

Facteurs de risque et impact clinique de l'hépatotoxicité des chimiothérapies dans le cancer colorectal métastatique

Marie Desjardin

▶ **To cite this version:**

Marie Desjardin. Facteurs de risque et impact clinique de l'hépatotoxicité des chimiothérapies dans le cancer colorectal métastatique. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01089116

HAL Id: dumas-01089116

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01089116

Submitted on 1 Dec 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2014 N 3088

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2014

Par

Mme Marie DESJARDIN
Née le 06.04.1987

Titre de la thèse

FACTEURS DE RISQUE ET IMPACT CLINIQUE DE L'HEPATOTOXICITE DES CHIMIOTHERAPIES DANS LE CANCER COLORECTAL METASTATIQUE

Directeur de thèse : Professeur Dominique Béchade

Président du jury : Professeur Jean-Frédéric Blanc
Membres du jury : Professeur Brigitte Le Bail, Professeur Serge Evrard, Docteur Éric Terrebonne

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS 4

ABREVIATIONS 5

INDEX DES FIGURES 6

INDEX DES TABLEAUX 6

INTRODUCTION 7

1. Place de la chimiothérapie préopératoire dans la résection des métastases hépatiques d'origine colorectale 7

a. Résécabilité de type 1 ou métastases résécables d'emblée 7

b. Résécabilité de type 2 ou métastases potentiellement résécables 9

c. Résécabilité de type 3 ou métastases non résécables 11

2. Hépatotoxicité connue des chimiothérapies utilisées dans le CCRm 12

a. Lésions vasculaires liées à l'oxaliplatine 12

i. Description et physiopathologie 12

ii. Mise en évidence du rôle de l'oxaliplatine dans le développement des lésions vasculaires 16

iii. Facteurs de risque d'apparition du SOS 17

iv. Rôle supposé du Bevacizumab 18

b. Stéatose et stéatohépatite liée à l'Irinotecan 19

i. Description histologique et physiopathologie 19

ii. Mise en évidence du rôle de l'irinotecan dans le développement des lésions de stéatose et de CASH 21

iii. Facteurs de risque d'apparition de la stéatose et de la CASH 22

3. Les conséquences cliniques de l'hépatotoxicité de la chimiothérapie 23

a. Complications post-opératoires et chimiothérapie 23

b. Impact clinique du SOS 25

c. Impact clinique de la stéatose et de la stéatohépatite 25

ETUDE 27

1. OBJECTIF 27

2. PATIENTS ET METHODES 27

a. Identification des patients 27

b. Historique de la chimiothérapie 27

c. Chirurgie hépatique 28

d. Complications post-opératoires 28
e. Données histologiques 29
f. Analyses statistiques 29
3. RESULTATS 29
a. Caractéristiques démographiques et tumorales 29
b. Chimiothérapies préopératoires 31
c. Chirurgies hépatiques et complications post-opératoires 34
d. Description des lésions histologiques 37
e. Facteurs prédictifs d'hépatotoxicité 38
f. Facteurs prédictifs de complications post-opératoires 41
4. DISCUSSION 45
a. Lésions sinusoïdales : incidence, imputabilité de l'oxaliplatine et facteurs prédictifs 45
i. Incidence des lésions sinusoïdales dans la littérature et imputabilité de l'oxaliplatine 45
ii. Paramètres influencant l'apparition des lésions sinusoïdales 48
iii. Facteurs prédictifs cliniques et biologiques de lésions sinusoïdales 49
iv. Impact des thérapies ciblées 50
b. Stéatose et CASH : incidence, imputabilité de l'irinotecan et facteurs de risque 50
i. Incidence de la stéatose et de la CASH dans la littérature et imputabilité de l'irinotecan 50
ii. Paramètres influençant l'apparition de la stéatose et de la CASH 52
iii. Facteurs prédictifs biologiques de stéatose et de CASH 54
c. Complications post-opératoires 56
i. Incidence des complications post-opératoires dans la littérature 56
ii. Facteurs de risque de complications post-opératoires 56
iii. Impact de l'hépatotoxicité sur les complications post-opératoires 60
CONCLUSION 63
LE SERMENT D'HIPPOCRATE 64
RESUME 65
ABSTRACT 66
BIBLIOGRAPHIE 67

REMERCIEMENTS

A Christine et Pierre Vincent,
présents auprès de nous chaque jour pour nous guider

A Monsieur le Professeur Béchade,
pour m'avoir fait confiance en me proposant ce travail et m'avoir orientée vers l'oncologie

A Monsieur le Professeur Blanc,
pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury et m'avoir transmis son savoir tout au long de mon internat

A Madame le Professeur Le Bail,
pour avoir accepté de juger mon travail de thèse

A Monsieur le Professeur Evrard,
pour m'avoir permis ce travail de thèse et avoir accepté d'en juger les résultats

A Monsieur le Docteur Terrebonne,
pour m'avoir formée à l'oncologie auprès des patients et avoir accepté de juger mon travail de thèse

A Madame Brouste,
pour son aide précieuse dans l'analyse statistique des données et son investissement personnel

A Madame le Docteur Fonck et Monsieur le Docteur Bécouarn,
pour me permettre de poursuivre mon apprentissage en oncologie dans leur service

Merci à Benjamin Bonhomme pour les analyses histologiques, sa patience et sa disponibilité.

Je remercie également tous mes co-internes, chefs de clinique, PH et PU-PH, qui m'ont accompagnée et formée tout au long de ces années, particulièrement Armel Reffet, mon mentor depuis mes premiers pas en gastro-entérologie, et aussi Yaeesh, les Julies, Cynthia, Marie, Delphine, Nathalie, Christelle, Tovo, Sarah, Mayalen, Mélanie, Clémence, Charlotte, Sophie, Iris, Caroline, Mireille, JB, Florian, Edouard, Bénédicte, Adeline, Philippe, Paul, Faiza, Julien, Clément, Dr Bernard, Dr Terrier, Dr Chauveau, Pr FZ, Pr DL, Pr VDL.

Merci à toutes les équipes paramédicales, dans les services, aux endo, en radiothérapie, qui m'ont beaucoup apportée, tant au plan humain que médical, avec une pensée pour celle de l'HIA qui m'a connue dès le début et celle du 2^{ième} étage de Bergo qui m'accueillera de nouveau bientôt.

Et enfin, un grand merci à ma famille et à mes amis qui me soutiennent au quotidien et à qui je dois tant : mes grands-parents, ma grand-mère, Liliane, mes parents, mes frères et sœurs, Fabrice, Mathilde, JC, Rositsa, Stephan, Elise, et bien sûre Carole, Marine, Gaëtan, Geoffroy, JC, Audrey, Mylène&Max, Rodolphe&Prisc, Pauline, Caro, Antoine, Clément et tous ceux qui se reconnaitront…

ABREVIATIONS

APRI : Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index
ALAT : Alanine Amino Transferase
ASAT : Aspartate Amino Transferase
BT : Bilirubine totale
CASH : Chemotherapy Associated SteatoHepatitis
CCRm : Cancer ColoRectal Métastatique
CGR : Concentré de Globules Rouges
CIAH : Chimiothérapie Intra-Artérielle Hépatique
EP : Embolisation Portale
FFR : Futur Foie Restant
GGT : Gamma Glutamyl Transferase
HES : Hématéine-Eosine-Safran
HM : Hépatectomie Majeure
HNR : Hyperplasie Nodulaire Régénérative
HTA : Hypertension artérielle
HTP : Hypertension Portale
ICG-R15 : Indocyanine Green Clairance Retention rate à 15 minutes
IHC : Insuffisance Hépatocellulaire
IMC : Indice de Masse Corporelle
IC95% : Intervalle de Confiance à 95%
ISGLS : International Study Group of Liver Surgery
MHCCR : Métastase Hépatique de Cancer ColoRectal
NAFLD : Non Alcoholic Fatty Liver Disease
NFS : Numération Formule Sanguine
OR : Odds Ratio
PAL : Phosphatases Alcalines
RF : Radiofréquence
SHNA : Stéatohépatite Non Alcoolique
SG : Survie Globale
SOS : Syndrome d'Obstruction Sinusoïdale
SSP : Survie Sans Progression
TGR : Tumor Regression Grading
TP : Taux de Prothrombine
ULN : Upper Limit of the Normal

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Mécanismes probables mis en jeu dans les lésions sinusoïdales……13
Figure 2 : Lésions sinusoïdales……14
Figure 3 : Toxicité hépatique induite par l'oxaliplatine……16
Figure 4 : Evolution de la stéatose vers la stéatohépatite non alcoolique, puis vers la cirrhose, sous l'influence de divers stimuli, selon l'hypothèse des « coups multiples » (*the « multi-hit model »)*….20
Figure 5 : Stéatohépatite……21

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principales causes de syndrome d'obstruction sinusoïdale chez l'homme 13
Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et pathologiques des patients inclus (N = 166) 31
Tableau 3 : Description des traitements préopératoires (N=166) 33
Tableau 4 : Description des examens biologiques avant et après la chimiothérapie 34
Tableau 5 : Description des chirurgies hépatiques et complications post-opératoires (N=166) 35
Tableau 6 : Taux de complications selon le score de Dindo et Clavien détaillé pour chaque grade 35
Tableau 7 : Complications hépatiques post-opératoires 36
Tableau 8 : NFS le lendemain de l'intervention et examens hépatiques dans les 5 jours qui suivent la chirurgie..... 37
Tableau 9 : Taux de bilirubine et TP à J5 ou au-delà : analyse des paramètres de l'insuffisance hépatocellulaire..... 37
Tableau 10 : Description des lésions histologiques présentes dans le parenchyme sain 38
Tableau 11 : Caractéristiques démographiques et augmentation du risque de CASH 39
Tableau 12 : Hépatotoxicité et facteurs de risque liés à la chimiothérapie 40
Tableau 13 : Valeur prédictive d'un score APRI > 0,36 dans la prédiction d'un SOS sévère 41
Tableau 14 : Caractéristiques démographiques et chimiothérapies et corrélation avec un risque de complications post-opératoires sévères 42
Tableau 15 : Association des lésions histologiques (SOS et CASH) aux complications post-opératoires 43
Tableau 16 : Complications post-opératoires en fonction des caractéristiques tumorales et des techniques chirurgicales..... 44
Tableau 17 : Hépatotoxicité des chimiothérapies préopératoires avant résection de métastases hépatiques dans le cancer colorectal 55
Tableau 18 : Chimiothérapies préopératoires et conséquences sur la morbidité et la mortalité post-opératoires : études comprenant une comparaison avec un groupe témoin sans chimiothérapie. 59
Tableau 19 : Lésions histologiques et conséquences sur la morbidité et mortalité post-opératoires : études avec analyse histologique de foie sain 62

INTRODUCTION

Le cancer colorectal se situe au 3e rang des cancers les plus fréquents en France (42 152 nouveaux cas en France en 2012), après le cancer de la prostate et le cancer du sein[1]. Dans 95% des cas il survient chez des personnes âgées de 50 ans et plus. Au moment du diagnostic, 20 à 25% des patients présentent des métastases hépatiques synchrones et 40 à 50% développeront des métastases hépatiques métachrones au cours de leur maladie[2].

En cas de métastases hépatiques synchrones, opérées ou non, la survie globale à 5 ans est de 3,3% et de 6,1% en cas de métastases métachrones[3]. Cette survie est nettement améliorée lorsqu'une prise en charge chirurgicale curative est possible : survie à 5 ans et à 10 ans de 36% et de 23% respectivement[2]. Dans une étude ayant sélectionné des patients par TEP SCAN, la survie à 5 ans après chirurgie de métastases hépatiques atteignait 58%[4].

1. Place de la chimiothérapie préopératoire dans la résection des métastases hépatiques d'origine colorectale

a. Résécabilité de type 1 ou métastases résécables d'emblée

Au diagnostic, 10 à 30% des métastases hépatiques des cancers colorectaux (MHCCR) sont estimées résécables d'emblée [2][5][6]. La résécabilité se définit par deux paramètres : la nécessité de conserver un volume de futur foie restant (FFR) suffisant pour préserver les fonctions hépatiques, et une résection chirurgicale respectant la vascularisation hépatique décrite par Claude Couinaud[7]. La notion de « futur foie restant » (FFR) est devenue essentielle. Il est recommandé, lorsque le foie est sain, un FFR d'au minimum 20% du foie total, voire de 26,5% selon certains auteurs[8]. Ce FFR doit être supérieur à 30% ou 40% en cas de chimiothérapie préopératoire en raison des risques d'altération de la fonction hépatique[9][10]. Le FFR est mesuré par une volumétrie scanographique.

Les lésions sont considérées comme résécables d'emblée si leur résection est réalisable par une hépatectomie classique dite « de classe I » (4 segments ou moins), laissant plus de 40% de parenchyme résiduel[10][11].

Concernant les chimiothérapies, dans le cancer colorectal, trois drogues sont utilisées en association dans deux principaux protocoles. Le 5-fluorouracile (5-FU) est un antimétabolite analogue des bases pyrimidiques, prescrit de manière concomitante avec la leucovorin (LV), un modulateur du 5-FU. Le protocole standard comprend un bolus de 5-FU de 400mg/m^2, la LV à 20mg/m^2, puis une infusion de 600mg/m^2 de 5-FU sur 22h. L'oxaliplatine est un sel de platine, agent alkylant bloquant la réplication de l'ADN, utilisé en association au 5-FU dans le protocole FOLFOX, à la dose de 85mg/m^2. L'irinotecan (CPT-11, capécitabine) est un dérivé d'un alcaloïde végétal, inhibiteur de la topoisomérase I, utilisé en association avec le 5-FU dans le protocole FOLFIRI, à la dose de 180mg/m^2. En cas d'association des 3 molécules dans le protocole FOFIRINOX, la posologie de l'irinotecan est réduite à 165mg/m^2 afin d'en améliorer la tolérance[12].

De plus, des thérapies ciblées ont été développées dans le CCR. Le cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 spécifiquement dirigé contre le récepteur du facteur de

croissance épidermique (EGFR), qui ne peut être prescrit qu'en cas de statut RAS sauvage. Le panitumumab est un second anticorps monoclonal anti-EGFR, entièrement humanisé de type IgG2. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé IgG1, anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

Après une résection curative, 60 à 75% des patients présentent une récidive de la maladie[2][13], dont 20 à 50% au niveau hépatique exclusivement. Dans le CCR de stade III, la chimiothérapie adjuvante par FOLFOX a démontré son intérêt en matière d'amélioration de la survie globale. Ainsi, il existe un rationnel à la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante après la résection des MHCCR dans le CCR de stade IV. Celle-ci permettrait de diminuer le risque de récidive locale liée à une potentielle maladie résiduelle microscopique. Les nombreuses études réalisées, utilisant le 5-FU seul ou en association avec l'oxaliplatine ou l'irinotecan, ont démontré une amélioration de la survie sans progression (SSP) après chimiothérapie adjuvante. Mais la chimiothérapie adjuvante présente comme inconvénients de ne pas toujours être bien tolérée en post-opératoire, voire de ne pouvoir être démarrée que trop tard pour éviter la récidive métastatique. En raison de ces limites, elle ne permet pas une amélioration en survie globale[14].

Une chimiothérapie préopératoire a été proposée sur les arguments suivants : augmenter le taux de résection complète, diminuer la taille des lésions afin de limiter la résection hépatique, traiter la maladie microscopique, tester la sensibilité à la chimiothérapie et identifier les patients ayant une maladie agressive[14][15]. Ce dernier point est un facteur pronostic important : une progression sous chimiothérapie pourrait même être une contre-indication à une chirurgie des métastases car elle est associée à une survie à 5 ans de seulement 8%, significativement moins élevée que chez les patients répondeurs ou stables sous chimiothérapie[16]. Les inconvénients de ce traitement préopératoire sont le risque de disparition des lésions hépatiques avant la résection chirurgicale[17], l'hépatotoxicité liée à la chimiothérapie[18] et un taux de complications chirurgicales plus élevé[14][15]. De plus, cette stratégie ne permet pas de traiter des potentielles micro-métastases laissées en place.

Ainsi une 3^{e} stratégie s'est développée, la chimiothérapie péri-opératoire, regroupant les arguments favorables et défavorables des deux stratégies précédentes.

Une étude européenne de Nordlinger *et al.*[13][19] a comparé la prise en charge chirurgicale seule à une chirurgie encadrée d'une chimiothérapie par FOLFOX, 6 cures avant et 6 cures après la chirurgie. Cette chimiothérapie péri-opératoire augmente de 7,3% la SSP à 3 ans, sans amélioration de la survie globale. Parmi les patients sélectionnés pour recevoir une chimiothérapie péri-opératoire, seuls 63% ont pu poursuivre le traitement en post-opératoire. Le taux de complications post-opératoires réversibles était plus élevé après chimiothérapie : 25% versus 16% ; p = 0,04. D'autres études ne retrouvent pas de majoration des complications post-opératoires, même en présence d'une hépatotoxicité liée à la chimiothérapie. Elles seront détaillées par la suite.

Dans ces études de chimiothérapie péri-opératoire, il n'est pas possible d'identifier si le bénéfice vient du traitement préopératoire, du traitement adjuvant, ou des deux.

Malgré l'absence de preuve d'une amélioration de la survie globale, en raison des résultats en SSP, il est actuellement recommandé par les experts de réaliser une chimiothérapie péri-opératoire chez les patients ayant des lésions hépatiques exclusives résécables d'emblée[14][15][20]. Dans cette stratégie, la réévaluation précoce, après 4 à 6 cycles est essentielle. Le protocole de traitement par FOLFOX ou FOLFIRI sera choisi en fonction du profil de toxicité connu de ces molécules[17]. Mais ces recommandations ne sont pas soutenues par l'ensemble des équipes. Pour certaines, une chirurgie d'emblée évite le risque de progression des lésions sous chimiothérapie, ainsi que l'augmentation des complications post-opératoires induites par la chimiothérapie[21].

Une situation particulière est cependant à prendre en compte : une métastase hépatique unique résécable d'emblée. Dans une étude de cohorte rétrospective multicentrique de 1471 patients, Adam *et al.*[22] ont conclu dans cette situation à la réalisation d'une stratégie avec résection hépatique d'emblée, suivie d'une chimiothérapie adjuvante. La balance bénéfice-risque pour la chimiothérapie préopératoire étant dans ce cas défavorable.

Concernant le risque de disparition des métastases après chimiothérapie préopératoire, celui-ci existe dans 3 à 7% des cas[23]. De plus, les modifications du parenchyme liées à la chimiothérapie rendent l'interprétation des imageries pré et peropératoires plus complexe. Cette disparition à l'imagerie n'est pas toujours associée à une réponse histologique complète. Dans 83% des cas, il persiste des cellules viables : soit macroscopiquement visualisées par le chirurgien, soit mises en évidence par l'anatomopathologiste, soit révélées par une récidive précoce si le site initial de la lésion est laissé en place. La résection du site initial de la métastase est donc recommandée si elle est possible[23]. En l'absence de résection du site initial, la récidive des métastases n'est cependant pas systématique[24].

Le cetuximab et le bevacizumab, n'ont pas leur place dans la prise en charge des métastases résécables d'emblée. Le cetuximab est délétère en survie globale dans cette indication[25]. Le bevacizumab est à l'origine d'un sur-risque de complications à type de perforation, de saignement et de retard de cicatrisation. Il est donc non justifié dans cette situation[17].

b. Résécabilité de type 2 ou métastases potentiellement résécables

La résécabilité de type 2 est définie comme une résection possible par une hépatectomie complexe ou très large, dite de « classe II » (plus de 4 segments) requérant une procédure difficile et/ou risquée (par exemple hépatectomie centrale sous exclusion vasculaire, hépatectomie droite élargie, reconstruction vasculaire)[11][10].

Le développement de nouvelles techniques telles que l'embolisation portale et la thermoablation a permis de revoir cette définition. La résécabilité doit être évaluée en prenant en compte chaque lésion une à une et le volume du FFR : on parle dorénavant d'opérabilité[7]. Celle-ci doit être discutée au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire regroupant radiologues, chirurgiens et oncologues.

La technique de la chirurgie hépatique en 2 temps a été décrite pour la première fois en 2000 par Adam *et al.*[26] chez des patients présentant des MHCCR multiples et bilobaires. Elle est indiquée

lorsque les MHCCR ne peuvent pas être traitées en une seule intervention, en raison d'un FFR insuffisant. Le 1er temps consiste en un nettoyage du FFR, associé à une ligature ou une embolisation de la veine porte controlatérale, afin d'induire une hypertrophie de ce FFR. Le nettoyage peut associer des métastasectomies à des thermoablations. Quatre à six semaines après, si le volume du FFR l'autorise, le foie embolisé est réséqué. Dans l'intervalle, entre les deux temps opératoires, une chimiothérapie peut être poursuivie afin d'éviter la progression des lésions métastatiques. Mais celle-ci pourrait retarder la régénération hépatique, sans toutefois l'empêcher[21].

La thermoablation, ou destruction tissulaire par la chaleur, est une modalité à visée curative des MHCCR, indiquée en remplacement ou en combinaison avec la chirurgie de résection. Le traitement s'adresse aux lésions de moins de 3cm de diamètre et doit inclure une marge minimale de sécurité de 0,5cm[11]. Les deux techniques les plus utilisées sont l'ablation par radiofréquence et les microondes. Dans un projet de chirurgie hépatique en deux temps, elles permettent un double rôle d'extension des indications de résection et d'épargne parenchymateuse[27].

Une chimiothérapie néo-adjuvante, encore appelée « de conversion », permet de rendre résécables des lésions initialement non résécables car trop volumineuses ou d'exérèse techniquement complexe dans 12,5 à 30% des cas : c'est le principe du « downsizing »[5][6][9]. Les protocoles FOLFOX, FOLFIRI ou FOLFIRINOX, en association ou non à une thérapie ciblée (bevacizumab, cetuximab, panitumumab) sont utilisés.

Alberts *et al.*[28] ont montré que le FOLFOX seul rendait résécables 43% des lésions traitées. Après 6 cycles de FOLFIRI, Pozzo *et al*.[29] montraient un taux de réponse de 47,5% et une résécabilité chez 32,5% des 40 patients inclus. Le protocole FOLFIRINOX[30] améliore le taux de réponse, la SSP et la SG par rapport au FOLFIRI seul. La résécabilité était significativement augmentée après une médiane de 11 cycles de FOLFIRINOX par rapport à une chimiothérapie par FOLFIRI (10 cycles) : 36% versus 12% respectivement (p = 0,017), chez les 81 patients avec métastases hépatiques exclusives. Mais la trithérapie majore la neurotoxicité et les neutropénies sévères.

L'association aux chimiothérapies conventionnelles d'une thérapie ciblée permet d'améliorer la résécabilité. Dans l'étude CRYSTAL[31], le FOLFIRI seul apporte un taux de réponse de 39,7%, qui atteint 57,3% lorsqu'il est associé au cetuximab. L'étude OPUS[32] retrouve des résultats similaires lorsque le cetuximab est associé au FOLFOX. Dans l'étude CELIM[33], comparant le FOLFOX et le FOLFIRI associés au cetuximab, il n'est pas montré de différence d'efficacité entre les deux protocoles. Dans cette étude, la réponse tumorale était significativement plus importante chez les patients KRAS sauvage, liée à l'utilisation du cetuximab. Le bevacizumab associé à l'oxaliplatine permet lui d'obtenir des taux de réponse pouvant atteindre 73%[34]. Le panitumumab associé au FOLFOX ne permet pas d'augmenter le taux de résécabilité[35].

La réponse histologique des métastases à la chimiothérapie est un facteur prédictif de la survie sans récidive et de la SG à 5 ans. Rubbia-Brandt *et al.*[36] ont établi un score pour évaluer la réponse histologique : le TGR *tumor regression grading*, en 5 grades. En cas de réponse histologique majeure ou complète (TGR 2 ou 1), la SSP et la SG sont significativement améliorées. Cette réponse histologique correspond au développement d'une fibrose, liée à l'apoptose cellulaire, et non pas d'une nécrose, qui peut apparaitre en l'absence de chimiothérapie. Le FOLFOX permet des meilleures

réponses histologiques, comparé au FOLFIRI[36]. L'association du FOLFOX au bevacizumab, même en cas de traitement court de 10 semaines, est un facteur prédictif de réponse histologique : 63% versus 34% avec le protocole FOLFIRI (p<0,001)[37].

L'utilisation du bevacizumab n'augmente pas les complications post-opératoires des résections hépatiques. Constantinidou *et al*.[38] ont comparé les patients recevant du bevacizumab en péri-opératoire, associé à de l'irinotecan ou de l'oxaliplatine, à ceux traités sans bevacizumab. Il n'y avait pas plus de complications sous bevacizumab, quel que soit le type de chimiothérapie et l'étendue de la résection hépatique. L'utilisation du bevacizumab en association au FOLFOX permet donc une réponse histologique optimale, sans majorer les complications post-opératoires en cas de métastases non résécables d'emblée.

Dans les cas de métastases hépatiques exclusives non résécables, la chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) a une place pour rendre les lésions accessibles à une résection. Le rationnel de cette technique repose sur la vascularisation à prédominance artérielle des MHCCR[39]. Deux agents cytotoxiques ont été particulièrement étudiés : la fluorodésoxyuridine FUDR aux USA et l'oxaliplatine en France. Ducreux *et al.*[40] ont utilisé l'oxaliplatine à la dose de 100mg/m^2 en intra-artérielle, en association avec du 5-FU en systémique. Le taux de réponse était de 64% et le taux de résécabilité secondaire de 19%. En associant une CIAH de FUDR à une chimiothérapie systémique par oxaliplatine ou irinotecan, une résécabilité secondaire était possible chez 47% des patients[41]. Les patients opérés avaient une survie à 3 ans atteignant 80%. La CIAH doit être considérée comme une option thérapeutique lorsque les lésions initiales sont très étendues, ou qu'elles ne répondent pas à une première ligne de chimiothérapie systémique[21].

Il est recommandé d'arrêter la chimiothérapie au moins 4 semaines avant l'intervention chirurgicale[12]. Ce délai doit être de 4 à 6 semaines en cas de prescription de bevacizumab.

Ainsi, le choix de la chimiothérapie dépend de la réponse tumorale attendue, du profil de toxicité des différents protocoles à notre disposition : FOLFOX, FOLFIRI et FOLFIRINOX. Le choix de la thérapie ciblée dépend quant à lui de l'analyse génétique de la tumeur primitive ou de ces métastases (statut RAS). Ces thérapies ne peuvent pas être systématiquement recommandées en raison de leurs coûts[21], mais elles améliorent les réponses aux traitements[17].

c. Résécabilité de type 3 ou métastases non résécables

Cette situation, de pronostic péjoratif se définit par l'atteinte des 2 pédicules portaux, l'atteinte d'un pédicule portal et de la veine sus-hépatique controlatérale, ou l'atteinte des 3 veines sus-hépatiques[11].

Le traitement est alors palliatif et repose sur l'association des chimiothérapies préalablement décrites, des thérapies ciblées, d'autres molécules comme le Regorafénib depuis l'étude CORRECT[42], associées à des soins de confort.

2. Hépatotoxicité connue des chimiothérapies utilisées dans le CCRm

a. Lésions vasculaires liées à l'oxaliplatine

i. Description et physiopathologie

Le spectre des lésions vasculaires hépatiques comprend les atteintes des veinules portes, des veinules hépatiques et les lésions sinusoïdales[43]. Les lésions sinusoïdales regroupent la fibrose péri-sinusoïdale et centrolobulaire, les dilatations sinusoïdales et la péliose, le syndrome d'obstruction sinusoïdale et l'infiltration sinusoïdale. Ces lésions peuvent s'associer. Les modifications de la vascularisation peuvent aussi être à l'origine de modifications du parenchyme avec l'organisation d'une hyperplasie nodulaire régénérative (HNR)[43].

1. Le SOS : description histologique et physiopathologie

Historiquement, la maladie veino-occlusive a été décrite en Jamaïque chez des buveurs de thé contaminé par du Senecio, une variété de plantes contenant des alcaloïdes de la pyrrholizidine[44]. Ces patients présentaient des lésions de fibrose occlusive des veinules centro-lobulaires, donnant le nom initial à la maladie. En 2002, Deleve *et al*.[45] ont montré que la lésion initiale touche les cellules endothéliales sinusoïdales et ont renommé cette maladie le syndrome d'obstruction sinusoïdale (SOS). Ces lésions aboutissent à une rupture de la paroi sinusoïdale[46] à l'origine d'une activation des cellules étoilées du foie et d'un dépôt de matrice extracellulaire au niveau des sinusoïdes, pouvant évoluer jusqu'à une réaction fibreuse périsinusoïdale. Ainsi les cellules endothéliales lésées, la fibrose périsinusoïdale et les hématies vont être responsables d'une obstruction œdémateuse puis fibreuse des veines centro-lobulaires, aggravant la dilatation et la congestion des sinusoïdes.

Chez les animaux, le monocrotaline, un alcaloïde pyrrolizidinique, est utilisé pour induire un SOS[44]. D'un point de vue moléculaire, le monocrotaline entraine une déplétion en glutathion et une surproduction de radicaux libres, à l'origine d'un stress oxydatif. De plus, la monocrotaline induit une dépolymérisation de l'actine au niveau de la cellule endothéliale sinusoïdale, ce qui stimule les matrix metalloproteinases MMP-9 et MMP-2 (voir figure 1). L'augmentation de l'activité de MMP-9 entraine un détachement de cellules endothéliales de l'espace de Disse et leur embolisation dans les sinusoïdes, contribuant au développement du SOS. Enfin, la monocrotaline diminue la concentration en oxyde nitrique dans les veines hépatiques, ce qui stimule encore l'activité de MMP-9.

Chez l'homme, le SOS a été décrit essentiellement chez des patients ayant reçu de fortes doses de chimiothérapies et des traitements utilisés en vue d'une greffe de moelle osseuse[45]. Mais une vingtaine de traitements ont été répertoriés comme pouvant être responsables de SOS (voir tableau 1)[18]. Ces patients présentent des taux élevés d'endotheline-1, de *vascular endothelial growth factor (VEGF)* et de *plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)*[44]. L'endotheline-1 entraine une constriction sinusoïdale et majore l'impédance du flux veineux dans le SOS (voir figure 1). Dans les modèles animaux, le VEGF est associé à un hyper-débit au niveau de la circulation splanchnique et à une hypertension portale. De plus, le VEGF induit l'expression et l'activation de MMP-9. Le PAI-1 est en cause dans le développement de thrombose de la veine hépatique. Ainsi les facteurs

angiogéniques et les facteurs vasoactifs auraient un rôle important dans la pathogénie des lésions sinusoïdales.

Cette notion est renforcée par l'étude des gènes impliqués dans le SOS. La sensibilité individuelle de chaque patient à l'oxaliplatine et la sévérité des lésions sont variables[47]. Parmi les 12 principaux gènes mis en évidence, des gènes de l'angiogenèse, des protéines de l'adhésion cellulaire et de la composition de la matrice extracellulaire sont surexprimés chez les patients atteints de SOS. L'implication de l'angiogenèse dans la physiopathogénie du SOS pourrait expliquer le rôle protecteur du bevacizumab qui diminue la production de MMP-9[48].

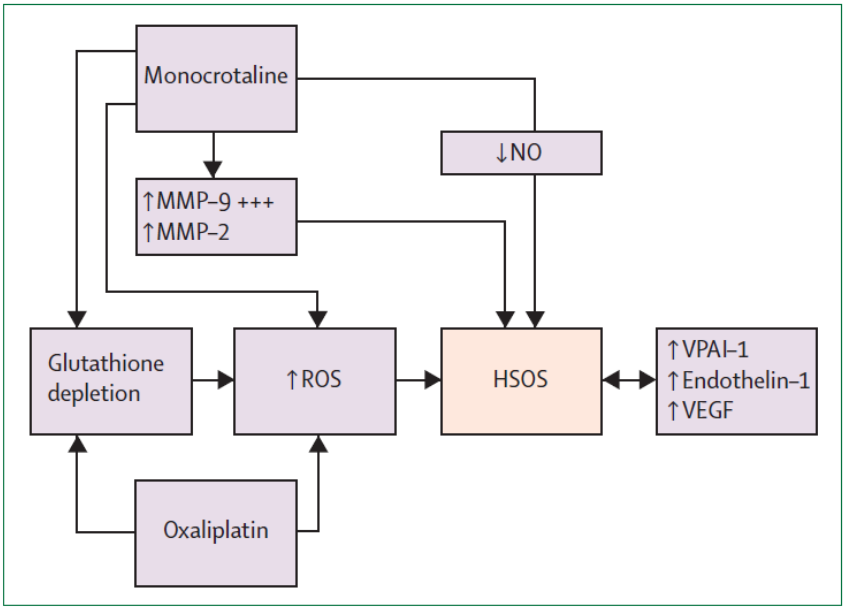


Figure 1 : Mécanismes probables mis en jeu dans les lésions sinusoïdales[44]

MMP : Matrix metalloproteinase, NO : Nitric oxide, HSOS : hepatic sinusoidal obstruction syndrome, PAI-1 : plasminogen activator-1, VEGF : vascular endothelial growth factor

Actinomycine D	**Dacarbazine**	**Mitomycin**
Azathioprine	**Gemtuzumab-ozogamicin**	**Oxaliplatine**
Busulfan	**Alcaloïdes pyrrozolidine**	**Thé**
Carmustine	**Mephalan**	**Urethane**
Cystosine arabinoside	**6-mercaptopurine**	**6-thioguanine**
Cyclophosphamide	**Greffe de moëlle**	**Terbinafine**
Irradiation corporelle totale et irradiation hépatique		

Tableau 1 : Principales causes de syndrome d'obstruction sinusoïdale chez l'homme

Histologiquement, les lésions commencent dans la zone centro-lobulaire ou médio-lobulaire et consistent essentiellement en une dilatation et une congestion sinusoïdales[49] (voir figure 2). Elles peuvent s'associer à une interruption de la membrane sinusoïdale et à une collagénisation des espaces péri-sinusoïdaux. Lors d'une atteinte sévère avec une rupture de la paroi sinusoïdale, la dilatation sinusoïdale peut s'accompagner d'une hémorragie périsinusoïdale caractérisée par une extravasation d'érythrocytes dans l'espace de Disse[18]. Ces lésions se répartissent de manière irrégulière dans le foie sain, avec une alternance de lobules intacts et de lobules anormaux[46]. La traduction macroscopique de ce syndrome est caractéristique avec un foie bleuté ou blue liver.

La microscopie électronique met en évidence une déformation de la structure des cellules sinusoïdales endothéliales : elles sont arrondies et ballonnisées, leur chromatine s'agrège sous la membrane péri-nucléaire, probablement en lien avec un mécanisme d'apoptose. A un stade plus tardif, apparaissent des dépôts de composants de la matrice extracellulaire dans l'espace de Disse, essentiellement des fibres de collagène. Une caractéristique marquante est la présence de nombreuses bulles cytoplasmiques obstruant la lumière sinusoïdale, plusieurs contenants des organites[46].

Dans le SOS il n'y a donc typiquement pas de lésion des hépatocytes, en dehors de l'association avec une péliose ou une HNR.

En immunohistochimie, en présence de dilatations sinusoïdales, la positivité au CD31, caractéristique des cellules endothéliales, disparaît[46]. En revanche, CRBP-1 reste à un niveau d'expression similaire au foie sain, ce qui montre la persistance des cellules étoilées au niveau péri-sinusoïdale, le long des sinusoïdes dilatés. Leur activation est caractérisée par la surexpression de α-SM actin dans ces cellules étoilées, qu'elles soient le long de sinusoïdes intacts ou atteints.

Rubbia-Brandt *et al.*[50] ont proposé un système de classification des dilatations sinusoïdales du SOS en fonction de leur extension dans le lobule :

- Le grade 0 : absence de dilatation
- Le grade 1 ou léger : extension centro-lobulaire limitée à un tiers de la surface lobulaire
- Le grade 2 ou modéré : extension aux deux tiers de la surface lobulaire
- Le grade 3 ou sévère : atteinte de la totalité de la surface lobulaire

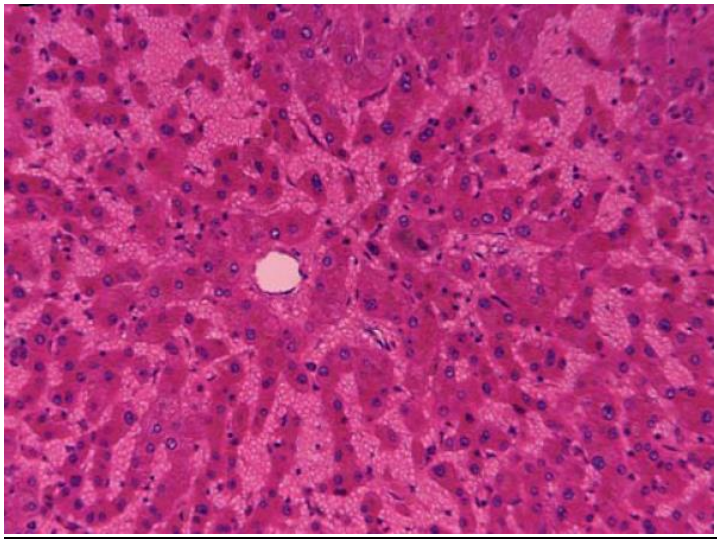


Figure 2 : Aspect histologique des lésions sinusoïdales

Lésions sinusoïdales de grade 2 : intense dilatation et congestion des sinusoïdes autour de la veine centro-lobulaire. Des travées hépatocytaires atrophiques bordent les sinusoïdes dilatés. Les lésions s'étendent aux deux tiers de la surface lobulaire[49].

Des lésions sévères de SOS conduisent au développement d'une fibrose extensive, pouvant atteindre un aspect histologique de cirrhose. Les conséquences sont l'apparition d'une hypertension portale, avec une thrombopénie, et des signes d'insuffisance hépatocellulaire. La thrombopénie va elle-même être responsable d'un sur-risque en de complications post-opératoires en raison d'une augmentation des saignements. Les plaquettes auraient également un rôle dans la régénération hépatique via un mécanisme médié par la sérotonine[51].

Le test au vert est un test dynamique quantifiant la réserve fonctionnelle hépatique par la mesure de la capacité de clairance du vert d'indocyanine, l'ICG-R15 (indocyanine green clairance retention rate à 15 minutes). Il a été démontré qu'un test au vert perturbé avec un ICG-R15 > 10% en préopératoire est prédictif de la présence d'un SOS[52].

Ces mécanismes seraient à l'origine de l'augmentation des insuffisances hépatocellulaires (IHC) décrites en post-opératoires chez les patients porteurs de lésions sévères de SOS[52]. Afin de prévenir une IHC post-opératoire, si des lésions de SOS sont présumées ou présentes, il est recommandé d'avoir une attitude d'épargne du parenchyme hépatique.

2. Les autres lésions sinusoïdales associées au SOS

Les dilatations sinusoïdales peuvent dessiner de larges cavités de un à plusieurs millimètres de diamètre, remplies de sang et bordées d'hépatocytes : des lésions de péliose[43]. Celles-ci correspondent à une destruction localisée des cellules endothéliales et probablement des hépatocytes voisins. Elles se répartissent de façon hétérogène au sein du lobule, sans prédominance zonale. La physiopathologie de la péliose est mal connue et associerait des lésions des cellules endothéliales, une obstruction de la jonction entre les sinusoïdes et les veinules centro-lobulaires, une nécrose hépatocytaire. Elles peuvent se compliquer de fibrose péri-sinusoïdale ou d'HNR.

Les lésions des veines centro-lobulaires sont en rapport avec un arrondissement des cellules endothéliales associé ou non à des hémorragies intimales[43]. Une fibrose centro-lobulaire ou péri-sinusoïdale peut se développer et être à l'origine d'une occlusion luminale des veines centro-lobulaires. Ces lésions sont associées aux dilatations sinusoïdales du SOS et à sa sévérité. Il n'est pas établi si cette association est en rapport avec l'origine commune de leur pathogénie par une agression initiale des cellules sinusoïdales endothéliales, ou si l'atteinte de la veine centro-lobulaire aggrave la sévérité des troubles circulatoires et donc le SOS[50].

Ces lésions vasculaires peuvent aboutir à des modifications de l'architecture hépatique avec une transformation nodulaire et le développement d'une HNR[43]. Ces nodules de transformation correspondent au développement de petits nodules composés d'hépatocytes élargis, occasionnellement centrés sur un espace porte et délimités en périphérie par des hépatocytes atrophiés ou des sinusoïdes dilatés, sans septa fibreux péri-nodulaire. Lorsqu'ils sont diffus, ils constituent une HNR. Celle-ci peut être associée au SOS et dans ce cas est corrélée à la sévérité du SOS. Sur le plan physiopathologique, ces nodules de régénération hépatique seraient liés à une modification du flux intra-hépatique, à l'origine de zones hypoperfusées atrophiées et de zones hypervascularisées régénératives. La lésion initiale serait une obstruction de la veine porte ou une

atteinte initiale du sinusoïde[50]. L'HNR reste très longtemps asymptomatique puis elle entraine une hypertension portale intrahépatique non cirrhotique et/ou une cholestase[53].

Les lésions vasculaires hépatiques peuvent être liées soit à des lésions des cellules endothéliales sinusoïdales, soit à des lésions des vaisseaux. Elles modifient l'architecture lobulaire du foie. De répartition inhomogène dans le parenchyme hépatique, elles sont intriquées les unes avec les autres, avec des formes frontières entre deux types d'atteintes. Par exemple, l'hépatotoxicité liée à l'oxaliplatine peut regrouper ces différentes lésions tel que le représente ce schéma de Rubbia-Brandt (voir figure 3)[50].

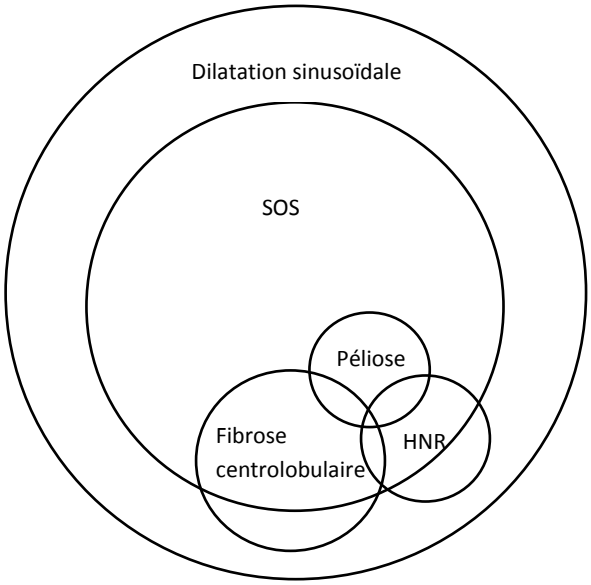


Figure 3 : Toxicité hépatique induite par l'oxaliplatine[50]
SOS : syndrome d'obstruction sinusoïdale. HNR : hyperplasie nodulaire régénérative

ii. Mise en évidence du rôle de l'oxaliplatine dans le développement des lésions vasculaires

Rubbia-Brandt *et al.*[46] ont été les premiers en 2004 à décrire de lésions de SOS dans le foie non tumoral des patients opérés de métastases hépatiques de cancer colorectal après une chimiothérapie néo-adjuvante. Parmi les différents protocoles de chimiothérapie utilisés, une corrélation a été mise en évidence entre le SOS et l'oxaliplatine : 79% des 43 patients traités par oxaliplatine, contre 23% des 44 ayant reçu une chimiothérapie sans oxaliplatine, ont développé des lésions sinusoïdales. Ces lésions regroupaient une dilatation et/ou une congestion sinusoïdale, ou une fibrose périsinusoïdale, ou une occlusion veineuse, de gravité différente et essentiellement de distribution centro-lobulaire. Il n'était pas noté de corrélation entre la dose cumulative d'oxaliplatine et la sévérité des lésions sinusoïdales.

Aloia *et al*.[54], dans leur cohorte de 75 patients avec une chimiothérapie dans les 6 mois avant la chirurgie, ont mis en évidence 52% de lésions hépatiques vasculaires, contre 18% parmi les 17 patients sans chimiothérapie (p = 0.01). Cinquante-deux patients avaient reçu du FOLFOX, 23 du

5-FU seul. Ces lésions vasculaires comprenaient les dilatations et les congestions sinusoïdales, la péliose, les hémorragies centro-lobulaires nécrotiques et l'HNR.

Mehta *et al.*[55], dans une étude prospective menée chez 173 patients dont 70 avaient reçu une chimiothérapie à base d'oxaliplatine, retrouvaient une prévalence de 61,4% de dilatations sinusoïdales dans le groupe oxaliplatine. Ces lésions sinusoïdales étaient significativement plus fréquentes chez les patients ayant reçu de l'oxaliplatine, par rapport à ceux n'ayant pas eu de chimiothérapie, ainsi que comparé à ceux ayant eu une chimiothérapie sans oxaliplatine.

En dehors de ces lésions de SOS, des études ont décrit une association statistique entre l'utilisation d'oxaliplatine et le développement d'une HNR, de lésions de fibrose centrolobulaire et de péliose[50][56][57][58].

L'oxaliplatine peut également être associé à l'irinotecan dans les protocoles FOLFIRINOX[59]. Chez 21 patients ayant reçu une médiane de 11 cycles de cette chimiothérapie dans la série de Masi *et al*. 100% présentaient des dilatations sinusoïdales (52% de grade 1, 48% de grade 2), 76% de la stéatose, 5% une stéatohépatite.

iii. Facteurs de risque d'apparition du SOS

En fonction des études de la littérature, l'incidence et la sévérité du SOS varient. La compréhension des facteurs de risque et la construction de modèles prédictifs préopératoires d'apparition d'un SOS sont l'objectif de nombreux travaux.

Le nombre de cycles de FOLFOX en préopératoire est un facteur déterminant du développement d'une toxicité induite par l'oxaliplatine. Ainsi, Kishi *et al.*[60] ont montré un risque significativement majoré d'apparition de lésions sinusoïdales au-delà du 8^{e} cycle de chimiothérapie par FOLFOX : 42% de lésions sinusoïdales contre 26% avant le 8^{e} cycle (p = 0,017). Nakano *et al.*[52] concluaient à une différence significative à partir de 6 cycles. D'autres études n'ont pas retrouvé de seuil modifiant l'incidence des lésions[48][61].

Des facteurs tels que l'âge, le sexe féminin, les métastases hépatiques synchrones, ou non résécables d'emblée, ont été retouvés comme facteurs de risque de développement d'un SOS[52][62][63]. A contrario, l'aspirine semble protéger du SOS[63].

Ces études étant rétrospectives, elles n'apportent pas un niveau de preuve suffisant pour établir des recommandations fortes. Cependant, en cas de métastases résécables d'emblée, si une chimiothérapie préopératoire est réalisée, elle sera limitée à 6 cycles de FOLFOX[19]. Pour les métastases non résécables d'emblée, il est recommandé d'évaluer la résécabilité dès 2 à 3 mois de chimiothérapie et d'envisager une option chirurgicale dès que celle-ci est possible[17]. Afin de préserver un FFR suffisant supérieur à 30 ou 40%, les techniques permettant une épargne du parenchyme, ou l'induction d'une hypertrophie du FFR peuvent être nécessaires[6][11].

Evaluer avant la chirurgie la qualité du foie restant pourrait aider à la définition de la résécabilité. Une biopsie hépatique est un acte invasif ne permettant pas une évaluation fiable des

lésions sous-jacentes en raison de l'hétérogénéité de distribution des lésions. Le développement de scores prédictifs non invasifs de l'hépatotoxicité, tels la mesure de l'élastométrie, pourrait permettre de prédire la présence de lésion.

Hubert *et al.*[64] ont spécifiquement réalisé une étude dont l'objectif était d'identifier des facteurs prédictifs préopératoires d'apparition d'un SOS et d'établir une association entre le type de chimiothérapie et la sévérité du SOS. Sur 151 pièces opératoires de foie non tumoral de patients ayant reçu de la chimiothérapie dans les 6 mois, le SOS a été analysé et gradé selon la classification de Rubbia-Brandt[50]. La chimiothérapie était du 5-FU seul, du FOLFOX, ou du FOLFIRI, associée à du cetuximab ou du bevacizumab. En analyse univariée, le taux de bilirubine conjuguée, de GGT, de plaquettes, l'ICG-R15, les scores FIB-4 et APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index), étaient tous des facteurs prédictifs de la sévérité du SOS. Les scores FIB-4 et APRI sont des scores développés pour prédire la fibrose chez les patients souffrant d'hépatite C.

$$\text{FIB-4 score} = \frac{\text{age (years)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Platelet } (10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT (U/}}}$$

$$\text{APRI score} = \frac{\text{AST level (U/L)/ULN}}{\text{Platelet count } (10^9/\text{L})} \times 100$$

AST : aspartate amino transferase
ULN : upper limit of the normal

Ces données sont concordantes avec les résultats de l'étude de Soubrane *et al.*[51] sur 78 patients ayant reçu du FOLFOX. En analyse univariée, des plaquettes basses (< 167 000/mm3 +/-52 000), le taux d'ASAT ou d'ALAT supérieur à 1,5N, un délai inférieur à 6 semaines entre la chimiothérapie et la chirurgie et le score APRI étaient des facteurs prédictifs de SOS de haut grade. En analyse multivariée, seul le score APRI restait indépendamment prédictif de la survenue d'un SOS de grade ≥ 2. Avec un seuil de 0,36, la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative sont de 87%, 69%, 80% et 79% respectivement pour les lésions de SOS de haut grade. La sévérité des lésions sinusoïdales diminuait lorsque le délai entre la fin de la chimiothérapie et la chirurgie était plus long.

Dans une étude de 96 patients, Overman *et al.*[65] ont montré une augmentation de la taille de la rate ≥ 50% chez 24% des patients traités par FOLFOX. Cette augmentation était corrélée aux lésions sinusoïdales de grade ≥ 2 et à une thrombopénie. Ainsi, une augmentation de 50% de la taille de la rate au cours de la chimiothérapie permet de détecter des lésions sinusoïdales de grade ≥ 2 avec une sensibilité de 43% (IC95 : 19%-70%) et une spécificité de 90% (IC95 : 77%-96%).

Un taux de GGT>1,5N, un taux d'ASAT>36UI/L, un ICGR-15 perturbé (>10%) en préopératoire sont aussi des facteurs prédictifs de la présence de lésions sinusoïdales[52][63].

L'importance de connaitre ces facteurs de risque et ces scores prédictifs de SOS est liée aux conséquences cliniques de ces lésions, c'est-à-dire à leur impact sur la morbidité et la mortalité péri et post-opératoire.

iv. Rôle supposé du Bevacizumab

L'implication d'une surexpression de MMP-9 et de l'angiogenèse dans la physiopathologie du SOS[48] explique que des auteurs se soient intéressés à un potentiel effet protecteur d'un anticorps anti-VEGF : le bevacizumab.

Le bevacizumab, associé au FOLFOX, diminue de 26,1% l'incidence du SOS parmi 105 patients ayant reçu une médiane 6 cycles de chimiothérapie[48]. De plus, la sévérité du SOS est également diminuée avec seulement 8,1% de lésions modérées ou sévères dans le groupe avec bevacizumab contre 27,9% dans le groupe sans. Trois autres études[64][65][66] ont confirmé l'effet protecteur du bevacizumab vis-à-vis du SOS (OR=0,23 [IC95% : 0,07-0,81], p=0,01) et de sa sévérité. Cependant ces études n'ont pas permis de montrer une diminution des complications post-opératoires liées à l'oxaliplatine lors de l'association avec le bevacizumab.

Cette diminution du SOS n'a pas été retrouvée dans le sous-groupe de patients ayant reçu du bevacizumab de l'étude de Vauthey *et al.*[61], ni dans une étude comparant le protocole FOLFIRINOX à l'association FOLFIRINOX et bevacizumab[67].

Le cetuximab n'aurait pas d'effet sur l'hépatotoxicité des chimiothérapies : il ne serait ni délétère ni protecteur[68].

b. Stéatose et stéatohépatite liée à l'Irinotecan

i. Description histologique et physiopathologie

La stéatose hépatique et la stéatohépatite non alcoolique (SHNA) appartiennent au spectre des maladies du foie stéatosique (*NAFLD : non alcoholic fatty liver disease*). Ceux sont les manifestations hépatiques du syndrome métabolique, en l'absence de consommation alcoolique significative. L'incidence de la stéatose est estimée à 15% de la population générale en Italie et atteindrait 31% de la population aux USA[18]. En France on estime qu'une stéatose est présente chez 6 à 11% de la population[69]. Lorsque ces lésions sont individualisées chez un patient sous chimiothérapie elles sont dénommées, par analogie, *CASH : chemotherapy associated SteatoHepatitis*[70].

Le syndrome métabolique comporte des critères cliniques et biologiques. Selon l'IDF (International Diabetes Federation) en 2005[71], la définition du syndrome repose sur un tour de taille chez homme ≥ 94cm et chez la femme ≥ 80cm, associé à 2 critères parmi les suivants : triglycéridémie ≥ 1.50g/l (et/ou patient sous traitement), taux de HDL < 0.40g/l chez l'homme et 0.50g/l chez la femme, PAS ≥ 130mmHg ou PAD ≥ 85mmHg (et/ou patient sous traitement), glycémie veineuse à jeun ≥ 1g/l ou diabète de type 2.

La physiopathologie de ces lésions est complexe et multifactorielle. L'insulinorésistance, bien que prépondérante dans leur développement, ne peut expliquer à elle seule l'évolution de la maladie[72]. Un modèle en «deux temps» a été proposé, correspondant aux deux phases de la maladie : la stéatose puis la stéatohépatite[73].

La stéatose hépatique résulte d'un excès d'acides gras libres, entrainant une surproduction et une accumulation intra-hépatique de triglycérides, phénomène bien connu au cours des états d'insulinorésistance. Il en résulte une oxydation des acides gras dans les mitochondries et une production de radicaux libres. Ainsi la stéatose correspond à une réponse du tissu hépatique à une agression : c'est un mécanisme d'adaptation. Mais elle crée une vulnérabilité des hépatocytes[74]. Elle est considérée comme pathologique à partir d'une atteinte de 5% des hépatocytes.

La progression de la stéatose vers la stéatohépatite est déclenchée par un « second coup », qui peut être la toxicité d'une chimiothérapie ou l'insulinorésistance elle-même. Il conduit à la production d'une nouvelle génération de radicaux libres et à des lésions des mitochondries (voir figure 4). L'oxydation des acides gras extra-mitochondriale est alors activée et entraine une accumulation de radicaux libres dans les hépatocytes. Ceci est à l'origine d'une peroxydation lipidique des membranes cellulaires et de la production de cytokines pro-inflammatoires (interleukine-6 et -8 [IL-6 et IL-8], tumor necrosis factor-α [TNF-α]). La mort cellulaire et la peroxydation lipidique activent les cellules étoilées du foie, la synthèse de collagène et la fibrose[44].

La physiopathologie de la CASH n'a pas été spécifiquement étudiée. Par analogie, les explications physiopathologiques de la SHNA sont communément admises.

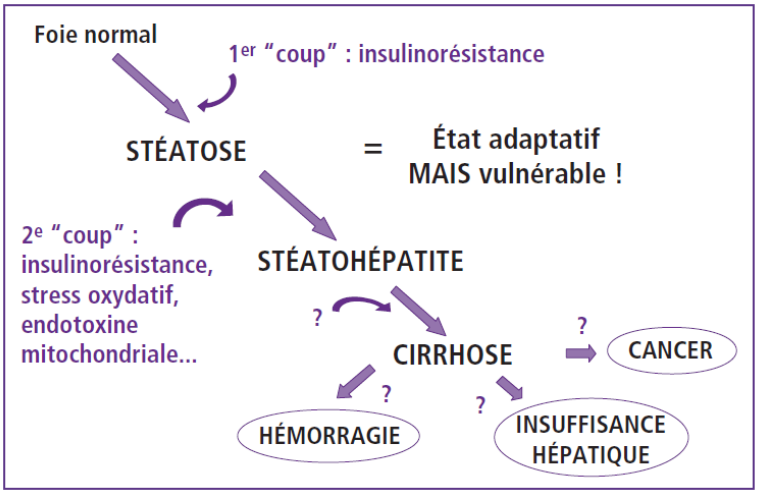


Figure 4 : Evolution de la stéatose vers la stéatohépatite non alcoolique, puis vers la cirrhose, sous l'influence de divers stimuli, selon l'hypothèse des « coups multiples » (*the « multi-hit model »)*[48]

Histologiquement, la stéatose hépatique est caractérisée par l'accumulation de vacuoles de graisse dans le cytoplasme hépatocytaire[49]. La stéatose est d'évolution bénigne mais n'est pas une atteinte quiescente, comme le montre l'activation des cellules étoilées du foie[72]. La stéatohépatite est une atteinte plus sévère : elle associe une stéatose macrovacuolaire, une souffrance hépatocytaire (ballonnisation ou nécrose) et un infiltrat inflammatoire lobulaire fait de lymphocytes, et plus caractéristique, de polynucléaires neutrophiles. Seule l'histologie peut différencier une stéatose d'une stéatohépatite et seul le contexte clinique peut différencier la SHNA de la CASH.

Ces lésions de stéatose et de stéatohépatite ne se développent pas de manière homogène dans l'ensemble du foie[75].

Des scores descriptifs de ces lésions mesurent la stéatose comme une variable semi-quantitative : absente (≤ 5%), légère (< 30%), modérée (≥ 30% et < 50%), sévère(≥ 50%)(61).
Le score de gravité de la CASH utilisé est celui développé pour la SHNA par Kleiner *et al.*[76]. Ce score d'activité, qui comprenait initialement 14 caractéristiques histologiques, a été développé et validé sur des biopsies hépatiques et 3 items ont finalement été retenus :

- la stéatose : score 0 ≤ 5% ; 1 = 5 à 33% ; 2 ≥ 33 à 66% ; 3 ≥ 66%

- l'inflammation lobulaire : score 0 = absente ; 1 ≤ 2 foyers par champ au grossissement x 200 ; 2 = 2 à 4 foyers par champ ; 3 ≥ 4 foyers par champ
- la ballonnisation hépatocytaire : score 0 = absente ; 1 = quelques cellules ballonnisées ; 2 = nombreuses cellules ballonnisées

Le diagnostic de CASH, ou stéatohépatite, est retenu pour un score total ≥ 4 (voir figure 5).

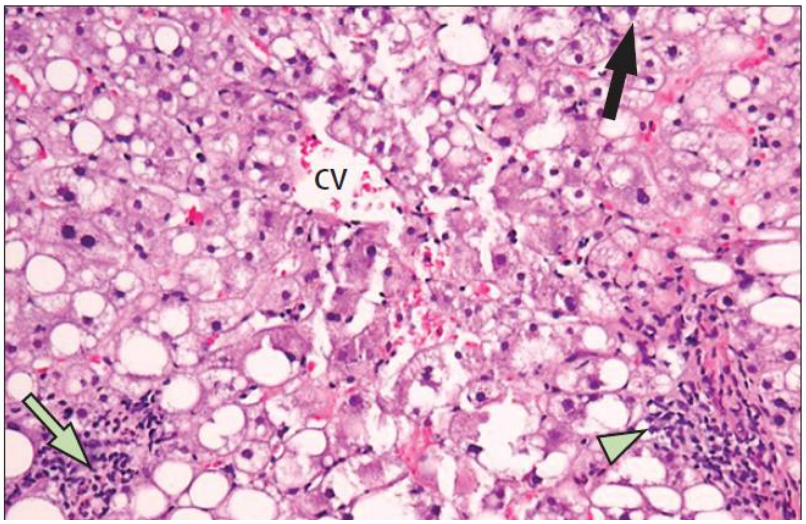


Figure 5 : Stéatohépatite[44]

Lame colorée à l'haematoxylin et éosine, grossissement x200. On voit une stéatose modérée (40 à 50% des hépatocytes), avec des hépatocytes ballonnisés (flèche noire), une inflammation lobulaire (flèche verte), et une inflammation portale (pointe verte). Score de Kleiner = 6.
CV = veine centrale

La gravité de la maladie provient du développement d'une fibrose hépatique, qui est une réponse cicatricielle à une agression prolongée du foie. Cette fibrose est variable et peut progresser jusqu'au stade de cirrhose[74][77]. Les conséquences cliniques sont alors l'hypertension portale et l'insuffisance hépatocellulaire, majorant les complications post-opératoires.

ii. Mise en évidence du rôle de l'irinotecan dans le développement des lésions de stéatose et de CASH

Les premières études ayant décrit des lésions hépatiques liées à la chimiothérapie datent des années 90. Mais la stéatose et la stéatohépatite n'étant pas spécifiques de la chimiothérapie, l'imputabilité des différentes drogues est difficile à établir. Elle nécessite d'éliminer les facteurs de risque confondants composant le syndrome métabolique.

En 1993, Moretel *et al.*[78] décrivent des modifications des examens biologiques hépatiques au cours des chimiothérapies par 5-FU, sans caractériser ces lésions. En 1998, Peppercom *et al.*[79] mettent en évidence l'apparition de lésions hépatiques stéatosiques définies par le scanner lors de l'utilisation de 5-FU chez 47% des patients.

Parikh *et al.*[80] ont montré que le taux de stéatose était significativement plus élevé chez les patients ayant reçu du 5-FU associé à de l'irinotecan que chez ceux n'ayant pas reçu de chimiothérapie, ou ayant reçu une chimiothérapie avec du 5-FU seul : 47% versus 31% et 33%

respectivement (p = 0,03). Ces résultats ont été confirmés par Kooby *et al*.[69] dans une étude avec des patients ayant reçu du 5-FU et de l'irinotecan.

Une étude plus récente de Vauthey *et al*.[61] ne retrouve pas d'association entre chimiothérapie et stéatose.

L'impact de la chimiothérapie dans le développement de lésions de stéatose n'est donc pas clairement établi[81].

Concernant le développement de lésions de stéatohépatite, Fernandez *et al.*[82] ont démontré une incidence plus élevée dans le groupe recevant une chimiothérapie préopératoire par FOLFOX ou FOLFIRI. Il n'y avait pas de différence entre l'absence de chimiothérapie et une chimiothérapie par 5-FU seul. Parmi les 14 patients ayant développé des lésions de stéatohépatite, 10 avaient reçu de l'irinotecan. Ces résultats sont concordants avec ceux de Vauthey *et al*.[61] : l'irinotecan est associé à un sur-risque de stéatohépatite comparé à l'absence de chimiothérapie : 20,2% vs 4,4% respectivement, p < 0,001, 0R = 5,4,[IC95% : 2,2-13,5][61]. L'irinotecan était également associé à un sur-risque de stéatohépatite comparé au groupe de patients ayant reçu du FOLFOX.

A contrario, les études[55][62] s'intéressant spécifiquement à l'hépatotoxicité de l'oxaliplatine n'ont pas montré son implication dans le développement d'une stéatose ou d'une stéatohépatite.

iii. Facteurs de risque d'apparition de la stéatose et de la CASH

La physiopathologie commune des lésions de stéatose et de CASH avec les lésions de la NAFLD explique leurs facteurs de risque communs.

Le sexe masculin, le diabète, l'hypercholestérolémie et un indice de masse corporelle (IMC) > 30kg/m^2 apparaissent comme des facteurs de risque de développer une stéatose modérée à sévère, quel que soit le type de chimiothérapie utilisé[69][83][84]. De même, l'incidence de la stéatohépatite est 5,88 fois plus élevée chez les patients présentant un syndrome métabolique[83][84].

L'obésité est retrouvée dans plusieurs études[61][63] comme étant le principal facteur de risque associé au développement de lésions de stéatose et de stéatohépatite chez un patient recevant une chimiothérapie avec de l'irinotecan. Un IMC ≥ 25kg/m^2 multiplie par 2 l'incidence de la stéatohépatite.

La série de Bower *et al.*[85] remet même en cause l'impact de la chimiothérapie dans le développement des lésions de stéatose et de stéatohépatite. Elle conclue que l'obésité (IMC ≥ 30kg/m^2) est le seul facteur de risque d'apparition de ces lésions : 39% de lésions chez les patients obèses contre 12,8% chez les non obèses, $p \leq 0{,}001$. Mais cette étude comporte des limites : la majorité des chimiothérapies étaient à base d'oxaliplatine et non d'irinotecan. De plus la prévalence de l'obésité était anormalement élevée : 36% des patients avaient un IMC ≥ 30kg/m^2.

Contrairement à ce que nous avons vu dans les lésions vasculaires induites par la chimiothérapie, le nombre de cycles de chimiothérapie ne semble pas être un facteur de risque de développement de lésions de stéatose et de CASH[61].

3. Les conséquences cliniques de l'hépatotoxicité de la chimiothérapie

a. Complications post-opératoires et chimiothérapie

La chimiothérapie préopératoire, associant le 5-FU avec de l'oxaliplatine et/ou de l'irinotecan, est à l'origine d'une hépatotoxicité du parenchyme sain. Cette toxicité pourrait être associée à sur-morbidité et une surmortalité en post-opératoire.

La classification de Dindo et Clavien[86] permet de grader l'ensemble des complications post-opératoires selon un score allant de I à V en fonction de leur sévérité :

- I : complication de résolution spontanée ou nécessitant le recours à des prescriptions médicales usuelles telles une hydratation, des antalgiques ou un antiémétique
- II : complication nécessitant un traitement médical spécifique seul tel une antibiothérapie, un anti-arythmique, une transfusion sanguine, une nutrition artificielle
- III : complication nécessitant un geste interventionnel endoscopique ou radiologique, ou une intervention chirurgicale :
    - IIIa : sans anesthésie générale
    - IIIb : sous anesthésie générale
- IV : complication mettant en jeu du pronostic vital avec un transfert dans une unité de réanimation
    - IV a : défaillance d'un seul organe
    - IV b : défaillance multi-viscérale
- V : complication à l'origine du décès du patient

Les complications hépatiques post-opératoires doivent être analysées jusqu'à 90 jours après l'intervention afin de ne pas méconnaitre des décès tardifs liés à une IHC[87]. L'incidence de l'IHC varie de 0 à 2% après une résection sur foie sain et peut atteindre 7% après une hépatectomie majeure. Le risque est plus élevé sur un foie cirrhotique, jusqu'à 30% après exérèse majeure, à cause d'une diminution des capacités de régénération hépatique[61]. La définition de l'IHC n'est pas consensuelle et varie selon les études. Balzan *et al.*[88] ont démontré qu'un taux de prothrombine TP < 50% et taux de bilirubine > 50µmol/L à J5 en post-opératoire était un facteur prédictif de décès par IHC. Une IHC définie selon ces critères est une IHC grave associée à plus de 50% de mortalité en post-opératoire. Mais ces résultats n'ont pas été retrouvés par Mullen *et al.*[89] : un pic de bilirubine > 7,0mg/dL était prédictif d'une IHC et d'une surmortalité. L'International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)[90] a retenu comme définition d'une IHC l'association d'une hyperbilirubinémie et d'une diminution du TP à J5 en post-opératoire. L'IHC est alors classée en 3 grades de sévérité :

- Le grade A : pas de signe clinique, pas de prise en charge spécifique de l'IHC
- Le grade B : signes cliniques tels qu'une ascite ou une encéphalopathie modérée. IHC nécessitant le recours à des méthodes non invasives telles une transfusion, de l'albumine, des diurétiques, voire une surveillance en soins intensifs.
- Le grade C : IHC mettant en jeu le pronostic vital du patient et nécessitant une prise en charge réanimatoire : dialyse, amines vasoactives, hypoglycémie, transplantation hépatique.

Ce score a été validé récemment dans une cohorte[91] de 210 patients opérés d'un carcinome-hépato-cellulaire et est associé à la survie globale et la SSP. Nous utiliserons cette définition de l'IHC dans notre étude.

Selon les études, les complications générales et spécifiques hépatiques ne répondent pas aux mêmes critères, rendant difficile leur analyse et leur comparaison.

Certaines équipes n'ont pas mis en évidence de sur-risque en matière de morbidité et de mortalité lorsqu'une résection hépatique était réalisée après une chimiothérapie[92].

Vauthey *et al.*[61] ont décrit des taux de complications post-opératoires de 20,9% dont 4,7% de complications hépatiques, sans différence entre le groupe avec et le groupe sans chimiothérapie.

Pilgrim *et al.*[83] retrouvaient une morbidité post-opératoire de 36%, similaire dans les deux groupes, avec et sans chimiothérapie. Welsh *et al.*[93] ne montraient pas non plus de majoration de la morbidité et de la mortalité chez les patients ayant reçu une chimiothérapie. Mais ils ont mis en évidence une diminution des complications post-opératoires en cas de délai supérieur à 5 semaines entre la fin de la chimiothérapie et la chirurgie hépatique. Connaissant la capacité de régénération hépatique après quelques semaines sans chimiothérapie, ce résultat est en faveur d'un effet de l'hépatotoxicité sur les suites opératoires.

D'autres études montrent en revanche qu'une chimiothérapie préopératoire augmente le risque de complications.

Nordlinger *et al*.[13] ont étudié l'apport du FOLFOX péri-opératoire dans les métastases résécables d'emblée, sans analyse du parenchyme hépatique non tumoral. Le taux de complications post-opératoires était plus élevé dans le groupe avec chimiothérapie que celui avec chirurgie seule : 25% vs 16%, p = 0,04.

En utilisant une définition combinée de l'IHC (critères 50-50 ou élévation du taux de bilirubine > 7mg/L), dans une série de 209 résections hépatiques, Ribeiro *et al*.[94] ont conclu qu'une IHC survient dans environ 10% des cas. Les facteurs indépendants d'apparition d'une IHC étaient l'extension de la chirurgie hépatique, le nombre de transfusions nécessaires et plus de 8 cycles de chimiothérapie en préopératoire. Parmi les 170 patients, 120 avaient reçu une chimiothérapie préopératoire, 18 par 5-FU seul, 74 avec de l'oxaliplatine et 28 avec de l'irinotecan.

Karoui *et al*.[95] retiennent 3 facteurs indépendants de morbidité postopératoire : la réalisation d'un geste gastro-intestinal dans le même temps opératoire, une transfusion péri-opératoire, une chimiothérapie préopératoire (5-FU, FOLFIRI ou FOLOFX). De plus, le taux de morbidité post-opératoire était significativement plus élevé chez les patients ayant reçu plus de 6 cycles de chimiothérapies : 54% (13/24) versus 19% (4/21) chez ceux ayant eu moins de 6 cycles, p = 0,047.

Au total, ces différentes études tendent à montrer un sur-risque post-opératoire lié à la chimiothérapie. Mais ce risque dépend entre autre du nombre de cycles administrés et du type de chimiothérapie. Ces paramètres étant des facteurs prédictifs de l'hépatotoxicité, il est logique de

s'intéresser aux complications post-opératoires en fonction des lésions hépatiques induites par la chimiothérapie.

b. Impact clinique du SOS

L'oxaliplatine est à l'origine de lésions sinusoïdales et vasculaires au niveau du parenchyme sain qui modifient les réserves fonctionnelles hépatiques.

Mehta *et al.*[55] ont montré une augmentation du nombre de transfusions, du nombre de jours d'hospitalisation et du taux de complications biliaires chez les patients ayant reçu de l'oxaliplatine en préopératoire. L'incidence des dilatations sinusoïdales était de 61,4% dans le groupe oxaliplatine, mais il n'y avait pas d'étude de la corrélation entre les lésions histologiques et les complications post-opératoires.

Aloia *et al.*[54] ont montré que les patients nécessitant une transfusion avaient plus souvent des lésions de SOS sévère ou de HNR, alors que la chimiothérapie à base d'oxaliplatine n'était pas significativement corrélée à une augmentation des transfusions. De plus, les patients ayant reçu plus de 12 cycles de chimiothérapie (avec de l'oxaliplatine pour 52/75 patients) avaient un taux plus élevé de reprise chirurgicale et une durée d'hospitalisation plus longue.

Il a été préalablement démontré[96] que le nombre de transfusions péri-opératoires est un facteur prédictif de complications post-opératoires, d'une durée d'hospitalisation plus longue et de mortalité.

Dans l'étude de Soubrane *et al.*[51], tous les patients recevaient de l'oxaliplatine en préopératoire. Les taux d'IHC, d'IHC sévère définie par le 50-50, et d'ascite, étaient significativement plus élevés chez les patients ayant un SOS de grade 2/3 que chez ceux ayant un SOS de grade 1/2. Les deux facteurs de risque indépendants de présenter une IHC étaient le besoin de transfusion et le SOS de grade 2/3.

Cependant, l'utilisation de l'oxaliplatine, même lorsque des lésions sinusoïdales se sont développées, n'est pas nécessairement associée à une morbidité ou une mortalité post-opératoires plus élevées[52][61][62]. Nous avons vu que l'incidence et la sévérité du SOS dépend du nombre de cycles de chimiothérapies. Or dans les études ne retrouvant pas d'impact du SOS sur les complications, le nombre de cycles d'oxaliplatine était en moyenne ≤ 6, ce qui peut expliquer une sous-estimation du risque.

Les lésions de SOS, favorisées par l'oxaliplatine, peuvent induire un sur-risque de complications en post-opératoire et notamment d'IHC, mais les biais des différentes études ne permettent pas une évaluation précise de risque.

c. Impact clinique de la stéatose et de la stéatohépatite

La stéatose, fréquente en population générale, surtout chez les patients diabétiques et obèses, peut être favorisée par le 5-FU et l'irinotecan. La stéatohépatite ou CASH est quant à elle induite par l'irinotecan.

Malgré le caractère bénin déjà évoqué de la stéatose, celle-ci augmente le taux de complications post-opératoires, sans augmenter la mortalité[69][97]. Les complications générales, notamment pulmonaires et les infections de paroi, sont plus fréquentes en cas de stéatose sévère[83].

Gomez *et al*.[84] ont mis en évidence 3 facteurs de risque de complications post-opératoires : l'extension de la chirurgie, la stéatose et la nécessité de transfusion. La sévérité de la stéatose, en utilisant un modèle de régression de Cox, est associée à une augmentation des admissions en unité de soins intensifs, des complications infectieuses, de la durée d'hospitalisation et des modifications des tests biologiques hépatiques en post-opératoire (élévation de la bilirubine). Dans cette étude il n'y avait pas d'augmentation de la mortalité liée à la stéatose. De plus, la chimiothérapie était un facteur de risque de stéatose mais pas de morbidité. Seuls les patients développant des lésions du parenchyme sain avaient un risque majoré de complications.

La présence de lésions de stéatose > 30% ou de stéatohépatite (score de Kleiner ≥ 4) est associée à une augmentation du taux de mortalité à J90 de 13%, avec un OR=10,5 en raison d'une surmortalité spécifique par IHC, comparativement aux patients n'ayant pas de stéatohépatite[61].

De même, Fernandez *et al.*[82] ont décrit un décès par IHC chez un patient ayant une stéatohépatite sévère en histologie. Ce patient était obèse (IMC = 35kg/m^2) et avait reçu une chimiothérapie préopératoire par 5-FU et oxaliplatine.

Brouquet *et al*.[63] ont analysé l'ensemble des lésions induites par la chimiothérapie. Le taux de complications post-opératoires était significativement plus élevé dans le groupe ayant des lésions de stéatose, de stéatohépatite, ou de SOS.

De plus, la CASH peut se compliquer d'une fibrose hépatique elle-même associée à une augmentation des besoins transfusionnels péri-opératoires[62].

Concernant les protocoles associant l'oxaliplatine et l'irinotecan, malgré l'incidence élevée des lésions histologiques du foie sain, il n'a pas été mis en évidence de majoration des complications[59][67].

La stéatose et la CASH majorent les complications post-opératoires, mais les nombreux facteurs impliqués dans leurs physiopathologies rendent difficile l'établissement d'une corrélation entre la chimiothérapie et ces complications.

En conclusion, la chimiothérapie préopératoire est responsable d'une hépatotoxicité de deux types : des lésions vasculaires, dont le SOS, induites par l'oxaliplatine et des lésions de stéatose et de CASH induites par l'irinotecan. Ces lésions hépatiques et donc la chimiothérapie préopératoire, peuvent être responsables d'une majoration des complications post-opératoires générales et hépatiques spécifiques. Cependant, le bénéfice d'une chimiothérapie préopératoire a été démontré en SSP. Ainsi il est important de connaître les facteurs de risque de développer ces lésions et les scores prédictifs de leur présence. Cela permettrait de prévenir ces lésions par une chimiothérapie réfléchie et optimale, de sélectionner les patients à risque d'hépatotoxicité, et de préparer le geste de résection chirurgicale en cas d'hépatotoxicité suspectée.

ETUDE

1. OBJECTIF

L'objectif de cette étude rétrospective unicentrique, réalisée au centre de lutte contre le cancer Bergonié à Bordeaux, était de décrire les lésions hépatiques du parenchyme sain observées après une chimiothérapie dans le cancer colorectal métastatique au niveau hépatique. De plus l'étude s'intéressait aux facteurs de risque d'apparition de ces lésions, les facteurs prédictifs de leur présence et leurs conséquences cliniques en post-opératoire.

Nous avons obtenu l'approbation du comité éthique de recherche scientifique de l'Institut.

2. PATIENTS ET METHODES

a. Identification des patients

La liste des patients ayant eu une chirurgie et/ou une radiofréquence hépatique peropératoire, toutes indications confondues, entre janvier 2003 et décembre 2013, a été obtenue grâce au codage informatique. L'analyse des dossiers a permis d'extraire les patients opérés de MHCCR et ayant reçu une chimiothérapie préopératoire, ce qui représentait les critères d'inclusion dans l'étude. Les patients ont été exclus s'ils avaient reçu plus d'une ligne de chimiothérapie en préopératoire, ou s'ils avaient reçu une chimiothérapie adjuvante type FOLFOX, même plusieurs années auparavant. Seule une chimiothérapie par 5-FU seul (IV ou per os) en adjuvant était tolérée. Les patients étaient inéligibles s'ils n'avaient eu qu'une résection hépatique seule. La présence d'une hépatopathie chronique antérieure à la chimiothérapie était un critère d'exclusion. Les patients pour lesquels il n'y avait pas de prélèvement histologique de foie sain analysable (réalisation d'une RF seule sans biopsie, foie péri-tumoral trop proche de la lésion) ont également été exclus. Si les patients avaient eu plusieurs résections hépatiques précédées d'une chimiothérapie, seule la première chirurgie hépatique était prise en compte.

Les données démographiques des patients et les caractéristiques de la maladie ont été obtenues à partir des dossiers informatiques et papiers des patients. Ces données incluaient l'âge au diagnostic du CCR primitif, le sexe, le site du primitif (colon ou rectum), le statut K-RAS s'il avait été réalisé. Les paramètres du syndrome métabolique présents dans les antécédents des patients tels une hypertension artérielle (HTA), une dyslipidémie, un diabète et l'IMC ont été relevés. Les informations spécifiques sur les métastases hépatiques incluaient le caractère synchrone ou métachrone des lésions, leur nombre (≤3 ou >3), leur distribution uni- ou bi-lobaire et le diamètre de la lésion la plus importante. Ces informations et la visualisation de l'imagerie pré-chimiothérapie lorsqu'elle était disponible ont permis de classer les métastases en deux groupes : résécables d'emblée (type 1), ou de résécabilité intermédiaire (type 2) selon les recommandations du TNCD[(11)]. La présence de métastases extra-hépatiques et leurs traitements étaient notés.

b. Historique de la chimiothérapie

Les informations collectées comprenaient le score OMS à l'initiation du traitement, le type de chimiothérapie (molécules utilisées), l'adjonction d'une thérapie ciblée, le nombre total de cycles

délivrés, la nécessité de réductions de doses ou d'adaptation du rythme des cycles, la date de la dernière administration avant la chirurgie. Pour les patients ayant reçu leur chimiothérapie en dehors de l'Institut Bergonié, le centre ayant délivré la chimiothérapie a été contacté. Les protocoles contenaient tous du 5-FU associé à de l'oxaliplatine (FOLFOX), ou à de l'irinotecan (FOLFIRI), ou les 2 (FOLFIRINOX). La thérapie ciblée prescrite pouvait être du bevacizumab, du cetuximab ou du panitumumab. La chimiothérapie préopératoire était réalisée dans le cadre d'un traitement péri-opératoire pour les métastases résécables d'emblée[19], ou en induction afin de permettre une résécabilité[9]. En cas de tumeur rectale, la réalisation d'une radiothérapie était notée. En fin de chimiothérapie, les métastases étaient classées en deux groupes lors de l'imagerie de réévaluation avec l'utilisation des critères RECIST : répondeuses (stables ou diminution ≥ 20%) et non répondeuses (progression ≥ 10%).

Les examens biologiques (hépatiques complets, hémoglobine, plaquettes et TP) avant chimiothérapie, après la dernière chimiothérapie et en post-opératoire ont été renseignés. Le score APRI utilisant le taux d'ASAT et de plaquettes, défini précédemment, a été calculé et le seuil de 0,36 a été utilisé comme facteur prédictif de la sévérité du SOS, selon l'étude de Soubrane *et al.*[51].

c. Chirurgie hépatique

La prise en charge chirurgicale avait pour objectif une résécabilité en marge saine, R0. Elle pouvait associer plusieurs techniques : une ou plusieurs thermoablations par RF, une ou plusieurs coagulations par microondes, une procédure en deux temps avec embolisation ou ligature de la veine porte droite ou gauche. La résection du primitif pouvait être réalisée dans le même temps, ainsi que d'autres gestes chirurgicaux. Le caractère potentiellement contaminant de la chirurgie extra-hépatique était relevé[98]. Selon l'étendue et la complexité de la chirurgie hépatique, celle-ci était classée en chirurgie mineure (classe I) ou majeure (classe II)[10].

d. Complications post-opératoires

Les informations concernant les complications post-opératoires immédiates ont été collectées. Elles comprenaient les complications générales, c'est à dire les complications de paroi, les décompensations cardiaques, pulmonaires ou rénales, les complications infectieuses quel que soit leur site, ainsi que les traitements mis en place (antibiothérapie, drainage radiologique, anti-arythmique…), et les complications hépatiques. Les transfusions de CGR per- et post-opératoires ont été comptées. Ces complications ont été gradées de 1 à 5 selon la classification de Dindo et Clavien[86], détaillée préalablement.

La mortalité a été calculée en prenant en compte les décès survenant dans les 90 jours après la chirurgie.

Les complications hépatiques ont été analysées spécifiquement : les hémorragies, les fuites et/ou les collections biliaires, l'IHC. L'IHC était définie et gradée en 3 stades de sévérité selon les recommandations du groupe ISGLS détaillées précédemment[90]. La persistance d'un taux de bilirubine élevé et d'un TP abaissé au 5^{e} jour après la chirurgie signe une IHC. Un pic de transaminases (ASAT et ALAT) 48 heures après la chirurgie est fréquent et est signe de nécrose hépatocytaire. En revanche, une cholestase définie par une élévation des PAL et des GGT, dans les

suites de la résection hépatique est en faveur d'une augmentation de l'activité hépatique et donc d'une régénération hépatique[99]. Pour l'étude nous avons donc relevé les taux les plus élevés d'ASAT, d'ALAT, de PAL, de GGT dans les 5 jours qui suivent la chirurgie et le taux de bilirubine et le TP au 5e jour. La NFS (hémoglobine et plaquettes) a quant à elle été notée en post-opératoire immédiat à J1.

e. Données histologiques

Le parenchyme hépatique sain à distance de la tumeur était étudié après coloration à l'hématéine-éosine-safran (HES) et réticuline.

Les lésions de CASH étaient décrites selon le score de la SHNA de Kleiner *et al*.[76]. La stéatose, l'inflammation lobulaire et la ballonnisation hépatocytaire ont été gradées de manière semi-quantitative puis additionnées. Le diagnostic de CASH est retenu pour un score ≥ 4.

Les lésions de SOS étaient décrites selon la classification de Rubbia-Brandt *et al.*[50]. Le grade 1 correspond à des lésions minimes, le grade 2 des lésions modérées et le grade 3 des lésions sévères. De plus la présence de lésions de péliose ou d'HNR était relevée.

En pratique, les comptes rendus anatomopathologiques des pièces opératoires ont été analysés. Si chacun des 3 items de la CASH étaient bien décrits, le score de celle-ci était calculé. Si le compte rendu ne contenait pas la description précise de chacun des items, les lames étaient relues par un anatomopathologiste entrainé. Lorsque l'absence de SOS était spécifiée sur le compte rendu, le SOS était noté absent. Si un SOS était décrit, ou si son absence n'était pas clairement notifiée, les lames étaient relues afin de rechercher un SOS et de le grader. Une coloration par le trichrome était réalisée si nécessaire. Le parenchyme le plus à distance de la métastase était analysé pour ne pas confondre les lésions d'hépatotoxicité avec des lésions de nécrose hépatocytaire liée à une hépatite chirurgicale[54]. Certains patients ont été exclus de l'étude en raison d'une quantité insuffisante de tissu hépatique sain.

L'anatomopathologiste n'était pas informé des traitements reçus par le patient.

f. Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été exprimées en médiane, minimum et maximum. Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquence et en proportion. Les analyses bivariées de variables quantitatives ont été réalisées à l'aide du test t de Student ou du test de Mann et Whitney selon les conditions d'application. Les analyses bivariées de variables qualitatives ont été réalisées à l'aide du test du Chi2 ou du test exact de Fisher selon les conditions d'application. Pour les analyses de variables quantitatives en continue, le test de Wilcoxon était utilisé. Les Odds Ratio (OR) et leur intervalle de confiance à 95% (IC95%) ont été calculés par une régression logistique binaire.

3. RESULTATS

a. Caractéristiques démographiques et tumorales

De janvier 2003 à décembre 2013, 578 patients ont été enregistrés pour une chirurgie hépatique à l'Institut Bergonié. Les patients opérés à plusieurs reprises n'ont été comptés qu'une seule fois. Trois cent soixante-dix-neuf patients ont été opérés de MHCCR. Parmi eux, 45 patients

n'ont pas reçu de chimiothérapie et 27 n'ont eu qu'une chimiothérapie adjuvante après résection de leur primitif colique, mais pas de chimiothérapie préopératoire. Quatre-vingt-un patients ont été exclus car ayant reçu plus d'une ligne de chimiothérapie avant la chirurgie : soit du FOLFOX en adjuvant puis du FOLFIRI en traitement préopératoire, soit 2 lignes de traitement consécutives préopératoires (FOLFOX et FOLFIRI) en l'absence de réponse tumorale suffisante après la première ligne. Une hépatopathie chronique virale était connue chez 3 patients (2 hépatites C et 1 hépatite B), les rendant non éligibles à notre étude. Parmi les 223 patients restants, il n'y avait pas de parenchyme hépatique sain analysable sur la pièce opératoire chez 57 d'entre eux. Au total 166 patients ont été inclus.

Le tableau 2 décrit les caractéristiques cliniques et pathologiques des 166 patients.

Il y avait 70 femmes et 96 hommes ; l'âge médian était de 63,6 ans (allant de 34 à 88 ans) au moment du diagnostic de la tumeur primitive. La majorité des patients avait une tumeur primitive colique (n = 137 ; 82,5%). Cinquante et un virgule neuf pour cent avaient un IMC ≥ 25kg/m^2, dont 13,3% (22/166) un IMC ≥ 30kg/m^2. Huit virgule quatre pour cent étaient diabétiques, 44% traités pour une HTA et 27,7% pour une dyslipidémie.

Les métastases hépatiques étaient synchrones dans 127 cas (76,5%). Parmi les 39 patients ayant des métastases métachrones, 19 avaient une maladie initiale classée stade I ou II donc ne requérant pas de traitement adjuvant. Sept patients avaient une tumeur primitive rectale de stade III ayant été traitée par une association 5-FU et radiothérapie. La lésion colique primitive était stade III chez 9 patients, dont 5 traités par du 5-FU seul et 4 n'ayant reçu aucun traitement adjuvant. Pour 3 patients le stade initial n'a pas pu être retrouvé. Un patient présentait des métastases hépatiques au moment du diagnostic traitées par une chirurgie seule, la rechute métastatique est ici étudiée et classée en métachrone car à distance du diagnostic initial. Les métastases étaient résécables d'emblée chez 53,6% des patients. Quarante-deux patients (25,3%) présentaient au moment de la prise en charge des métastases hépatiques au moins une autre localisation métastatique.

Caractéristiques	Nombre de patients	Pourcentage
Age médian au diagnostic, années	63,6	
Sexe		
Femme	70	42,2
Homme	96	57,8
IMC*		
Médian	25,0	
< 25kg/m²	80	48,2
≥ 25kg/m²	86	51,8
≥ 30kg/m²	22	13,3
Diabète		
Présent	14	8,4
Absent	152	91,6
HTA**		
Présente	73	44
Absente	93	56
Dyslipidémie		
Présente	46	27,7
Absente	120	72,3
Localisation de la tumeur primitive		
Colon	137	82,5
Rectum	29	17,5
Statut K-RAS		
Sauvage	59	35,5
Muté	40	24,1
Donnée manquante	67	40,4
Métastases hépatiques		
Synchrones	127	76,5
Métachrones	39	23,5
Nombre		
≤3	79	47,6
>3	84	50,6
Donnée manquante	3	
Médiane taille maximale (en mm)	36	
Bilobaires	100	60,2
Résécabilité de type 1	89	53,6
Résécabilité de type 2	77	46,4
Maladie extra-hépatique	42	25,3
Carcinose	11	6,6
Poumons	24	14,5
Multiples	8	4,8

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et pathologiques des patients inclus (N = 166)
*IMC = Indice de masse corporelle, **HTA = hypertension artérielle,

b. Chimiothérapie préopératoire

L'ensemble des patients a reçu un protocole de chimiothérapie à base de 5-FU associé à de l'oxaliplatine, de l'irinotecan, ou les deux, dans 65 (39,2%), 95 (57,2%) et 6 (3,6%) des cas respectivement. Les trois thérapies ciblées ont été prescrites en association aux cytotoxiques précédents : 71 patients (42,8%) ont reçu du bevacizumab, 30 (17,5%) du cetuximab, 4 (2,4%) du panitumumab et 1 patient (0,6%) du cetuximab et du bevacizumab successivement. Parmi les 29 patients ayant une tumeur primitive rectale, 22 ont eu une radiothérapie. Le score OMS avant le début du traitement n'a été retrouvé que dans 104 dossiers et tous avaient un score ≤ 2. Le nombre médian de cycles de chimiothérapie avant la chirurgie était de 9 cycles, allant de 4 à 30 cycles.

Le protocole associant le 5-FU et l'oxaliplatine était du FOLFOX 4, anciennement appelé FOLFU-OHP. Dans ce protocole, l'oxaliplatine est délivré à la dose de 85 mg/m^2. L'irinotecan a été prescrit dans le protocole FOLFIRI à la dose de 180 mg/m^2. Dans le FOLFIRINOX les doses d'irinotecan étaient réduites à 165 mg/m^2.

Des modifications par rapport aux protocoles ont été répertoriées. Les adaptations étaient considérées comme significatives si la diminution de la dose d'oxaliplatine et/ou d'irinotecan était faite en raison d'une toxicité clinique et/ou biologique de la chimiothérapie. Ainsi, une prescription de la première cure avec une réduction de 20% n'était pas retenue comme significative. Un espacement des cures n'était pas considéré comme une réduction de dose car il ne modifie pas la dose totale cumulée responsable de l'hépatotoxicité. Concernant les thérapies ciblées, nous avons relevé ceux pour qui la thérapie ciblée avait été diminuée au cours du traitement ou arrêtée lors des derniers cycles en vue de la résection hépatique, notamment le bevacizumab. Cinquante-quatre patients (33%) ont réalisé leur chimiothérapie hors centre. Il n'a pu être collecté d'informations détaillées sur les doses de leur protocole que chez 8 d'entre eux. Au total, les données sont incomplètes pour 60 patients.

Parmi les 106 patients, le protocole initial a été modifié chez 78 d'entre eux, soit 47%.
Les modifications sur les cytotoxiques étaient les suivantes : 18/42 (43%), 8/59 (14%) et 2/5 (40%) ont eu des réductions de doses sur l'oxaliplatine, l'irinotecan ou les deux respectivement. Sept patients ont eu des réductions seulement sur le 5-FU, 3 ont eu une intensification de doses sur l'irinotecan. Donc au total 28/106 patients, soit 26,4%, ont eu une réduction de doses intéressant les molécules étudiées.

Parmi les 71 patients traités par bevacizumab, 31 n'ont pas reçu au moins une injection. Sept des 29 patients traités par cetuximab ont nécessité une adaptation de dose, ainsi que trois des quatre patients sous panitumumab. Le patient ayant reçu deux thérapies ciblées a reçu une seule cure de cetuximab, puis 4 de bevacizumab, arrêté un mois avant la chirurgie.

L'imagerie de contrôle réalisée avant la chirurgie a conclu à une réponse ou à une stabilité des lésions selon les critères RECIST chez 155/166, soit 94,6%, des patients. Neuf ont été opérés malgré une progression à l'imagerie.

Le délai médian entre la fin de la chimiothérapie et la chirurgie était de 50 jours soit 7,1 semaines (de 19 à 273 jours). Vingt-quatre patients ont été opérés dans un délai inférieur à 30 jours après la fin de la chimiothérapie.

L'ensemble des données concernant les traitements préopératoires est regroupé dans le tableau 3.

Type de chimiothérapie	Nombre de patients	Pourcentage
Score OMS initial		
0	81	48,8
1	22	13,3
2	1	0,6
Donnée manquante	62	37,3
Type de chimiothérapie		
FOLFOX	65	39,2
FOLFIRI	95	57,2
FOLFIRINOX	6	3,6
Thérapie ciblée associée		
Non	61	36,7
Oui	105	63,3
Bevacizumab	71	42,8
Cetuximab	29	17,5
Panitumumab	4	2,4
Cetuximab + Bevacizumab	1	0,6
Nombre médian de cycles	9	
Radiothérapie associée	21	12,7
Réponse à la chimiothérapie**		
Oui	155	94,6
Non	9	5,4
Délai médian chimiothérapie-chirurgie (en jours)	50	

Tableau 3 : Description des traitements préopératoires (N=166)
**Réponse = stabilité + réponse tumorale selon les critères RECIST

Lors de l'imagerie après réalisation de la chimiothérapie, la rate était décrite ou a pu être mesurée à postériori pour 155 patients. La rate était mesurée dans deux axes sur les coupes transversales et une splénomégalie était retenue pour des valeurs supérieures à 12x5cm. Quatre patients étaient splénectomisés, un avait une métastase splénique, deux étaient suivis par ailleurs pour des pathologies hématologiques pour lesquelles la splénomégalie faisait partie du tableau clinique. Parmi les 148 patients restants, seuls 2 avaient une splénomégalie potentiellement imputable à la chimiothérapie.

Concernant les examens biologiques pré et post chimiothérapie, les paramètres des tests hépatiques, la NFS et le TP ont été étudiés. Pour les transaminases, ASAT et ALAT, les PAL et les GGT, le seuil de deux fois la valeur haute des normes du laboratoire a été retenu comme significatif. La bilirubine a été considérée comme élevée dès que sa valeur dépassait le seuil du laboratoire. Une thrombopénie était définie par un nombre de plaquettes inférieur à 150 000/mm^3 et une anémie par une hémoglobine en dessous de 10g/dL. Un TP inférieur à 50% était considéré comme significativement bas et les TP des 6 patients sous anti-vitamine K ont été exclus de l'analyse. Les données n'étaient pas disponibles pour l'ensemble des patients, la durée légale de conservation des examens biologiques par les laboratoires étant de 5 ans. Ces paramètres sont décrits dans le tableau 4.

Variable	n*	Avant chimiothérapie		n*	Après chimiothérapie	
		Nombre	Pourcentage		Nombre	Pourcentage
Examens hépatiques						
ASAT > 2N	137	1	0,7	153	4	2,6
ALAT > 2N	139	5	3,6	153	6	3,9
PAL > 2N	135	16	11,9	148	16	11,3
GGT > 2N	136	41	30,1	141	32	21,6
Bilirubine>N	123	7	5,7	117	11	9,4
Hémoglobine < 10g/dL	147	3	2	163	1	0,6
Plaquettes < 150 000/mm^3	144	6	4,2	163	15	9,2
TP < 50%	80	1	1,3	126	0	0

Tableau 4 : Description des examens biologiques avant et après la chimiothérapie
*n : Nombre de patients pour lesquels les données ont pu être collectées

c. Chirurgies hépatiques et complications post-opératoires

La grande majorité des patients (162/166) a été traitée de leurs métastases hépatiques par une résection hépatique en raison du critère d'inclusion principal qu'était l'analyse du parenchyme hépatique sain. Seulement 4 patients n'ont eu qu'une ou plusieurs radiofréquences hépatiques. Dans ces cas le parenchyme sain était analysable grâce à la réalisation peropératoire de biopsies hépatiques. Parmi les 162 autres patients, une radiofréquence était associée dans 74 cas (44,6%). La chirurgie était une résection mineure emportant moins de 4 segments hépatiques chez 99 patients (59,6%), et une résection majeure chez 67 patients (40,4%).

Une procédure afin d'obtenir une hypertrophie hépatique a été réalisée chez 20 patients (12%), soit par une ligature d'une branche de la veine porte lors de la chirurgie, soit par une embolisation par voie radiologique. Chez 18 de ces patients, une chirurgie en deux temps était programmée et a été possible pour 12 d'entre eux. Chez 6 patients une progression des métastases hépatiques a été observée entre les deux temps chirurgicaux, contre indiquant le deuxième temps opératoire.

Lors de la chirurgie hépatique, un geste extra-hépatique a été réalisé dans le même temps chez 78 patients (47%). Ce geste était à visée carcinologique dans la majorité des cas, au niveau du primitif ou d'autres localisations secondaires. Il pouvait aussi consister en une réparation de la paroi ou une remise en continuité du tube digestif. Ces chirurgies étaient possiblement contaminantes pour 42 cas, soit 25,3%. Les données concernant les interventions chirurgicales sont regroupées dans le tableau 5.

Caractéristiques	Nombre de patients	Pourcentage
Technique chirurgicale		
Chirurgie seule	88	53
RF* seule	4	2,4
Chirurgie et RF	74	44,6
Chirurgie mineure	99	59,6
Chirurgie majeure	67	40,4
Chirurgie en 2 temps	18	
Procédure terminée	12	7,2
Echec de la procédure	6	
Geste extra-hépatique associé	78	47
Possiblement contaminant	42	25,3
Nombre de CGR péri-opératoires**	3	
Score de Dindo et Clavien		
<3	135	81,3
≥3	31	18,7
Complications hépatiques		
Oui	37	22,3
Non	129	77,7
Reprise chirurgicale	15	9
Durée médiane d'hospitalisation (en jours)	10	

Tableau 5 : Description des chirurgies hépatiques et complications post-opératoires (N=166)

*RF : Radiofréquence

**CGR : Concentré de globules rouges. Médiane = 3, minimum = 1, maximum = 21

Quatre-vingt-six patients, soit 51,8%, ont présenté des complications. Pour 31 d'entre eux, soit 18,7%, ces complications étaient graves : ≥ 3A selon la classification de Dindo et Clavien(86). Le détail est présenté dans le tableau 6.

Score de Dindo et Clavien	Nombre de patients	Pourcentage
0	80	48,2
1	23	13,9
2	32	19,3
3A	12	7,2
3B	7	4,2
4A	4	2,4
4B	5	3,0
5	3	1,8

Tableau 6 : Taux de complications selon le score de Dindo et Clavien détaillé pour chaque grade

Parmi les 37 patients (22,3%) ayant présenté des complications hépatiques, les hémorragies, les fuites ou les collections biliaires et les insuffisances hépatocellulaires représentaient respectivement 3,6, 7,8 et 12% de ces complications (voir tableau 7) Deux patients ont présenté à la fois une hémorragie au niveau hépatique et une IHC. Les hémorragies retenues dans les complications hépatiques étaient localisées au niveau du site de résection des MHCCR.

Aucune IHC de grade 3 n'a été décrite, mais deux patients ont été pris en charge pour une IHC de grade 2 associant un ictère et un drainage de l'ascite. Ces patients étaient une femme et un homme, avec un IMC respectif de 25kg/m^2 et 27kg/m^2. Ils avaient reçu chacun 9 et 7 cures de FOLFIRI sans réduction de dose.

Complications hépatiques	Nombre de patients	Pourcentage
Hémorragie	6	3,6
Fuite ou collection biliaire	13	7,8
Drainée	6	3,6
IHC* selon ISGLS**	20	12
Grade 1	18	10,8
Grade 2	2	1,2
Grade 3	0	0
Dont hémorragie + IHC	2	1,2

Tableau 7 : Complications hépatiques post-opératoires

*IHC : insuffisance hépatocellulaire

**ISGLS : International Study Group of Liver Surgery

Deux patients (1,2%) sont décédés dans les 30 jours après la chirurgie et un troisième dans les 90 jours, pour un taux de mortalité péri-opératoire de 1,8%.

Le premier patient était un homme de 79 ans, traité pour une dyslipidémie, ayant un IMC égal à 25,2kg/m^2. Il avait reçu en préopératoire 12 cures de FOLFOX-AVASTIN arrêtées 54 jours avant la chirurgie. La chirurgie a consisté en une bisegmentectomie VI-VII complétée de 3 RF, associée à une résection colique gauche avec anastomose colo-colique manuelle termino-terminale. Le temps de clampage a été de 11 minutes, avec des pertes estimées en peropératoire à 1000cc. Six CGR et 2 poches de plasma ont été transfusés. Dans les suites, le patient a présenté une hémorragie digestive haute sur une œsophagite ulcérée. Un biliome hépatique a été drainé par voie radiologique puis a nécessité une reprise chirurgicale. Il est décédé 20 jours après la première chirurgie d'un choc septique.

Le deuxième patient était un homme de 52 ans sans antécédent notable, avec un IMC égal à 25kg/m^2. Il avait reçu 10 cycles de FOLFIRI-AVASTIN avec un projet de chirurgie hépatique en 2 temps. Le premier temps a été réalisé 54 jours après la dernière chimiothérapie. Il a consisté en un nettoyage du foie gauche (résection du segment III, 3 RF au niveau des segments II, III et IV) et une ligature-embolisation des branches portales droites. En l'absence de progression des métastases et devant une hypertrophie du foie gauche suffisante, une hépatectomie droite a été réalisée 117 jours après la fin de la chimiothérapie. Cette chirurgie s'est compliquée d'une plaie de la veine cave inférieure. Il est décédé 27 jours après le deuxième temps opératoire des suites d'un choc septique.

Le troisième patient était une femme de 79 ans, hypertendue, avec un IMC égal à 25,5kg/m^2. Quatre-vingt-dix jours après une chimiothérapie préopératoire par 6 cures de FOLFOX, elle a été opérée d'une métastase unique du segment IV de 17mm de diamètre initialement, qui avait bien répondue à la chimiothérapie (diminution de 50% selon RECIST). Ce geste a été associé à une fermeture de sa colostomie réalisée lors de la chirurgie du primitif. Les suites opératoires ont été marquées par une hématémèse sur une œsophagite sévère, compliquée d'une défaillance hémodynamique et d'une inhalation lors de l'intubation pour la fibroscopie digestive. Secondairement elle a présenté un syndrome occlusif sur une seconde tumeur colique, ayant conduit à une reprise chirurgicale. La patiente est sortie de l'hôpital 40 jours après la première intervention et est décédée à J88 de cette chirurgie, dans les suites d'une chirurgie de remise en continuité du tube digestif.

Les examens biologiques ont été analysés en post-opératoire. L'hémoglobine et le nombre de plaquettes ont été notés à J1 de la chirurgie. Les transaminases, ASAT et ALAT, les marqueurs de la cholestase, PAL et les GGT, ont été relevés à J5 en post opératoire. Les valeurs sont données dans le

tableau 8, exprimées en nombre de fois la normale par rapport à la valeur supérieure du laboratoire pour les examens hépatiques.

	Examens à J1 (N=165)		Examens hépatiques avant J5 (inclus) (N=164)			
	Plaquettes	Hémoglobine	ASAT*	ALAT*	PAL*	GGT *
Médiane	183 000	10,7	9,1	9,6	1,3	2,2
Minimum	61 000	4,3	0,7	0,8	0,1	0,8
Maximum	448 000	14,8	115,2	127,3	17,6	127,3
Anormale(%)**	27,9	13,9	91,6	93,4	91,0	54,8

Tableau 8 : NFS à J1 et tests hépatiques dans les 5 jours qui suivent la chirurgie
*ces résultats sont exprimés en nombre de fois la norme supérieure du laboratoire
Anormale**: sont considérées comme significativement anormales : plaquettes < 150 000/mm^3, hémoglobine < 10g/dL, ASAT/ALAT/PAL/GGT > 2N

Une bilirubine élevée et un TP abaissé sont des signes de défaillance des fonctions hépatiques s'ils persistent anormaux au-delà du 5^e jour. Le tableau 9 donne les valeurs de ces paramètres au 5^e jour après la chirurgie ou au-delà en cas d'anomalie.

Examens à J5	Bilirubine (N=152)*	TP en % (N=157)
Médiane	0,9	85
Minimum	0,2	38
Maximum	7,2	100
Pourcentage de patients (n) avec une bilirubine élevée ou un TP <50%	31,3 (52)	1,9 (3)

Tableau 9 : Taux de bilirubine et TP à J5 ou au-delà : analyse des paramètres de l'insuffisance hépatocellulaire
*: ces résultats sont exprimés en nombre de fois la norme supérieure du laboratoire

d. Description des lésions histologiques

Lors de l'analyse histologique du parenchyme hépatique sain sur la pièce opératoire, des lésions hépatiques étaient retrouvées chez 79 patients (47,6%). Des lésions sévères de SOS, grade 2 et 3, étaient présentes chez 33 patients (19,9%). Une stéatohépatite, définie par un score de Kleiner ≥ 4, c'est-à-dire des lésions de CASH, était retrouvée chez 22 patients (13,3%). En prenant en compte les lésions de stéatose, d'inflammation lobulaire et de ballonnisation, dès un score égal à 1, seulement 55 patients (33,1%) n'avaient aucune de ces lésions. Il n'y avait que 28 patients (16,9%) ne présentant ni ces lésions, ni un SOS. Une HNR a été mise en évidence chez 6 patients, dont 4 ayant des lésions de SOS authentifiées (1 de grade 1, 2 de grade 2 et 1 de grade 3). L'ensemble des données histologiques est détaillé dans le tableau 10.

Lésions histologiques	Nombre de patients	Pourcentage
SOS*		
Absent	106	63,9
Présent	60	36,1
Grade 1	27	16,3
Grade 2	21	12,7
Grade 3	12	7,2
CASH**		
Absent	144	86,7
Présent	22	13,3
Stéatose		
<5%	80	48,2
De 5 à 33%	65	39,2
De 33 à 66%	16	9,6
>66%	5	3,0
Inflammation lobulaire		
Absente	97	58,4
≤2/champ	47	28,3
De 2 à 4/champ	15	9,0
≥4/champ	7	4,2
Ballonnisation		
0	129	77,7
1	31	18,7
2	6	3,6
Lésions de HNR***	6	3,6

Tableau 10 : Description des lésions histologiques présentes dans le parenchyme sain

*SOS : Syndrome d'obstruction sinusoïdale

**CASH : Chemotherapy Associated SteatoHepatitis

***HNR : Hyperplasie nodulaire régénérative

e. Facteurs prédictifs d'hépatotoxicité

Les facteurs prédictifs d'apparition de SOS ont été recherchés parmi les caractéristiques démographiques de la population. Ni le sexe, ni l'âge, ni les paramètres du syndrome métabolique, comprenant l'HTA, la dyslipidémie, le diabète, ni l'IMC > 25, ne sont significativement associés à l'apparition d'un SOS.

Concernant les données biologiques avant la chimiothérapie, seul le taux de PAL est significativement associé au SOS. En effet, en considérant les PAL comme une variable continue, des valeurs plus élevées étaient notées pour le groupe ayant un SOS par rapport au groupe n'ayant pas de SOS : médiane des PAL = 1,29N contre 0,83N respectivement (p = 0,002). Neuf patients parmi les 16 ayant des PAL > 2N avant la chimiothérapie ont développé un SOS, soit 56,3%, contre uniquement 31,9% des patient ayant des PAL ≤ 2N (p = 0,055).Les autres paramètres biologiques avant la chimiothérapie ne sont pas corrélés à l'apparition d'un SOS.

Les paramètres biologiques post-chimiothérapie peuvent prédire la présence d'un SOS : les valeurs des PAL, de la bilirubine et des TP sont corrélées à un SOS. Soixante-trois pour cent des patients ayant des PAL > 2N ont un SOS, contre 29,6% des patients ayant des PAL ≤ 2N (p = 0.009). De même, des valeurs de TP plus basses sont prédictives de la présence d'un SOS (p = 0,024). Il semble exister de plus une corrélation entre un taux élevé de bilirubine et la présence d'un SOS, mais celle-ci n'atteint pas la significativité (p = 0,057). Le nombre de plaquettes n'était pas différent dans les deux groupes.

Un délai court entre la fin de la chimiothérapie et la résection chirurgicale est aussi un facteur prédictif de la présence d'un SOS. En effet, si la chirurgie était réalisée dans les 50 jours qui suivaient la chimiothérapie, l'incidence du SOS était de 44,4%, contre 28,2% si la chirurgie était faite au-delà du 50^{e} jour (p = 0,03).

L'étude des facteurs prédictifs de CASH a mis en évidence que seul un surpoids, défini par un IMC ≥ 25kg/m^2, est significativement associé au développement de lésions CASH : 20,9% des patients présentant un surpoids ont des lésions CASH, contre seulement 5% des patients avec un IMC < 25kg/m^2 (p = 0,002).Le tableau 11 regroupe l'analyse des caractéristiques démographiques.

L'analyse des examens biologiques avant la chimiothérapie ne montre pas de facteurs prédictifs du développement de lésions de CASH.

En revanche après la chimiothérapie le taux d'ALAT, considéré comme une variable continue, est prédictif de la présence de lésions de CASH (p = 0,015). Cinquante pour cent des patients ayant un taux d'ALAT > 2N ont des lésions de CASH, contre 12,9% de ceux dont le taux d'ALAT est ≤ 2N (p = 0,039). Le TP et le nombre de plaquettes n'étaient pas différents dans les deux groupes.

	Lésions de CASH				Total	
	Non		Oui			
Caractéristiques	**No.**	**%**	**No.**	**%**		
Sexe						
Femme	59	84,3	11	15,7	70	
Homme	85	88,5	11	11,5	96	Chi2 p = 0,42
Age médian	64,8		59,8			Wilcoxon p = 0,057
Dyslipidémie						
Présente	38	82,6	8	17,4	46	
Absente	106	88,3	14	11,7	120	Chi2 p = 0,33
Diabète						
Présent	12	85,7	2	14,3	14	
Absent	132	86,8	20	13,2	152	Chi2 p = 0,90
HTA*						
Présente	60	82,2	13	17,8	73	
Absente	84	90,3	9	9,7	93	Chi2 p = 0,13
IMC**						
≤ 25	76	95	4	5	80	
> 25	68	79,1	18	20,9	86	Chi2 p = 0,002

Tableau 11 : Caractéristiques démographiques et augmentation du risque de CASH

*HTA : Hypertension artérielle

**IMC : Indice de masse corporelle

Dans notre étude, il n'a pas été retrouvé d'influence du type de chimiothérapie sur l'apparition des lésions histologiques : le SOS n'était pas plus fréquent chez les patients ayant reçu de l'oxaliplatine, de même que la CASH chez ceux ayant reçu de l'irinotecan.

Le tableau 12 présente les différentes analyses sur l'imputabilité de l'oxaliplatine sur les lésions de SOS et de l'irinotecan sur les lésions de CASH. Pour le SOS, la première analyse compare les patients n'ayant reçu que de l'oxaliplatine à ceux ayant reçu du FOLFIRI ou du FOLFIRINOX, ce qui n'était pas significativement différent : p = 0,34. Une deuxième analyse compare les patients ayant reçu de l'oxaliplatine (incluant les FOLFIRINOX) à ceux n'en ayant pas reçu (donc ayant reçu uniquement de l'irinotecan) : le SOS était présent dans 42,3% et 31,6% des cas respectivement, p = 0,16.

Les deux mêmes analyses ont été faites pour l'irinotecan et les lésions de CASH (tableau 12). Chez les patients ayant reçu de l'irinotecan, associé ou non à l'oxaliplatine, l'incidence de la CASH était de 16,8%, contre 7,7% chez les patients n'ayant reçu que de l'oxaliplatine, ce qui n'atteignait pas la significativité : p = 0,09.

Pour le SOS de grade ≥ 2 : 17/71 (23,9%) des patients ayant reçu de l'oxaliplatine (associé ou non à l'irinotecan) ont développé un SOS sévère, contre 16/95 (16,8%) de ceux n'ayant reçu que de l'irinotecan (*p* = 0,26).

Le nombre de cycles de chimiothérapie n'est pas non plus associé à un sur-risque de développer une hépatotoxicité : 52,4% des patients ayant reçu moins de 8 cycles présentaient des lésions de CASH et/ou de SOS, contre 46,4% chez ceux ayant eu plus de 8 cycles.

L'association d'une thérapie ciblée par bevacizumab est corrélée à une réduction du risque de SOS : 57,4% des patients sans thérapie ciblée ont un SOS, contre 16,7% de ceux ayant du bevacizumab (*p* < 0,001), et 39,4% de ceux ayant reçu du cetuximab ou du panitumumab. Chez les 17 patients ayant été traités par bevacizumab associé à l'oxaliplatine l'incidence du SOS était plus basse comparativement à celle des 54 patients ayant reçu de l'oxaliplatine sans bevacizumab : 53,7% versus 5,9% respectivement (p < 0,001).
Pour la CASH, la prescription d'une thérapie ciblée n'avait pas de conséquence.

	SOS* (N=60)					CASH** (N=22)				
	Oui		Non			Oui		Non		
Traitement préopératoire	**No.**	**%**	**No.**	**%**	***p***	**No.**	**%**	**No.**	**%**	***p***
Chimiothérapie										
Oxaliplatine seul	27	41,5	38	58,5		5	7,7	60	96,3	
Irinotecan seul	30	31,6	65	68,4		16	16,8	79	83,2	
Les deux	3	50,0	3	50,0	0,34	1	16,7	5	83,3	NS
	OX seul vs autre p = 0,34					IRI seul vs autre p = NS				
Oxaliplatine (+/- irinotecan)	30	42,3	41	57,7	0,16					
	OX±IRI vs IRI seul (= pas d'OX) p = 0,16									
Irinotecan (+/- oxaliplatine)						17	16,8	84	83,2	0,09
						IRI±OX vs OX seul (= pas IRI) p = 0,09				
Nombre de cycles										
≤ 8	32	39,0	50	61,0		11	13,4	71	86,6	
> 8	28	33,3	56	66,7	NS	11	13,1	73	86,9	NS
Thérapie ciblée										
Non	35	57,4	26	42,6		5	8,2	56	91,8	
Bevacizumab	12	16,7	60	83,3	<0,001	14	19,4	58	80,6	NS
Autre	13	39,4	20	60,6		3	9,1	30	90,9	
Délai fin de chimiothérapie-chirurgie										
<50 jours	36	44,4	45	55,6		9	11,1	72	88,9	
≥50 jours	24	28,2	61	71,8	0,03	13	15,3	72	84,7	0,43

Tableau 12 : Hépatotoxicité et facteurs de risque liés à la chimiothérapie
*SOS : syndrome d'obstruction sinusoïdale
**CASH : chemotherapy associated steatohepatitis
NS : non significatif, OX = oxaliplatine, IRI = irinotecan

Le score APRI calculé à partir des examens biologiques préopératoires était disponible chez 153 patients. Un seuil à 0,36 n'était pas prédictif du développement de lésions d'un SOS, ni d'un SOS sévère (voir tableau 13).

	Pas de SOS* ou grade 1		SOS grade 2 ou 3		Total	
	No.	%	No.	%		
Score APRI						
≤ 0,36	82	79,6	21	20,4	103	
> 0,36	39	78,0	11	22	50,0	
Total	121	79,1	32	20,9	153	Chi2 *p* = 0,82

Tableau 13 : Valeur prédictive d'un score APRI > 0,36 dans la prédiction d'un SOS sévère
*SOS : syndrome d'obstruction sinusoïdale

f. Facteurs prédictifs de complications post-opératoires

Dans les suites de la chirurgie hépatique, 18,7% des patients ont présenté des complications de grade ≥ 3 de la classification de Dindo et Clavien et 22,3% des complications hépatiques. Nous avons étudié les facteurs prédictifs d'apparition de ces complications.

Aucun facteur lié au patient n'a été mis en évidence. De même ni le type, ni le nombre de chimiothérapies ou de thérapies ciblées, ni la réponse au traitement ne sont statistiquement significatifs pour prédire la survenue d'une complication post-opératoire sévère.

Le délai long ≥ 50 jours entre la fin de la chimiothérapie et la réalisation de la chirurgie était corrélé à une majoration des complications post-opératoires. En effet chez les patients opérés avant 50 jours le taux de complications était de 12,3%, contre 24,7% chez ceux pour lesquels la chirurgie était réalisée au-delà de ce délai (p = 0,041). Ces données sont détaillées dans le tableau 14.

Caractéristiques	Complications post-opératoires				Total	
	Non ou grade < 3		Grade ≥ 3			
	No.	%	No.	%		
Sexe						
Femme	57	81,4	13	18,6	70	
Homme	78	81,3	18	18,8	96	Chi2 *p*=0.98
Age médian	63,9		65,6			Wilcoxon *p*=0.59
Dyslipidémie						
Présente	38	82,6	8	17,4	46	
Absente	97	80,8	23	19,2	120	Chi2 *p*=0.79
Diabète						
Présent	12	85,7	2	14,3	14	
Absent	123	80,9	29	19,1	152	Fisher *p*=1
HTA*						
Présente	56	76,7	17	23,3	73	
Absente	79	84,9	14	15,1	93	Chi2 *p*=0.17
IMC**						
≤ 25	64	80,0	16	20,0	80	
> 25	71	82,6	15	17,4	86	Chi2 *p*=0.67
Chimiothérapie						
Oxaliplatine	53	81,5	12	18,5	65	
Irinotecan	77	81,1	18	18,9	95	
Les deux	5	83,3	1	16,7	6	NS
Nombre de cycles						
≤ 8	69	84,1	13	15,9	82	
> 8	66	78,6	18	21,4	84	Chi2 *p*=0,36
Thérapie ciblée						
Non	51	83,6	10	16,4	61	
Bevacizumab	57	79,2	15	20,8	72	
Autre	27	81,8	6	18,2	33	Chi2 *p*=0,80
Délai fin de chimiothérapie-chirurgie						
<50 jours	71	87,7	10	12,3	81	
≥50 jours	64	75,3	21	24,7	85	Chi2 *p*=0,041
Réponse tumorale						
Oui dont stable	130	82,8	27	17,2	157	
Non	5	55,6	4	44,4	9	Ficher *p*=0,06
Total	135	81,3	31	18,7	166	

Tableau 14 : Caractéristiques démographiques et chimiothérapies : corrélation avec un risque de complications post-opératoires sévères

*IMC = Indice de masse corporelle, **HTA = hypertension artérielle

L'analyse des examens biologiques avant chimiothérapie a identifié plusieurs paramètres prédictifs des complications post-opératoires sévères. Les taux d'ASAT et d'ALAT avant chimiothérapie sont plus élevés chez les patients ayant développé des complications sévères, sans que le seuil de 2N ne puisse être retenu comme significatif. Les valeurs des GGT avant chimiothérapie sont également prédictives : 36,6% des patients ayant des GGT > 2N ont eu des complications sévères contre uniquement 9,5% de ceux avec des GGT ≤ 2N (p <0,001).

Aucun des paramètres biologiques (hépatiques, NFS, TP) post-chimiothérapie n'est corrélé à un sur-risque de complications sévères.

Aucune caractéristique tumorale n'était retrouvée comme significativement reliée à un sur-risque de complications post-opératoires parmi celles analysées : le site de la tumeur primitive, rectale ou colique, le caractère synchrone ou métachrone des métastases et bilobaire ou non, la taille de la plus grosse lésion (voir tableau 16).

La présence de lésions histologiques n'était pas corrélée à une augmentation des taux de complications. Seize pour cent des patients sans SOS ont eu des complications de grade ≥ 3, contre 20% des patients avec SOS (*p* =0,52) (voir tableau 15). Des analyses en sous-groupe ont été réalisées : les patients ayant un SOS de grade ≥ 2 n'avaient pas plus de complications sévères ni de complications hépatiques. Il en est de même pour les lésions de CASH : la présence d'une stéatohépatite n'était pas associée à une majoration des complications post-opératoires. Les complications spécifiques hépatiques n'étaient pas non plus corrélées aux lésions histologiques.

		Complications post-opératoires				Total	
		Non ou grade < 3		Grade ≥ 3			
Lésions histologiques		No.	%	No.	%		
SOS*							
	Absence	88	83,0	18	17,0	106	
	Présence	47	78,3	13	21,7	60	Chi2 p = 0,46
	Absent ou grade < 2	112	81,8	21	72,4	133	
	Grade ≥ 2	25	27,6	8	27,6	33	Chi2 p = 0,25
CASH**							
	Absence	116	80,6	28	19,4	144	
	Présence	19	86,4	3	13,6	22	Chi2 p = 0,52
Total		135	81,3	31	18,7	166	

Tableau 15 : Association des lésions histologiques (SOS et CASH) aux complications post-opératoires

SOS*: Syndrome d'Obstruction Sinusoïdale

CASH**: Chemotherapy Associated SteatoHepatitis

Concernant les procédures chirurgicales, les 20 patients ayant eu une embolisation portale radiologique ou peropératoire, ont eu plus de complications de grade ≥ 3 : 9/20 soit 45% contre 13,7% chez les patients sans embolisation. En revanche, les chirurgies dites majeures n'étaient pas grevées de plus de complications que les résections mineures. Le caractère septique de l'intervention était corrélé à une majoration du taux de complications post-opératoires avec 16/42, soit 38,1%, de complications chez les patients ayant eu une chirurgie potentiellement contaminante, contre 15/124 soit 12,1% pour les autres (p < 0,001). Voir tableau 16.

Caractéristiques	Complications post-opératoires				Total	
	Non ou grade < 3		Grade ≥ 3			
	No.	%	No.	%		
Primitif						
Colon	113	82,5	24	17,5	137	
Rectum	22	75,9	7	24,1	29	Chi2 p = 0,41
Métastases						
Synchrones	103	81,1	24	18,9	127	
Métachrones	32	82,1	7	17,9	39	Chi2 p = 0,89
Taille médiane lésion*	34,5		46,0			Wilcoxon p = 0,11
Bilobaire						
Oui	78	78,0	22	22,0	100	
Non	57	86,4	9	13,6	66	Chi2 p = 0,18
Résection chirurgicale						
Seule	72	81,8	16	18,2	88	
Associée à RF**	63	80,8	15	19,2	78	Chi2 p = 0,86
Embolisation						
Oui	11	55,0	9	45,0	20	
Non	124	84,9	22	15,1	146	Chi2 p = 0,001
Chirurgie hépatique						
Mineure	80	80,8	19	19,2	99	
Majeure	55	82,1	12	17,9	67	Chi 2 p = 0,84
Chirurgie septique						
Oui	26	61,9	16	38,1	42	
Non	109	87,9	15	12,1	124	Chi2 p < 0,001
Total	135	81,3	31	18,7	166	

Tableau 16 : Complications post-opératoires en fonction des caractéristiques tumorales et des techniques chirurgicales

Taille médiane lésion* : diamètre de la lésion la plus volumineuse avant chimiothérapie

RF** : radiofréquence

Les patients ayant eu des complications sévères ont nécessité plus de transfusions péri-opératoires que ceux sans ou avec des complications < 3, avec une médiane de CGR de 3 et de 2 respectivement pour chaque groupe (p = 0,05).

En cas de complications post-opératoires ≥ 3, la durée d'hospitalisation était significativement plus longue : médiane de 22 jours versus 10 jours (p < 0,001).

4. DISCUSSION

La réalisation d'une chimiothérapie préopératoire dans les métastases hépatiques du CCR, résécables d'emblée ou non, est aujourd'hui recommandée, malgré l'absence de bénéfice prouvé en survie globale[19]. De nombreuses publications ont démontré l'hépatotoxicité de cette chimiothérapie, ce qui pourrait contre balancer les bénéfices attendus de la chimiothérapie[46][61]. Dans notre étude sur 166 patients, malgré une chimiothérapie préopératoire systématique, les taux de complications post-opératoires étaient proches de ceux de la littérature[54][100]. Les lésions sinusoïdales SOS ou de CASH n'étaient pas corrélées à un type de chimiothérapie. Seul l'IMC était un facteur de risque de CASH. De plus, la présence de lésions hépatiques n'était pas à l'origine d'une majoration de la morbidité ni de la mortalité.

a. Lésions sinusoïdales : incidence, imputabilité de l'oxaliplatine et facteurs prédictifs

Dans notre étude, 36,1% des patients étaient porteurs de lésions de SOS, dont 19,9% étaient modérées à sévères (grade ≥ 2). Parmi les 71 patients ayant reçu de l'oxaliplatine, 42,3% avaient un SOS, contre 31,6% chez les patients n'ayant pas reçu d'oxaliplatine (p = 0,16). L'oxaliplatine n'était donc pas corrélé au développement des lésions de SOS. Un SOS modéré à sévère était retrouvé chez 23,9% des patients traités avec de l'oxaliplatine, contre 16,8% chez les autres (p = 0,26). L'oxaliplatine n'était donc pas non plus corrélé à la gravité du SOS.

i. Incidence des lésions sinusoïdales dans la littérature et imputabilité de l'oxaliplatine

Rubbia-Brandt *et al.*[46] en 2004 mettaient en évidence des lésions sinusoïdales chez 51% des 87 patients ayant eu une chimiothérapie. Dans le groupe des 43 patients traités par oxaliplatine, cette incidence atteignait 79%. Elle était de 23% lorsque la chimiothérapie ne comprenait pas d'oxaliplatine : 27 patients avaient reçu du 5-FU seul et 17 du FOLFIRI. Chez les 66 patients opérés d'emblée, sans chimiothérapie préopératoire, aucun ne présentait de lésions vasculaires. Dans leur deuxième étude en 2010[50], des incidences similaires étaient retrouvées. Le parenchyme sain de 274 patients ayant tous reçu de l'oxaliplatine en préopératoire était analysé. Deux cent quatre patients avaient reçu du FOLFOX, associés à de l'irinotecan dans 79 cas et 70 du FOLFOX-AVASTIN. Les incidences d'un SOS et d'un SOS de grade ≥ 2 étaient respectivement de 74,4% et de 54%. Dans le groupe témoin de 111 patients opérés d'emblée, aucun ne présentait de lésions vasculaires. Dans ces deux études, l'oxaliplatine était donc un facteur de risque de lésions sinusoïdales.

Ces incidences de lésions sinusoïdales sont plus élevées que dans notre étude. Nos résultats sont par contre comparables avec ceux de Vauthey *et al.*[61] : ils décrivent un SOS modéré à sévère chez 18,9% des 79 patients traités avec de l'oxaliplatine. L'incidence des dilatations sinusoïdales tous grades confondus n'est pas précisée. Des lésions de SOS de grade 2 et 3 chez les patients traités par irinotecan, par 5-FU seul, ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie, étaient présentes dans 4,3%, 0% et 1,9% des cas respectivement. Les patients ayant reçu de l'oxaliplatine avaient un risque multiplié par

5,2 de développer des lésions vasculaires par rapport à ceux ayant reçu de l'irinotecan : OR = 5.2 (IC95% : 1.65, 16.3 ; *p* = 0.01).
Kandutsch *et al.*[62] retrouvaient des incidences similaires : chez 47 patients traités par 6 cycles de XELOX ou de FOLFOX, 23,4% présentaient des dilatations sinusoïdales de grade 3.

Pour expliquer ces différences d'incidence des lésions sinusoïdales, plusieurs hypothèses peuvent être avancées.

- Ces lésions vasculaires sont sous-estimées par certains centres, par l'absence d'utilisation systématique des colorations à la réticuline et par une analyse insuffisante du parenchyme hépatique non tumoral[50].

- Les scores descriptifs des lésions vasculaires utilisés dans les études ne sont pas tous les mêmes, rendant les comparaisons des résultats difficiles. En effet, certains auteurs utilisent la classification de Rubbia-Brandt[46]. D'autres l'utilisent mais ne décrivent que les lésions de grades 2 et 3, sous estimant l'incidence des lésions en ne prenant pas en compte le grade 1. Enfin certains construisent des scores composites regroupant plusieurs types de lésions vasculaires.
Par exemple, Ryan *et al.*[92] utilisent un score combiné des lésions vasculaires : combined vascular injury (CVI). Ce score allant de 0 à 13 associe le SOS de grade 2 et 3, l'HNR, l'interruption focale de l'intégrité du mur hépatocytaire et l'extinction du parenchyme hépatique normal.
D'autres scores existent et ne concernent pas seulement les lésions vasculaires. Brouquet *et al.*[63] utilisent le score de CALI (Chemotherapy Associated Liver Injuries) regroupant la stéatose ≥ 30%, la stéatohépatite (score de Kleiner ≥ 4) et les lésions sinusoïdales de grade ≥ 2.
Ces scores sont utiles dans la recherche d'un impact clinique de l'hépatotoxicité, mais ils ne permettent pas une comparaison des études concernant le développement des lésions sinusoïdales et l'imputabilité de l'oxaliplatine. Il est donc important d'homogénéiser les scores, en prenant en compte l'ensemble des lésions induites par la chimiothérapie, les lésions vasculaires et les lésions de CASH. Ceci permettrait l'étude de l'impact global des différentes chimiothérapies sur les complications post-opératoires, dont l'augmentation est un problème majeur en pratique clinique.

- Les difficultés diagnostiques des lésions vasculaires peuvent être liées à l'expérience de l'anatomopathologiste[21]. Pilgrim *et al.*[83] se sont intéressés aux différences inter et intra-observateurs dans l'analyse des lésions sinusoïdales. Dans 14% des cas, il y avait une différence de plus de 1 point dans la classification des lésions entre deux observateurs. Les coefficients de corrélation de Spearman, calculés pour l'analyse inter et intra-observateurs, étaient faibles : 0,53 et 0,52 respectivement. Ainsi, un anatomopathologiste entrainé, voire une relecture des lames en présence de lésions sinusoïdales, semblent indispensables. De plus, dans les études, l'interprétation des lames sans avoir connaissance du contexte clinique et notamment de la chimiothérapie prescrite apparait utile. Ceci a été respecté dans notre étude.

Ces difficultés pour diagnostiquer les lésions simusoïdales interfèrent dans les résultats des études s'intéressant à l'imputabilité de l'oxaliplatine sur le développement de ces lésions.

De plus l'hétérogénéité des groupes témoins a un impact sur la mise en évidence d'une corrélation entre l'oxaliplatine et les lésions sinusoïdales. En fonction de l'incidence des lésions dans le groupe témoin, la puissance d'une étude peut être insuffisante pour démontrer l'imputabilité de

l'oxaliplatine. Le groupe témoin idéal serait composé de patients sans lésions sinusoïdales et n'ayant pas reçu de chimiothérapie. Mais la comparaison avec un groupe de patients opérés d'emblée n'était pas réalisable dans notre centre car une chimiothérapie péri-opératoire est réalisée systématiquement, en l'absence de contre-indication, y compris dans les métastases résécables d'emblée.

Or, comme nous allons le voir, l'incidence des lésions sinusoïdales chez les patients n'ayant pas reçu d'oxaliplatine n'est pas toujours proche de 0%, contrairement aux études préalablement citées[46][50][61]. En effet, des facteurs confondants peuvent induire des lésions sinusoïdales, tels les autres chimiothérapies reçues par le patient. De plus, d'autres traitements favorisent également l'apparition de lésions vasculaires, en particulier l'azathioprine, les androgènes, les contraceptifs oraux, ou une intoxication par l'arsenic ou la vitamine A[18][101].

Mehta *et al*.[55] ont étudié l'incidence des dilatations sinusoïdales après une chimiothérapie préopératoire par oxaliplatine. Soixante dix patients traités par FOLFOX ont été comparés à deux autres groupes : 43 patients sans chimiothérapie, 60 avec une chimiothérapie soit par 5-FU seul soit par FOLFIRI. Il y avait significativement plus de lésions sinusoïdales dans le groupe ayant reçu de l'oxaliplatine : 61,4% versus 30% chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie, 23% de ceux ayant eu une chimiothérapie sans oxaliplatine. Les deux groupes sans oxaliplatine n'étaient donc pas indemnes de lésions.

Hubert *et al*.[64] concluaient que l'administration de 5-FU, et non pas l'oxaliplatine, est un facteur indépendant d'apparition de lésions de SOS ($p < 0.001$). Dans leur étude, parmi les 151 patients ayant des lésions de SOS, plus de 30% avaient été traités uniquement par du FOLFIRI, dont 31% de ceux ayant un SOS de grade 3.

L'hétérogénéité des résultats des études peut donc être liée à la prescription de plusieurs lignes de chimiothérapies dans certaines études. Par exemple, 39% des patients traités par FOLFOX dans l'étude de Rubbia-Brandt *et al*.[50] avaient déjà reçu de l'irinotecan, ce qui a pu majorer l'incidence des lésions décrites. Le risque d'hépatotoxicité n'est pas le même après une seule ligne de traitement par FOLFOX, qu'après deux lignes de traitement par FOLFOX puis FOLFIRI. Et ce risque est probablement majoré chez un patient ayant déjà reçu du FOLFOX en adjuvant auparavant.

Ces éléments peuvent expliquer que dans certaines études le rôle de l'oxaliplatine dans le développement des lésions sinusoïdales n'ait pas été retrouvé.

Aloia *et al.*[54] ont comparé 75 patients ayant reçu une chimiothérapie préopératoire (23 5-FU seul, 52 FOLFOX) à 17 patients opérés d'emblée. Les lésions vasculaires incluaient les lésions sinusoïdales, l'HNR, la péliose, la nécrose centro-lobulaire. Leur incidence était de 54% et de 18% respectivement dans les groupes avec et sans chimiothérapie, ce qui était statistiquement significatif. Mais concernant le sous-groupe des lésions sinusoïdales, cette différence n'était pas significative. De plus il n'y avait pas de différence entre un traitement par 5-FU et par oxaliplatine.

Ryan *et al.*[92] ont analysé l'ensemble des lésions vasculaires et de CASH se développant sous chimiothérapie par 5-FU, FOLFOX ou FOLFIRI. Parmi les 22 patients ayant reçu de l'oxaliplatine, 9% avaient des lésions sinusoïdales de grade 2 et 3, ce qui n'était pas significativement associé à

l'oxaliplatine. En revanche un CVI ≥ 3 était retrouvé chez 45% des patients sous oxaliplatine, ce qui était significativement plus élevé que dans les autres groupes : 13,6% sous irinotecan, 8,5% sous 5-FU, 13,4% chez les patients opérés d'emblée. Le risque relatif d'avoir un CVI ≥ 3 était 6,9 fois plus important dans le groupe ayant reçu de l'oxaliplatine (p = 0.001), montrant l'intérêt de ce score combiné.

L'oxaliplatine serait donc un facteur de risque de développer un SOS, mais ces lésions peuvent exister sous 5-FU, irinotecan ou même en l'absence de chimiothérapie en raison de facteurs confondants non connus.

Dans notre étude, afin de ne pas créer de biais dans l'interprétation des résultats, une seule ligne de chimiothérapie était autorisée en préopératoire. En dehors des 6 patients traités par FOLFIRINOX, nos patients ne pouvaient pas avoir reçu d'irinotecan et d'oxaliplatine. Seul un antécédent de 5-FU en adjuvant était toléré. Notre étude décrit donc des incidences de lésions sinusoïdales valides pour des patients recevant une ligne de chimiothérapie préopératoire pour des métastases hépatiques synchrones.

ii. Paramètres influencant l'apparition des lésions sinusoïdales

En dehors de la prescription d'une chimiothérapie et de son type, deux autres paramètres sont à prendre en compte car influençant l'apparition des lésions sinusoïdales : la durée d'exposition à la chimiothérapie, le délai entre la fin de la chimiothérapie et la résection chirurgicale.

Dans notre étude, le nombre médian de cycles était de 9, allant de 4 à 30, sans qu'il ne puisse être déterminé de seuil à risque de majorer les lésions de SOS. Il est intéressant de noter que 43% de nos patients traités par FOLFOX ont eu des réductions de doses sur l'oxaliplatine, ce qui a pu minorer l'incidence des lésions sinusoïdales.

Nos résultats sont à nouveau comparables avec ceux de Vauthey *et al.*[61] : les patients avaient été traités pendant une médiane de 16 semaines, soit 8 cycles, sans influence du nombre de cycles sur l'incidence des lésions sinusoïdales. De même, dans les deux études de Rubbia-Brandt *et al.*[46][50], la dose cumulée d'oxaliplatine allait de 280 à 1600mg/m^2 et n'influait par sur les lésions.

A contrario, Kishi *et al.*[60] ont montré qu'à partir du 8^e cycle de FOLFOX l'incidence des lésions sinusoïdales était de 42% contre 26% avant le 8^e cycle (p = 0.017). Nakano *et al.*[52] concluaient à une augmentation significative des lésions à partir du 6^e cycle.

Dans notre étude, le délai médian entre la fin de la chimiothérapie et la chirurgie hépatique était de 50 jours, soit 7,1 semaines, comparable à l'étude de Vauthey *et al*.[61]. Nous avons retrouvé qu'un délai court, inférieur à 50 jours, était significativement relié à une incidence plus importante du SOS.

De même, Nakano *et al.*[52] ont montré que l'intervalle entre la fin de la chimiothérapie et la chirurgie était significativement plus long dans le groupe sans lésion vasculaire que dans le groupe avec des lésions : 3,6 mois versus 6,5 mois. Dans cette étude, les 90 patients avaient tous reçu de l'oxaliplatine et pouvaient avoir eu une autre chimiothérapie avant. Ainsi malgré les délais longs, l'incidence des lésions sinusoïdales restait élevée : 42,2%.

De même, l'intervalle était plus court, seulement 4 à 6 semaines, dans des études retrouvant des incidences de lésions sinusoïdales encore plus élevées[46][55].

Cette influence du délai entre la fin de la chimiothérapie et la résection chirurgicale sur l'incidence des lésions sinusoïdales est en faveur d'une réversibilité de ces lésions.

Les lésions sinusoïdales ont été initialement considérées comme non réversibes. En effet, l'étude de l'évolution des lésions histologiques chez trois patients, lors d'une deuxième résection hépatique, sans chimiothérapie entre les deux interventions, a montré une persistance des lésions sinusoïdales et de la fibrose chez deux d'entre eux et une progression de la fibrose chez le troisième[46].

Mais des cas de régression des lésions vasculaires ont été vus après plusieurs mois[50]. Takamoto *et al*.[102] se sont intéressés à l'évolution de l'hépatotoxicité à l'arrêt de la chimiothérapie. En monitorant l'ICG-R15 en post-chimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) chez 55 patients, ils ont montré qu'un arrêt de 4 à 6 semaines de la chimiothérapie s'accompagne d'une amélioration de la réserve fonctionnelle hépatique.

iii. Facteurs prédictifs cliniques et biologiques de lésions sinusoïdales

L'objectif de l'étude des facteurs prédictifs de l'apparition des lésions sinusoïdales est de pouvoir limiter leur développement, ou anticiper leur présence afin d'en tenir compte dans les décisions chirurgicales. Il est donc intéressant d'identifier des facteurs de risque de lésions sinusoïdales non liés à la chimiothérapie et de rechercher des facteurs prédictifs de la présence des lésions.

Le développement d'une splénomégalie au cours de la chimiothérapie a été retrouvé comme prédictif de la présence de lésions sinusoïdales de grade ≥ 2[65]. De plus la splénomégalie était corrélée à une thrombopénie. Dans notre étude, la splénomégalie n'était pas un facteur prédictif de lésions sinusoïdales.

Nous avons montré que le taux de PAL avant la chimiothérapie est prédictif du développement d'un SOS. Après la chimiothérapie, des taux élevés de PAL, de bilirubine et un TP bas sont corrélés à une plus grande incidence du SOS. En revanche, un score APRI > 0,36 après la chimiothérapie n'était prédictif ni du développement d'un SOS, ni du développement d'un SOS de grade ≥ 2.

Nos résultats sont concordants avec ceux de Arotcarena *et al.*[103] : des taux de GGT et de PAL élevés étaient un élément devant faire évoquer la présence d'une hépatotoxicité de l'oxaliplatine. Les auteurs concluaient que ces anomalies biologiques sont souvent mises sur le compte des métastases hépatiques, alors qu'elles doivent faire évoquer le diagnostic de lésions vasculaires. De même, une étude[63] menée chez 146 patients traités par 5-FU seul, FOLFOX, FOLFIRI, ou les deux successivement, a démontré qu'un taux de GGT supérieur à 1,5N en préopératoire était prédictif de la présence de lésions sinusoïdales.

Nakano *et al.*[52] ont mis en évidence des facteurs de risque cliniques et biologiques de lésions sinusoïdales : le genre féminin, plus de 6 cycles de chimiothérapie, les ASAT supérieures à la normale en préopératoire, un taux ICG-R15 supérieur à 10%.

Hubert *et al.*[64] ont analysé les examens préopératoires (tests hépatiques et nombre de plaquettes) en fonction du grade du SOS. Ni les taux d'ALAT, d'ASAT, ou de PAL n'étaient corrélés au

grade du SOS. En revanche, des taux élevés de GGT et de bilirubine totale en préopératoire étaient prédictifs de la sévérité des lésions de SOS. De même, le nombre de plaquettes était significativement plus bas chez les patients ayant un SOS plus sévère.

L'intérêt du score APRI, contrairement à nos résultats, a été démontré par les études de Soubrane *et al.*[51] et de Hubert *et al.*[64] : un score APRI > 0,36 est corrélé à la sévérité des lésions sinusoïdales.

iv. Impact des thérapies ciblées

Les thérapies ciblées, particulièrement le bevacizumab, sont à prendre en compte dans les analyses. Cet anticorps anti-VEGF serait protecteur vis-à-vis du développement de lésions sinusoïdales[50][64], même si certaines études n'ont pas retrouvé ce résultat[61].

Dans notre sous-groupe de 72 patients ayant reçu du bevacizumab, seulement 16,7% ont développé des lésions de SOS, contre 57,4% chez les patients n'ayant reçu aucune thérapie ciblée ($p < 0,001$).

Le mécanisme physiopathologique de cet effet protecteur serait une diminution des protéines MMP-9[48], dont l'expression est stimulée par les facteurs VEGF. Ainsi seul l'anticorps anti-VEGF aurait un effet protecteur, contrairement aux thérapies ciblées de type anti-EGFR.

En conclusion, les données de la littérature sur les lésions sinusoïdales sont hétérogènes, en incidence et en imputabilité, illustrant les difficultés du diagnostic histologique et la nécessité d'uniformiser les scores anatomopathologiques.

b. Stéatose et CASH : incidence, imputabilité de l'irinotecan et facteurs de risque

Dans notre étude, 13,3% des patients présentaient des lésions de CASH selon la définition de Kleiner[76] (score ≥ 4) et 12,6% une stéatose > 33%. En prenant en compte l'ensemble des lésions de stéatose, d'inflammation lobulaire, ou de ballonnisation, dès un score égal à 1, seulement 55 patients (33,1%) n'avaient aucune de ces lésions. Cinquante-deux pour cent des patients avaient une stéatose significative, c'est-à-dire supérieure à 5%. Une CASH était présente chez 16,8% des patients ayant reçu de l'irinotecan, contre 7,7% dans le groupe sans irinotecan ($p = 0,09$). Malgré une tendance à un sur-risque de CASH sous irinotecan, le résultat n'était pas statistiquement significatif : OR = 2,43 [IC95% : 0,85-6,95].

i. Incidence de la stéatose et de la CASH dans la littérature et imputabilité de l'irinotecan

Les incidences de stéatose et de CASH sous chimiothérapie et en l'absence de chimiothérapie sont variables dans la littérature. Certaines études ont conclu à une hépatotoxicité de la chimiothérapie, mais l'irinotecan n'est pas toujours mis en cause.

En 1993, Moertel *et al.*[78] décrivaient une hépatotoxicité réversible du 5-FU chez 39,6% des patients, diagnostiquée sur des anomalies des examens biologiques hépatiques. Une stéatose était diagnostiquée au scanner ou sur des biopsies.

Fernandez *et al*.[82] ont montré l'imputabilité de la chimiothérapie par irinotecan et/ou oxaliplatine dans la CASH. Seize pour cent des patients, avec ou sans chimiothérapie, avaient une CASH contre 28,6% des patients ayant eu une chimiothérapie.

Pilgrim *et al.*[83] concluaient à une corrélation entre la chimiothérapie et le développement de stéatose > 33% et de stéatohépatite. Mais les patients avaient reçu plusieurs types de chimiothérapie, ne permettant pas d'isoler l'irinotecan comme facteur de risque.

Vauthey *et al.*[61] ont montré l'imputabilité de l'irinotecan dans le développement de ces lésions hépatiques. Ils ont étudié le parenchyme sain de 406 patients, dont 158 n'ayant pas reçu de chimiothérapie et 94 ayant reçu de l'irinotecan. L'incidence globale de la stéatose > 30% était de 8,9%, celle de la CASH de 8,4%. Ces incidences basses peuvent s'expliquer par le nombre de patients opérés d'emblée. Chez les patients traités par irinotecan, 20,2% présentaient des lésions de CASH, contre seulement 4,4% chez les patients opérés d'emblée (p < 0,001). Une exposition à l'irinotecan était un facteur de risque de lésions de CASH par rapport à un traitement par oxaliplatine : OR = 3,7 [IC95 : 1,3 à 10,5], p = 0,02.

Les différences d'incidences des lésions de stéatose et de CASH peuvent s'expliquer en partie par des difficultés de diagnostic histologique.

- Sur la plan anatomopathologique, la CASH est définie par analogie à la SHNA[70]. Le score semi-quantitatif de Kleiner *et al.*[76] est utilisé. Or dans l'étude de création et de validation de ce score[76], les 3 items le composant n'avaient pas la même concordance intra et inter-observateur. La stéatose avait la meilleure reproductibilité, avec un coefficient de corrélation de Kappa respectivement de 0,83 et de 0,79 pour la concordance intra et inter-observateur. Pour l'inflammation lobulaire et la ballonnisation, les coefficients étaient de 0,60 et 0,66 respectivement en intra-observateur, et 0,45 et 0,56 en inter-observateur. Les 9 anatomopathologistes étaient issus de centres experts.

Des résultats similaires ont été retrouvés par Pilgrim *et al.*[83] : une bonne corrélation inter et intra-observateur pour la stéatose, mais des coefficients plus faibles pour l'inflammation lobulaire, la fibrose et la ballonnisation.

Pour améliorer l'évaluation de la stéatose, Fiorini *et al*.[104] proposent de remplacer la coloration habituelle à l'éosine-hématoxyline, par une coloration Oil Red O (ORO). Cette technique associerait une mesure informatisée à une interprétation visuelle afin de limiter la subjectivité de l'analyse.

- L'hétérogénéité de distribution des lésions de stéatose et de stéatohépatite intervient aussi dans les différences de résultats des études. Cette hétérogénéité, connue dans la fibrose liée à l'hépatite C, a été décrite dans la SHNA par Goldstein *et al.*[105].

- De plus, le diagnostic de stéatohépatite peut être rendu difficile sur une pièce opératoire par la présence de lésion « d'hépatite chirurgicale »[49]. Ces lésions nécrotiques induites par la manipulation peropératoire du foie sont définies par la présence d'hépatocytes nécrosés associés à de nombreux polynucléaires neutrophiles au niveau des aires péri-portales ou centro-lobulaires. Aloia *et al.*[54] ont décrit ces lésions dans 41% des cas. Si ces cellules inflammatoires sont situées dans

un parenchyme hépatique par ailleurs stéatosique, on peut ignorer ou au contraire conclure par excès à une stéatohépatite. Dans notre travail, la quantité de parenchyme sain était variable en fonction des pièces opératoires, certains patients ayant été exclus en l'absence de foie sain suffisamment à distance de la métastase.

Parallèlement aux difficultés diagnostiques que nous venons de voir, la preuve de l'imputabilité de l'irinotecan dans le développement des lésions de stéatose et de CASH dépend du groupe témoin choisi dans l'étude.

Comme pour les lésions sinusoïdales, le groupe témoin idéal ne devrait pas avoir reçu de chimiothérapie, ce qui n'est en pratique pas réalisable dans certains centres.

De plus, la particularité de l'étude des lésions de stéatose et de CASH est liée à l'absence de différence anatomopathologique de ces lésions avec les lésions de stéatose et de SHNA décrites dans le syndrome métabolique. Ainsi, le groupe témoin, comme la population générale, n'est pas indemne de ces lésions histologiques. Les patients recevant de l'irinotecan cumulent les facteurs de risque de CASH et de SHNA.

En effet, les lésions de stéatose et de SHNA existent dans la population générale, en dehors de toute chimiothérapie. Une stéatose > 5% est présente chez 6 à 11% des individus[69], voire 17 à 33% des individus dans les pays industrialisés[72][106]. La SHNA touche 5,7 à 17% de la population générale[72].

Les difficultés diagnostiques de la CASH, l'influence du 5-FU, les facteurs confondants liés à la SHNA expliquent que certaines études ne retrouvent pas d'impact de la chimiothérapie et de l'irinotecan dans le développement de ces lésions.

Rubbia-Brandt *et al.*[50] ont décrit 38,8% de stéatose chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie, 40,2% chez ceux ayant reçu du FOLFOX, 38,6% après FOLFOX et bevacizumab. Dans cette étude les patients pouvaient avoir reçu plusieurs lignes de chimiothérapie, ce qui a pu majorer l'incidence de la stéatose et de la CASH. La chimiothérapie n'était pas un facteur de risque de stéatose. Aucun lésion de CASH n'était retrouvée.

Ryan *et al.*[92] ont observé 12% de CASH chez les 50 patients traités par FOLFIRI, sans différence entre le groupe FOLFIRI et les autres groupes.

L'imputabilité de l'irinotecan dans les lésions de stéatose et de CASH n'est donc pas établie. En effet les autres chimiothérapies pourraient majorer ces lésions, déjà possiblement présentes en l'absence de chimiothérapie sous forme de SHNA. Dans notre étude nous n'avons autorisé qu'une seule ligne de chimiothérapie préopératoire afin de limiter l'influence des traitements préalables, sans pour autant démontrer d'impact de l'irinotecan.

ii. Paramètres influençant l'apparition de la stéatose et de la CASH

Ces paramètres sont de deux types : les caractéristiques du patient, les caractéristiques de la chimiothérapie.

Concernant le patient et ses caractéristiques cliniques et biologiques, certains facteurs confondants sont à prendre en compte. En effet, comme nous l'avons vu, des lésions de stéatose et

de SHNA peuvent exister en population générale. Leurs facteurs de risque sont connus et correspondent au syndrome métabolique et à l'IMC[107].

Dans notre travail, 51,8% des patients avaient une stéatose > 5%, ce qui est donc bien supérieur à la prévalence en population générale. Les caractéristiques de notre population étaient : un âge médian de 63,6 ans, un IMC médian de 25kg/m^2, 8,4% de diabétiques, une HTA chez 44% des patients et une dyslipidémie chez 27,7%.

En population générale, la prévalence de l'HTA à 70 ans chez les hommes est estimée à 41% et 50% chez les femmes[108]. Dans la tranche d'âge 60-64 ans, la prévalence du diabète est estimée à 14% chez les hommes et de 8,7% chez les femmes[109]. L'hypercholestérolémie touche 30% de la population générale et une dyslipidémie au sens large du terme est retrouvée chez 67% des hommes après 55 ans[110].

Notre population est donc comparable à la population générale. Ainsi, la différence de prévalence de stéatose dans notre étude ne semble pas pouvoir s'expliquer seulement par les facteurs de risque connus de la stéatose liés aux patients. En l'absence de groupe témoin opéré d'emblée, l'impact de la chimiothérapie n'a pas pu être étudié.

Notre étude démontre que seul un IMC ≥ 25kg/m^2 est significativement associé au développement de lésions de CASH : 20,9% des patients présentant un surpoids ont des lésions CASH, contre seulement 5% de lésions de CASH parmi les patients avec un IMC < 25kg/m^2 (p = 0,002).

Ces résultats sont concordants avec ceux de Brouquet *et al.*[63] qui retrouvaient qu'un IMC > 27kg/m^2 était associé à un sur-risque de stéatose et de CASH, sans association avec la chimiothérapie. Mais dans cette étude les patients pouvaient avoir reçu plusieurs lignes de chimiothérapie, ce qui représente un facteur confondant.

Bower *et al.*[85] ont analysé les facteurs prédictifs de CASH et de SOS sous chimiothérapie. Deux cent huit patients dont 156 ayant reçu une chimiothérapie préopératoire ont été inclus. Cette chimiothérapie contenait de l'oxaliplatine dans 44% des cas, de l'irinotecan dans 9% et du 5-FU seul dans les autres cas. Un traitement par bevacizumab était autorisé. L'IMC médian était de 28,8kg/m^2 et 36% des patients avaient un IMC ≥ 30 kg/m^2. Treize pour cent présentaient des lésions de stéatose, 9,1% des lésions de CASH et 2,0% des lésions sinusoïdales. La comparaison des patients avec et sans chimiothérapie n'a mis en évidence aucune différence en termes de lésions histologiques ni de complications post-opératoires. En revanche, un IMC ≥ 30kg/m^2 était significativement corrélé à une majoration des lésions de stéatose et de CASH, indépendamment de la prescription d'une chimiothérapie. De plus, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie, le diabète était un facteur de risque indépendant de lésions histologiques, sans précision sur le type de lésions. Mais les limites de cette étude sont liées à une prévalence de l'obésité plus importante qu'en population générale et à une faible proportion de patients ayant reçu de l'irinotecan.

L'impact de l'IMC sur les lésions histologiques est également retrouvé dans d'autres études comme un facteur de risque de stéatose, ainsi que le diabète[83]. La CASH est aussi corrélée à un IMC élevé[82] et à la présence d'un syndrome métabolique[83].

En 2013, Wolf *et al.*[100] confirment ces résultats avec une étude établissant 3 facteurs de risque de développer des lésions de stéatose et de CASH : l'irinotecan, l'IMC ≥ 25kg/m^2 et le diabète.

Concernant les paramètres de la chimiothérapie, le délai entre la fin de la chimiothérapie et la résection chirurgicale pourrait influencer l'incidence des lésions de stéatose et de CASH, supposant une réversibilité de ces lésions.

Brouquet *et al*.[63] avec l'utilisation du score CALI, retrouvaient parmi les facteurs prédictifs d'apparition de ces lésions histologiques un délai entre la fin de la chimiothérapie et la résection chirurgicale inférieur à 4 semaines. Cette notion a déjà été étudiée pour les lésions vasculaires, soulevant l'hypothèse de leur réversibilité. Le score CALI incluant aussi les lésions de stéatose et de CASH, la même hypothèse peut être faite.

Dans la SHNA, il a été montré qu'en cas de modification des habitudes de vie ou lors d'une intervention chirurgicale chez les obèses, les lésions de stéatose et d'inflammation lobulaire peuvent régresser[111]. Le délai entre les 2 biopsies pour l'évaluation de cette réversibilité était de 3 à 6 mois. Par analogie, à l'arrêt du facteur agressif que représente la chimiothérapie, les lésions de CASH pourraient cicatriser.

Contrairement à ce qui a pu être mis en évidence dans les lésions vasculaires, la durée de la chimiothérapie préopératoire n'a pas été retrouvée comme un facteur influençant l'apparition de lésions de stéatose et de CASH[61][92].

iii. Facteurs prédictifs biologiques de stéatose et de CASH

Dans notre étude, l'analyse des examens biologiques a permis de mettre en évidence qu'un taux élevé d'ALAT en préopératoire, donc après la chimiothérapie, est prédictif de la présence de lésions de CASH.

A notre connaissance il n'y pas d'étude s'intéressant spécifiquement aux facteurs biologiques prédictifs des lésions de CASH. Par analogie, dans la NAFLD, les transaminases font partie des scores utilisés pour le diagnostic non invasif. Leur élévation n'est pas systématique mais est corrélée à la présence de lésions histologiques de stéatose ou de SHNA[112].

L'incidence des lésions de stéatose et de CASH est variable d'une étude à l'autre car de nombreux facteurs influençant leur diagnostic et leur développement existent. Ces éléments rendent difficile la démonstration de l'imputabilité des chimiothérapies, en particulier l'irinotecan. Des lésions de SHNA préexistantes, notamment chez des patients en surpoids, ne peuvent pas être différenciées d'éventuelles lésions de CASH.

Les principales études sur l'hépatotoxicité des chimiothérapies ont été regroupées dans le tableau 17.

La connaissance de ces lésions histologiques et des facteurs prédictifs de leur développement reflète une importance particulière en raison de leur impact clinique sur la morbidité et la mortalité post-opératoires. La place des tests diagnostiques biologiques et des tests indirects tels l'élastométrie reste à déterminer. Une évaluation préopératoire fiable de la qualité du parenchyme hépatique non tumoral permettrait de mieux sélectionner les patients à risque de complications post-opératoires, et d'en tenir compte dans le calcul du volume du FFR.

Référence	Résections hépatiques, n	Chimiothérapie préopératoire					Incidence des lésions histologiques chez les patients ayant reçu une chimiothérapie préopératoire (en %)		
		Patients traités, n	Type de chimiothérapie	Thérapie ciblée	Durée du traitement (semaines/cycles)	Délai† (semaines)	SOS[a] (ou LV†)	Stéatose[b]	CASH[c]
Rubbia-Brandt (2004)	153	87	5-FU±OX±IRI	non	NP	5	51 **78* sous OX**	20	NP
Fernandez (2005)	37	24	5-FU±OX±IRI	non	24/NP	Différent selon chimio.	NP	NP	16 **28,6* sous IRI±OX**
Aloia (2006)	92	75	5-FU±OX	non	Différent selon chimio.	NP	23 **LV† : 52***	13	NP
Vauthey (2006)	406	248	5-FU±OX±IRI	oui	16/NP	6,4	7,7 (grade≥2) **18,9* sous OX**	8,9	10,9 **20,2* sous IRI**
Karoui (2006)	67	45	5-FU±OX±IRI	non	NP/6	NP	**48,9***	42,2	NP
Gomez (2007)	386	67	5-FU±OX	non	NP	NP	NP	**27***	NP
Pawlik (2007)	212	153	5-FU±OX±IRI	oui	<12/NP	NP	4,6 (grade 3) **9,7* (grade 3) sous OX**	18,3 **27,3* sous IRI**	2 **3,6* sous IRI**
Mehta (2007)	173	130	5-FU+OX/5-FU±IRI	non	NP	4 à 6	**47* sous OX**	24	NP
Nakano (2008)	90	90	5-FU+OX±IRI	non	NP/9,4	Plus court si SOS	42,2 **60,5* sous OX**	38,9 50 sous IRI	NP
Kandutsch (2008)	60	47	5-FU+OX	non	12/NP	2 à 5	**51* sous OX**	17	NP
Brouquet (2009)	146	146	5-FU±OX±IRI	non	8,9/NP	6,4	**61* sous OX**	21,9	10,3
Adam (2010)	1471	169	5-FU±OX±IRI	oui	NP	NP	**10,5***	Dès 5% : 39,1	NP
Rubbia-Brandt (2010)	385	274	5-FU+OX±IRI	oui	NP	NP	**74* sous OX**	13,5	NP
Soubrane (2010)	78	78	5-FU+OX	non	NP/8,4	7,2	59 (grade≥2)	12	0
Ryan (2010)	334	132	5-FU±OX±IRI	oui	Différent selon chimio.	7 à 19	4,5 (grade≥2) **LV† : 45* sous OX**	8,3	0,8
Pilgrim (2012)	218	133	5-FU±OX	NP	NP/6	NP	19 (grade≥2)	20	5
Wolf (2013)	384	250	5-FU+OX±IRI	oui	24/12	8	10 11 sous OX	38 **46* sous IRI**	6 **8* sous IRI**

Tableau 17 : Hépatotoxicité des chimiothérapies préopératoires avant résection de métastases hépatiques dans le cancer colorectal

NP : non précisé, IRI : irinotecan, OX : oxaliplatine, 5-FU : 5-fluorouracile

Délai† : délai entre la fin de la chimiothérapie et la chirurgie hépatique

SOS[a] : syndrome d'obstruction sinusoïdale incluant tous les grades de la classification de Rubbia-Brandt

Stéatose[b] : à partir de 30% d'hépatocytes atteints

CASH[c] : définie par un score de Kleiner ≥ 4

LV† : lésions vasculaires : scores composites utilisés par les auteurs

***** : incidence de la lésion statistiquement plus élevée que dans le groupe sans chimiothérapie ou que dans le groupe sous la molécule citée

c. Complications post-opératoires

i. Incidence des complications post-opératoires dans la littérature

Dans notre étude, les taux de complications générales et de complications graves (Dindo et Clavien ≥ 3) est respectivement de 51,8% et 18,7%. Le taux de mortalité à 90 jours était de 1,8%, la durée d'hospitalisation médiane de 10 jours. De plus 37 patients (22,3%) ont présenté des complications hépatiques, dont 12% une IHC.

Ces taux de complications sont proches de ceux retrouvés dans la littérature. Nakano *et al.*[52] ont décrit 22% de complications de grade ≥ 3, avec une durée d'hospitalisation médiane de 13 jours et 0% de décès à J90. Wolf *et al.*[100] présentaient des taux de complications de 36%, dont 12% de complications graves et 0,8% de décès. Ribeiro *et al.*[94] rapportaient 55% de complications et une mortalité à J90 de 2,3%. Enfin, Nordlinger *et al*.[13] décrivaient une IHC dans 7% et 5% des cas, dans le groupe avec et sans chimiothérapie respectivement.

Mais la comparaison des études concernant les complications hépatiques est limitée car les définitions utilisées, notamment pour l'IHC, ne sont pas toujours les mêmes et ne sont pas systématiquement précisées. Notre taux élevé de complications hépatiques reflète une définition large de celles-ci. Elles regroupent les hémorragies, l'IHC tous stades confondus, et les fuites biliaires. La définition de l'IHC et les seuils à retenir pour prédire ses conséquences cliniques ne sont pas consensuels[88][89].

ii. Facteurs de risque de complications post-opératoires

Dans notre étude, la chirurgie hépatique est majeure chez 67 patients, soit 40,4% des cas, sans incidence sur le taux de complications graves. Un nombre élevé de transfusions péri-opératoires était corrélé aux complications sévères. En cas de complications post-opératoires ≥ 3, la durée d'hospitalisation était significativement plus longue. Une chirurgie dite septique était associée à un taux de complications graves significativement plus élevé : 38,1% versus 12,1% (p < 0,001). Les patients opérés plus de 50 jours après la fin de la chimiothérapie présentaient plus de complications graves que ceux opérés avant : 24,7% versus 12,3% (p = 0,041).

Dans la littérature, plusieurs facteurs de risque de morbidité et de mortalité post-opératoires ont pu être mis en évidence.

- L'étendue de la résection hépatique est un paramètre important à prendre en compte. Belghiti *et al.*[113] ont montré, dans une étude menée chez 747 patients ayant eu une résection hépatique toutes indications confondues, qu'une augmentation des complications post-opératoires était corrélée : à l'extension de la résection hépatique, au score ASA, à la présence d'une stéatose et à l'association à un geste extra-hépatique.

Wolf *et al.*[100] retrouvaient que les complications sévères et les complications hépatiques étaient significativement associées à une résection majeure et aux transfusions.

Des résultats similaires sont rapportés par Ribeiro *et al.*[94] : une IHC était décrite dans 10% des cas, majorée par 3 facteurs de risque : l'extension de la chirurgie, plus de 8 cycles de chimiothérapie et une transfusion.
Dans l'étude de Pilgrim *et al*.[83], la morbidité péri-opératoire était plus élevée dans le groupe ayant eu une chirurgie majeure : 41% versus 28% dans l'autre groupe, mais sans atteindre la significativité statistique.
L'impact d'une chirurgie majeure est lié au le volume du futur foie restant FFR, déterminant dans les suites opératoires[8].

- La réalisation d'une chimiothérapie préopératoire peut majorer la morbidité post-opératoire. Nordlinger *et al*.[13] ont rapporté des taux de complications post-opératoires plus élevés chez les patients ayant reçu une chimiothérapie péri-opératoire : 25% versus 16% en cas de chirurgie d'emblée (p = 0,04). Il n'y avait pas de répercussion sur la mortalité. Ces complications incluaient les complications générales et hépatiques.

  En revanche, Vauthey *et al.*[61] ont trouvé des taux de complications postopératoires similaires quel que soit la chimiothérapie (p = 0,27). Leurs résultats sont concordants avec d'autres études ne retrouvant pas de sur-risque lié à la chimiothérapie préopératoire[92][100].

  Ce paramètre n'a pas pu être étudié dans notre travail, en l'absence de groupe témoin sans chimiothérapie. Il n'y avait pas de différence en matière de complications entre les deux types de chimiothérapie.

  De plus, le nombre de chimiothérapie est un facteur de risque d'IHC post-opératoire, comme le démontre la série de Ribeiro *et al.*[94], dans laquelle le seuil de 8 cycles était corrélé à une augmentation des IHC. L'IHC était définie par une bilirubine totale supérieure à 7mg/dl selon la définition de Mullen *et al.*[89] ou par le critère 50-50 de Balzan *et al.*[88].

  Karoui *et al*.[95] retrouvent un sur-risque de complications lié à la chimiothérapie, et ce dès 6 cycles.

- La nécessité de transfusions péri-opératoires est un facteur prédictif de complications post-opératoires[92][94][95][100], ce qui est concordant avec nos résultats.

- L'association d'un geste extra-hépatique au temps de résection hépatique est associée à une majoration des complications[95][113]. En cas de chirurgie contaminante associée, les complications post-opératoires sont plus fréquentes[98], comme nous l'avons retrouvé dans notre étude.

- L'analyse de l'impact du délai entre la fin de la chimiothérapie et la résection chirurgicale est plus complexe. En effet, nos résultats sont contradictoires avec ceux de la littérature. Welsh *et al.*[93] concluaient à une diminution des complications post-opératoires si ce délai était supérieur à 5 semaines. De plus, cette diminution des complications est concordante avec l'existence d'une diminution de l'incidence des lésions de SOS lors d'un délai plus long. Mais le facteur confondant essentiel vient du calcul de ce délai dans notre étude. Lors d'une chirurgie hépatique en deux temps, l'analyse histologique étant réalisée sur la pièce d'hépatectomie, la date du 2^{e} temps était prise en compte comme date de résection hépatique. Ainsi un délai long peut correspondre à une procédure plus complexe en 2 temps, dans notre travail. Mais un délai long peut aussi correspondre à une altération de l'état général du patient, ou à l'apparition de complications intermittentes, obligeant à

repousser la chirurgie. Le délai entre la fin de la chimiothérapie et la résection est donc difficilement interprétable.

Les études ayant analysé l'impact de la chimiothérapie sur les complications post-opératoires, comparativement à un groupe sans chimiothérapie, sont regroupées dans le tableau 18.

Référence	Résections hépatiques		Type de chimiothérapie (nombre de cycles)	Nombre de patients		Transfusion CGR (% de patients transfusés)*			Morbidité (%)			Complications hépatiques			Mortalité J90 (%)		
	Toutes	Majeures		Chimio	Sans chimio	Chimio	Sans chimio	p	Chimio	Sans chimio	P	Chimio	Sans chimio	p	Chimio	Sans chimio	p
Parikh (2003)	108	108	5-FU±IRI	61	47	NP	NP		32,8	49	NS	11,5	14,9	NS	0	0	NS
Aloia (2006)	92	60	5-FU±OX (NP)	75	17	2 CGR	0,5 CGR	0,004	33	12	NS	20	6	NS	0	0	NS
Vauthey (2006)	406	275	5-FU+OX±IRI ±Beva (16 semaines)	248	158	NP	NP		22,6	18,3	NS	NP	NP		NP	NP	
Karoui (2006)	67	67	5-FU±OX±IRI	45	22	44,5	45,5	NS	38	13,5	0,03	11,1	0	NS	0	0	NS
Pawlik (2007)	212	91	5-FU±OX±IRI (<12 semaines)	153	59	NP	NP		35,3	30,5	NS	10,5	13,6	NS	0,7	5,1	NS (J60)
Hewes (2007)	101	NP	5-FU±OX (6)	46	55	2,5 CGR	2,5CGR	NS	48	56	NS	4,3	0	NS	4,3	3,6	NS
Mehta (2007)	173	127	5-FU+OX/5-FU±IRI (NP)	130	43	24,6	18,6	NS	53	40	NS	14,2	11,6	NS	2,3	9,3	NS (J30)
Adam (2010)	1471	472	5-FU±OX±IRI ±Beva (NP)	169	1302	NP	NP		37,2	24	0,006	15	9,4	NP	2,1	1,9	NS
Hubert (2010)	114	53	5-FU±OX±IRI (24)	96	18	61,5	39	NS	57	50	NS	0	15,6	0,04	2	2	NS (J60)
Pilgrim (2012)	230	139	5-FU±OX (6)	133	85	NP	NP		37	38	NS	NP	NP		NP	NP	
Wolf (2013)	384	219	5-FU+OX±IRI ±Beva (12)	250	109	NP	NP		32	44	0,019	21	16	NS	0	0,8	NS
Ribeiro (2013)	209	100	5-FU+OX/5-FU+IRI ±Beva ou Cetu (8)	120	89	NP	NP		NP	NP		14,2	4,5	0,034	NP	NP	
Nordlinger (2013)	304	167	5-FU+OX (6)	148	156	NP	NP		25	16	0,04	7	5	NS	1	1	NS

Tableau 18 : Chimiothérapies préopératoires et conséquences sur la morbidité et la mortalité post-opératoires : études comprenant une comparaison avec un groupe témoin sans chimiothérapie

NS : non significatif, NP : non précisé

Chimio : chimiothérapie, IRI : irinotecan, OX : oxaliplatine, 5-FU : 5-fluorouracile, Beva : bevacizumab, Cetu : cetuximab

CGR : concentré de globules rouges

iii. Impact de l'hépatotoxicité sur les complications post-opératoires

La chimiothérapie préopératoire serait un facteur de risque de complications post-opératoires. Cette majoration du risque serait, en théorie, liée aux conséquences de l'hépatotoxicité de celle-ci. Or nous avons vu qu'il existe des limites quant à l'étude de l'implication de la chimiothérapie sur les lésions histologiques et l'implication de la chimiothérapie sur les complications post-opératoires. Il est donc intéressant de chercher un impact des lésions histologiques induites par la chimiothérapie sur les complications post-opératoires.

Dans notre étude, 52,4% de patients n'ont développé aucune lésion histologique. La présence d'un SOS et/ou d'une CASH n'était pas corrélée à un sur-risque de complications post-opératoires, y compris dans le sous-groupe des patients ayant des lésions sinusoïdales de grade ≥ 2. Parmi les patients ayant présenté des complications graves, 21,7% avaient un SOS, 27,6% un SOS de grade ≥ 2 et 13,6% une CASH, ce qui n'était pas différent des patients n'ayant pas présenté de complications graves.

Les lésions sinusoïdales n'étaient donc pas été associées à une majoration de la morbidité et de la mortalité post-opératoires, dans notre série. Ces résultats sont concordants avec ceux de Wolf *et al.*[100] et de Vauthey *et al.*[61]. Nakano *et al.*[52] ont montