soit 23,8%,
- 6 patients alcooliques soit 14,28%,
- 5 Patients avec dyslipidémie soit 12%,
- 1 patient suivi pour néphropathie soit 2,3% (figure 4).

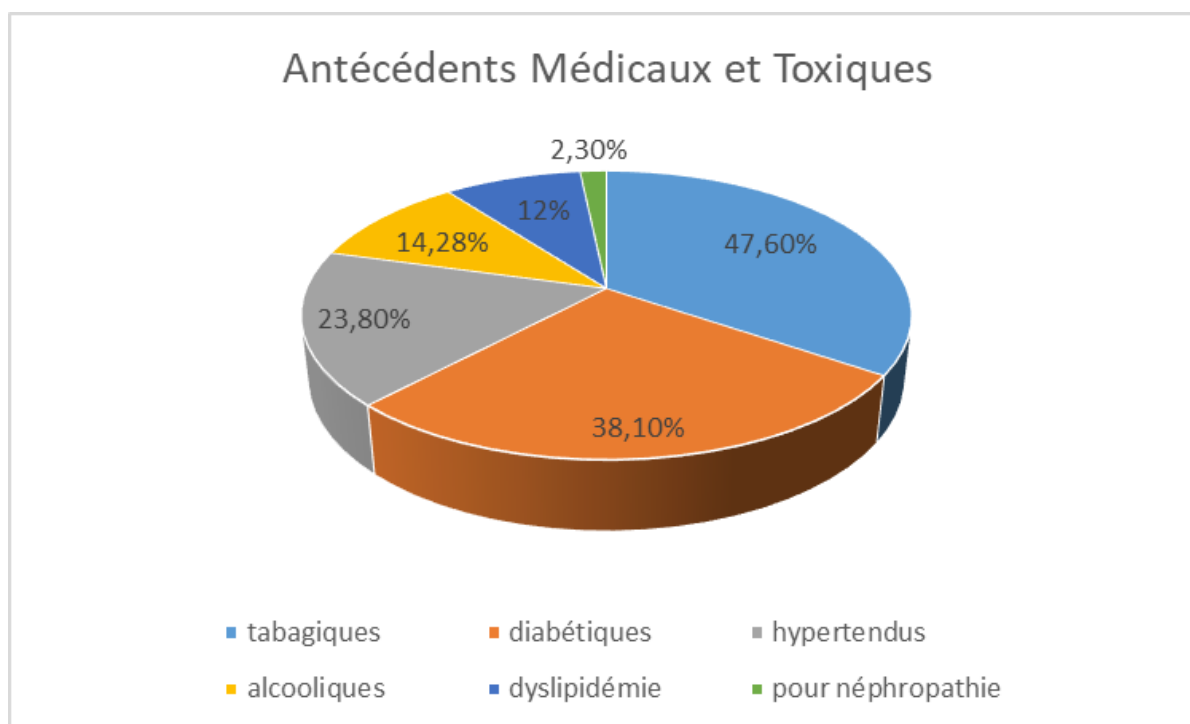


Figure 4 : Les antécédents et tares associés.

2. Antécédents chirurgicaux :

- 12 patients opérés pour cholécystite soit 28,5%,
- 8 patients opérés pour Appendicite 19%,
- 5 patients opérés pour hémorroïdectomie 12%,
- 4 patientes opérées pour ovariectomie 9.5% (Figure 5).

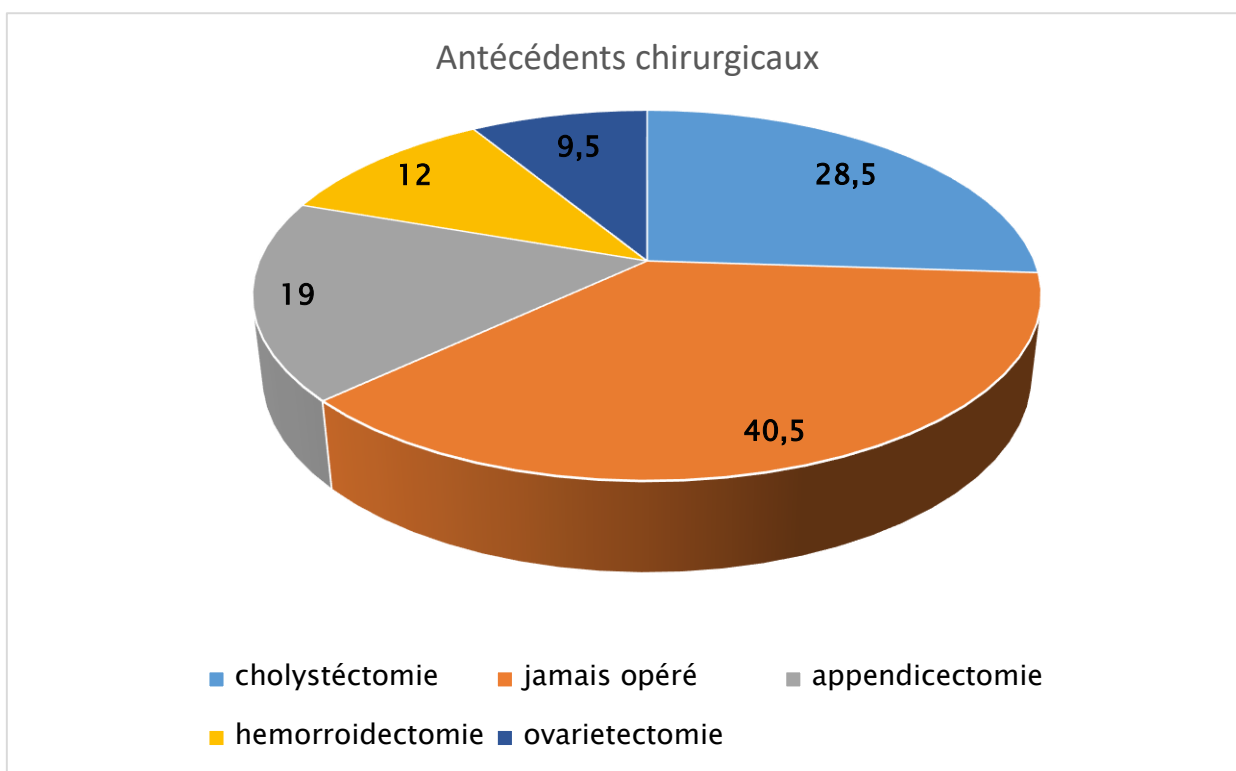


Figure 5 : Antécédents chirurgicaux.

3. Les antécédents familiaux :

- 10 Patients avec CCR soit 23,8%,
- 8 patients avec autres cancers soit 19%,
- 1 patient avec PAF Soit 2,38% (figure 6).

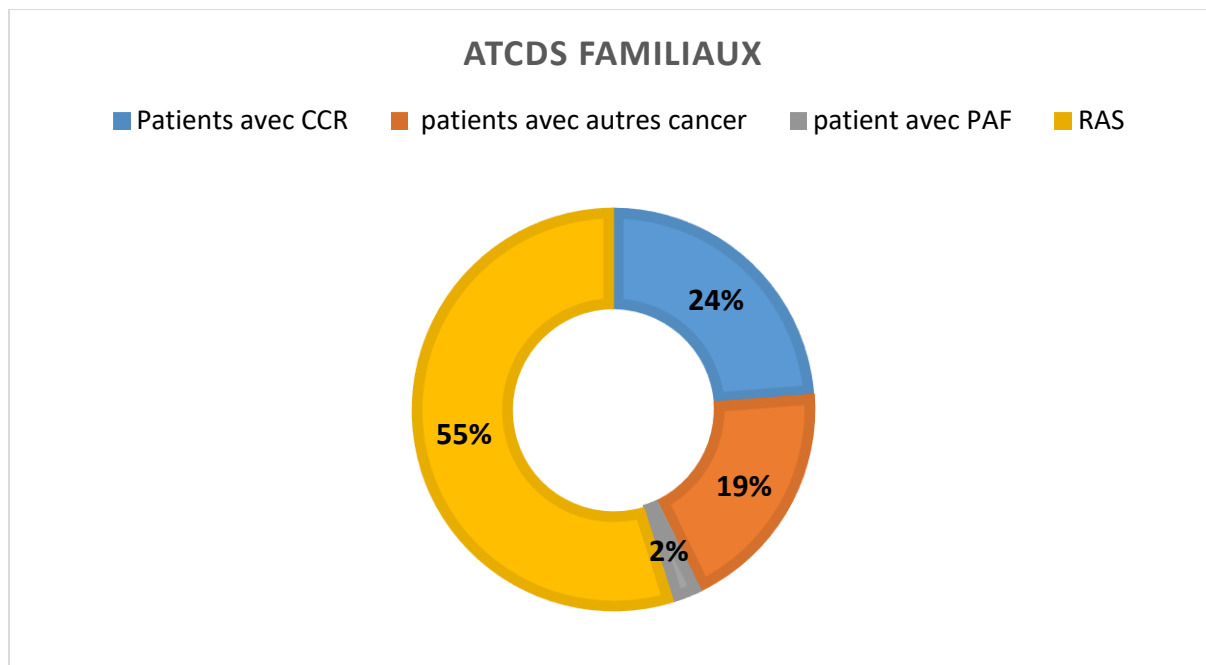


Figure 6 : Les antécédents familiaux.

III. Clinique :

1. L'état général :

A partir des résultats de notre série, les données de l'état général, évalué selon l'échelle de l'OMS, étaient les suivantes :

39 des patients ont gardé un état général assez conservé (OMS à 1) soit 93 % des cas.

(Figure 7).

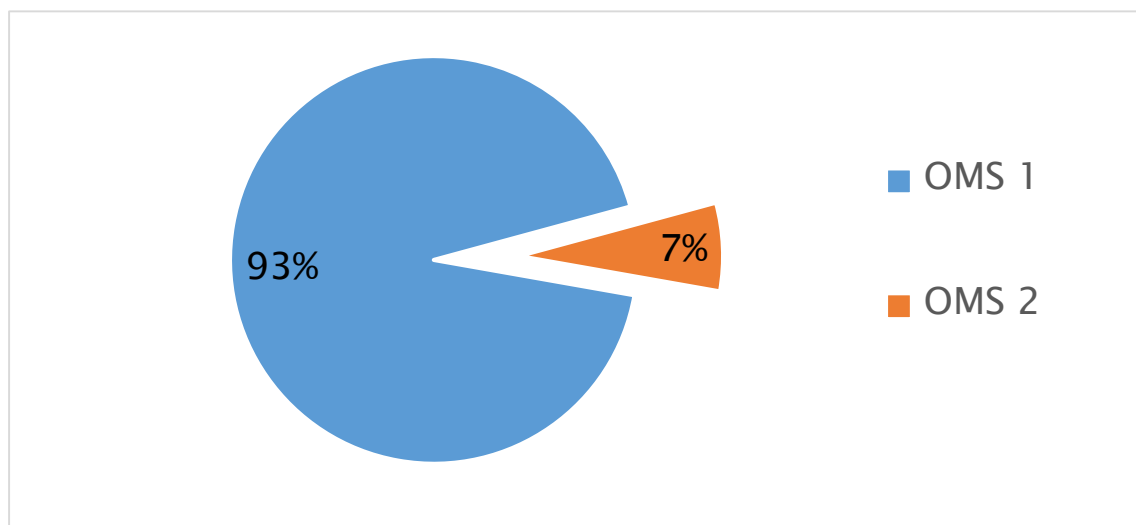


Figure 7 : L'échelle de performance selon OMS.

2. Délai d'apparition :

Dans notre étude on distingue 32 Patients sont synchrones soit 30.76% tandis que 10 des patients sont métachrones découvertes après un délai moyen de 8 mois (extrêmes : 1–23 mois) soit 9.61% (Figure 8).

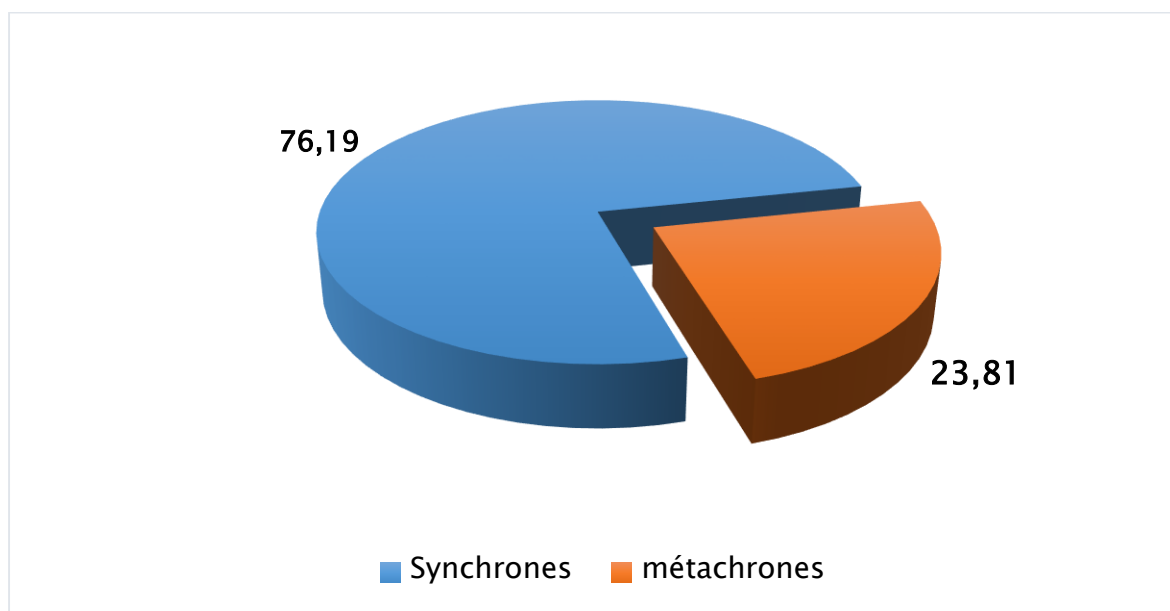


Figure 8 : Répartition selon le délai d'apparition.

3. Circonstances de découverte :

24 patients étaient asymptomatiques au niveau du foie (57,14%), et c'est soit au Cours du bilan d'extension pré-thérapeutique du cancer primitif colorectal Soit lors de l'exploration peropératoire que le diagnostic des MH a été posé, Tandis que 18 patients présentaient une ou plusieurs symptomatologies évocatrices d'une atteinte digestive :

- La rectorragie a été notée chez 10 patients 23.8%,
- Le syndrome rectal a été noté chez 6 patients soit 14.28%,
- Les douleurs abdominales ont été notées chez 14 patients variables en siège et en intensité soit 33.3%,
- Le syndrome subocclusif a été noté chez 9 patients soit 21.4%,

- L'alternance diarrhée /constipation a été notée chez 6 patients 14.28%,
- La constipation a été notée chez 4 patients 9.5%,
- La fièvre chez un seul patient 2.3% (figure 9).

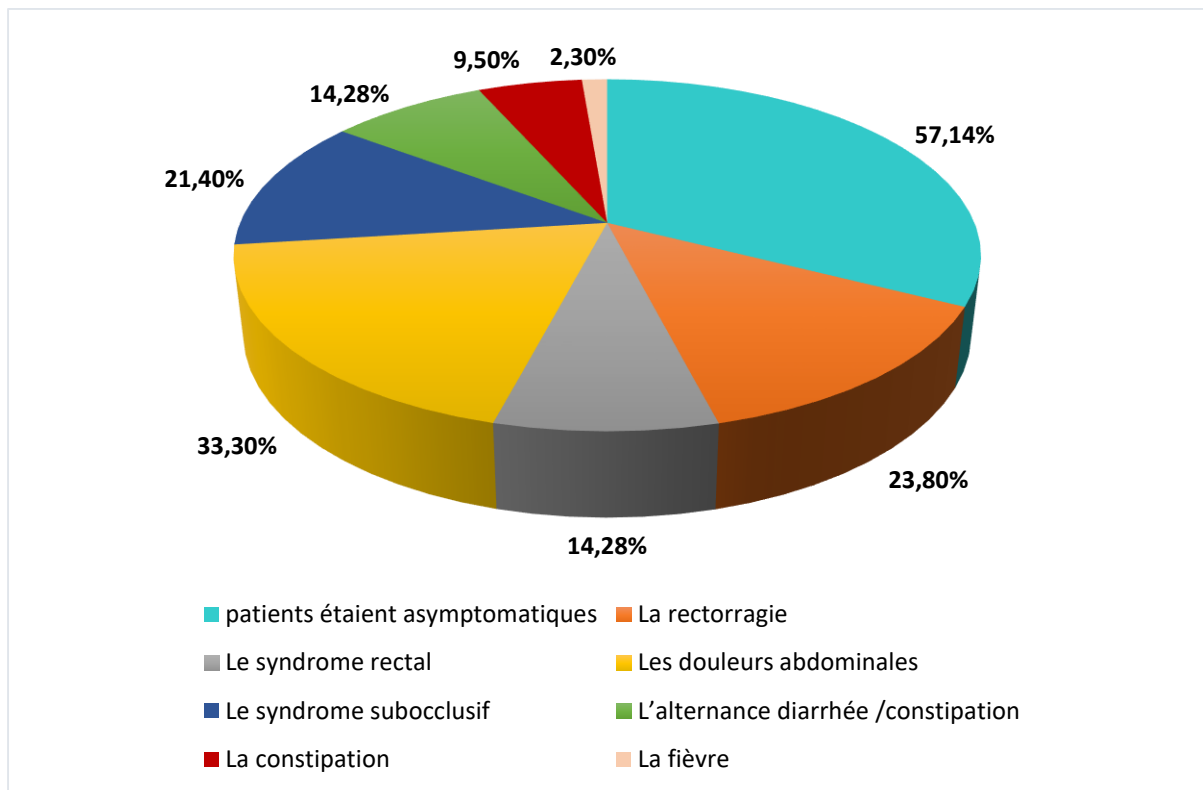


Figure 9 : Répartition selon les circonstances de découverte.

4. Examen clinique :

L'examen clinique a trouvé :

- 30 Patients avec un examen physique normal voire pauvre soit 71.42%,
- 12 Patients avec une Masse hépatique soit 28.57%,
- 9 Patients avec HMG soit 21.4%,
- 4 Patients avec une sensibilité abdominale soit 9.5%,
- 3 Patients avec un ictère cutanéomuqueux soit 7.14%,
- 2 patients avec des ADP Soit 4,76% (Figure 10).

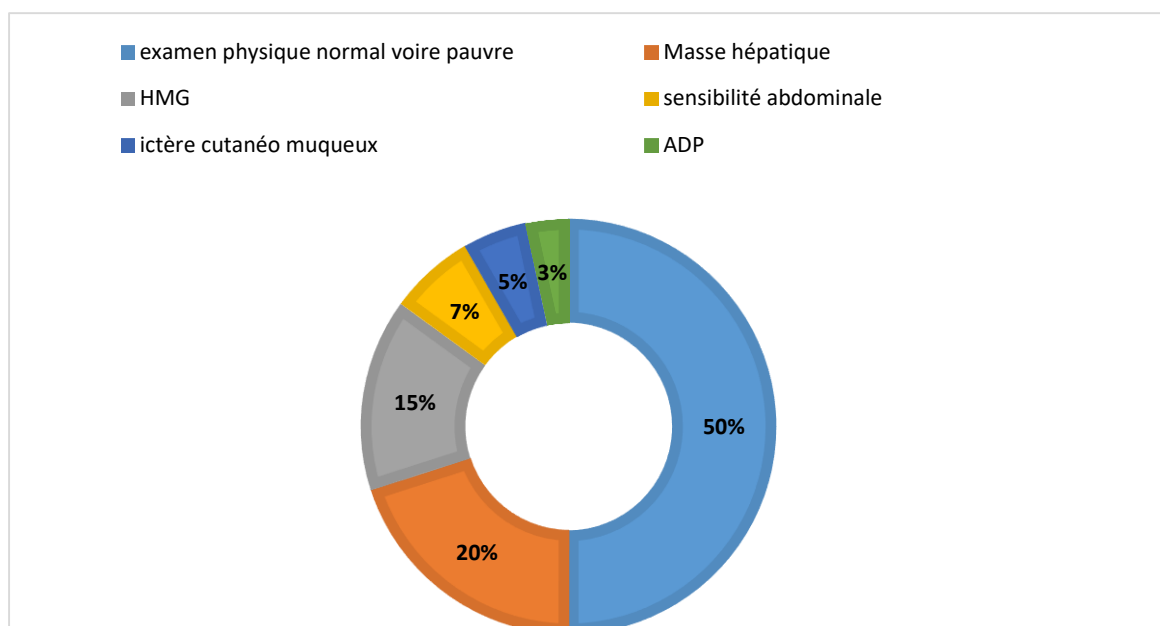


Figure 10 : Répartition selon l'Examen clinique.

IV.PARACLINIQUE :

1. Bilan radiologique :

1.1. Le siège de la tumeur primitive

On détermine le site de la tumeur primitive par endoscopie.

1.1.1. La coloscopie :

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

1.1.2. La recto sigmoïdoscopie :

La recto sigmoïdoscopie est réalisée chez 14 patients, La répartition des malades en fonction du siège de la tumeur varie comme suit :(tableau 3)

On note que le siège de la tumeur primitif le plus fréquent est au niveau du colon soit 67%.

Tableau 3 : Siège de la tumeur.

Siège du cancer	Nombre de malades	
	Nombre	Pourcentage
Colon ascendant	8	19%
Colon transverse	2	4.7%
Colon descendant	8	19%
CRS	10	23.8%
Rectum	14	33.3%

1.2. Echographie hépatique

40 Patients ont bénéficié d'une échographie abdominale pour le diagnostic des métastases hépatiques d'origine colorectal.

Le tableau résume les différents aspects échographiques retrouvés chez ces patients (Tableau 4).

Tableau 4 : Aspects échographiques des MH.

Images échographiques	Nombre de cas	Pourcentage
Lésions hypoéchogènes	14	35%
Lésions hyperéchogènes	10	25%
Lésions hyperéchogènes avec halo hypoéchogène	6	15%
Lésions hétérogène	10	25%
Total	40	100%

1.3. TDM :

Tous nos patients ont bénéficié d'une TDM TAP qui a permis de confirmer le diagnostic après l'échographie abdominale.

- Faire le diagnostic des MH chez 2 patients,
- Confirmer le diagnostic après une échographie hépatique chez 40 patients.

1.3.1. Nombre de lésions :

Les résultats de notre série :

- 2 Patients avec 1 lésion,
- 3 Patients avec 2 lésions,
- 14 Patients avec 3 lésions,
- 21 Patients avec plus de 3 lésions.

1.3.2. La taille de la tumeur :

- La taille entre $2\text{cm} < T < 5\text{cm}$ Chez 14 Patients,
- La taille est de $< 2\text{cm}$ chez 12 patients,
- La taille est de $> 5\text{cm}$ chez 16 Patients.

1.3.3. Le siège de la tumeur :

Les résultats du siège de la tumeur sont : (tableau 5)

Tableau 5 : Répartition du siège de la tumeur au niveau des segments hépatiques.

Le siège	Le nombre de cas	Pourcentage
Segment II	2	4.76%
Segment III	4	9.52%
Segment IV	4	9.52%
Segment V	5	12%
Segment VI	7	16.6%
Segment VII	8	19%
Segment VIII	3	7.14%
Diffuse	9	21.4%
Total	42	100%

1.4. IRM :

Une IRM hépatique a été réalisée chez 15 malades soit 36 %.

L'indication de La réalisation d'IRM hépatique a était :

- La présence des métastases hépatiques infra centimétriques, qui étaient Difficiles à caractériser sur la TDM,
- L'évaluation de l'extension des lésions au niveau hépatique,
- Chez 15 patients (100% des cas) l'IRM a permis de confirmer le diagnostic Des MH.

1.5. PET SCANNER

18 patients ont bénéficié d'un PET Scanner dans le cadre de résecabilité des métastases hépatiques.

10 Patients présentent des métastases hépatiques résecables tandis que chez les 8 autres qui présentent des métastases hépatiques à distance non résecables.

2. Bilan biologique :

Le bilan biologique a comporté un hémogramme (taux d'hémoglobine, hématocrite, leucocytes et de plaquettes), une crase sanguine (TP, TCA), et un ionogramme avec bilan hépatique, une augmentation du taux sérique des phosphatases alcalines, de GGT, et une hypertransaminasémie sont les perturbations du bilan hépatique observées, l'albuminémie est revenue normale dans tous les cas.

2.1. NFS :

Une NFS a été réalisée dans tous les cas :

- Elle était normale chez 35 malades avec un pourcentage de 83 %,
- Une anémie a été présente chez 7 patients ce qui représente un pourcentage de 17 % des cas.

2.2. Le TP :

Était supérieur à 70% chez tous nos patients.

2.3. Bilan hépatique :

Une augmentation du taux des PAL, de GGT et une hypertransaminasémie sont Les perturbations les plus observées.

2.4. Marqueurs tumoraux :**2.4.1. ACE :**

Ce paramètre a été étudié chez tous les malades et les résultats sont comme suit : (Tableau 6)

Tableau 6 : Les valeurs des marqueurs tumoraux ACE.

Valeur d'ACE	Nombre de cas	Pourcentage
Normal	15	35.7%
Augmenté	27	64.3%
Total	42	100%

2.4.2. CA19-9 :

Le dosage de ces marqueurs a été réalisé chez tous nos patients et ses valeurs sont représentées par ce tableau 7 :

Dans notre étude on constate que 52.38% ont des valeurs de MT de CA19-9 augmentées.

Tableau 7 : Les valeurs du marqueur tumoral CA19-9.

Valeur de CA19-9	Nombre de cas	Pourcentage
Normal	19	42.23%
Augmenté	22	52.38%
Total	42	100%

V. Les caractéristiques anatomopathologiques :

1. Aspect macroscopique :

Toutes les preuves histologiques ont été obtenues à travers une biopsie par voie endoscopique.

Dans notre série l'aspect macroscopique a été précisé chez les 32 patients :

- L'aspect ulcéro-bourgeonnant était prédominant, retrouvé chez 26 patients soit 81.25%,
- L'aspect bourgeonnant a été retrouvé chez 4 patients soit 12.5% des cas,
- L'aspect polypoïde a été retrouvé uniquement chez 2 patients soit 6.25%(figure11).

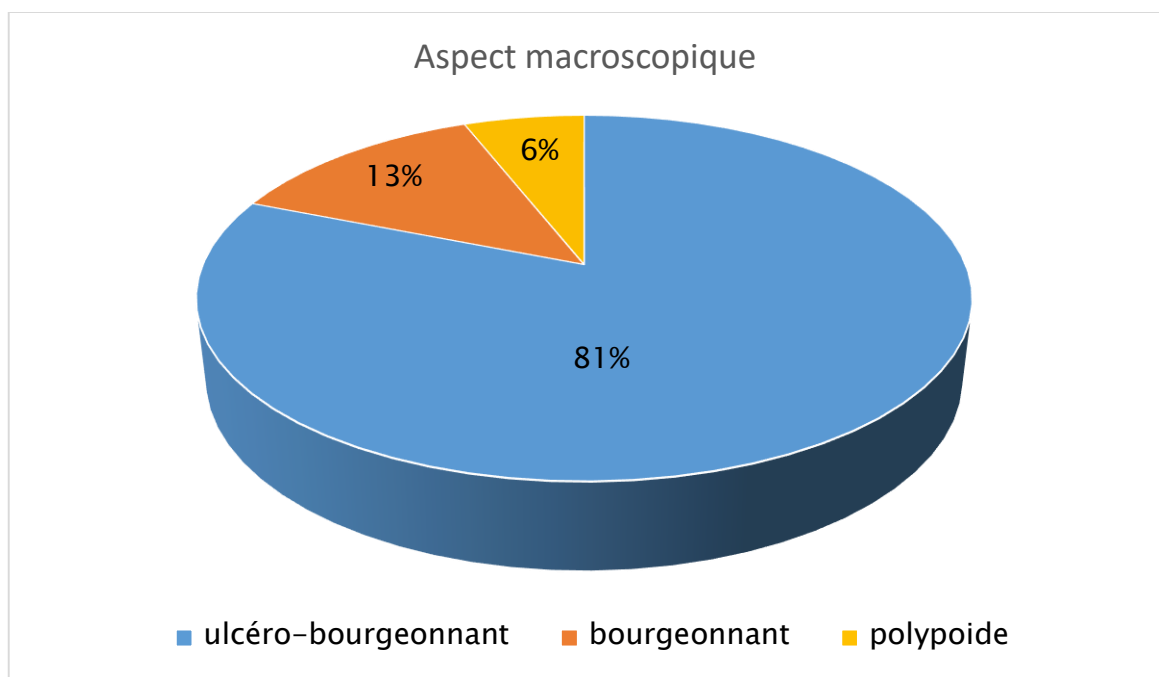


Figure 11 : Aspect macroscopique des tumeurs colorectales à l'endoscopie chez les cas de notre série (N=42).

2. Types histologiques :

Elle a été pratiquée sur des biopsies per endoscopiques ou sur des pièces Opératoires. La confirmation histologique d'adénocarcinome a été obtenue chez Les 42 malades étudiés (Tableau 8, figure 13)

Tableau 8 : Les différents types histologiques des CCR.

Type histologique	Effective	Pourcentage
ADK lieberkunien	Bien différencié	7 16.6%
	Moyennement Différencié	30 71.42%
	Indifférencié	2 4.76%
	ADK MUCINEUX	3 7.14%
Total	42	100%

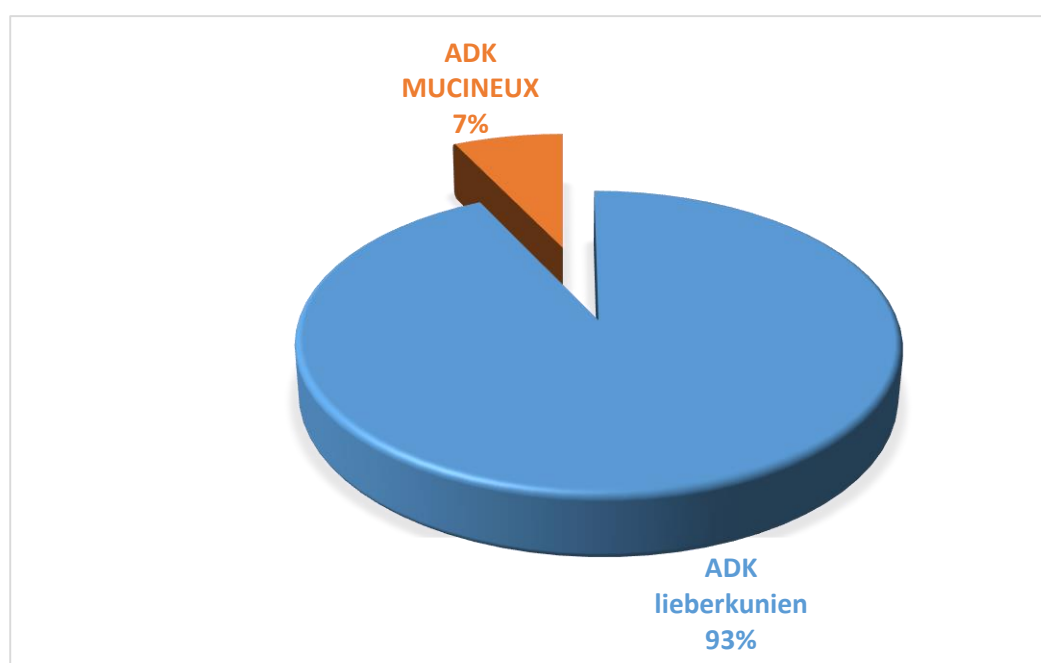


Figure12 : les types histologiques des CCR.

3. Le Statut génétique :

Une mutation du gène KRAS a été retrouvée chez 3 patients avec 1 patient qui présente le gène KRAS sauvage.

VI. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :

1. Opérabilité :

Nos 42 malades n'avaient pas de contre-indications anesthésique ou Opératoire.

2. Résécabilité :

10 malades de notre étude ont eu une résection des MH Ce qui représente un taux de résécabilité 23.8 %.

3. Non résécable :

Chez 32 des patients de notre série présentent des MH non résécables pour les raisons suivantes :

- La multiplicité des lésions hépatiques chez 21 patients,
- La présence à la fois des métastases hépatiques et pulmonaires chez 9 patients,
- La présence d'une carcinose péritonéale chez 2 patients.

VII Les données thérapeutiques :

1. Chirurgie

1.1 Chirurgie de la tumeur primitive :

- En fonction du siège de la tumeur primitive et de son extirpabilité, le Traitement chirurgical était radical ou palliatif.
- Parmi les 42 patients, une intervention chirurgicale a été réalisée chez 36 patients ce qui représente un taux d'opérabilité de 86%.
- Parmi les 36 patients opérés, 30 ont été réséqués ce qui représente un taux de résécabilité de 83.33%.

Tableau 9 : Répartition des malades selon le taux de d'opérabilité.

Taux d'opérabilité	Nombre	Pourcentage
Malades opérables	36	86%
Malades inopérables	6	14%
Total	42	100%

Tableau10 : Répartition des malades selon le taux de résécabilité.

Taux de résécabilité	Nombre	Pourcentage
Tumeurs reséquées	30	65.5%
Tumeurs non reséquées	6	34.48%
Total	36	100%

Plusieurs types de résection ont été réalisés en fonction de la Localisation de la tumeur, sa taille et son évolutivité.

Tableau11 : les types de résection réalisés.

Technique	Nombre de cas	Pourcentage
AAP	3	10%
Colectomie totale	3	10%
Colectomie transverse	1	3.3%
Résection antérieure	5	16.6%
Sigmoïdectomie	8	26.5%
Hémi colectomie gauche	2	6.6%
Hémi colectomie droite	8	26.5%
Total	30	100%

1.2. Chirurgie des métastases hépatiques :

La voie d'abord utilisée pour la RH a été une laparotomie médiane dans 70% des cas (n=7) ; sous-costale dans 30% des cas (n=3), L'abord coelioscopique n'a été jamais pratiqué.

La résection hépatique a consisté en :

- 3 hépatectomies droites,
- 1 hépatectomie gauche,
- 4 segmentectomies,
- 2 métastastectomies.

2. La chimiothérapie :

2.1 Protocoles de chimiothérapie :

Tous nos patients ont reçu une chimiothérapie plus ou moins associée à une thérapie ciblée (anti VEGF ou anti EGFR).

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

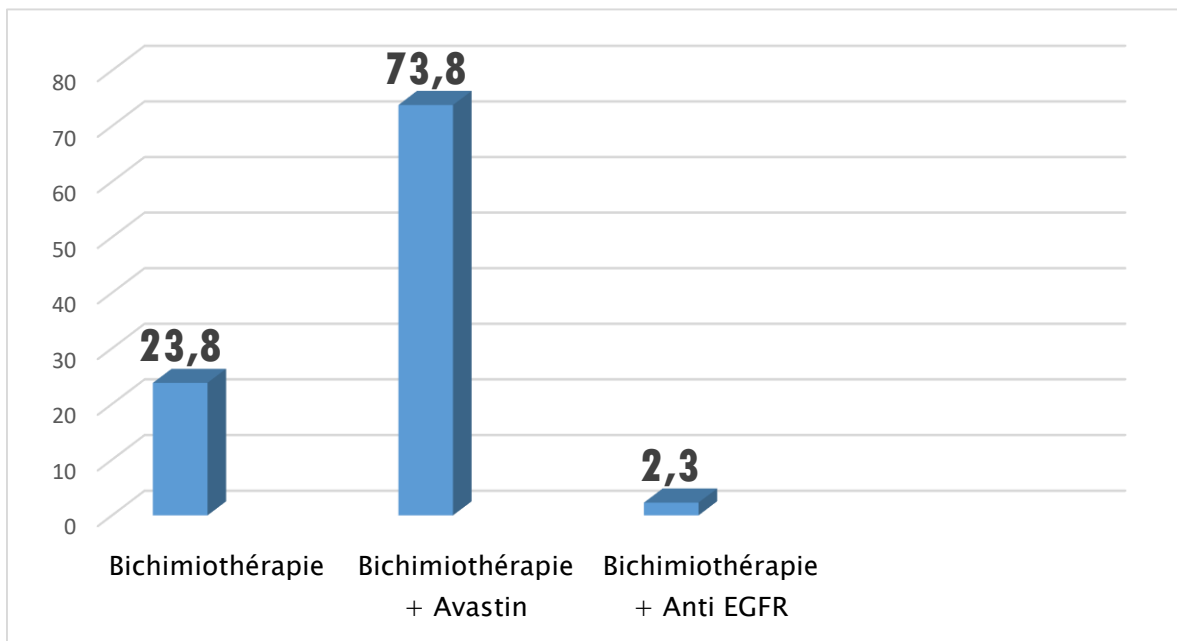


Figure 13: Protocoles de chimiothérapie chez nos patients.

Tableau 12: Les protocoles de la chimiothérapie .

Le protocole	Nombre de patients	
Bi chimiothérapie (5FU + oxaliplatine ou irinotecan) uniquement.	XELOX	6
	FOLFOX	4
Bi chimiothérapie (5FU + oxaliplatine ou irinotecan) +Antiangiogénique (Avastin).	XELOX ET Bévacicumab	11
	FOLFOX ET Bévacicumab	5
	FOLFIRI ET Bévacicumab	3
	XELIRI ET Bévacicumab	7
	XELODA ET Bévacicumab	5
Bi chimiothérapie (5FU + oxaliplatine ou irinotecan) +Anti EGFR (Cétuximab ou Panitumumab).	FOLFOX ET Cétuximab	1

VIII. Toxicité de la chimiothérapie :

- Neutropénie fébrile chez 1 seul patient,
- Anémie et thrombopénie chez 2 patients.
- Diarrhée plus de 4selles/j chez 2 patients.
- Vomissements chimio – induits chez un patient.
- Syndrome main pied précédé de paresthésies au niveau la plante des pieds et la paume des mains chez un patient.
- Rush cutanée chez 2 patients.

IX. Les résultats thérapeutiques :

1. Résultats de l'association Bi chimiothérapie + Avastin chez 31

patients :

✓ La réponse :

Réponse partielle avec une conversion vers la résécabilité a été notée chez 19 patients (19/31 ; 61% des cas).

✓ La Progression :

La progression radiologique a été notée chez 12 patients (12/31 ; 39% des cas). Il s'agissait d'une augmentation en taille de nodules hépatiques et l'apparition de nouvelles lésions hépatiques.

✓ La stabilité :

La stabilité radiologique a été maintenue chez 6 patients (6/31 ; 19% des cas).

2. Résultats de l'association Bi chimiothérapie + Anti EGFR chez 1

patient

✓ La stabilité :

La stabilité radiologique a été notée chez ce patient.

3. Bi chimiothérapie (5FU + oxaliplatine ou irinotecan) uniquement chez 10 patients.

✓ La réponse partielle :

La réponse partielle avec une conversion vers la résécabilité chez 5 patients (5/10 ; 50% des cas).

✓ La progression :

La progression radiologique a été notée chez 4 patients (4/10 ; 40% des cas).

✓ La stabilité :

La stabilité radiologique a été notée chez un patient (1/10 ; 10% des cas).

X. ÉVOLUTION :

1. Evolution à court terme :

La mortalité per et post-opératoire était nulle.

En post-opératoire immédiat 3 patients ont présenté des complications type :

- Une suppuration de l'orifice du drain chez 1 malade ayant nécessité Une Antibiothérapie avec des soins locaux.
- Une fistule biliaire chez deux malades.

2. Évolution à moyen et long terme :

Une récurrence des MH a survenue dans 30% des cas après la résection hépatique (n=3/10). Après une durée moyenne de 6 mois (3-18 mois).

XI. SURVIE :

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

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

DISCUSSION

I. Rappels anatomiques :

1. Côlon :

Le côlon (ou gros intestin) est la partie du tube digestif qui fait suite à l'intestin grêle par la valve iléo-cæcale. Compris entre l'iléon et le rectum le côlon est un tube plus large que l'intestin grêle. Il forme un cadre, appelé cadre colique, et comporte quatre sections : côlon droit ou ascendant, côlon transverse, côlon gauche ou descendant et côlon sigmoïde.

La première section, le côlon ascendant, débute en bas à droite de l'abdomen et remonte jusque sous le foie.

Il marque alors un angle droit, formant le côlon transverse, qui traverse l'abdomen de droite à gauche, puis un nouvel angle à gauche et vers le bas, formant le côlon descendant, vertical et accolé en arrière au péritoine.

À l'entrée du bassin, le colon forme une anse mobile, le côlon sigmoïde, qui se termine par le rectum [8,9-10].

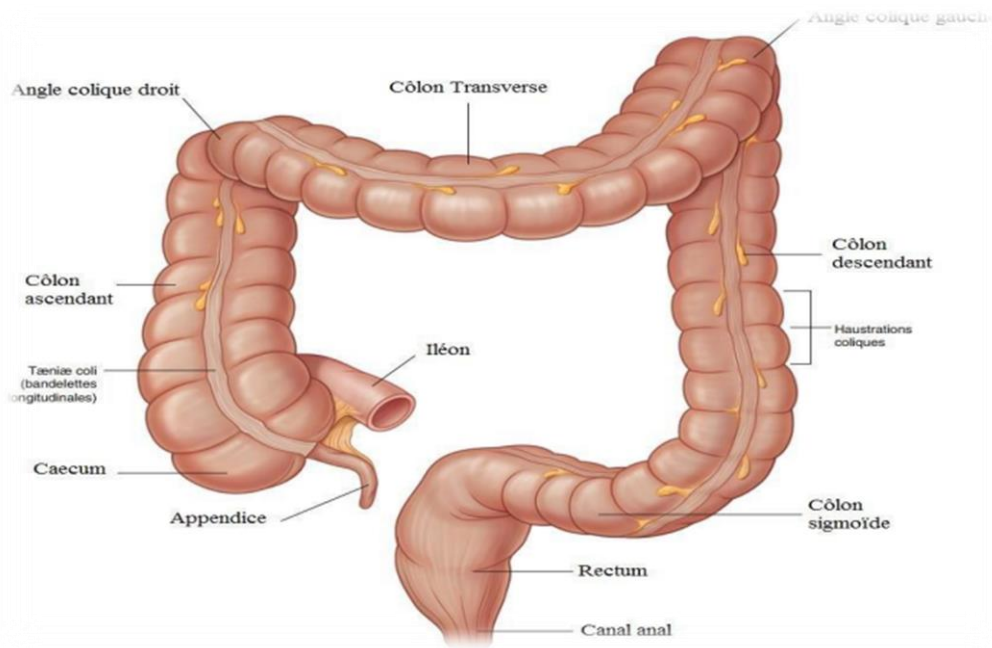


Figure 14 : l'anatomie du colon

1.1. Macroscopie :

Le côlon se caractérise macroscopiquement par son diamètre plus volumineux que le grêle, la présence de bandelettes musculaires longitudinales, entre lesquelles des bosselures sont observées. Ces dernières sont séparées par des sillons, qui impriment des plis sur la muqueuse, appelés crêtes ou valvules coliques. Sur la partie antérieure s'implante des masses graisseuses, les appendices épiploïques [11].

1.2. La vascularisation :

Artérielle : A partir du jéjunum jusqu'au côlon transverse, la vascularisation de l'intestin est assurée par l'artère mésentérique supérieure.

L'artère mésentérique inférieure alimente le reste du côlon jusqu'au rectum. Chaque artère se divise en plusieurs branches au contact du tube digestif, avec un réseau anastomotique formant des arcades mésentériques.

De nombreuses collatérales relient la circulation mésentérique d'abord au tronc artériel cœliaque, puis aux artères pudendales [12].

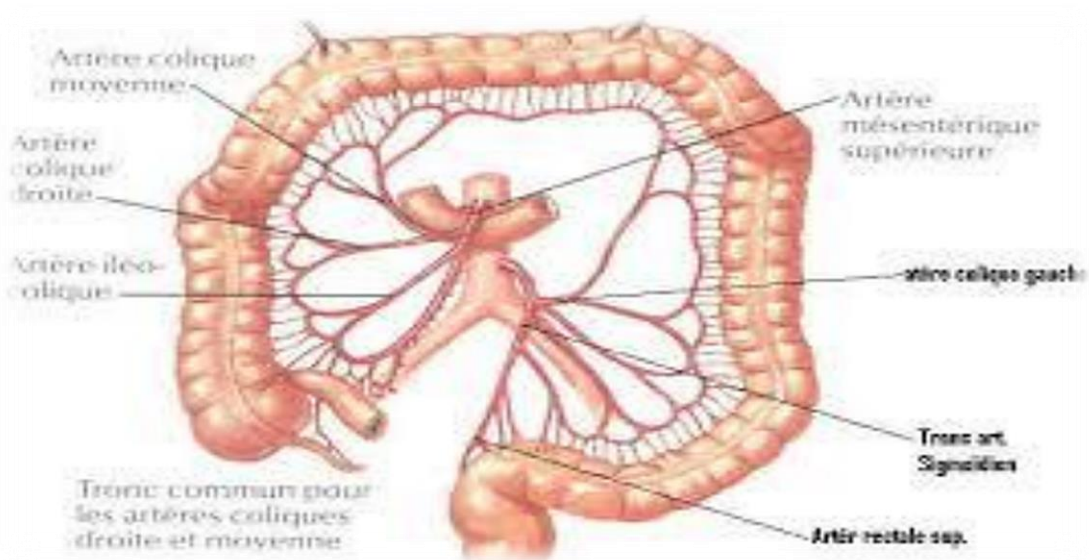


Figure 15 : La vascularisation du colon

Veineuse : Les veines se jettent dans la mésentérique inférieure. Celle-ci s'anastomose avec la veine splénique pour former derrière le pancréas le tronc spléno-mésaraïque. Le confluent de ce tronc avec la mésentérique supérieure donne la veine porte qui draine tout le sang digestif vers le foie.

Nœud lymphatique : Le réseau lymphatique du côlon se draine dans les groupes ganglionnaires suivants:

- Epicoliques au contact de la paroi intestinal,
- Paracoliques se situent le long de l'arcade vasculaire colique,
- Intermédiaires au contact des artères sigmoïdiennes,
- Principaux au niveau de l'origine des artères coliques,
- Centraux à l'origine des artères mésentériques et qui se drainent dans les nœuds latero-aortiques [13].

1.3. Innervation du colon :

Les nerfs viennent du plexus soléaire par le plexus mésentérique supérieur et, inférieur, satellite des artères.

2. Rectum :

Le rectum est la portion terminale du tube digestif, faisant suite au côlon sigmoïde et s'ouvrant à l'extérieure par l'anus. Moins sinueux que les autres parties du côlon, il débute au niveau de la troisième vertèbre sacrée et descend en avant du sacrum et du coccyx.

Le rectum, long de 15 centimètres, comporte deux segments :

- Le segment supérieur, dans le pelvis, constitue l'ampoule rectale ; il présente des replis permanents, les valves de Houston.

- Le segment inférieur, au niveau du périnée, est le canal anal ; il présente des piliers verticaux, les colonnes de Morgagni.

Le rectum est en rapport vers l'avant, chez l'homme avec la vessie, la prostate et l'urètre, chez la femme avec l'utérus et le vagin [10].

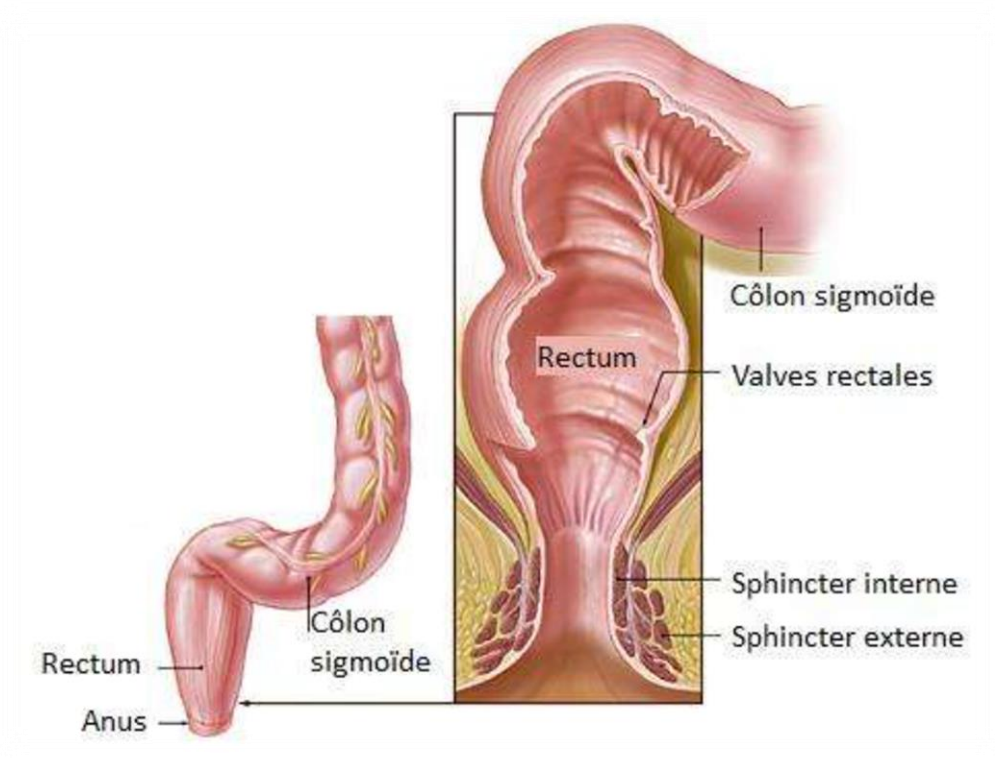


Figure 16 : Coupe transversale du rectum

2.1. Macroscopie :

Macroscopiquement le rectum ressemble plutôt à un S qu'à un segment rectiligne. Il commence par la jonction recto-sigmoïdienne, suit la concavité du sacrum jusqu'à la pointe du coccyx où il se coude pour traverser le périnée [14].

2.2.Vascularisation :

- ❖ Artérielle :

Le haut rectum est vascularisé par la branche hémorroïdaire supérieure de l'artère mésentérique inférieure. Le bas rectum est vascularisé par les branches hémorroïdales de l'artère iliaque interne ou de l'artère pudendale interne.

❖ Veineuse :

Le drainage veineux suit pratiquement la même distribution et il est connecté avec le réseau artériel par un lit capillaire anastomotique entre les veines hémorroïdales supérieure et inférieure ; ce qui réalise une connexion entre le réseau veineux portal et le réseau veineux systémique [12,13].

❖ Lymphatique :

Le drainage lymphatique se fait par trois voies:

- La voie supérieure ravitaille la chaîne ganglionnaire mésentérique inférieure (ganglion de Mondor).
- La voie moyenne est tributaire des nœuds lymphatiques iliaques internes.
- La voie inférieure draine les ganglions inguinaux [14].

2.3. Innervation du Rectum :

Le rectum est innervé par : les plexus hémorroïdaux supérieurs ; les plexus hémorroïdaux qui émanent des plexus hypogastriques et le nerf hémorroïdal ou anal, branche du plexus sacré [15– 16].

3 .Système hépatique :

3.1. Anatomie :

Le foie est un organe abdominal situé sous le diaphragme et masquant l'estomac. C'est un organe de couleur violacée et à la texture modérément élastique qui mesure en moyenne, chez un individu adulte vivant, 30 centimètres en transverse

et 15 centimètres d'avant en arrière, et qui pèse en moyenne 1,5 kilogrammes. Ses contours présentent plusieurs dépressions, notamment du fait de l'empreinte cardiaque, de la fossette cystique créée par la vésicule biliaire et de la cage thoracique [17].

3.2.Le système vasculaire :

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

Il est irrigué par l'artère hépatique et situé entre deux systèmes veineux : le système porte et le système cave.

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

La veine porte du foie est un des vaisseaux les plus importants du corps humain. D'une longueur d'environ 8 centimètres chez l'adulte, elle est située dans le cadran supérieur droit de l'abdomen prenant son origine derrière le pancréas. Chez la plupart des individus, elle se forme par l'union du tronc spléno-mésentérique (confluent de la veine splénique et de la veine mésentérique inférieure) et de la veine mésentérique supérieure.

Elle se divise en deux branches gauche et droite qui pénètrent dans le foie par le hile hépatique. Ces deux branches engendrent beaucoup de ramifications et de plus petites branches, chacune des extrémités se terminant par une veinule portale. Chacune de ces veinules avancement dans le foie le long d'une artériole hépatique. En présence d'un canal biliaire, l'ensemble formé par les trois entités (veinule, artériole

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

L'artère hépatique, quant à elle, prend son origine au niveau du tronc cœliaque depuis l'aorte [17].

3.3. La Segmentation hépatique de Couinaud :

Selon la segmentation hépatique de Couinaud [18], le foie est divisé en secteurs, eux-mêmes divisés en segments.

Les veines sus-hépatiques délimitent le foie en secteurs :

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

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

La veine sus-hépatique droite sépare le secteur antérieur droit du secteur postérieur droit (ou secteur latéral droit) [19].

Les branches de division de la veine porte délimitent les secteurs du foie en huit segments numérotés de I à VIII sur la face inférieure du foie dans le sens inverse des aiguilles d'une montre [20] :

- le segment I correspond au lobe de Spiegel et à la partie du foie en avant de la veine cave ;
- le segment II correspond au secteur postérieur gauche ;

- les segments III et IV correspondent au secteur antérieur gauche ;
- le segment V correspond à la partie inférieure et le segment VIII à la partie supérieure du segment antérieur droit ;
- le segment VI correspond à la partie inférieure et le segment VII à la partie supérieure du segment postérieur droit,
- Ainsi le foie droit contient les segments V, VI, VII et VIII et le foie gauche comprend les segments II, III et IV,
- La division anatomique du foie divise le foie en deux lobes séparés par le ligament falciforme (ou ligament suspenseur) [19] :
- Le lobe droit (deux tiers du volume) comprend le foie droit plus le segment IV
- Le lobe gauche (un tiers du volume) comprend le foie gauche moins le segment IV : il contient donc les segments II et III.

La chirurgie hépatique moderne est basée sur le concept de la division anatomique vasculaire du foie de Couinaud, Tung et Bismuth. Les branches de la veine porte et de l'artère hépatique avec leur canal biliaire correspondant se divisent, au fur et à mesure de leur cheminement ensemble dans le parenchyme hépatique jusqu'au lobule. L'ensemble est entouré à l'intérieur du parenchyme hépatique par une émanation fibreuse de la capsule de Glisson d'où le nom de «pédicule glissonien».

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

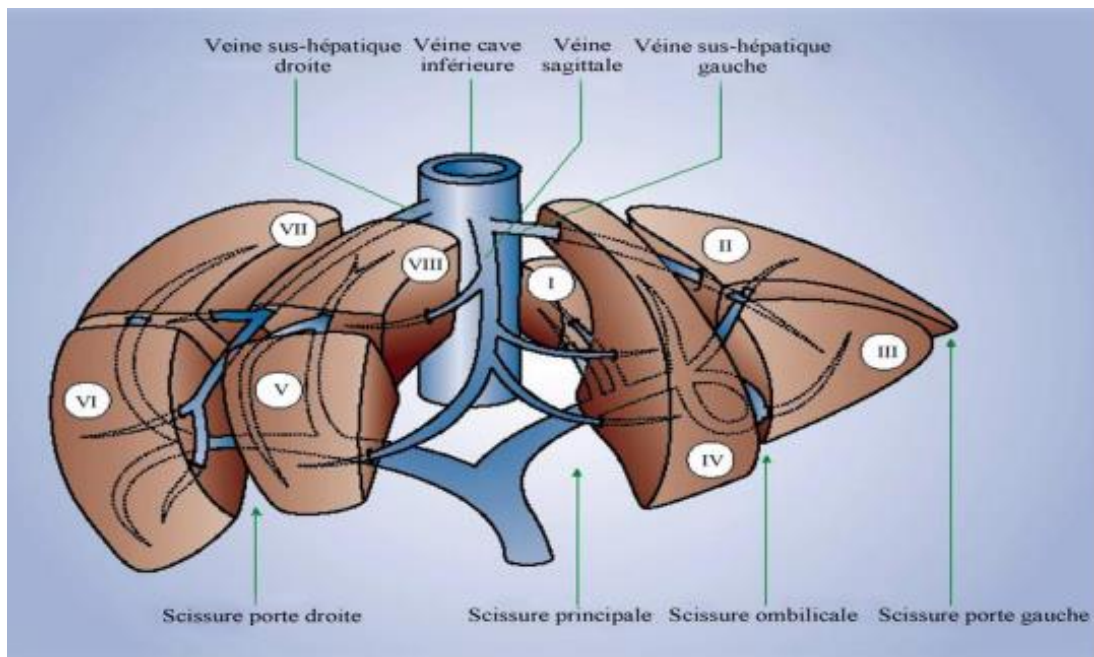


Figure 17 : La segmentation du foie selon Couinaud

II. EPIDEMIOLOGIE

1 .Fréquence :

50% des malades atteints du cancer colorectal sont susceptibles de développer des métastases hépatiques au cours de l'évolution de leur maladie [21] ,On note que dans 10 à 25% des cas on retrouve des métastases hépatiques au moment du Diagnostic des cancers colorectaux, Dans 20 à 50% des cas, l'évolution est Marquée par l'apparition de métastases hépatiques métachrones, Dans l'ensemble 90% des MHCCR seront diagnostiquées durant les trois premières années de l'évolution de la tumeur primitive [22].

Dans notre série, la fréquence des MH dans les CCR était de 40,3%. Cette fréquence est supérieure à celle rapportée dans la littérature.

2. L'âge :

Nous avons constaté une atteinte plus importante des patients dont l'âge varie entre (50 et 70 ans).

L'âge moyen de nos patients était de 61 ans avec des extrêmes de 50 ans et 79 ans, nos statistiques concordent avec les résultats de Fong et al (61 ans) [23], Wong et al (64ans) [24] en Shaheen et al (60 ans) [25] en Ueno et al (60.2ans) [26] et en Bramhall et al (62ans) [27] cependant les résultats sont différents des statistiques retrouvés en Algérie (55ans) [28].

Même si l'âge des patients est considéré comme un facteur pronostique pour certains auteurs, aucune relation n'a été relevée entre la survenue de MH et l'âge des patients dans la littérature [29].

Tableau 13: Age moyen des patients atteints de CCR selon différentes études

Etude	Age moyen	Nombre de patients
Fong et al [23]	61ans	1001
Shaheen et al [25]	60ans	662
Ueno et al [26]	60.2 ans	85
Bramhall et al [27]	62ans	212
Wong et al [24]	64ans	170
Algérie (2014–2018) [28]	55ans	90
Notre étude	61ans	42

3. Le sexe :

Dans notre étude, on observe que les hommes qui ont des MH d'origine colorectal sont plus touchés que les femmes (avec un sex-ratio de 1.8) Cette prédominance masculine a été notée auparavant dans une étude au CHU Hassan II de Fès [29], Et observée dans plusieurs séries est rattachée à la tumeur Primitive colorectale.

Par ailleurs Il n'y a pas de relation entre l'apparition des MHCCR et le sexe des patients [29].

Tableau 14. Comparatif de la prédominance du sexe entre les études.

Etude	Homme	Femme	Nombre de patients
Fong et al [23]	58	42	1001
Wong et al [24]	62	38	170
Shaheen et al [25]	61	39	662
Ueno et al [26]	68.23	31.77	85
Notre étude	64.28	35.71	42

4. L'origine géographique :

Dans notre étude, 83% résident dans un milieu urbain ce résultat est comparable à celui notifié au centre Mohammed VI Casablanca soit 80% [31].

III. FACTEURS DE RISQUE :

1. Antécédents personnels

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

Il a été considéré que 12% des CCR sont imputables au tabagisme. Sa consommation engendre un développement précoce de CCR, cause des modifications de l'ADN au niveau de la muqueuse digestive et favorise l'augmentation de la taille de l'adénome surtout quand le tabagisme est chronique [32,33].

Dans notre série on constate que le tabagisme a été noté chez 20 patients soit 47.6%, Nos résultats sont en faveur d'une association entre tabagisme et cancer colorectal et concordent avec les trois méta-analyses ayant constaté que les fumeurs actuels présentent un risque accru de cancer colorectal que les non-fumeurs [34].

D'un autre côté on trouve que le diabète type 2 est retrouvé chez 10 patients soit 23.8% , et ces résultats sont concordance avec beaucoup d'études qui démontrent l'association entre le diabète et l'apparition du CCR.

D'ailleurs , neuf études de cohorte et 6 études cas-témoin ont conclu ce risque par l'hyperinsulinémie et aussi par le temps de transit intestinal qui devient plus long et de ce fait plus de temps d'être en contact avec les agents probablement cancérigènes au niveau de la muqueuse intestinale. Et à partir des études épidémiologiques indiquant un risque accru du CCR et un risque plus élevé si en cas de prescription des sulfamides hypoglycémiantes ou de l'insuline [35,36].

En outre, 6 patients sont des consommateurs de l'alcool soit 14.28 %, plusieurs études ont montré un lien entre la consommation d'alcool et un risque accru de CCR.

La consommation excessive d'alcool est un facteur de risque établi et potentiellement modifiable pour plusieurs autres tumeurs malignes, en plus du CCR, il a un effet néfaste sur le traitement médicamenteux également en contribuant à des hospitalisations plus longues, à une récupération prolongée, à des coûts de soins de santé plus élevés et à une mortalité globale liée au cancer plus importante [37].

2. Antécédents familiaux :

L'existence d'un cancer colorectal dans la famille est un facteur de risque, et ce d'autant plus que l'âge de survenue était inférieur à 60 ans.

L'ANAES recommande une surveillance par coloscopie à 45 ans lorsqu'un apparenté au 1^o degré a présenté un CCR avant 60 ans (ou 5 ans avant l'âge du CCR chez l'apparenté). Il en est de même chez un patient présentant 2 apparentés au 1^o degré, et ce quel que soit l'âge de survenue (avant ou après 60 ans).

10 patients de notre série ont des antécédents de CCR dans la famille soit 24%, ceci dit que c'est un facteur de risque majeur d'apparition du CCR ces résultats concorde avec les résultats retrouvés dans la littérature et aussi avec une étude fait au centre Mohammed VI de Casablanca où il y avait 7% des patients avaient au moins un antécédent familial de cancer colorectal [31,38].

3. Antécédents de Maladies inflammatoires :

3.1. La maladie de Crohn :

Bien qu'il y ait beaucoup moins de données, il semble que la pancolite due à la maladie de Crohn soit associée à un risque relatif similaire de malignité du côlon par rapport à la colite ulcéreuse étendue, bien que les données soient moins cohérentes. Les recommandations des groupes d'experts varient pour la maladie de Crohn où la participation colique est moins importante, mais la plupart des sociétés savantes

recommandent la surveillance lorsqu'un tiers ou plus de la muqueuse colique est impliqué [39].

3.2. La colite ulcéreuse :

Il existe une association bien documentée entre la colite ulcéreuse chronique et le CCR, l'étendue, la durée et l'activité de la maladie étant les principaux déterminants.

La colite généralisée confère un risque 5 à 15 fois plus élevé par rapport à l'incidence attendue dans la population générale, tandis qu'une maladie limitée au côté gauche du côlon est associée à un risque relatif environ trois fois plus élevé ; en comparaison, le risque ne semble pas être significativement accru avec la rectite ou la recto sigmoïdite seule.

Il existe des preuves que certains traitements de la colite inflammatoire peuvent réduire le risque de CCR et que la maladie en rémission comporte moins de risques qu'une maladie chronique, ce qui justifie une réduction de la fréquence de la surveillance [40,41].

4. Autres facteurs de risques :

L'obésité, la sédentarité et une alimentation pauvre en fibres sont responsables d'une augmentation de l'incidence des cancers colorectaux [42].

IV. LA CLINIQUE :

1. Circonstances de découverte :

Trois situations sont possibles :

- Patients asymptomatiques (découvertes fortuites) lors d'un dépistage,
- Patients symptomatique,
- Situation d'urgence (obstruction intestinale aigüe, péritonite ou hémorragie gastro-intestinale aigue).

A un stade précoce, les patients sont pauci symptomatiques voire asymptomatiques, et c'est le dépistage qui permettra de les diagnostiquer.

A des stades plus avancés, 70 à 90% des patients présentent des symptômes. Ils sont généralement dus à la croissance de la tumeur dans la lumière ou l'extension vers les structures adjacentes [43,44].

Les résultats de notre série ou les rectorragies constitue 40% des cas ces résultats concordent avec la série de Diallo owno et la série d'Avicenne.

En outre, on constate que la douleur abdominale représente un motif de consultation assez fréquent et touche la moitié des cas de notre série et ces résultats concordent avec la série de Diallo owno et la série de Younadé.

Par ailleurs, les troubles du transit constitue également un motif de consultation courant les résultats de notre série rejoint également les résultats de la série d'Avicenne, la série de Diallo owno et aussi la série de Younadé avec un pourcentage qui est à peu près la moitié des cas de patients.

Tableau 15. Les motifs de consultation selon différentes études.

Les études	Notre étude		Série Avicenne		Série Diallo Owno		Série Yaoundé	
	42patients		132 cas [46]		51 cas [45]		43 cas [47]	
Rectorragies	17	40.4%	65	49.2%	22	43%	24	55%
DI abdominale	21	50%	29	22%	34	67%	30	69%
Trouble du transit	19	45.2%	68	51.5%	28	55%	21	48%
Syndrome occlusif	7	16.6%	-	-	8	15.6%	3	7%
Amaigrissement	12	28.5%	64	48.4%	-	-	14	32%

2. Examen clinique :

L'examen clinique recherchera une hépatomégalie typiquement marronnée, ferme, sensible, avec un thrill à la palpation et un souffle à l'auscultation et surtout des anomalies en rapport avec le cancer primitif : ascite, nodules ombilicaux ou dans le cul de sac de Douglas traduisant une carcinose péritonéale, ganglion de Troisier [48].

Un toucher rectal : temps capital de l'examen clinique dans le diagnostic du cancer du rectum. Trop souvent négligé, il permet d'explorer parfaitement le bas et le moyen rectum. Une masse palpable est retrouvée dans 40 à 80% des cas de cancer rectal [49].

Il apprécie l'aspect de la tumeur, sa taille, son siège exact par rapport aux parois rectales et par rapport à la marge anale et son caractère infiltrant, mobile ou fixé par rapport aux parois pelviennes, Il est complété chez la femme par un toucher vaginal, appréciant l'envahissement de la cloison recto vaginale. Le toucher rectal peut percevoir le pôle inférieur d'une tumeur sigmoïdienne prolabée dans le Douglas, ou des nodules de carcinose péritonéale.

V. Les données para-cliniques :

Le bilan d'imagerie initial est capital car il guide la stratégie thérapeutique en classant cette maladie métastatique en résécable d'emblée, potentiellement résécable ou non résécable, il doit donc être optimal d'emblée, permettant de connaître le nombre exact de sites métastatiques et de lésions avant le début de la chimiothérapie. Par ailleurs, ce bilan constitue l'élément clé pour le suivi des patients après traitement. [50].

1. Siège de la tumeur primitive :

1.1. L'Endoscopie :

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

1.2. La coloscopie :

C'est un examen d'imagerie médicale invasive, peu pratique et coûteuse, qui permet de visualiser la paroi interne du côlon et aussi d'examiner l'ensemble du côlon.

La coloscopie a un double intérêt à la fois pour la prévention du CCR et la détection précoce et précise des MHCCR [51].

Dans notre série on note que Les MH étaient secondaires à un cancer colique dans 67 % et à Un cancer rectal dans 33 % des cas ces résultats rejoignent ceux de Casablanca [52], de Fès [53] et d'autres études internationales [54] et s'opposent à

d'autres études nationales ceux de RABAT et Marrakech qui notent une prédominance rectale [55,56].

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

Les études	SIEGE COLIQUE	SIEGE RECTAL	Nombre de patients
CASABLANCA	52%	48%	100
FES	68%	32%	300
INTERNATIONAL	72.6%	27.8%	
RABAT	43,5%	56,5%	116
MARRAKECH	47,6%	52.4 %	590
NOTRE ETUDE(Meknès)	67%	33%	42

2. Echographie abdominale :

Une échographie abdominale est réalisée en première intention elle est capable de détecter une masse ou un épaissement de la paroi du côlon compatible avec un cancer colorectal avec un haut degré de précision et très utile pour poser le diagnostic des MH [57].

Elle est excellente pour identifier les caractères sémiologiques des lésions (nombre, Localisation, taille et écho-structure), de définir les rapports de la (ou des) Lésion(s) avec les structures vasculaires ou biliaires, d'analyser la morphologie Et l'écho-structure du foie et de détecter la présence d'un épanchement ou des adénopathies.

Cet examen permet en outre, de préciser les connexions des métastases avec les structures vasculo-biliaires et de donner des renseignements précieux pour choisir le type de résection chirurgicale.

L'échographie à une spécificité comprise entre 85 et 95% [58], alors que sa Sensibilité dépend la taille des MH, il peut être potentialisé par l'injection de microparticules réalisant ainsi une échographie de contraste, qui peut être très appréciable, et qui permet de préciser la nature maligne ou non d'une lésion[59,60].

Dans notre série, nous avons réalisé une échographie hépatique chez 40 patients ; elle a permis de poser le diagnostic des MH chez tous les patients soit dans 95 % des cas.

3 .TDM :

La TDM est actuellement la modalité d'imagerie la plus utilisée pour l'évaluation du foie chez des patients suspects de MHCCR [61].

C'est un examen morphologique très performant en matière de détection et de caractérisation des métastases hépatiques, Il se fait initialement sans puis avec Injection de produit de contraste, Il se réalise avec plusieurs temps vasculaires (natif, artériel, portal, tardif). La qualité des machines modernes apporte une précision millimétrique et permet de réaliser des reconstructions en trois dimensions qui permettent de mieux situer la ou les métastases notamment par leurs rapports avec les axes vasculaires du foie pour définir le geste chirurgical et aussi l'analyse de la lésion hépatique et de son rehaussement et ainsi de visualiser un éventuel envahissement loco régional.

La sensibilité de la TDM pour la détection des MH est comprise entre 75% et 85% sa spécificité reste pourtant bonne, comprise entre 85 et 97% [62].

Dans notre série la TDM TAP a été réalisé chez tous les patients, ce qui a permis de confirmer le diagnostic les métastases hépatiques initialement posé par l'échographie et les caractériser.

4. IRM :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est aujourd'hui une technique majeure d'imagerie dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant des tumeurs colorectales que ce soit pour la stadification initiale, la planification chirurgicale, l'évaluation de la réponse thérapeutique à la radio-chimiothérapie ou la surveillance des tumeurs rectales, ou pour la détection et la caractérisation des lésions secondaires hépatiques ou péritonéales des cancers colorectaux [63].

C'est un examen qui a une Spécificité proche de 95% pour une sensibilité de 85%. Il est non Irradiant et ne nécessite pas d'injection de produits de contraste iodés. Les Inconvénients sont plus liés à l'accessibilité, qui reste limitée vu le coût élevé de L'examen, la durée de l'examen, de la durée de son interprétation et du coût de la Machine.

Elle est indiquée si la TDM est impossible (risques importants à l'utilisation d'un PC iodé : allergie, insuffisance rénale), ou lorsque la TDM est insuffisante pour la caractérisation des lésions hépatiques détectées. Et elle est intéressante en cas de stéatose hépatique [64].

Dans notre étude 10 patients ont bénéficié d'une IRM hépatiques pour avoir une meilleure précision des MH.

5. Analyse biologique :

Un bilan biologique pré-thérapeutique notamment un ionogramme a été effectué afin d'évaluer le retentissement de la maladie sur l'état général des patients.

5.1. Les marqueurs tumoraux :

L'ACE et CA 19-9 sont destinés à la surveillance et au suivi de la réponse au traitement, mais présentent une sensibilité et une spécificité faibles allant de 40 à

70% et de 73% à 90%, respectivement, les rendant inappropriés en tant que marqueurs de dépistage ou de diagnostic [65].

5.1.1. DOSAGE DE CA 19-9:

Il est considéré comme un antigène associé à la tumeur plutôt que spécifique de la tumeur et utilisé comme MT des CCR en pratique clinique, généralement accompagné de ACE [66].

Il y a peu de raisons de mesurer le CA19-9 comme outil de diagnostic des récurrences, en particulier chez les patients présentant un taux normal de CA19-9 préopératoire.

Le dosage du CA 19-9 est souvent redondant et devrait être réservé au suivi des patients présentant des métastases traitées et dont le taux d'ACE est normal [67].

5.1.2. DOSAGE D'ACE :

L'antigène carcinoembryonnaire (ACE) est le paramètre biologique le plus sensible pour la détection précoce des métastases hépatiques, son taux en post opératoire était corrélé à la survie dans plusieurs études [68].

Les valeurs d'ACE sont efficaces pour détecter les récurrences, en particulier chez les patients présentant un niveau élevé d'ACE préopératoire son dosage pourrait remplacer le CA19-9 comme outil de surveillance postopératoire.

C'est le seul marqueur à doser ; il a un intérêt pronostique en préopératoire et surtout, son dosage au cours de la surveillance postopératoire permet de détecter des récurrences parfois accessibles à un traitement curatif [69].

D'autres études montrent que Le dosage de l'ACE n'est pas nécessaire en l'absence de métastases. Bien qu'un taux préopératoire élevé soit d'un pronostic

défavorable, son dosage ne modifie pas l'attitude thérapeutique et n'est donc pas recommandé de façon systématique [70].

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

Les études	Taux d'ACE normal (%)	Taux d'ACE élevé (%)
Ueno et al	25,88%	74 ,12%
Wong et al	38,30%	61,70%
Shaheen et al	42%	58%
Notre étude	35.7%	64.3%

6. ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

6. 1.Aspects macroscopiques :

L'aspect macroscopique le plus fréquent est l'aspect ulcéro-bourgeonnant qui était prédominant et retrouvé chez 26 patients soit 81.25%. Et ces résultats concordent avec la série de Benseddik soit 76,7% [53].

6.2. Aspects microscopiques:

- Les Adénocarcinomes :

Les adénocarcinomes représentent 94% des cancers colorectaux. Le grade histologique de malignité défini par le degré de différenciation est un facteur prédictif aussi bien de l'envahissement locorégional, que de la dissémination métastatique [71].

a)Tumeurs bien différenciées (10 %) :

Elles ont une structure glandulaire, avec une sécrétion conservée ou diminuée, et un stroma fibrovasculaire en quantité équilibrée avec la prolifération épithéliale.

b) Tumeurs moyennement différenciées (50 à 80 %) :

Elles comportent des tubes glandulaires irréguliers, riches en mitose, et des massifs cellulaires pleins.

c) Tumeurs peu ou indifférenciées (3 à 25 %) :

Elles n'ont que de rares structures glandulaires. Au fur et à mesure que le degré de différenciation diminue la fréquence des métastases ganglionnaires augmente et la survie diminue.

d) Adénocarcinome colloïde ou mucineux :

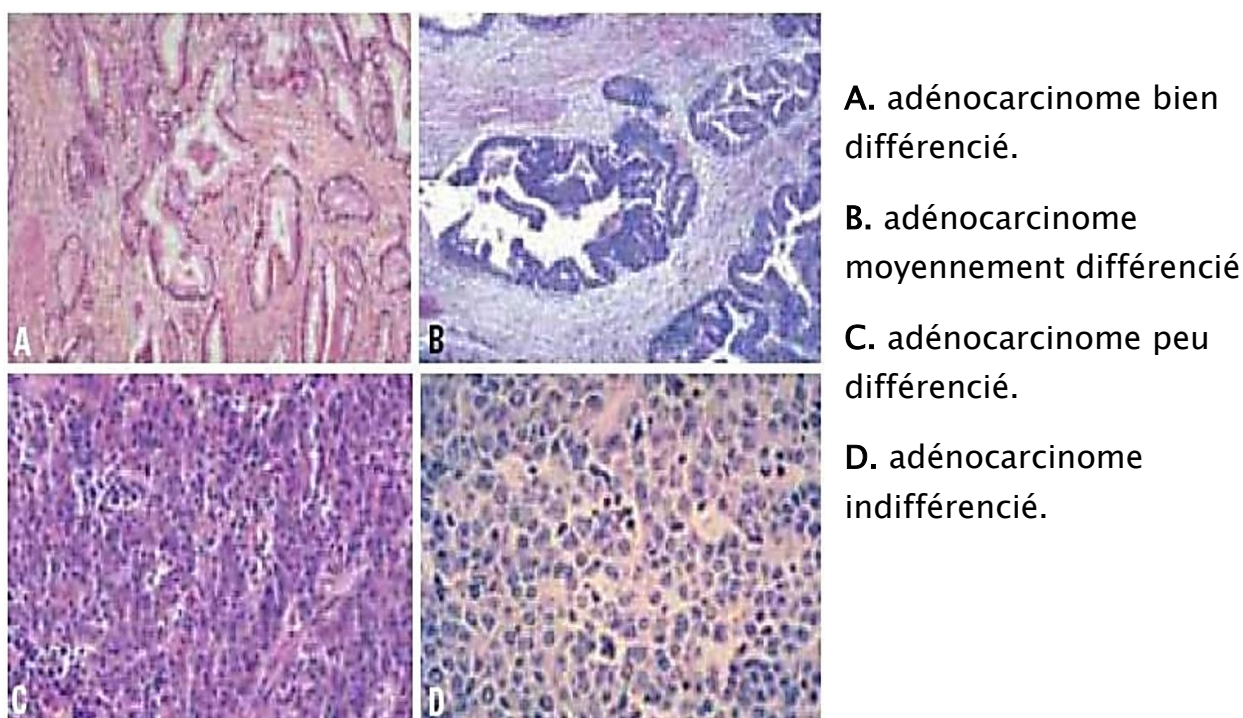
Il représente 17% des tumeurs, et se caractérise par de larges plages de mucus parsemées de cellules tumorales indépendantes.

Le pronostic des adénocarcinomes mucineux est un peu moins bon que celui de la forme habituelle. Il s'avère que les formes mucineuses ont un potentiel de récurrence local plus important que les autres, et un taux de survie à 5 ans qui n'est que de 19% contre 41% pour les autres formes [72].

Dans notre série, l'adénocarcinome lieberkunien représentait 92.85% et Le carcinome colloïde ou mucineux représentait 7.14 %. Ces résultats se rapprochent de ceux publiés dans d'autres séries marocaines.

Tableau 18. Aspects histologiques des cancers colorectaux selon les séries

Le type histologique Les séries	Adénocarcinome Lieberkunien	Carcinome colloïde ou mucineux
BAICH (Marrakech) [56]	86,5%	5,7%
BOUTRAIH (Marrakech) [73]	84,8%	10,1%
BENSEDDIK (Fès) [53]	85,4%	5,2%
CHBANI (Fès) [74]	88%	12%
Notre série	92.85%	7.14%

**Figure 18 :** Les adénocarcinomes colorectaux à leurs différents stades de différenciation [29]

7. La tomographie par émission de positrons :

Appelée PET scan par les anglo-saxons. C'est une technique d'imagerie fonctionnelle récente, dite également métabolique par opposition aux autres techniques d'imagerie médicales conventionnelles, dites anatomiques (radiographie du thorax, scanner, imagerie par résonance magnétique).

C'est une modalité nouvelle de médecine nucléaire apportant par rapport aux autres techniques d'imagerie médicale un gain significatif en sensibilité et en spécificité pour la détection de sites tumoraux. La tomographie par émission de positrons (TEP) avec ou sans tomodensitométrie intégrée (TEP / TDM) ne semble pas ajouter d'informations significatives aux tomodensitogrammes pour le bilan préopératoire de routine du CCR. Le rôle établi de la TEP chez les patients atteints de CCR en complément à d'autres modalités d'imagerie est toujours débattu [75–77].

En cas d'élévation du taux d'ACE chez des patients atteints de CCR après traitement et/ou au cours d'une surveillance, sans détection de lésions suspectes aux techniques d'imagerie conventionnelles, la TEP peut contribuer à localiser une métastase occulte, ce qui permet de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier d'une laparotomie exploratoire [78–81].

La sensibilité de la TEP peut être modifiée par une chimiothérapie, pour la détection des métastases hépatiques colorectales, un effet probablement lié à la diminution de l'activité métabolique cellulaire de la tumeur. Cependant, l'avantage d'une TEP-scan est généralement de détecter des métastases extra-hépatiques chez des patients considérés comme candidats à une résection hépatique.

Dans ce cas, il convient d'obtenir une TEP avant le début de la chimiothérapie.

8. Scintigraphie osseuse :

Cet examen est demandé devant une suspicion de métastases osseuses. Les métastases osseuses concernent environ 4% des patients atteints de cancer du côlon, elles sont évoquées devant des douleurs osseuses, des fractures ou des tassements vertébraux pathologiques.

VI. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :

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

1. Bilan d'opérabilité :

Ce bilan est essentiel, comme avant tout type de chirurgie. La réalisation d'une Chirurgie hépatique nécessite une prise en charge anesthésique de qualité, comprenant une prise en charge préopératoire spécifique.

Une évaluation préopératoire est primordiale, qui comprends : [82, 83, 84, 85, 86, 87,88]. (Tableau 19)

Tableau 19. Les examens et leurs indications pour le bilan d'opérabilité et bilan de résécabilité

Examen	Type	Objectif
Bilan d'opérabilité		
Clinique	Examen complet : <ul style="list-style-type: none"> • Examen abdominal • Toucher rectal • Examen des aires ganglionnaires • Examen cardiologique (ECG) • Evaluation de l'état nutritionnelle 	A la recherche d'une récidence de la tumeur primitive

<p>Biologique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • NFS, TP, TCA • Fonction rénale : urée, créatinémie, • Protidémie • Magnésémie, phosphorémie, kaliémie, calcémie. • Fonction hépatique 	<p>La Fonction hépatique est appréciée par le score de Child-Pugh et les tests biologiques hépatiques</p>
<p>Radiologique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Radiographie pulmonaire • Scanner thoraco abdomino-pelvien et/ou IRM hépatique • IRM cérébral ou scintigraphie osseuse • PET-scan 	<p>Systematique</p> <p>En cas de symptômes</p> <p>A pour but de rechercher des métastases extra-hépatiques et de préciser l'extension métastatique en intra-hépatique.</p>

<p>Fonctionnelle</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation de la fonction respiratoire 	<p>Elle est importante du fait du retentissement de la chirurgie hépatique sur le lobe pulmonaire droit, de la paralysie diaphragmatique et des troubles de la mécanique ventilatoire consécutifs à la laparotomie</p>
<p>Bilan de résecabilité</p>		
<p>Radiologique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • L'échographie abdominale • TDM • IRM 	<p>Est l'examen de première intention, souvent à l'origine de la découverte des métastases.</p> <p>Permettent de préciser l'extension, la Localisation des métastases par rapport aux structures biliaires, et aux Vaisseaux portes et sus-hépatiques qui sont les éléments déterminants de la résecabilité. Une</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • L'IRM avec injection de PC spécifique du foie (Férumoxide) • PET SCAN 	<p>reconstruction 3D avec volumétrie peut être réalisée afin d'évaluer le volume du futur foie restant.</p> <p>C'est l'examen préopératoire le plus sensible pour la détection des MH.</p>
--	--	--

2.1. Critères de résécabilité des MHCCR :

Il est nécessaire de discuter systématiquement les critères Techniques et carcinologiques au cours d'une confrontation médico Chirurgicale pluridisciplinaire au sein d'une Unité de Concertation Pluridisciplinaire Oncologique, comprenant notamment un chirurgien et un radiologue expérimentés en pathologie hépatique.

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

Une ou des MHCCR sont techniquement résécables si :

- L'hépatectomie laisse un parenchyme restant intact avec sa propre vascularisation et son drainage biliaire,

- Le parenchyme restant est suffisant pour assurer une fonction hépatocellulaire satisfaisante,
- La mortalité et morbidité opératoires prévisionnelles sont minimales [89].

2.1.1. Evaluation technique de la résecabilité :

L'évaluation de la résecabilité des MHCCR comporte :

- Une évaluation préopératoire optimale : la détection de toute la masse tumorale intra et extra-hépatique ainsi que les rapports vasculaires de la ou des tumeurs hépatiques sont les éléments déterminants de la résecabilité [90,91].
- Une évaluation peropératoire aussi complète que possible comprenant une échographie hépatique, une tomodensitométrie en spirale de la poitrine, de l'abdomen et du bassin et une scintigraphie osseuse.
- Lors de la laparotomie pour résection, l'abdomen est soigneusement exploré pour tout dépôt de tumeur extra hépatique, avec une biopsie fraîchement congelée de tout ganglion lymphatique suspect. Les tumeurs hépatiques sont cartographiées avec précision, par palpation manuelle et échographie peropératoire. La cartographie permet au chirurgien d'y parvenir en réséquant le plus grand nombre possible de tumeurs hépatiques (la majorité des patients) ou en éliminant le tissu tumoral du lobe hépatique le moins envahi, laissant l'autre réséquer après la régénération.

2.1.2. Evaluation de la faisabilité anatomique de la résection :

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

En cas des tumeurs multiples Bilatérales, Le nombre et la localisation des métastases peuvent être un facteur de non résécabilité. L'hépatectomie totale pour éradiquer l'ensemble des lésions Avec transplantation ne peut être retenue, Les rapports vasculaires des différentes tumeurs sont souvent le facteur Limitant :

L'Atteinte des deux pédicules portaux droit et gauche, Envahissement d'un pédicule portal par une métastase et de la ou des veines Sus-hépatiques controlatérales par une autre lésion, enfin atteinte même partielle Des trois veines sus-hépatiques [92].

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

2.1.3. Evaluation volumétrique et fonctionnelle :

L'évaluation fonctionnelle du parenchyme restant doit être faite en terme Quantitatif (calcul volumétrique validé à partir de la tomодensitométrie) et qualitatif, sachant que les estimations de ce volume tolérable résiduel dans la Littérature vont de 25 à 40%.

On dispose aujourd'hui de moyens fiables et validés pour faire ce calcul, Les volumes sont extrapolés à partir des images de la TDM et Les progrès de l'imagerie ont amélioré la précision de ces calculs (TDM à Acquisition rapide, reconstructions en trois dimensions, logiciels intégrés) [93,94].

En rapportant virtuellement le volume de foie restant après l'hépatectomie prévue, au volume total du foie, tout en intégrant le volume tumoral non fonctionnel, on obtient un pourcentage correspondant au pourcentage de foie restant [95].

Le problème est plus complexe s'il y a de nombreuses tumeurs, la soustraction du volume tumoral est alors compliquée et aléatoire, on utilise alors d'autres formules rapportant le foie restant au volume théorique du foie selon la surface corporelle du patient [96].

2.1.4. Evaluation du risque opératoire :

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

La technique opératoire (étendue de l'exérèse, clampages, contrôles vasculaires) doit viser à prévenir les principaux risques des hépatectomies : insuffisance hépatocellulaire et hémorragie [97].

La résécabilité, en cas de récurrence de tumeurs sur un foie déjà opéré ayant subi une ou plusieurs hépatectomies est un challenge plus complexe, car des structures vasculaires ont le plus souvent déjà été sacrifiées.

Au terme de cette évaluation technique, on peut définir 2 niveaux de difficulté (figure 20) :

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

La chirurgie des MHCCR doit être réalisée par un chirurgien expérimenté disposant d'un échographe peropératoire dans une structure de soins adaptée au Risque du geste [98].

VII. Traitements

1. Le but du traitement :

Actuellement, les progrès de la chirurgie hépatique en termes de morbi-mortalité ainsi que le développement de nouvelles stratégies (la chimiothérapie néoadjuvante associée aux thérapies ciblées, l'embolisation portale, les destructions par radiofréquence ou par cryothérapie, les stratégies d'hépatectomie en deux temps) ont permis d'envisager des exérèses plus larges et plus complexes. La prise en charge des métastases hépatiques nécessite une approche multidisciplinaire (chirurgien, oncologue, radiologue, gastroentérologue), élaborant une stratégie thérapeutique par étapes successives avec des réévaluations régulières [99] et une meilleure stratification des patients en fonction des caractéristiques cliniques, anatomiques, biologiques et tumorales permettra de personnaliser la stratégie thérapeutique.

Globalement le choix de la séquence thérapeutique est guidé par :

- La résécabilité des lésions métastatiques ;
- La présence de symptômes ou de complications liés à la tumeur primitive.

2. Moyens thérapeutique :

2.1. Traitement chirurgical des MHCCR:

2.1.1 La résection chirurgicale :

La résection chirurgicale est le seul traitement potentiellement curatif, la survie à 5 ans étant alors comprise entre 25 et 50 %. En l'absence de traitement chirurgical, la médiane de survie est inférieure à 2 ans.

Pour cette raison elle doit être systématiquement discutée et rediscutée aux Différentes étapes de la prise en charge du patient en réunion de concentration Pluridisciplinaire [100]

CLASSIFICATION DES HEPATECTOMIES SELON L'ANATOMIE [101.129]

Les hépatectomies se divisent en trois grands groupes :

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

Dénomination anatomique des hépatectomies :

Les hépatectomies anatomiques sont nommées en fonction des segments hépatiques contigus qu'elles enlèvent. On appelle hépatectomie «majeure»

L'hépatectomie droite (quatre segments) et l'hépatectomie gauche (Trois segments). Les trisegmentectomies, en particulier les plus courantes 6, 5 ,4 et la trisegmentectomie centrale 8, 5 et 4 ou 5,4 et 1, sont assimilées aux hépatectomies majeures. Les hépatectomies qui enlèvent plus de segments Qu'une hépatectomie majeure sont appelées «élargies». Il s'agit de L'hépatectomie droite élargie au

segment 4 ou au segment 1 (qui enlève cinq Segments) ainsi que de l'hépatectomie gauche élargie au segment 1 (quatre Segments). Elles sont dites «super élargies» s'il s'agit d'une hépatectomie droite élargie aux segments 4 et 1 ou d'une hépatectomie gauche élargie aux segments 8,5 et 1 (six segments) ou d'une hépatectomie gauche élargie aux segments 8 et 5 (Cinq segments).

2.2.2. Stratégie chirurgicale :

✓ Types d'exérèses :

Les différentes méthodes d'hépatectomies peuvent être appliquées à la chirurgie des métastases hépatiques.

- Les métastasectomies ou « wedge resections » sont réservées aux petites lésions de moins de 5 cm de diamètre, superficielles et facilement accessibles.
- Les segmentectomies : Tous les segments peuvent être réséqués de façon séparée ou associée selon les tracés unis ou plurisegmentaires.
- En pratique, les segmentectomies réalisées sont :
- La lobectomie gauche (segmentectomie II + III), la segmentectomie IV antérieur, la bi segmentectomie IV antérieur + V, la segmentectomie VI, parfois la bi segmentectomie V et VI ou la bi segmentectomie VI + VII).
- Les autres exérèses segmentaires telles que la segmentectomie I et la bi segmentectomie VII et VIII sont d'indications plus rares. Les résections hépatiques majeures sont celles qui emportent 3 segments et plus.
- L'hépatectomie gauche résèque les segments II, III et IV ; elle peut être élargie aux segments V, VIII et/ ou I,

- L'hépatectomie droite résèque les segments V, VI, VII et VIII ; elle peut être élargie aux segments IV et/ou I.
- L'hépatectomie centrale résèque les segments IV, V et VIII.
- ✓ **Hépatectomie en 1 temps :**

L'objectif est de réaliser l'exérèse de l'ensemble des lésions hépatiques au cours de la même intervention. Elle ne se conçoit que si l'exérèse permet de laisser plus de 25% de foie sain, ou plus de 40% de foie si celui-ci a une fonction hépatique modérément altérée.

L'exérèse doit être totale avec des marges idéalement supérieures à 1 cm.

✓ **Hépatectomie en 2 temps :**

Certains patients présentent des métastases bi lobaires, considérées comme non résécables, lorsque l'ensemble des lésions ne peut être traité en une seule hépatectomie en laissant un volume de foie suffisant.

L'hépatectomie en deux temps peut permettre de traiter de tels patients, après une chimiothérapie d'induction efficace.

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

Le traitement de la tumeur primitive, si elle est encore en place, peut s'intégrer au premier temps. Après un délai moyen de deux mois incluant le plus souvent la réalisation d'une chimiothérapie d'intervalles, le deuxième temps consiste à réséquer le foie embolisé.

Environ un quart des patients ne peut avoir Ce deuxième temps, principalement en raison d'une progression tumorale. Cette Stratégie thérapeutique est sûre et efficace avec des résultats proches de ceux obtenus après hépatectomie conventionnelle, à la fois en termes de morbi-mortalité Mais également d'un point de vue carcinologique avec une survie globale à 5 ans D'environ 42 % [100].

2.2. Le traitement par destruction locale des métastases hépatiques (TDLMH) :

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

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

De nombreuses études rétrospectives ont démontré la faisabilité et l'efficacité De ces techniques dans le traitement des petites lésions tumorales si, et seulement si, la procédure est réalisée dans les règles (positionnement de la sonde sous contrôle échoguidée, respect de la procédure selon la machine Utilisée) et si les indications sont respectées (taille, rapports vasculaires) [130.131].

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

2.2.1. Destruction par radiofréquence :

En cas d'impossibilité d'une résection curative des métastases hépatiques, en raison de la taille de la tumeur, de l'emplacement, de la multifocalité ou d'une réserve hépatique insuffisante, le traitement locorégional constitue une option thérapeutique intéressante [132].

Si la maladie métastatique hépatique est limitée chez des patients non éligibles à un traitement chirurgical, une ablation locale est préférable à un traitement systémique par chimiothérapie (Grade 2C) [133]. L'ablation par radiofréquence (RFA) est recommandée (Grade 1B).

Les meilleurs candidats à la radiofréquence c'est les patients présentant trois lésions hépatiques ou moins, avec un diamètre inférieur à 3 cm pour chaque lésion, et à distance des gros vaisseaux sanguins [134]. L'ablation par micro-ondes (MWA) est une alternative raisonnable aux RFA [134,135].

La radiofréquence est une technique d'ablation reposant sur le principe de destruction thermique des cellules tumorales, grâce à une température supérieure à 60°C [136,137]. Seules les lésions hépatiques inférieure à 3 cm et à plus de 1cm des voies biliaires, non sous capsulaires et à distance des gros vaisseaux sont éligible à cette technique [138,139].

Cette technique a été évaluée dans un essai thérapeutique randomisé chez des patients atteints d'un CCR avec métastases hépatiques non résécable ; les résultats en survie sans récidence étaient en faveur du bras RFA associée à une chimiothérapie systémique, 27% à 3 ans vs 10% dans le bras chimiothérapie exclusive [140].

✓ **Technique de radiofréquence écho guidée :**

Une aiguille de Chiba de 22G est introduite sous écho guidage en direction de la cible, sans l'atteindre. Il est prudent de commencer par cette première approche qui peut être renouvelée, sans danger, jusqu'à définir la meilleure trajectoire (point de ponction et axe). La sonde de radiofréquence de 15G est introduite dans un second temps, suivant un trajet parallèle.

L'aiguille de Chiba est alors retirée en raison de son encombrement. Correctement placée et bien visible, la sonde de radiofréquence est guidée vers la cible sous contrôle échographique.

✓ **Contrôle de la position de la sonde :**

Le centrage de la sonde par une seule coupe échographique est suffisant. Il faut s'efforcer d'obtenir un centrage parfait dans 2 plans de coupes perpendiculaires.

✓ **Contrôle peropératoire du traitement :**

La sonde en forme de parapluie a transfixié le nodule et les crochets sont déployés. L'application du courant produit un dégagement de microbulles de NO₂ autour des crochets. En fin de cycle, l'échogénicité de ces microbulles ne permet plus d'obtenir une image correcte. Pour un nodule de grande taille (3cm ou plus), il faut réaliser plusieurs impacts.

Le positionnement précis de la sonde par échographie n'est alors plus possible. La forme de sonde détermine la séquence des impacts successifs : à reculons pour une sonde en forme de parapluie, d'avant en arrière pour une sonde en forme de palmier, ou en éventail pour une sonde linéaire.

✓ **Effets secondaires et complications :**

Il faut différencier les effets secondaires mineurs (douleurs, saignement au point de ponction, fièvre isolée et transitoire), des complications graves, et parmi elles, celles qui résultent d'une erreur technique : abcès hépatique en amont d'une anastomose bilio-digestive, lésion d'un canal biliaire principal, plaie d'un organe adjacent, brûlures cutanées par malposition des plaques conductrices, trouble de rythme en l'absence de monitoring [141].

2.2.2. La cryothérapie :

La cryothérapie est une technique ablatrice qui permet de congeler les lésions pour laisser place à une nécrose de coagulation et une mort cellulaire tumorale. Une température inférieure à -38°C est nécessaire pour détruire les tissus tumoraux. Le refroidissement est assuré à travers des sondes de 2 à 3,5mm de diamètre par de l'argon ou l'azote pour atteindre une température de -180°C à proximité de la sonde, et induire la formation d'un glaçon qui va progressivement croître en taille. Une congélation rapide suivie d'un réchauffement lent est la combinaison la plus létale. Il est recommandé de réaliser deux cycles successifs associant congélation et réchauffement. Il faut environ 20 minutes pour obtenir la destruction maximale qui est de 5 à 6 cm de diamètre avec une sonde [142].

Le taux de récurrence locale varie entre 12 et 39% avec des taux de survie à 1 an, 3 ans et 5 ans de 84%, 37% et 17% respectivement. Le taux de complications varie de 7 à 66% [143].

Le principe repose sur l'induction d'une nécrose induite par la congélation des tumeurs, in situ guidée par échographie, à des températures pouvant atteindre -180°C . Elle utilise le plus souvent des sondes de 3 à 5mm de diamètre, renfermant un circuit d'azote liquide injecté par un générateur. Un autre type d'appareil utilise le refroidissement induit par la compression d'argon couplé au réchauffement induit par la compression d'hélium [144].

Au niveau du foie, Rivoire et al. ont démontré que la congélation hépatique provoquait une nécrose totale et irréversible des hépatocytes dès que l'isotherme -15°C était atteint pendant une durée de 5 minutes [145]. Par analogie aux critères de résection tumorale hépatique, on considère qu'une marge de 10mm est nécessaire et

suffisante. Ainsi, le principe de la cryochirurgie hépatique est de former un glaçon parenchymateux dépassant la tumeur de 10mm dans toutes ses dimensions.

La technique standard de cryochirurgie hépatique nécessite généralement un abord direct du foie par une incision sous costale bilatérale.

La cryochirurgie a récemment été rapportée par voie laparoscopique ou percutanée.

La première série de cinq patients traités par voie laparoscopique semblait montrer une augmentation de la morbidité opératoire principalement en raison de complications hémorragiques.

La technique percutanée ne permet ni l'exploration de la cavité péritonéale, ni l'échographie peropératoire qui est actuellement la méthode la plus sensible pour la détection d'autres localisations tumorales [146].

✓ **Complications :**

La plupart des complications de la cryochirurgie sont comparables à celles observées après résection hépatique : complications hémorragiques, biliôme, abcès péri-hépatique et insuffisance hépatique.

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

Ces anomalies sont maximales au cours des 48 premières heures avec une normalisation en général avant le 7e jour post-opératoire [146].

2.2.3. Photo- destruction par laser :

Le laser a été décrit pour la première fois dans le traitement des tumeurs hépatiques en 1989 [147].

Son principe repose sur la destruction Tumorale par photocoagulation avec conversion de l'énergie en chaleur.

Le LASER Nd- YAG avec une longueur d'onde de 1 064 μm est le plus utilisé. Certains auteurs lui rapportent quelques avantages, les fibres optiques introduites dans le foie sont très fines et le risque de blessure vasculaire est Réduit [148].

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

2.2.4. Destruction thermique par les micro-ondes (MCT)

Elles furent utilisées initialement comme bistouri hémostatique puis pour détruire les tumeurs [149].

Le principe est proche de la radiofréquence puisqu'un échauffement est obtenu par agitation ionique au contact d'électrodes très fines.

La taille maximale de destruction en 1 seul impact Est d'environ 1,2 cm après un temps d'exposition de 30 à 60 secondes [150.151] Ou de 2,6 cm après 300 secs d'exposition.

La petite taille de destruction Unitaire rend très souvent nécessaire la réalisation d'impacts multiples pour Couvrir la totalité du volume cible.

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

2.3. La chimiothérapie :

La chimiothérapie des MH des cancers colorectaux s'est considérablement diversifiée ces 10 dernières années exigeant de la part du clinicien une parfaite connaissance de chacun des produits afin d'optimiser au maximum le rapport bénéfice/risque pour les malades traités.

2.3.1. La chimiothérapie systémique :

Le 5-Fluorouracile (5-FU) est le cytotoxique de référence dans les cancers Colo rectaux, c'est un anti-métabolite analogue des bases pyrimidiques. Il n'agit pas directement mais se transforme en métabolite actif, le fdump, qui bloque la Synthèse d'ADN en inhibant de la thymidylate synthétase, lui conférant une Activité antimitotique. Son action dans les cancers est connu depuis 48 ans, mais son utilisation seul n'entraîne qu'un bénéfice réduit sur la survie: [152], donné en première ligne thérapeutique, administré en bolus, avec 10 à 15% de Réponse tumorale et une médiane de survie de 6 à 9 mois dans les cancers Métastatiques [153 ,154].

Ses effets adverses principaux sont hématologique, cutanéomuqueux (mucite, syndrome pieds-mains), digestifs (nausée, vomissement, diarrhée), cardiaques (spasme coronaire, ce qui le contre indique en cas de Coronaropathie)[155,156].

En situation préventive, après résection d'un cancer colorectal, les traitements à base de 5 Fluoro-uracil (5FU) sont les seuls qui augmentent la survie [157].

La chimiothérapie n'avait jamais démontré clairement son intérêt après une résection curative de MH [158].

Seule une étude de la Fédération Française de cancérologie digestive (FFCD) avait montré un bénéfice en terme de survie sans récurrence de 10% (34% à 5ans contre 24%) dans une série de 173 patients avec une chimiothérapie post-opératoire ne comportant qu'une association de 5FU et acide folinique [159].

2.3.2. La chimiothérapie intra-artérielle :

La vascularisation du parenchyme hépatique sain est assurée à 70% par la veine porte. Par opposition, celle des MH de plus de 1cm est assurée à 90% par l'artère hépatique. Cet argument a motivé l'administration intra-artérielle de drogues cytotoxiques dans le traitement des MH non résécables. Elle nécessite la pose en per-opératoire d'une pompe ou d'une chambre implantable sous cutanée reliée à une pompe externe, une cholécystectomie et la ligature de la branche de l'artère gastroduodénale ainsi que la vérification de la vascularisation hépatique en per ou post-opératoire.

Elle n'est indiquée qu'en l'absence de dissémination extra-hépatique, d'insuffisance hépatique ou d'hypertension portale et si le tronc porte est perméable [160].

Son intérêt serait de perfuser exclusivement les métastases sans altérer le parenchyme sain restant et en diminuant la toxicité systématique de la chimiothérapie. Cependant cette technique reste lourde avec comme inconvénient majeur l'absence d'action sur les lésions extra-hépatiques et la présence des effets secondaires importants, jusqu'à 50% d'hépatite chimique et cholangite sclérosante [161].

Une étude a montré un réel bénéfice de la chimiothérapie post-résection, c'est celle du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York. Grâce à l'administration d'une chimiothérapie intra-artérielle utilisant le fluoro-uracile et le floxuridine (FUDR), la survie à 2 ans passait de 72% chez les patients uniquement traités par chimiothérapie systémique à 86% chez les patients recevant une chimiothérapie intra-artérielle combinée à la chimiothérapie systémique, par contre la chimiothérapie intra-artérielle seule n'est pas suffisante et lorsqu'elle est associée à une chimiothérapie systémique, elle diminue le risque de récurrence, au prix d'une toxicité élevée. En Europe, ces essais n'ont pas été jugés suffisamment convaincants pour que la chimiothérapie intra-artérielle adjuvante devienne le traitement de référence après résection.

Le bénéfice de la chimiothérapie intra-artérielle était surtout observé aux dépens de la récurrence hépatique, la survie sans récurrence hépatique étant de 90% dans le groupe « chimiothérapie intra-artérielle » contre 60% dans le groupe « chimiothérapie systémique » [162].

Ce n'est que récemment que la place de la chimiothérapie a été mieux établie avec la présentation des résultats de l'essai EORTC 40983 présentés à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2007, et qui valide un nouveau concept de chimiothérapie périopératoire (FOLFOX) avant et après chirurgie dans la prise en charge des MH [163].

2.3.3. Chimiothérapie intra-péritonéale :

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

seulement le taux de récurrence péritonéale, mais également de prévenir la survenue de MH.

2.3.4. Chimiothérapie intra portale :

Contrairement à la chimiothérapie intra-artérielle, qui a essentiellement un intérêt palliatif, la chimiothérapie intra-portale a pour but de stériliser les MH microscopiques infracliniques dont la vascularisation est principalement portale. Deux techniques sont actuellement utilisées.

La première est la re perméabilisation de la veine ombilicale jusqu'à la branche gauche de la veine porte par l'intermédiaire d'un cathéter. La seconde est l'introduction d'un cathéter par le tronc gastrocolique de Henlé dans la veine mésentérique supérieure. En cas d'impossibilité technique, on peut également cathétériser la veine colique supérieure gauche ou la veine mésentérique inférieure, voire une veine jéjunale [164].

2.3.5. Chrono chimiothérapie :

Son principe est basé sur l'administration du traitement en fonction des rythmes biologiques, notamment circadien.

L'adaptation des doses de chimiothérapie en fonction des heures du nyctémère ou chronomodulation permet de diminuer la toxicité et d'augmenter les doses reçues avec l'espoir d'augmenter l'efficacité de ses protocoles, par rapport à la polychimiothérapie non chronomodulée.

C'est l'équipe de l'hôpital Paul Brousse qui a développé cette technique thérapeutique avec des résultats intéressants [165]. Dans l'expérience du groupe européen de chrono thérapie (IOCC), une association chrono modulée à base de 5FU et FOL en première ligne de traitement et à dose maximale tolérée peut induire un

maximum de 41% de réponses tumorales majeures avec une survie médiane de 16 mois [166].

L'adjonction de l'oxaliplatine à cette association de base permet de monter le taux de réponse au-delà de 50% avec des survies atteignant 19 mois [167].

La chimiothérapie est utilisée dans 3 situations différentes :

❖ La chimiothérapie palliative :

Elle est administrée chez des patients dont les métastases ne sont pas accessibles à un traitement chirurgical. En effet, elle constitue le traitement de référence des Métastases hépatiques non résécables (fig. 29). Son intérêt est prouvé dans l'amélioration de la qualité de vie, le retard de l'apparition des symptômes et la Prolongation de la survie (10, 57). Alors que les taux de réponses n'étaient que de l'ordre de 20 à 30% avec l'association «5FU-Acidefolinique», les associations «5FU/acide folinique+Oxaliplatine» ou «5FU/acide folinique+ Irinotécan» Ont permis d'augmenter les taux de réponse autour de 50% et d'améliorer la Médiane de survie de 6 mois à environ 2 ans [102.103].

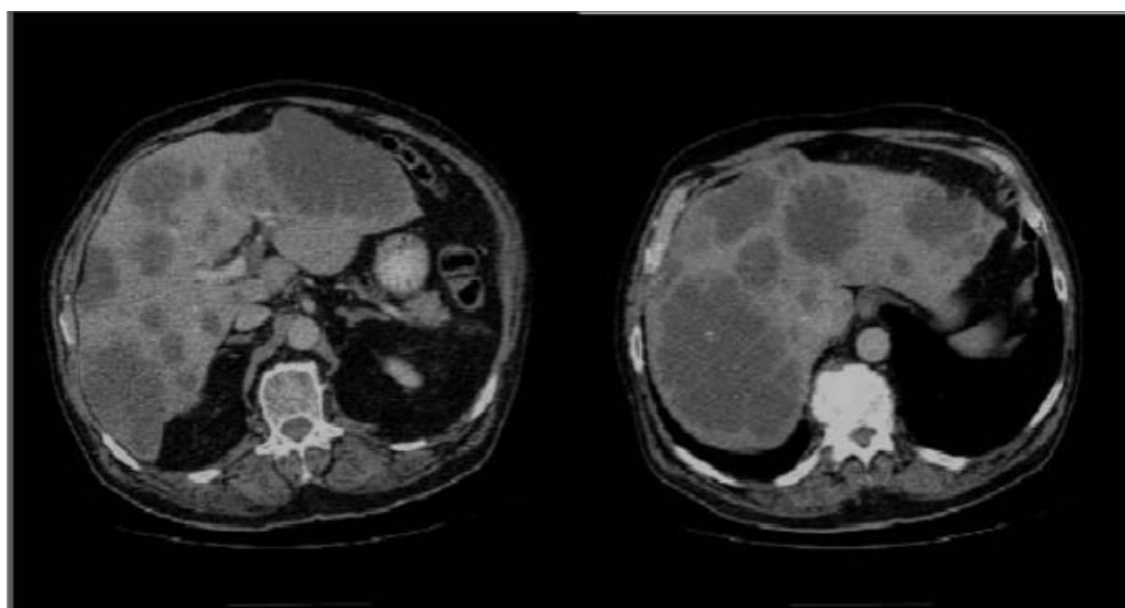


Figure 19: métastases hépatiques bilobaires non résécables car occupant La totalité des Segments hépatiques [104].

❖ **La chimiothérapie néoadjuvante :**

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

❖ **La chimiothérapie adjuvante :**

Après résection hépatique, une récurrence est observée dans deux tiers des cas [105], Même lorsque les règles de la chirurgie carcinologique sont respectées. La Chimiothérapie postopératoire a donc pour objectif de traiter la maladie microscopique potentielle résiduelle à la chirurgie pour prévenir ou retarder la Survenue de récurrences. Dans l'étude de Reddy et al ; la survie globale était Supérieure chez les patients ayant reçu une chimiothérapie postopératoire par Rapport à une résection hépatique seule [106].

2.4. Autres moyens thérapeutiques :

2.4.1. La chimio-embolisation

Consiste à injecter des microsphères de 40 microns dans l'artère hépatique, dont le principe est non seulement de diffuser une substance cytotoxique comme le 5FU, mais également de diminuer le débit artériel de 80 à 100%. De même, des microsphères non biodégradables contenant un isotope radioactif ont été utilisées dans un but de curiethérapie. Actuellement, les résultats de ces techniques sont décevants : en effet, elles n'augmentent ni le taux de réponse, ni la survie et ont une

toxicité propre. Une étude contrôlée a montré qu'elles étaient moins efficaces qu'une chimiothérapie intra-artérielle isolée [168].

2.4.2. L'alcoolisation

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

2.4.3. Le Laser

Décrit pour la première fois dans le traitement des tumeurs hépatiques en 1989, détruisent les tissus par conversion de l'énergie en chaleur. Le LASER Nd-YAG avec une longueur d'onde de 1064 μm est le plus utilisé. L'application d'une fibre nu produit une zone de destruction de 1.5 à 2 cm maximum, et plusieurs fibres (habituellement jusqu'à quatre) sont le plus souvent insérées en même temps à travers des aiguilles de calibre 18G. Plus récemment est apparu un système de refroidissement qui, grâce à un applicateur mesurant 2.5 ou 3 mm de diamètre, permet d'augmenter la taille des zones de destruction jusqu'à 4cm.

2.4.4. La radiothérapie conventionnelle

Par voie externe n'a pas d'intérêt dans le traitement des MH en dehors d'un effet antalgique. Pour avoir une action antitumorale, elle nécessiterait des doses qui induisent systématiquement une hépatite radique, associant fibrose biliaire et nécrose hépatique [88]. Il en est de même pour la radiothérapie interstitielle à l'iridium qui fait appel à des techniques sophistiquées sans offrir plus d'avantages.

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

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

3. LES INDICATIONS :

3.1. Maladie métastatique résécable :

Pour les patients présentant des métastases hépatiques résécable, une approche chirurgicale curative sur la tumeur primitive et des sites métastatiques est justifiée. La séquence thérapeutique peut différer d'un patient à un autre [169,170].

3.1.1. Chirurgie des métastases hépatiques :

Le foie représente le site métastatique le plus fréquent des cancers colorectaux. Pour les patients présentant des métastases hépatiques isolées, des approches thérapeutiques locorégionales peuvent être envisagées comme alternative ou en combinaison avec un traitement médicamenteux (chimiothérapie +/- thérapie ciblée).

Par ailleurs, la chirurgie reste l'arme de choix car elle est associée à une meilleure survie sans récurrence [171-173].

3.1.2. Résultats de la chirurgie hépatique :

La résection des métastases hépatiques est le traitement de choix pour obtenir la meilleure survie aux patients présentant un CCR avec métastases isolé au foie [171-173].

Les résultats des séries chirurgicales décrivent des taux de survies à cinq ans après résection qui varient entre 24 à 58%, soit en moyenne de 40% avec des taux de morbidité généralement inférieurs à 5% [175–186].

En comparant les résultats de la survie à cinq ans de la chirurgie des métastases hépatiques, avec ceux des traitements médicamenteux (chimiothérapie intensive et/ou thérapies ciblées), le bénéfice est en faveur du bras chirurgie (25% vs 10%) [187].

Dans une étude statistique, analysant 612 patients ayant subis une résection des métastases hépatiques d'un CCR, la survie à 10 ans était de 17% [188].

On peut proposer les attitudes suivantes, résumées dans le tableau suivant, fondées à la fois sur les deux niveaux de difficultés techniques et sur quatre stades d'extension :

Niveaux de difficulté technique :

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

Stadification carcinologique :

- Métastases ganglionnaires découvertes en per-opératoire :
- Np+ ganglions pédiculaires envahis.
- Np- ganglions pédiculaires négatifs.

Métastases viscérales :

- M1 Métastase (s) hépatique (s) isolée (s) sans autre site,
- M2 Métastases hépatiques+ métastase intra abdominale,
- M2a métastase intra abdominale isolée résécable.
- M2b métastases intra abdominales multiples ou non résécables

- M3 Métastases hépatiques+ métastase (s) extra abdominale (s) :
- M3a métastase (s) pulmonaire (s) résécable (s)
- M3b métastase(s) pulmonaire(s) non résécable(s) ou non pulmonaire(s)
- M4 Métastases hépatiques+ métastases multi-site (extra et intra abdominale).

Tableau 20. Recommandations sur les indications de la résection d'emblée.

Classe	M1		M2			M3			M4
	Np-	Np+	Np-	Np+	Np+ ou -	Np-	Np+	Np+ ou -	
I	Oui	RAD	Oui	RAD	Non	Oui	RAD	Non	Non
II	Oui	Non	RAD	Non	Non	RAD	Non	Non	Non

- Oui : résection recommandée (suffisamment d'éléments pour admettre l'indication).
- Non : résection non recommandée.
- RAD : résection à discuter (selon terrain et expertise) (pas suffisamment de données pour recommander ou non la résection) – A réaliser dans le cadre d'essais cliniques.

Métastases hépatiques synchrones ?

Parmi les malades porteurs de cancer colorectal, un tiers va se présenter avec des métastases hépatiques synchrones, mises en évidence lors des explorations qui précèdent le traitement du cancer colorectal ou découvertes en per-opératoire par le chirurgien [189].

Chez les malades avec des métastases hépatiques synchrones d'emblée résécables découvertes en pré-opératoire, la résection de la tumeur colorectale avec les métastases est justifiée car c'est le seul traitement qui permet la guérison avec 25 à 38% de survie à 5ans. L'exérèse hépatique peut être réalisée dans le même temps opératoire que la tumeur primitive (exérèse combinée) car elle n'augmente pas la mortalité et la morbidité péri-opératoires et la survie est équivalente à celle des malades traités par exérèse différée [190, 191].

Lorsque les MH ne sont retirables qu'au prix d'une hépatectomie complexe ou risquée, ou lorsque la situation oncologique n'est pas claire, on a le choix entre une chirurgie première sur le primitif, suivie de chimiothérapie systémique de type Folfox ou Folfiri, ou une chimiothérapie première d'induction suivie en cas de réponse d'une résection du primitif et des MH en un seul temps ou en deux temps [192].

A ce titre, l'expérience multicentrique française recueillie dans le cadre du rapport de l'AFC a bien montré qu'en cas d'hépatectomie majeure, la mortalité opératoire des résections en un temps était significativement plus élevée (6,1%) que les exérèses en deux temps (2,4%) [193].

La conférence de consensus sur les cancers coliques a ainsi recommandé de ne réaliser d'exérèse en un temps qu'en cas d'hépatectomie limitée. Reste que la stratégie dépend de l'expertise de l'équipe [194].

3.2. Métastases potentiellement résécables :

Cette situation est relativement difficile à appréhender en raison de la difficulté de différencier des métastases potentiellement résécables et des métastases strictement non résécables. Cette différence peut être très subjective car elle dépend de l'expertise de l'équipe qui prend en charge le patient.

Cependant, la non résécabilité définitive est le plus souvent établie lorsque tous les segments du foie sont atteints par une ou plusieurs métastases, et devant l'étendue de l'atteinte extra hépatique.

De nombreuses séries ont rapporté qu'une chimiothérapie d'induction pouvait rendre des métastases résécables secondairement, offrant ainsi une survie prolongée.

Dans des essais prospectifs de phase II, les taux de résection R0 secondaire pouvaient atteindre jusqu'à 43 %. Folprecht et al. [195] ont démontré une corrélation directe entre le taux de réponse à une chimiothérapie et le taux de résection secondaire R0.

Il semble exister un bénéfice en faveur des trithérapies (FOLFIRINOX) avec des taux de résection R0 de 35 % à 43 % versus 29 % à 33 % en cas de bithérapies [196].

Actuellement, l'adjonction des thérapies ciblées a permis d'augmenter aussi le taux de réponse objective ainsi que le délai sans progression [197-198],

Des études illustrent le fait qu'un protocole de chimiothérapie intensive, ou bien que l'adjonction d'une biothérapie permet d'obtenir un gain en termes de réponse objective, probablement une augmentation du taux de résection R0 et de survie sans progression.

3.3.Les métastases hépatiques non résécables :

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

Dans ce cas, les patients sont pris en charge en fonction de la gravité des symptômes ou des complications par rapport au site primitif et de l'état général du patient.

La planification de la chirurgie du site primitif reste à discuter dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. En présence de symptômes (occlusion, perforation) un geste chirurgical est préconisé avant d'entamer un traitement par chimiothérapie et/ou thérapie ciblée.

Aux États-Unis, plus de 2/3 des patients diagnostiqués avec un CCRm ont bénéficié d'une résection première du primitif [199].

Seulement une minorité de malades ont des métastases hépatiques qui sont accessibles à un traitement chirurgical. C'est pourquoi, de nombreux efforts ont été réalisés pour augmenter le nombre de malades pouvant être candidats à une chirurgie d'exérèse à visée curative. Une première approche a été d'augmenter en préopératoire le volume du futur foie restant afin de permettre des résections hépatiques plus larges [200].

Dix à 20% des patients présentant des métastases hépatiques initialement non résécables peuvent être convertis en métastases résécables grâce à un traitement néo adjuvant approprié. Une sélection appropriée des patients est essentielle pour garantir les meilleurs résultats oncologiques et à long terme. Plusieurs facteurs sont à prendre en considération :

- Facteurs liés aux patients
- Facteurs liés à la tumeur [201].

3.3.1. La chirurgie de la tumeur primitive

a. Site primitif asymptomatique

La résection de la tumeur primitive au stade de métastases non résécable reste discutable, Compte tenu du risque relativement faible d'hémorragie (3%) ou d'obstruction / perforation (7 à 14%) et des taux relativement élevés de morbidité péri opératoire.

Les résultats des études sont controversés et manquent de puissance statistique (études rétrospectives) mais suggèrent un bénéfice en survie globale en faveur de la résection de la tumeur primitive [202–205].

Les recommandations du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) suggèrent de ne réséquer le site primitif qu'en cas de risque imminent de complications importantes [206].

Les résultats d'une étude de registre et d'une méta-analyse suggèrent un bénéfice en termes de survie globale en cas de résection de la tumeur primitive [207,208].

b. Site primitif symptomatique

Chez les patients atteints d'une maladie métastatique non résécable avancée et présentant des symptômes sur le site primitif (obstruction ou saignement), une chirurgie conservatrice est une option.

Différentes méthodes de chirurgie palliative peuvent être proposées,

- Résection du cancer et anastomose,
- Colostomie terminale,
- Procédures de dérivation,

En cas de contre-indication à une chirurgie, les procédures non chirurgicales comme les stents sont préférées.

3.3.2. Conversion des métastases hépatiques

Environ 80% des patients atteints d'un CCRm ne sont pas candidats à la résection au moment du diagnostic [209].

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

- Diminuer la taille des MH ou de toute autre localisation tumorale pour permettre la réalisation d'une résection R0.

- Traiter des MH nombreuses et diffuses pour permettre la réalisation d'une résection R0, tout en épargnant le plus possible le parenchyme hépatique sain.

- Hypertrophier le futur foie restant pour permettre une résection hépatique laissant en place au moins 25 à 40% de foie sain et éviter les conséquences souvent fatales d'une insuffisance hépatique majeure post-opératoire.

a. La chimiothérapie d'induction :

Le développement de nouvelles drogues de chimiothérapie a rendu possible le concept de chimiothérapie d'induction des MHCCR [210].

En cas de réponse, la chimiothérapie d'induction peut permettre d'opérer avec une intensité curative un certain nombre de patients ayant initialement une ou des métastases non résécables. Les nouveaux régimes combinant 5-FU+ acide folinique et soit Oxaliplatine ou Irinotécan ont été révélés efficaces pour augmenter à la fois la survie des patients et la qualité de vie [211].

En dehors du profil de tolérance et des contre-indications, il n'y a pas de préférence de choix d'une association par rapport à l'autre [212].

L'équipe de l'Hôpital Paul Brousse a montré que l'administration d'une chimiothérapie chronomodulée a permis d'opérer à visée curative, 16% des patients ayant des métastases initialement non résécables [213], ont ensuite un pronostic similaire à celui des patients opérables d'emblée, avec un taux de survie à 5 ans de 40% [214].

Les recommandations du NCCN suggèrent que les patients atteints de CCR avec métastases initialement non résécable soient classés comme potentiellement convertibles ou non convertibles. Les patients dont la maladie est jugée définitivement non résécable doivent être traités exclusivement par chimiothérapie +/- thérapie ciblée, tandis qu'une chimiothérapie d'induction suivie d'une réévaluation pour la résection est appropriée pour ceux dont la maladie est potentiellement convertible [215].

La conférence de consensus de 2006, organisée par l'Association américaine des pathologies hépato-pancréato-biliaires, la Société de chirurgie des voies digestives et la Société de chirurgie oncologique [216], recommande :

- Eviter une marge chirurgicale positive lors de la résection des métastases hépatiques des CCR, une marge chirurgicale positive est associée à risque de récurrence locale plus élevée et à diminution de la survie globale.
- Une résection hépatique large doit respecter une marge > 1 cm, une marge anticipée inférieure à 1 cm ne doit pas être considérée comme un critère d'exclusion.
- L'évaluation de la résécabilité des métastases colorectales hépatiques doit être axée sur la possibilité d'obtenir une résection complète (marges négatives).

La faisabilité de la résection hépatique doit également être basée sur trois critères liés au foie restant après la résection :

- La capacité à préserver deux segments hépatiques contigus,
- La préservation d'un flux vasculaire entrant et sortant adéquat, ainsi que d'un drainage biliaire,
- La capacité de conserver un volume restant du foie adéquat (> 20% sur un foie sain ; et > 30% après une chimiothérapie).

b. L'embolisation portale :

Si le volume hépatique résiduel, après une hépatectomie, est estimé à moins de 40% du volume initial, une embolisation portale du territoire tumoral qu'on planifie de réséquer, peut être tentée afin d'induire une hypertrophie compensatrice des secteurs hépatiques qui seront préservés variant de 40 à 90% en fonction de la qualité du foie. S'il existe une altération de la fonction hépatique, par exemple après chimiothérapie, le volume hépatique résiduel nécessaire est plus difficile à estimer, les limites étant fixées aux alentours de 35% en cas d'altération mineure [217, 218].

L'embolisation portale pré-opératoire doit être la moins invasive possible en évitant toute complication car c'est une technique qui est réalisée sans être certain que la chirurgie hépatique de résection sera effectivement possible. A ce titre, l'embolisation percutanée semble préférable à une procédure peropératoire. Elle est réservée à des équipes spécialisées ; sa faisabilité est proche de 100%. Un délai de 30 à 45 jours entre l'embolisation et la résection hépatique paraît un bon compromis pour permettre une hypertrophie suffisante du futur foie restant, tout en minimisant le risque d'évolution tumorale.

L'indication de l'embolisation portale pré-opératoire repose sur la détermination du volume du futur foie restant, calculé à partir d'une évaluation volumétrique hépatique et tumorale par scanner. Elle est impérative si le volume du futur foie restant est inférieur à 25%. Elle n'est pas recommandée si le volume du futur foie restant est supérieur à 40%. Entre 25 et 40%, l'indication de l'embolisation portale pré-opératoire doit être discutée au cas par cas, en fonction de la durée d'une éventuelle chimiothérapie d'induction, de la durée prévisible d'ischémie opératoire du futur foie restant, et de la complexité de l'intervention hépatique prévue [219].

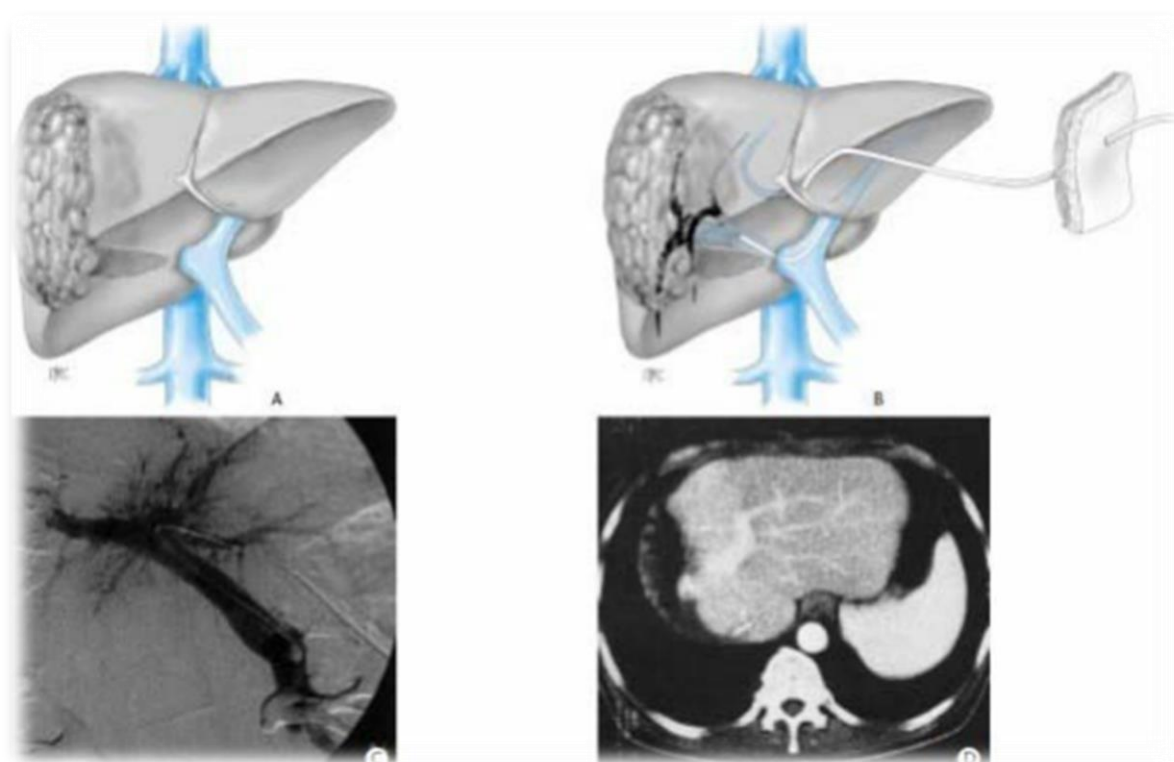


FIGURE 20: Stratégie incluant une embolisation portale pour rendre résécable une Métastase volumineuse [220].

- a. Métastase unique volumineuse dont la résection Entrainerait une insuffisance hépatocellulaire postopératoire par insuffisance du parenchyme résiduel.

- b. Procédure d'embolisation portale. Les branches droites de la Veine porte sont occluses.
- c. Angiographie numérisée montrant l'occlusion du territoire Portal droit au décours de la procédure.
- d. Scanner de contrôle après hépatectomie droite.

3.3.3. Les traitements par destruction locale des métastases hépatiques

(cryothérapie, radiofréquence, laser et micro-ondes) :

Les différentes techniques ablatives locales sont développées avec pour objectif de détruire sélectivement le tissu tumoral en épargnant le plus possible le foie sain adjacent.

Deux techniques ont été principalement utilisées ces dernières années, la cryothérapie et la radiofréquence [221].

De nombreuses études rétrospectives ont démontrées la faisabilité et l'efficacité de ces techniques dans le traitement des petites lésions tumorales si, et seulement si, la procédure est réalisée dans les règles (positionnement de la sonde sous contrôle écho guidée, respect de la procédure selon la machine utilisée) et si les indications sont respectées (taille, rapports vasculaires) [222].

Plusieurs études rapportent de meilleurs résultats de la radiofréquence comparée à la cryothérapie en termes d'efficacité et de morbidité [223].

Les traitements de destruction locale peuvent également être utilisés en association avec l'embolisation portale percutanée, pour empêcher la progression tumorale d'un nodule métastatique situé dans les segments hépatiques non embolisés, comme a été décrit que la croissance des métastases est plus rapide que celle du parenchyme hépatique [224].

3.3.4. Le traitement intra artériel hépatique

a. Chimiothérapie intra artérielle hépatique (CIAH)

Le bénéfice de la chimiothérapie intra artérielle hépatique (CIAH) a été étudié dans plusieurs essais, chez des patients atteints de CCR avec métastases hépatiques.

Le bénéfice reste modeste par rapport aux résultats des nouvelles thérapeutiques systémiques comme les chimiothérapies de troisième génération (oxaliplatine et irinotecan) et des thérapies moléculaires (bevacizumab et les anti-EGFR).

Elle reste une option thérapeutique pour les patients avec métastases hépatiques isolées ne pouvant pas bénéficier d'une chirurgie ou ablation per cutanée ; son indication doit être réservée aux centres d'experts après discussion en RCP.

80% de l'apport sanguin des macro-métastases hépatiques (> 0,5 cm) provient de la circulation artérielle hépatique, tandis que les hépatocytes normaux sont alimentés principalement par la circulation portale [225].

L'administration de la chimiothérapie dans l'artère hépatique permet une distribution sélective du médicament dans la tumeur tout en préservant les hépatocytes normaux. En fonction du profil de clairance et de toxicité du médicament, une augmentation marquée de la concentration locale du médicament peut être obtenue par injection dans l'artère hépatique [226].

Grace à cette méthode les médicaments sont rapidement métabolisés dans le foie par un effet de premier passage et entraîne une exposition accrue au médicament et minimise les effets secondaires systémiques.

b. Chimio-embolisation Trans- Artérielle (TACE) :

La chimio-embolisation transartérielle (TACE), a été étudiée chez des patients présentant des métastases hépatiques du CCR.

Une expérience limitée suggère que l'embolisation artérielle hépatique et TACE peuvent stabiliser la maladie chez 40 à 60% des patients traités, cependant aucune

différence statistiquement significative de la survie n'a été démontré en comparaison avec la chimiothérapie systémique (médiane de survie 7 mois vs 7.9 mois) [227,228].

La plupart des études rapportées ne possèdent pas de groupe témoin et les résultats des deux essais contrôlés randomisés sont contradictoires [229].

VIII. Toxicité de la chimiothérapie :

1. La toxicité hématologique :

L'anémie est la manifestation la plus fréquente des cancers digestifs et de leurs traitements par chimiothérapie.

Son origine est multifactorielle avec en plus de l'effet myélosuppresseur, un effet direct sur la production tubulaire rénale de l'érythropoïétine (EPO)[231-232]

Dans notre étude, on note 15% des cas d'anémie et de thrombopénie. Les chimiothérapies cytotoxiques par leur effet myélosuppresseur induisent des neutropénie.

La sévérité de la neutropénie est directement liée au risque infectieux. Les principaux sites d'infection sont le tractus digestif, les poumons et la peau.

La fièvre est le principal signe nécessitant une hospitalisation rapide pour mise en route d'un traitement par antibiothérapie avec ou sans facteurs de croissance.

Une étude de freyer et al (freyer) montre que l'impact clinique induit par la neutropénie fébrile chez les patients atteints de cancer et traités par chimiothérapie est important au cours de la première année suivant le diagnostic, puisque la neutropénie fébrile a induit une hospitalisation chez 10299 patients et 13559 séjours en 2010/2011 .

En moyenne, 7,4% des patients traités par chimiothérapie vont faire l'objet d'une hospitalisation pour NF au cours de la 1ere année de traitement par chimiothérapie.

2 La toxicité digestive :

Les nausées et les vomissements sont des symptômes très fréquents lors des traitements par chimiothérapie :

Ils altèrent la qualité de vie des patients entraînant un amaigrissement et une réduction de la performance statuts.

Leur mécanisme physiopathologique fait intervenir de nombreux neurotransmetteurs tels que la sérotonine, la dopamine, la protachykinine et l'acide gamma-Amin butyrique (GABA).

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

Ce pourcentage de NVCI est inférieur à celui retrouvé dans une étude française, menée au CHU d'Angers en 2014, qui a mise en évidence une prévalence de 50% des NVCI chez 100 patients interrogés [233]

Mais il reste inférieur par rapport aux résultats d'autres études récents [234, 235, 236,237] qui rapportent une incidence de 60 à 70% selon les études.

La stomatite :

Représente un effet secondaire majeur qui touche 40% des patients sous chimiothérapie.

Cette toxicité est due à une atrophie de l'épithélium à renouvellement rapide ou via un mécanisme indirect secondaire à la myélosuppression qui favorise les infections bactériennes, mycosiques et virales.

Le traitement est double préventif et symptomatique: topique par des bains de bouches associant du bicarbonate de sodium, du fungizone et un antiseptique +/- sucralfate ou de la xylocaïne à visée antalgique.

La diarrhée:

La diarrhée est un effet indésirable fréquent des chimiothérapies et des thérapies ciblées. Bien qu'elle ne puisse pas être prévenue,

Il est possible de la traiter avec des médicaments adaptés et une modification de l'alimentation.

La survenue d'une diarrhée se définit généralement par une augmentation du nombre de selles quotidiennes par rapport à l'habitude ainsi que par l'apparition de selles nocturnes (durant la nuit) ou liquides.

Il s'agit d'un effet indésirable qui doit être pris au sérieux dès les premières manifestations, compte tenu de ses répercussions sur la qualité de vie mais aussi des complications possibles.

Les pertes de liquides peuvent engendrer une déshydratation, une insuffisance rénale aiguë, des troubles électrolytiques et nécessitent parfois une hospitalisation.

La diarrhée en fonction de sa gravité et de sa durée peut péjorer la qualité de vie, être à l'origine de troubles de l'adhérence thérapeutique et imposer une adaptation des doses, voire un report des traitements avec le risque de diminuer l'effet anti tumoral.

La prévention repose sur une bonne information du patient, la prescription de traitements de réserve et une prise en charge initiale rapide et adaptée.



FIGURE 21 : La mucite chimio induite [238]

3 Syndrome Mains–Pieds :

Les drogues les plus fréquentes responsables du syndrome mains–pieds sont le 5–FU et la capécitabine [239].

Différentes mesures de prévention sont recommandées : éviter les températures extrêmes, les pressions excessives de la peau et appliquer en prévention des crèmes hydratantes.

Dans notre étude, l'examen clinique met en évidence un syndrome main pied chez 2% des cas.



FIGURE 22 : syndrome mains–pieds [240]

4. Toxicité cutanée des biothérapies :

Dans notre série l'association d'un anti-EGFR à la chimiothérapie était incriminé dans l'apparition des lésions cunéiformes chez un patient. Les facteurs aggravants :

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

Un essai randomisé a montré qu'un traitement préventif systématique diminuait significativement la fréquence et l'intensité de la toxicité cutanée [241] :

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

IX. La surveillance :

1. Surveillance post-opératoire

1.1. Surveillance immédiate :

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

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

Une échographie abdominale post-opératoire (j+4) recherche la présence d'une collection péri-hépatique.

Si celle-ci est retrouvée il est parfois possible de l'évacuer par la mobilisation prudente du drain.

En cas d'ascite post-opératoire, un des drains est conservé jusqu'au contrôle de cette ascite. En absence de drainage efficace, une ponction évacuatrice de l'ascite doit être faite impérativement avant que n'apparaisse un suintement sur l'incision abdominale qui expose au double risque d'éviscération et d'infection du liquide d'ascite.

Des prélèvements bactériologiques sont effectués régulièrement une à deux fois par semaine sur le drain.

1.2. Surveillance à long terme :

Après la résection des MHCCR, la surveillance rejoint le problème de la détection des MH.

L'existence d'une image post-opératoire peut compliquer l'interprétation des examens ultérieurs et justifie la réalisation d'une

échographie post-opératoire immédiate de façon à bien différencier les modifications post-opératoires de la survenue de récurrence sur la tranche de section hépatique.

Meilleure serait la surveillance post-opératoire par le dosage de l'antigène carcinoembryonnaire et la TDM voire même l'IRM hépatique. Cette surveillance doit se faire tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois. [230]

2. La surveillance post-thérapeutique :

La surveillance n'a d'intérêt que pour les malades capables de supporter une ré intervention ou une chimiothérapie [242, 243].

2.1. Après traitement curatif :

- Examen clinique tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans.

- Echographie abdominale ou scanner abdominal tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans.

- Radiographie pulmonaire ou scanner thoracique tous les ans pendant 5 ans (scanner thoracique tous les 6 mois pendant 3 ans si métastases pulmonaires réséquées).

- Coloscopie à 3 ans puis tous les 5 ans si normale :

- Sauf si 3 adénomes ou plus dont un > 1 cm ou contingent villosus => à 1 an
- Sauf si syndrome HNPCC => tous les 2 ans
- Sauf si exploration colique pré-opératoire incomplète => dans les 3 à 6 mois suivant la colectomie.
- ACE tous les 3 mois s'il était élevé avant le traitement.
- Pour le cancer du rectum :
 - EER répétée en l'absence d'amputation (écho transvaginale possible chez la femme).
 - IRM pelvienne si AAP.

Tableau 21. Schémas de surveillance recommandations des sociétés savantes

Recommandations des sociétés savantes depuis 2005.		
Examen	Thésaurus national en oncologie digestive	American Society of Clinical Oncology 2005
Clinique	Tous les 3 mois/3 ans puis tous les 6 mois/2 ans	Tous les 3 à 6 mois/3 ans puis tous les 6 mois/2ans
ACE	Optionnel	Tous les 3 mois/au moins 3 ans
RP	Annuel pendant 5 ans	Non recommandé
Échographie abdominale	Tous les 3 à 6 mois/3 ans puis tous les 6 mois/2 ans	Non proposée
TDM thoracoabdominale	Si doute ou symptômes	Annuelle (+ pelvis si cancer rectal)
Coloscopie	À 3 ans puis tous les 5 ans	À 3 ans puis tous les 5 ans Recto sigmoïdoscopie tous les 6 mois/5 ans si cancer rectal
TEP-scanner	En cas de doute sur l'existence d'une récurrence	
Sauf anomalies ou plus de 3 adénomes, dont 1 > 1 cm, ou contingent villositaire, ou dysplasie de haut grade, ou carcinome in situ		

2.2.Pendant le traitement palliatif :

Avant chaque cure :

- Examen clinique (poids, état général, tolérance de la chimio avec examen neurologique si oxaliplatine, mesure de la pression artérielle si bévacizumab et examen cutané si cétuximab ou panitumumab).
- NFS + Plaquettes (plus bilirubinémie si irinotecan; plus clairance de la créatinine si raltitrexed ou capécitabine ; plus transaminases si raltitrexed ou capécitabine ; plus bandelette urinaire si bévacizumab).
- Tous les 2 à 3 mois (= 4 à 6 cures si chimiothérapie /14j ou 3 à 4 cures si chimiothérapie /21j) :
- Scanner avec injection avec mesure des masses comparatives des métastases mesurables.
- Echographie si TDM/IRM impossible, par le même opérateur (mesure comparative).
- Radiographie thoracique Face + Profil si métastases pulmonaires.
- ACE en particulier si maladie non mesurable avec dosage à chaque cure pour calcul de la cinétique.
- CA19-9 si élevé initialement et ACE normal.

X. Le Survie:

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

La survie actuelle globale après résection de ces MH est de l'ordre de 40% à 3 ans et de 25% à 5 ans [245].

Ces résultats sont en constante amélioration, des études plus récentes ont rapporté des taux de survie à 5 ans, après Résection chirurgicale, de 40à 58% à 5 ans.

Dans notre étude Le recul moyen après la RH était de 7 Mois (extrêmes 1– 36 Mois).

5 patients non opérés pour les MH sont décédés.

XI. LES RECIDIVES APRES RESECTION :

La résection des MHCCR est suivie d'une récurrence tumorale dans un maximum De deux tiers des cas.

En effet, on estime que 50 à 70% des Patients développent une récurrence après hépatectomie, et environ la moitié de ces Récidives se trouve dans le foie [246.247.248.249.250].

Lorsque la récurrence se produit, elle se fait sous forme de localisations hépatiques Isolées dans un tiers des cas.

Dans ces cas, le recours à une seconde hépatectomie comporte le même risque opératoire et les mêmes résultats de Survie que les premières hépatectomies [251.252.253].

XII. FACTEURS PRONOSTIQUES :

Plusieurs scores pronostiques ont été proposés par les différentes institutions Chirurgicales.

Ces différents scores sont basés sur des paramètres directement liés à la tumeur primitive ou aux métastases hépatiques [254].

Le score de Fong et al est le score le plus pertinent dans la définition du pronostic.

- Score clinique pronostique de Fong et al.
- Stade N+ du primitif
- Délai d'apparition de la MHCCR < 12 mois
- Nombre de tumeur > 1
- ACE > 200 ng/ml
- Taille de la plus grosse métastase > 5 cm
- Un point par critère De 0 critère (60% de survie à 5ans) à 5 critères (14% de survie à 5 ans).

Tableau 22 : Survie à long terme en fonction des facteurs pronostic.

Nombre de critère	Survie à 5 ans %
0 facteur	60
1 facteur	44
2 facteurs	40
3 facteurs	20
4 facteurs	25
5 facteurs	14

Le score pronostique devrait donc guider le choix des malades Éligibles à la chirurgie mais ne devrait pas être interprété comme la contre-Indication absolue à la chirurgie, d'autant plus que ces données sont tirées De séries rétrospectives et qu'aucun consensus n'existe pour la pratique clinique [255].

CONCLUSION

La prise en charge des patients atteints de cancers colorectaux métastatiques est complexe. Elle nécessite une collaboration et une organisation de tous les intervenants, depuis le diagnostic jusqu'au traitement spécifique et non spécifique.

Le développement des outils diagnostiques en termes d'imagerie a permis la détection précoce et précise des localisations secondaires dans le cadre du bilan d'extension d'un cancer colorectal.

Les progrès réalisés dans le cadre de la recherche fondamentale a permis d'approfondir les connaissances sur les voies de signalisations et a individualisé des bio marqueurs pronostiques et prédictives de réponse à certaines biothérapies.

La place du traitement chirurgical et les méthodes ablatives des métastases hépatiques est importante, elle a permis d'améliorer les durées de survie avec une morbidité et mortalité relativement normales.

Malgré les progrès de la chimiothérapie, le seul traitement curatif des métastases hépatique d'origine colorectale repose sur L'exérèse chirurgicale des MHHCR permettant D'obtenir des taux de survie Supérieurs à ceux obtenus par les autres traitements, cependant seule une minorité des malades porteurs de MHCCR peut bénéficier D'une chirurgie à visée curative.

Après résection hépatique, une récurrence est observée Dans deux tiers des cas. Les progrès des techniques chirurgicales et le développement des autres Méthodes thérapeutiques, telles que la radiofréquence ont permis d'élaborer des stratégies innovantes permettant d'augmenter le nombre des patients pouvant bénéficier de la chirurgie curative d'autre part, de diminuer le risque de récurrence après résection Hépatique.

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

Résumé

Notre travail est une étude rétrospective sur 6 ans, portant sur 42 patients ayant présenté des métastases hépatiques d'adénocarcinomes colorectaux, colligés au service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès durant la période allant de janvier 2015 au décembre 2020. Nous avons étudié le profil épidémiologique, clinique et étiologique, ainsi que les modalités thérapeutiques de cette affection.

Il s'agissait de 27 hommes et de 15 femme dont l'âge variait entre 33 ans et 79 ans avec une moyenne d'âge de 61 ans et avec une nette prédominance masculine (sexe ratio= 1.8). La symptomatologie était dominée par les hémorragies digestives basses, les douleurs abdominales, le syndrome subocclusif et l'altération de l'état général. L'adénocarcinome lieberkunien était le type histologique le plus fréquent et représentait 92,85% des cas. La TDM thoraco-abdomino-pelvienne a permis de mettre en évidence les métastases hépatiques dans 95% des cas. Le PET scanner a été réalisé chez 42,84% faisant partie du bilan de résécabilité.

Le type de résection hépatique réalisée était comme suit : 3 hépatectomies droites, 4 segmentectomies, une hépatectomie gauche, et 2 métastasectomies. La chimiothérapie a été prescrite chez tous les patients de notre série, le protocole le plus souvent utilisé était l'association fluopyrimidine + oxaliplatine + bévacizumab.

La survie globale médiane était de 27 mois chez les patients ayant bénéficié d'une résection hépatique et de 16 mois chez les patients sans chirurgie des métastases hépatiques.

ABSTRACT

Our work is a retrospective study over 6 years, relating to 104 cases of hepatic metastases from colorectal cancer collected at the oncology department of the Moulay Ismail Meknes military hospital during the period from January 2015 to December 2020. We examined the epidemiological, etiological and clinical profile as well as the therapeutic modalities of this affection.

There were 27 men and 15 women whose ages ranged from 33 years to 79 years with an average age of 61 years and with a clear predominance of men (sex ratio = 1.8). Symptoms and signs were dominated by lower gastrointestinal bleeding, abdominal pain, subocclusive syndrome and altered general condition. Lieberkунian adenocarcinoma was the most common histologic type and accounted for 92.85% of cases. Thoraco–abdominal–pelvic CT revealed liver metastases in 95% of cases. The PET scan was performed in 42.84%, part of the resectability assessment.

The type of liver resection performed was as follows: 3 right hepatectomies, 4 segmentectomies, one left hepatectomy, and 2 metastasectomies. Chemotherapy was prescribed in all patients in our series, the most frequently used protocol was the combination fluoropyrimidine + oxaliplatin + bevacizumab.

The median overall survival was 27 months in patients who underwent liver resection and 16 months in patients without surgery for liver metastases.

خلاصة

يعتبر عملنا دراسة رجعية على مدى 6 سنوات ، تتعلق بـ 42 مريضاً بقسم الأورام في مستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس خلال الفترة ما بين يناير 2015 و ديسمبر 2020 أصيبوا بنقائل الكبد لسرطان القولون والمستقيم حيث قمنا بدراسة طابعه الإحصائي، العرضي والسببي، إضافة إلى طرق العلاج. شملت هذه الإحصائيات 27 رجلاً و 15 امرأة تراوحت أعمارهم بين 33 و 79 سنة بمتوسط عمر 61 سنة مع هيمنة واضحة للرجال (بنسبة 1.8).

أغلبية الأعراض تمثلت في نزيف الجهاز الهضمي السفلي وآلام البطن والمتلازمة الفرعية وإضطراب الحالة العامة. كما أوضحت هذه الدراسة أن سرطان الغدد الليبركوني هو النوع النسيجي الأكثر شيوعاً بنسبة 92.85 % من الحالات. وكشف التصوير المقطعي للصدر والبطن والحوض عن وجود النقائل الكبدية في 95% من الحالات. فيما بين مسح PET عن وجوده في 42.84%.

تبين هذه الإحصائيات أن نوع استئصال الكبد جاء على النحو التالي:

3 استئصالات كبد من اليمين ، 4 استئصالات مقطعية ، استئصال كبد يسار واحد ، و استئصاليين نقائل.

تم وصف العلاج الكيميائي لجميع المرضى ، وكان البروتوكول الأكثر استخداماً هو مزيج فلويبريميودن + أوكسالبيلاتين + بيغاسيزوماب.

لاحظنا أن متوسط أمد الحياة للمرضى الذين خضعوا لاستئصال الكبد هو 27 شهراً، أما المرضى الذين لم يخضعوا لجراحة فكان هو 16 شهراً.

ANNEXES :**Fiche d'exploitation****Identité :**

Nom et prénom :

Sexe : M F

Age : ans

Profession :

Origine géographique: rural urbain **Antécédents :****Personnels :****Médicaux :**Diabète HTA Cholestérol Obésité Cardiopathie Néphropathie Autre :**Chirurgicaux :**Polypose MICI Hémorroïde
fistule cholécystectomie cancer de l'ovaire
appendicite abcès anal **Toxiques :** Tabac Alcool Substance **Familiaux :**Cancer dans la famille : non oui

Lequel :

Examen clinique :

Signes généraux	oui	non
Asthénie		
Anorexie		
amaigrissement		

Classification OMS	
0:Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction	
1:Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.	
2:Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité	
3 : Capable de seulement quelques soins personnels. Alité ou chaise > 50 % du temps.	
4: Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou chaise en permanence.	

Signes fonctionnelles	oui	non
Rectorragies		
Syndrome rectal		
Constipation chronique		
diarrhée/constipation		
Sensibilité de l'HDR		
Syndrome sub occlusif		
Fièvre		

Examen physique se résume dans le tableau suivant :

Examen physique	oui	non
Sensibilité abdominale		
ADP		
Prurit		
Masse hépatique		
Hépatomégalie		
Ictère		
Ascite		
Hypertension portale		
HMG digestive		
Encéphalopathie hépatique		

Toucher rectal :.....

Examens complémentaires :

Radio thoracique :

L'échographie abdominale :

Coloscopie :

Rectoscopie :

IRM Hépatique :

TDM :

	1 Lésion	2lésions	3lésions	Plus de 3 lésions
lésions				

	<2cm	2cm<T<5cm	T>5cm
Taille			

	Seg 1	Seg 2	Seg3	Seg4	Seg5	Seg6	Seg7	Seg8
Siège								

Biopsie :

	Aspect ulcéro-bourgeonnant	Aspect bourgeonnant	Aspect polypoïde
Type histologique			

Type histologique :

- Adénocarcinome
- Adénocarcinome mucineux
- Carcinome à cellules indépendantes
- Carcinome adénoquameux
- Carcinome médullaire
- Carcinome indifférencié
- Carcinome épidermoïde
- Tumeurs neuroendocrines

Biologie :

NFS : correct : perturbé :

Ionogramme : correct : perturbé :

Bilan hépatique : correct : perturbé :

Bilan nutritionnel : correct : perturbé :

Marqueurs tumoraux : ACE : CA19-9 :

Métastases hépatiques :

Délai d'apparition :

Synchrone Métachrone

Signes révélateurs	oui	Non
Découverte fortuite		
Douleur		
Hépatomégalie		
Ictère		
Complications		

Résécabilité initiale des MHCCR:

Initialement résecables :

Potentiellement résécables :

Définitivement non résécables :

Raisons de non résécabilité :

Multiplicité des lésions :

Métastases extra hépatiques non résécables :

Anesthésie impossible :

Rapports vasculaires :

Atteinte ganglionnaire pédiculaire ou cœliaque :

Traitement :Radio-chimiothérapie concomitante : faite non faite Chimiothérapie adjuvante : faite non faite

Protocole :

Chimiothérapie péri opératoire : faite non faite

Protocole :

Chimiothérapie systémique palliative : Faite non faite Toxicité de la chimiothérapie : oui non

Traitement chirurgical :

Chirurgicale combinée

Résection différée

Type de résection chirurgicale:

Mortalité post opératoire : oui non

Complication majeure : hémorragique infectieuse biliaire insuffisance hépatocellulaire

Autre :.....

Complication mineure : infection de la paroi

autre :.....

Survie :

Bibliographie :

1. N° 1, Vol. 1: 20–29 Maamri A., 2015 21 Annales des Sciences de la Santé, ISSN: 2421–8936 Données épidémiologiques sur le cancer dans le monde et au Maroc Revue bibliographique
2. Resected colorectal cancer liver metastases : Prognostic study about 110 patients La tunisie Medicale – 2017 ; Vol 95 (n°05) : 347–352
http://www.latunisiemedicale.com/index.php/carduus-marianus/images/article-medicaletunisie_3238_en
3. Dupre A, Peyrat P, Rivoire M. Hépatectomie en 2 temps pour métastases Hépatiques non resecables de cancer colorectal, une stratégie efficace. Hepato Gastro 2014 ; 21 : 262–267.
4. Christophe LAURENT, Eric RULLIER Service de Chirurgie Digestive, Hôpital Saint-André, Bordeaux, France. Cancer colorectal et métastases hépatiques synchrones : faut-il toujours réséquer la tumeur primitive ? , Masson, Paris, 2004. Gastroenterol Clin Biol 2004;28:431–432
5. Fédération française de cancérologie digestive FFCD . Recommandations pour la pratique clinique . Prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux (www.ffcd.fr); le label méthodologique de l'ANAES 2002 .
6. Timothy Key, Naomi Allen E, Elizabeth Spencer A, Ruth Travis C. The effect of diet on risk of cancer. Lancet. 2002;360(9336):861–68
7. revue medicale suisse Prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques de cancer colorectal Thomas Prot , Nermin Halkic , Nicolas Demartines 27 juin 2007 ISSN: 1660–9379
8. Benchimol D, Rahili A .Tumeurs du colon et du rectum Rev Prat, 2002 ; 52,10 : 1105–1114.
9. Hardcastle J D, Chamberlain J O, Robinson M H, Moss S M, Amar SS, Balfour.T W et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer.The.Lancet.now 1996 ; 348 (9040) :1472–1477.
10. Dictionnaire Larousse 2013 page 201.
11. Malafosse M, Fourtanier G. Le traitement des cancers du rectum. Monographie de l'Association Française de Chirurgie. Masson, Edition (Paris) 1987.
12. Cottran, Kumar, collins. Robbins Anatomie pathologique Base morphologique physiologiques des maladies volume 2. Imprimé en Italie .c 2000 Piccin. Nua Biberia.S.P.A–Pdoue– Italie pour Edition Française. Chapitre 18.page 970.

13. Rougier P, Clavero-Fabry MC, Mitry E. Cancer du côlon. Revue du praticien . Paris 1999; 49: 789-93.
14. Dictionnaire Atlas d'Anatomie. G-0746: 748
15. Marieb E. Anatomie et physiologie humaines. 4eme édition, Bruxelles 2000 ; Ed. Deboeck University.
16. Seeley R, Stephens T, Tate P. Anatomy and physiology. Second edition, Saint Louis 1992; Ed. Mosby Year Book.
17. Bouchet A., Cuilleret J. Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle Lyon: SIMEP (1983).
18. Couinaud C. Le foie : études anatomiques et chirurgicales Paris: Masson (1957).
19. Vilgrain V. Radioanatomie du foie et des voies biliaires. UniverRennes1 (2008).
20. Denis Castaing, René Adam, Daniel Azoulay, Chirurgie du foie et de l'hypertension portale, Masson, 2006.
21. Adam R, Allard MA. Métastases hépatiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-038-A-30, 2012.
22. Lemke J, Cammerer G, Ganser J, Scheele J, Xu P, Sander S, et al. Survival and Prognostic Factors of Colorectal Liver Metastases After Surgical and Nonsurgical Treatment. Clin Colorectal Cancer. Sous presse 2016. DOI 10.1016/j.clcc.2016.04.007
23. Yuman Fong, MD, Joseph Fortner, MD, Ruth L. Sun, BA, Murray F. Brennan, MD, and Leslie H. Blumgart, MD, FRCS. Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. ANNALS OF SURGERY Vol. 230, 3, 309-321.
24. VKH Wong, HZ Malik, ZZR Hamady, A Al-Mukhtar, D Gomez, KR Prasad, GJ Toogood and JPA Lodge. C-reactive protein as a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases. British Journal of Cancer (2007) 96, 222 - 225
25. Shaheen Zakaria, MD, John H. Donohue, MD, Florencia G. Que, MD, Michael B. Farnell, MD, Cathy D. Schleck, BS, Duane M. Ilstrup, MS, and David M. Nagorney, MD. Hepatic Resection for Colorectal Metastases Value for Risk Scoring Systems? Ann Surg 2007;246: 183-191.

- 26 . Hideki Ueno, MD, Hidetaka Mochizuki, MD, Kazuo Hatsuse, MD, Kazuo Hase, MD, and Tetsuhisa Yamamoto, MD. Indicators for Treatment Strategies of Colorectal Liver Metastases. ANNALS OF SURGERY Vol. 231, No. 1, 59–66.
27. SR Bramhall, U Gur, C Coldham, BK Gunson, AD Mayer, P McMaster, D Candinas, JAC Buckels, DF Mirza. Liver resection for colorectal metastases. Ann R Coll Surg Engl 2003; 85: 334–339.
28. Contribution à l'étude des cancers colorectaux chez des patients de l'Est Algérien, étude cas-témoins sur l'effet de metformine Boudemia, Rihab; Bourouaiah, Nawal; Abbes, A.
- 29.Sylvain Manfredi, MD , Come Lepage, MD, Cyril Hatem, MD , Olivier Coatmeur, MD , Jean Faivre, PhD, and Anne – Marie Bouvier, PhD.Epidemiology and Management of liver Metastases From Colorectal Cancer . Ann Surg 2006 ;244 : 254–259.
- 30.Aqodad N, Benajah D, El Abkari M, El Yousfi M, Ibrahimi A, Mellouki I, et al. Les cancers digestifs à Fès: quelle épidémiologie en absence d'un registre national. JFHOD: Société Nationale Française De Gastro-entérologie.; 2007
31. PAMJ , Volume 32, Article 56, 31 Jan 2019 Aspects épidémiologiques, nutritionnels et anatomopathologiques des cancers colorectaux dans la région du grand Casablanca Fatima Ezzahra Imad, Houda Drissi, Nezha Tawfiq, Karima Bendahhou, Nadia Tahiri Jouti, Abdellatif Benider,et Driss Radallah Faculté des Sciences Ben M'Sik. Université Hassan II, Casablanca, Maroc
32. Tsong WH, Koh WP, Yuan JM, Wang R, Sun CL, Yu MC. Cigarettes and alcohol in relation to colorectal cancer: the Singapore Chinese Health Study. Br J Cancer. 2007;96(5):821–27.
33. Watanabe, M. (1998). Polymorphic CYP genes and disease predisposition—what have the studies shown so far ? Toxicol.Lett 102–103, 167–171.
34. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. JAMA. 2008;300(23):2765–78.
- 35.Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2005;97(22):1679–87
36. Giovannucci E. Alcohol, one-carbon metabolism and colorectal cancer: recent insights from molecular studies. J Nutr. 2004;134(9):2475–81
- 37.LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS. Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2018 Jan 1; 36(1):83–93. doi: 10.1200/JCO.2017.76.1155. Epub 2017 Nov 7.

38. Tebra Merad S. Harrabi I , Beljouza S , Chaouache K , Bouaouina N « le cancer du rectum dans le centre de la tunisie : à propos de 165 cas » . Annales de chirurgie 2006 . : volume 131 : 104 – 111. 27.Boutalla J . Etude épidémiologique descriptive à propos de 549 cas de cancer colorectal colliges au service de chirurgie C Ibn Sina . Thèse Rabat 2005 : N 296 .
39. Ma Y1,2, Yang W2,3, Song M. Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. *Br J Cancer*. 2018 Nov;119(11):1436–1442. doi: 10.1038/s41416-018-0314-4. Epub 2018 Nov 7.
40. Ekblom A1, Helmick C, Zack M. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990 Nov 1;323(18):1228–33
41. Rutter MD1. Surveillance programmes for neoplasia in colitis. *J Gastroenterol*. 2011 Jan; 46 Suppl 1:1–5. doi: 10.1007/s00535-010-0309-2. Epub 2010 Aug 27.
42. Ruaul MCB. Alimentation et cancérogénèse colorectale : éléments pour une prévention primaire. *Gastroenterol Clin Biol* 1998:S 12 – S 20.
43. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer*. 2016 Mar; 15(1):67–73. doi: 10.1016/j.clcc.2015.07.004. Epub 2015 Jul 29.
44. Moiel D, Thompson J. Early detection of colon cancer—the kaiser permanente northwest 30-year history: how do we measure success? Is it the test, the number of tests, the stage, or the percentage of screendetected patients? *Perm J*. 2011 Fall; 15(4):30–8.
45. DIALLO OWONO (F.K.) et al : Aspects épidémiologiques et diagnostiques des cancers colorectaux à Libreville (Gabon) *MEDECINE TROPICALE* , vol. 71, n° 6 , 2011 , pages 605 – 607 , 17 réf . ISSN 0025-682X , FRA.
46. Profils épidémiologique et anatomoclinique d'une population marocaine atteinte de cancer colorectal Epidemiological and clinicopathological profiles in Moroccan population with colorectal cancer H. El Housse, W. Ajbara, S. Amsaguine, N. El Amrani, H. Drissi, M. Ahallat & D. Radallah *Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer* volume 7, pages 95–99 (2015)
47. Histopathological study of cervical lymphadenopathy in Yaounde, Cameroon, Zacharie Sando, 1,2 Florent Ymele Fouelifack, 3, & Jovanny Tsuala Fouogue, 2 Jeanne Hortence Fouedjio, 2,3 Yvette Sandrine Ngo Ndeby, 2 Francois Djomou, 2,4 Amadou Fewou, 2 et Jean-Louis Essame Oyono, 2,5 Florent Ymele Fouelifack, Hôpital Central de Yaoundé, Cameroun *Pan African Medical Journal*. 2014;19:185

48. Penna C, Nordlinger B. Conduite à tenir devant les métastases hépatiques des cancers colorectaux. Centre de Chirurgie Digestive, Hôpital Saint-Antoine, Paris. www.bmlweb.org/du_st_antoine9924.html.
49. Allan J. Wagman, MD and William H. Kern, MD. Adenocarcinoma of the Colon and Rectum. West J Med. 1974 Sep; 121(3): 185–187. PMID: 4411869
50. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle Volume 95, Issue 5, May 2014, Pages 514–524, Métastases hépatiques, pulmonaires et péritonéales des cancers colorectaux C. Dromain, C. Caramella, A. P. Dartigues, B. D. Goerec, M. Ducreux, D. F. Deschamps
51. Lignes directrices de l'American College of Gastroenterology pour le dépistage du cancer colorectal 2009 [corrigées]. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM, Collège américain de gastroentérologie. Am J Gastroenterol. 2009 Mar; 104 (3): 739–50
52. Goujil B Thèse: le cancer du colon, étude rétrospective de 83 cas au service des urgences chirurgicales viscérales CHU Ibn Rochd, Casablanca, 2000 , N 305
53. Benseddik Najoua Thèse: Les aspects épidémiologiques des cancers colorectaux (A propos de 116 cas) Service d'Hépatogastroentérologie. CHU Hassan II. Fès, 2008, N 60
54. Faivre J Epidémiologie et prévention du cancer colorectal Springer-Verlag France 2001
55. Boutaalla J Thèse : Etude épidémiologique descriptive. A propos de 549 cas de cancer colorectal colligés au service de chirurgie « C » IBN SINA. Rabat 2005, N: 296.
56. Baich H Thèse: la prise en charge du cancer rectal CHU Mohammed VI, Marrakech 2007, N 80
57. British Journal of Surgery , Volume 85, Numéro 4, 1er avril 1998, pp. 530–533 (4), Échographie abdominale dans le diagnostic du cancer du côlon, Richardson, NGB 1 ; Heriot, AG 1 ; Kumar, D. 1 ; Joseph, AEA 2
58. Kech O, Edward L. Radiological staging of colorectal liver metastases. Surgical Oncology 2007; 16: 7–14.
59. Schneider F, Chapups L, Gillet M, Leyvraz S, Schneyder P, Meuli R. Détection des lésions focales hépatiques malignes comparaison de l'échographie, de la portotomodensitométrie, de la tomomodensitométrie tardive et de l'imagerie par résonance magnétique. Gastroenterol Clin Biol 1999 ; 23 : 105–13

60. Hohmann J, Albrecht T, Hoffmann CW, et al. Ultrasonographic detection of focal liver lesions: Increased sensitivity and specificity with microbubbles contrast agents. *Eur J Radiol* 2003;46:147-59.
61. Martinez L, Puig I, valls C. Colorectal liver metaseses : radiological diagnosis and staging *EJSO* 2007; 33 : S5eS16.
62. Abdelmoumene A, Chevallier P, Denys A, et al. Detection of liver metastases under 2 cm: comparison of different acquisition protocols in four row multidetector-CT (MDCT). *Eur Radiol* 2005; 15:1881-7.
63. M. Barral, C. Eveno, C. Hoeffel, M. Boudiaf, P. Bazeries, R. Foucher, M. Pocard, A. Dohan, P. Soyer Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in colorectal cancer *Journal of Visceral Surgery*, Volume 153, Issue 5, November 2016, Pages 361-369
64. Beziat C , Pilleul F , Yzebe D , Lombard -Bohas C , Mercier C , Valette PJ . Détection de métastases hépatiques du cancer colorectal sous chimiothérapie *Journal Radiologie* 2004 ; 85 : 305 -11 .
65. Nikolaou et al., 2018
66. Tsen et al.,2018
67. Ducreux, M., & Rougier, P. (1993). Que peut attendre le clinicien aujourd'hui du dosage de l'ACE et du CA 19-9? *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 8(4), 218-220.
68. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer* 1996 ; 77 : 1254-62
69. MC Clavero-Fabri, C Penna - Les cancers digestifs, 2006 - eknygos.lsmuni.lt
70. Stéphanie Truant ,Olivier Oberlin,Géraldine Sergent,Gilles Lebuffe,Luc GambiezM,Olivier Ernst,François-RenéPruvot Remnant liver volume to body weight ratio \geq 0.5 % : A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver.*J. Am. Coll. Surg.*, 2007,204, 22-33.
71. Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle P R, Büchler MW Colorectal cancer *Lancet* 2005; 365: 153-65
72. Hamilton R, Aaltonen L Tumours of the colon and rectum WHO, pathology and genetics of tumours of the digestive system 2000; 6: 103-143

73. Boutraïh L. Thèse: Les cancers digestifs dans la région de Marrakech Durant les douze dernières années CHU Mohammed VI, Marrakech 2009, N 58
74. Chbani M Thèse : les aspects épidémiologiques des cancers au centre hospitalier HASSAN II de Fès. Rabat 2005, N : 131.
75. Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers 34 Geneva: World Health Organisation. 1968
76. Imperiale TF, Ransohoff DF. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012 May 15;156(10):703–9. doi: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00006.
77. Levin B, Lieberman DA, McFarland B. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US MultiSociety Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin.* 2008 May–Jun;58(3):130–60. doi: 10.3322/CA.2007.0018. Epub 2008 Mar 5.
78. World Gastroenterology Organisation/International Digestive Cancer Alliance Practice Guidelines on Colorectal cancer screening (2007) available online at http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/06_colorectal_cancer_screening.pdf (Accessed on August 14, 2015)
79. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009. *Am J Gastroenterol.* 2009 Mar; 104(3):739–50. doi: 10.1038/ajg.2009.104. Epub 2009 Feb 24.
80. *Can Fam Physician.* Colorectal cancer screening. Recommendation statement from the Canadian task force on preventive health care. 2001 Sep; 47:1811–3, 1815.
81. <http://www.cancer.org.au/health-professionals/clinical-guidelines/colorectal-cancer.html> (Accessed on August 17, 2015)
82. Sahani DV, Kalva SP. Imaging the liver. *Oncologist* 2004; 9(4): 385– 97.
83. SFAR. Conférences d'actualisation. 43^{ème} Congrès National d'Anesthésie Réanimation: Elsevier Ed., Paris, 2001.
84. Sahani DV, Kalva SP. Imaging the liver. *Oncologist* 2004 ;9(4) : 385–97.
85. Bipat S, Van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Zwienderman AH et al. Colorectal liver metastases : CT, MR imaging and PET for diagnosis meta analysis. *Radiology* 2005; 237: 123–31.

86. Lochan R, White SA, Manas DM. Liver resection for colorectal liver metastasis. *Surgical Oncology* 2007; 16: 33–45 .
87. Ward J, Robinson PJ, Guthrie JA, Downing S, Wilson D, Lodge JP, et al. Liver metastases in candidates for hepatic resection: comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* 2005; 237(1): 170–80.
88. Chiche L. Prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques des cancers colorectaux. *J chir* 2003 ; 140 (2) : 77–89.
89. Hubert C, Gigot J-F. Le traitement chirurgical des métastases hépatiques colorectales. *Bull Cancer* 2008 ; 95 (3) : 365–8.
90. Lochan R, White SA, Manas DM. Liver resection for colorectal liver metastasis. *Surgical oncology* 2007; 16: 33– 45.
91. Hao C.Y, Ji J.F. Surgical treatment of liver metastases of colorectal cancer: strategies and controversies 2006. *The Journal of Cancer Surgery* 2006 (32): 473–483.
92. Azoulay D, Savier E, Bismuth H. The anterior approach: the right way for right massive hepatectomy. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 412– 417.
93. Lafortune M, Denys A, Sauvanet A, Schmidt S. Anatomie du foie : ce qu'il faut savoir. *J Radiol* 2007; 88: 1020–35.
94. Hubert C, Gigot J-F. Le traitement chirurgical des métastases hépatiques colorectales. *Bull Cancer* 2008 ; 95 (3) : 365–8.
95. Shoup M, Gonon M, D'Angelica M, et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 325–30.
96. Vauthey JN et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000; 127: 512–519.
97. Castaing D. Les clampages vasculaires en chirurgie hépatique. *J Chir (Paris)* 2002 ; 139 : 77–84.
98. aivre J, Bouvier AM, Bonithon-Kopp C. Epidemiology and screening of colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002;16: 187–99
99. F. Di Fiorea et P. Pessaux Service de chirurgie digestive et hépato-biliaire, CHU Strasbourg, France *journal de Chirurgie* (2011) 148, Supplément 1, S6–S10 Surgery of liver metastases in colorectal cancer : goal or means ?

100. Dupre A, Peyrat P, Rivoire M. Hépatectomie en 2 temps pour métastases Hépatiques non resecables de cancer colorectal, une stratégie efficace. *Hepato Gastro* 2014 ; 21 : 262–267.
101. CHOIX DES THERAPEUTIQUES DU CANCER DU RECTUM. Recommandations pour la pratique clinique– Novembre 2005. *Gastroenterol Clin Biol* 2006 ; 30 : 59–69.
102. Mitry E, Racht B Pronostic des cancers colorectaux et inegalites socio-economiques *Gastroenterol clin biol* 2006 ; 30 : 598–603
103. Piard F, Martin L, Chapusot C Nouveaux facteurs histopronostiques du cancer colorectal *Gastroenterol clin biol* 2002 ; 26 : B62–B73
104. Lazorthes F, Navarro F, Ychou M, Delpero JR, Rougier P. therapeutic management of hepatic metastases from colorectal cancers. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27 (suppl 2): B7.
105. Abdelli N, Bouche O, Thieffin G, Renard P, Flament JB, Zeitoun P. Subcutaneous seeding on the tract of percutaneous cytologic puncture with a fine needle of a hepatic metastasis from colonic adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18: 652–656.
106. Sales JP, Gayral F. les résections des métastases hépatiques des cancers colorectaux. *Presse médicale* 1998 ; 27 : 133–139.
107. Latournerie M., Guillygomarc'h A., Bardou–jacquet E., Brissot P., Raoul J.–L. Métastases hépatiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Traité de Médecine Akos*, 4–0404, 2012.
108. Wang JY, Tang R, Chiang JM. Value of carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994, 37 : 272–7
109. Arnaud JP, Thibaud D, Leguillou A, Bergamaschi R, Adloff M. A prospective study of current diagnostic procedures for assessment of hepatic metastases in colorectal cancers. *Eur J Surg Oncol* 1987, 13 : 355–8.
110. Ohlsson B, Tranberg KG, Lundstedt C, Ekberg H, Hederstrom E. Detection of hepatic metastases in colorectal cancer: a prospective study of laboratory and imaging methods. *Eur J Surg* 1993, 159 : 275–81.
111. Castaing D, Cotta F, Perdigo et Sallom C. Conduite générale des hépatectomies par laparotomie. *Encycl Méd Chir* (Elsevier Masson SAS, Paris), *Techniques chirurgicales– Appareil digestif* 2011, 40–761.
112. Sahani DV, Kalva SP. Imaging the liver. *Oncologist* 2004 ;9(4) : 385–97.

113. Bipat S, Van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Zwienderman AH et al. Colorectal liver metastases : CT, MR imaging and PET for diagnosis meta analysis. *Radiology* 2005; 237: 123–31.
114. Lochan R, White SA, Manas DM. Liver resection for colorectal liver metastasis. *Surgical Oncology* 2007; 16: 33–45 .
115. Ward J, Robinson PJ, Guthrie JA, Downing S, Wilson D, Lodge JP, et al. Liver metastases in candidates for hepatic resection: comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* 2005; 237(1): 170–80.
116. Chiche L. Prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques des cancers colorectaux. *J chir* 2003 ; 140 (2) : 77–89.
117. Fédération française de cancérologie digestive FFCD. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux (www.ffcd.fr); le label méthodologique de l'ANAES 2002.
118. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232:777–85.
119. Hao C.Y, Ji J.F. Surgical treatment of liver metastases of colorectal cancer: strategies and controversies 2006. *The journal of Cancer Surgery* 2006 (32): 473–483.
120. Azoulay D, Savier E, Bismuth H. The anterior approach: the right way for right massive hepatectomy. *J Am Coll Surg* 2001; 192:412–417.
121. Lafortune M, Denys A, Sauvanet A, Schmidt S. Anatomie du foie: ce qu'il faut savoir. *J Radiol* 2007 ; 88 :1020–35.
122. Hubert C, Gigot J-F. Le traitement chirurgical des métastases hépatiques colorectales. *Bull Cancer* 2008 ;95 (3) :365–8.
123. Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, Zielinski C, Tamandl D, Gruenberger T. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases. *BMC Cancer*. 2008;8: 120.
124. Benoist S, Nordlinger B. The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2009;16: 2385–90. 199
125. Faivre J, Bouvier AM, Bonithon-Kopp C. Epidemiology and screening of colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16: 187–99

126. Belli G, D'Agostino A, Ciciliano F, Fantini C, Russolillo N, Belli A. Liver resection for hepatic metastases: 15 years of experience. *Journal of hepato-biliaryPancreatic surgery*. 2002;9: 607–13.
127. Phelip JM, Hebbar M. Prise en charge des metastases hepatiques du cancr colorectal en 2014. *Hepato Gastro* 2014 ; 21 :512–530 .
128. Chiappa A, Makkuchi A, Lygidakis NJ, Zbar AP, Chong G, Bertani E, Andreoni B. The management of colorectal liver metastases: Expanding the role of hepatic resection in the age of multimodal therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2009;72: 65– 75.
129. Castaing D, Adam R, Azoulay D. *Chirurgie du foie et de l'hypertension portale*. Paris : Masson, techniques chirurgicales–digestif, 2006.
130. Curley SA. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 338–47.
131. DeBaere T. Traitement des métastases hépatiques par radiofréquence. *Cancer/radiothérapie* 2012 ; 16 : 339–343.
132. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 :493.
133. Abitabile P, Hartl U, Lange J, Maurer CA. Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2007 ; 33 :67.
134. Van Duijnhoven FH, Jansen MC, Junggeburst JM, et al. Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:651.
135. Martin RC, Scoggins CR, McMasters KM. Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: a prospective review of a 5–year experience. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 :171.
136. Van Tilborg AA, Scheffer HJ, de Jong MC, et al. MWA Versus RFA for Perivascular and Peribiliary CRLM: A Retrospective Patient– and Lesion–Based Analysis of Two Historical Cohorts. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016; 39:1438.
137. Goldberg SN, Gazelle GS, Solbiati L, Rittman WJ, Mueller PR. Radiofrequency tissue ablation: increased lesion diameter with a perfusion electrode. *Acad Radiol* 1996; 3:636–44].

138. Gage AA, Baust JM, Baust JG. Experimental cryosurgery investigations in vivo. *Cryobiology* 2009; 59:229–43.]
139. De Baere T. Radiofrequency ablation of liver and lung tumors. *J Radiol.* 2011 Sep;92(9):825–34
140. Elias D, Di Pietroantonio, Gachot B, Menegon P, Hakime A, de Baere T. Liver abscess after radiofrequency ablation of tumors in patients with a biliary tract procedure. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30:823–7
141. Joosten J, Ruers T. Local radiofrequency ablation techniques for liver metastases of colorectal cancer. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology* 2007; 62: 153–163.
142. Gage AA, Guest K, Montes M, et al. Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery. *Cryobiology* 1985; 22:175–82
143. Pathak S, Jones R, Tang JM, Parmar C, Fenwick S, Malik H, Poston G. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2011 Sep;13(9): e252–65.
144. Adam R, Akpınar E, Johann M, Kunstlinger F, Majno P, Bismuth H. Place of cryosurgery in treatment of malignant liver tumors. *Ann Surg* 1997; 225: 39–48.
145. Rivoire M, Voiglio EJ, Kaemmerlen P, Molina G, Treilleux I, Finzy J, et al. Hepatic cryosurgery precision : evaluation of ultrasonography, thermometry and impedancemetry in a pig model. *J Surg Oncol* 1996; 61: 242–8.
146. Gignoux BM, Ducerf C, Mabrut JY, Rivoire M, Rode A, Baulieux J. Cryochirurgie des cancers primitifs et métastatiques du foie. *Ann Chir* 2001 ; 126 : 50–9.
147. Steger AC, Lees WR, Walmsley K, Bown SG. Interstitial laser hyperthermia: a new approach to local destruction of tumours. *BMJ* 1989; 299 (6695): 362–365.
148. Nolsoe CP, Torp-pedersen S, Burcharth F, Horn T, Pedersen S, Christensen NE et al. Interstitial hyperthermia of colorectal liver metastases with a USguided Nd-YAG laser with a diffuser tip : a pilot clinical study. *Radiology* 1993; 187 (2): 333– 7.
149. Tabuse K, Katsumi M, Kobayashi Y, Noguchi H, Egawa H, Aoyama O, et al. Microwave surgery: hepatectomy using a microwave tissue coagulator. *World J Surg* 1985; 9(1): 136–143.
150. Matsukawa T, Yamashita Y, Arakawa A, Nishiharu T, Urata J, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy in liver tumors. A 3- year experience. *Acta Radiol* 1997; 38(3): 410–415.

151. Sato M, Watanabe Y, Kashu Y, Nakata T, Hamada Y, Kawachi K. Sequential percutaneous microwave coagulation therapy for liver tumor. *Am J Surg* 1998; 175(4): 322–324.
152. Guyot F, Faivre J, Manfredi S, Meny B, Bonithon–Kopp C, Bouvier AM. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005;16:756–61.
153. De Grament A Acide folinique et 5 FU bolus et continu sur 48 heures toutes les deux semaines des cancers colorectaux métastatiques nouvelles perspectives. *La lettre de cancérologie .Hors série - avril 1996.*
154. .De Gament A , Maindrault Evaluation of oxaliplatine dose intensity with the bi-monthly 48 h leucovorin and 5FU regimens (folfox) in pretread metastatic colorectal cancer *Proc Am Soc Clin Oncology* 1999 ; 18 ; 1018 .
155. Sucker C, Lambers C, Stockschrader M, Dolken G. Neurotoxicity of 5–fluorouracil. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:2011–4.
156. Sucker C, Scheffold N. Coronary vasospasm during 5–fluorouracil chemotherapy. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:1300–1.
157. Perez N et al. Survie à long terme des cancers colorectaux métastatiques sous chimiothérapie par 5–fluoro–uracile. *La revue de médecine interne* 25 (2004) : 124–128.
158. Taylor I. Adjuvant chemotherapy after resection of liver metastases from colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 2008; 44: 1198– 1201.
159. Portier G, Elias D, Bouche O, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases. FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4976–82.
160. Gambiez L et al. Chimiothérapie intra–artérielle adjuvante après résection curative de métastases hépatiques d’un cancer colorectal. Résultats d’une étude pilote chez 30 patients. *Chirurgie* 1999 ; 124 : 640–648.
161. Robert CG, Martin MD, Michael J, Edwards MD, Kelly M, McMasters MD. Morbidity of adjuvant hepatic arterial infusion pump chemotherapy in the management of colorectal cancer metastatic to the liver. *The American Journal of Surgery* 2004; 188: 714–721.

162. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 2039–48.
163. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371 (9617): 1007–16.
164. Rougier P, Lasser P, Elias D. Chimiothérapie des métastases hépatiques d'origine colorectale (systémique et locorégionale en traitement palliatif ou adjuvant). Monographies de l'AFC : traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux 1992 : 119–140.
165. Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomised trial of chemotherapy with Oxaliplatin, Fluorouracil and Folinic acid in metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1997; 350: 681–686.
166. Curé H, Chevalier V, Adenis A, et al. Phase II trial of chronomodulated infusion of high-dose Fluorouracil and Folinic acid in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1175–81.
167. Focan C, Kreutz F, Longrée L, Weerts J. Chronotherapy combining 5-fluorouracil, folinic acid and carboplatin as first line treatment in metastatic colorectal cancer. A phase 2 study. *Pathologie Biologie* 2005; 53: 273–276.
168. Jaeck D, Schaal JC. Autres traitements locaux. Monographies de l'AFC : traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux 1992 : 111–117.
169. Kemeny NE, Chou JF, Boucher TM, et al. Updated long-term survival for patients with metastatic colorectal cancer treated with liver resection followed by hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy. *J Surg Oncol* 2016; 113:477.
170. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25 :4575.
171. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, et al. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004; 240:438.
172. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19:59.

173. Steele G Jr, Bleday R, Mayer RJ, et al. A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584. *J Clin Oncol* 1991; 9:1105.
174. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer* 1996; 77:1254.
175. Yoon SS, Tanabe KK. Multidisciplinary management of metastatic colorectal cancer. *Surg Oncol* 1998; 7:197.
176. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986; 100:278.
177. Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Arch Surg* 1997; 132:505.
178. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230:309.
179. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg* 1999; 189:291.
180. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004 ; 239 :818.
181. Wei AC, Greig PD, Grant D, et al. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2006 ; 13 :668.
182. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006; 94:982.
183. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer* 2007; 109:718.
184. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, et al. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 2008; 247:125.

- 185.** Morris EJ, Forman D, Thomas JD, et al. Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* 2010; 97:1110.
- 186.** Robertson DJ, Stukel TA, Gottlieb DJ, et al. Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases: a national experience. *Cancer* 2009; 115:752.
- 187.** Ferrarotto R, Pathak P, Maru D, et al. Durable complete responses in metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy alone. *Clin Colorectal Cancer* 2011; 10:178.
- 188.** Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25:4575.
- 189.** Laurent C, Rullier E. Cancer colorectal et métastases hépatiques synchrones: faut-il toujours réséquer la tumeur primitive?. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 : 431-432.
- 190.** Robert CG, Augenstein V, Reuter N, McMasters K. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Am Coll Surg* 2009 ; 208 : 842-852.
- 191.** Turrini O, Viret F, Guiramand J, Lelong B, Bège T, Delpero JR. Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis. *The Journal of Cancer Surgery* 2007; 33: 735- 740.
- 192.** Elias D. Cancer colorectal avec métastases hépatiques synchrones : faut-il toujours réséquer la tumeur primitive ? *Annales de chirurgie* 2002 ; 127 : 665-666.
- 193.** Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer* 1996; 7: 1254-62.
- 194.** Lazorthes F, Navarro F, Ychou M, Delpero JR, Rougier P. therapeutic management of hepatic metastases from colorectal cancers. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27 (suppl 2): B7.
- 195.** Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16:1311-9.
- 196.** Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FolFoxiri) compared with infusional 5-

urouracil, leucovorin, and irinotecan (FolÀ ri) as À rst-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25:1670–6.

197. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, Á urouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.

198. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecanrefractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337–45.

199. Temple LK, Hsieh L, Wong WD, et al. Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(17):3475–84].

200. Oussoultzoglou E., Bachellier P., Rosso E., et al. — Right portal vein embolization before right hepatectomy for unilobar colorectal liver metastases reduces the intrahepatic recurrence rate. *Ann. Surg.*, 2006, 244, 71–79.

201. Wimmer K, Schwarz C, Szabo C, et al. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Clinical Risk Scores and Survival in Patients with Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2017 ; 24 :236.

202. Scheer MG, Sloots CE, van der Wilt GJ, Ruers TJ. Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. *Ann Oncol* 2008; 19: 1829–35.

203. Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD008997.

204. Cook AD, Single R, McCahill LE. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: an analysis of surveillance, epidemiology, and end results data, 1988 to 2000. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:637–45

205. Faron M, Bourredjem A, Pignon JP, et al. Impact on survival of primary tumor resection in patients with colorectal cancer and unresectable metastasis: pooled analysis of individual patients 'data from four randomized trials. *J Clin Oncol* 2012; 30(suppl): abstr 3507

206. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (Accessed on September 09, 2019).

207. Cook AD, Single R, McCahill LE. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: an analysis of surveillance, epidemiology, and end results data, 1988 to 2000. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:637–45
208. Faron M, Bourredjem A, Pignon JP, et al. Impact on survival of primary tumor resection in patients with colorectal cancer and unresectable metastasis: pooled analysis of individual patients 'data from four randomized trials. *J Clin Oncol* 2012; 30(suppl): abstr 3507.
209. Garden OJ, Rees M, Poston GJ, et al. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut* 2006; 55 Suppl 3: iii1.
210. René A, Lucidi V, Bismuth H. Hepatic colorectal metastases: methods of improving resectability. *Surg Clin N Am* 2004; 84: 659–671.
211. Chiappa A, Makkuuchi A, Lygidakis NJ, Zbar AP, Chong G, Bertani E, Andreoni B. The management of colorectal liver metastases: Expanding the role of hepatic resection in the age of multimodal therapy. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology* 2009; 72: 65–75.
212. Rivoire M. Peut-on rendre résécables des métastases hépatiques initialement non résécables? *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 : B88– B104.
213. Benoist S, Nordlinger B. Métastases hépatiques des cancers coliques : La prise en charge multidisciplinaire est indispensable. *E-mémoires de l'Académie Nationale de chirurgie* 2004 ; 3(2) : 8–11.
214. Malka D. Metastatic colorectal cancer: which treatment in the first-line setting ? *Hepato-Gastro et Oncologie Digestive* 2010; vol 17, n° special.
215. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (Accessed on September 09, 2019).
216. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006 ; 13 :1261.
217. Castaing D, Adam R, Azoulay D, Wicherts DA. Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery* 2010; 97: 240–250.

218. René A, Lucidi V, Bismuth H. Hepatic colorectal metastases: methods of improving resectability. *Surg Clin N Am* 2004; 84: 659–671.
219. Rivoire M. Peut-on rendre résécables des métastases hépatiques initialement non résécables? *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 : B88– B104.
220. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzaglou E, Jaeck D. Traitements chirurgicaux des métastases hépatiques. *Encycl Méd Chir (Edition scientifique et médicale Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Techniques chirurgicales – Appareil digestif, 40–784, 2002.*
221. Donckier V, Van Laethem JL, Feron P, Goldman S. Multidisciplinary approach for colorectal liver metastases. *Rev Med Brux* 2003; 1: 35–41.
222. Curley SA. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 338–47.
223. Adam R, Hagopian EJ, Linhares M, Krissat J, Savier E, Azoulay D, et al. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. *Arch Surg* 2002;137:1332–9.
224. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, et al. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology* 2001;34:267–72.
225. BREEDIS C, YOUNG G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954; 30:969.
226. Ilins JM. Pharmacologic rationale for regional drug delivery. *J Clin Oncol* 1984; 2:498.
227. Hunt TM, Flowerdew AD, Birch SJ, et al. Prospective randomized controlled trial of hepatic arterial embolization or infusion chemotherapy with 5-fluorouracil and degradable starch microspheres for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1990; 77:779.
228. Aliberti C, Tilli M, Benea G, Fiorentini G. Trans-arterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from colorectal cancer using irinotecan-eluting beads: preliminary results. *Anticancer Res* 2006; 26:3793.
229. Bhutiani N, Akinwande O, Martin RC 2nd. Efficacy and Toxicity of Hepatic Intra-Arterial Drug-Eluting (Irinotecan) Bead (DEBIRI) Therapy in Irinotecan-Refractory Unresectable Colorectal Liver Metastases. *World J Surg* 2016; 40:1178.

230. Metcalf MS, Mullen EJ, Maddern GJ. Choice of surveillance after hepatectomy for colorectal metastases. *Arch Surg* 2004 ; 139 : 749–754.

231. Beguin Y. Prediction of response to optimize outcome of treatment with erythropoietin. *Semin Oncol* 1998 ; 25 : 27–34.

232. Ludwig H. Fritz E. Anemia of cancer patients / patient selection and patient stratification for epoetin treatment . *Semin Oncol* 1998 . 25/ 35–8

233. Courcier M. Evaluation de la prise en charge des nausées et vomissements chimioinduits dans le service des maladies du sang du CHU d'Angers. Thèse en pharmacie, université d'Angers 2016.

234. CHAN, Alexandre, KIM, Hoon-Kyo, HSIEH, Ruey Kuen, et al. Incidence and predictors of anticipatory nausea and vomiting in Asia Pacific clinical practice— a longitudinal analysis. *Supportive Care in Cancer*, 2015, vol. 23, no 1, p. 283– 291.

235. AL QADIRE, Mohammad. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Incidence and Management in Jordan. *Clinical Nursing Research*, 2017, p. 1– 13.

236. GRUNBERG, Steven M., DEUSON, Robert R., MAVROS, Panagiotis, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer*, 2004, vol. 100, no 10, p. 2261–2668.

237. HSIEH, Ruey Kuen, CHAN, Alexandre, KIM, Hoon-Kyo, et al. Baseline patient characteristics, incidence of CINV, and physician perception of CINV incidence following moderately and highly emetogenic chemotherapy in Asia Pacific countries. *Supportive Care in Cancer*, 2015, vol. 23, no 1, p. 263– 272.

238. Consultation multidisciplinaire de la muqueuse buccale ICR IUCT- ONCOPOLE TOULOUSE E. Vigarios (médecine bucco-dentaire)- V. Sibaud (dermatologie).

239. Webster-Gandy JD, How C, Harrold K. Palmar-plantar erythrodyesthesia (PPE) : a literature review with commentary on experience in a cancer centre. *Eur J Oncol Nurs* 2007 ; 11 / 238–46.

240. M. Jouandou, C. Debarre, A. Franceschi, MC. Lanoue, H. du Portal (OMÉDIT Centre-Val de Loire), C. Plichon (CHU de Tours) en collaboration avec D. Monzat et M. Lefebvre-Caussin (OMÉDIT Haute Normandie).

241. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Lannotti N, Xu F, Yassine M, Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment

regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 ; 1531–7.

242. Thésaurus National de Cancérologie digestive. Cancer du Rectum, 01/07/2013. www.tncd.org, date de dernière visite le 10 mars 2014.

243. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Cancer du côlon métastatique. 11 juillet 2013. www.tncd.org, date de dernière visite le 10 mars 2014.

244. RECOMMANDATION DE SURVEILLANCE 2005

245. Penna C. Prise en charge des patients ayant un cancer du foie: les métastases hépatiques des cancers colorectaux. *Bulletin du cancer* 2003 ; 90 :79–83

246. Lopez P, Marzano E, Piardi T et Pessaux P. Repeat hepatectomy for liver metastases from colorectal primary cancer: a review of the literature. *Journal de Chirurgie Visceral* 2012 ; 149 : 107–113.

247. Thelen A, Jonas S, Benckert C, et al. Repeat liver resection for recurrent liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 324–8.

248. Nordlinger B, Vaillant JC. Repeat resections for recurrent colorectal liver metastases. *Cancer treat Res* 1994; 69: 57– 61.

249 . Sugihara H, Hojo K, Moriya Y, Yamasaki S, Kosuge T, Takayama T. Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 1993; 80: 1032–5.

250. Hugeot C, Bona S, Nordlinger B, et al. Repeat hepatic resection for primary and metastatic carcinoma of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171:398–402. 251. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 238: 871– 84.

252. Pessaux P, Lermite E, Brehant O, Tuech JJ, Lorimier G. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2006 ; 93 : 1–7.

253. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer.* 1997 ; 77 : 1254–62.

254. Feroci F, Fong Y. Use of clinical score to stage and predict outcome of hepatic resection of metastatic colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2010 ; 102 : 914–921.

255. Masi G, Fourano L, Caparello c, Falcon A. Liver metastases from colorectal cancer. *Futur Oncol* 2011 ;

نقائل الكبد لسرطان القولون والمستقيم :
تجربة مصلحة علم الأورام الطبية بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس

(بصدد 42 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/06/30

من طرف

الانسة هاجر الملاحي

المزداة في 21 مارس 1994 بفاس

نليل شهادة الدكتوراه في الطب

كلمات مفتاحية

نقائل الكبد - العلاج الكيميائي - تسمم

اللجنة

الرئيس السيد عبد الكريم شوحو

أستاذ في علم الجراحة العامة

المشرف السيد بازين عزيز

أستاذ مبرز في مصلحة علم الأورام الطبية

أعضاء { السيد محمد الفتوحى

أستاذ مبرز في مصلحة علم الأورام الطبية

أعضاء { السيد سمير حسبي

أستاذ مبرز في علم الجراحة العامة

أعضاء { السيد سياء محمد

أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي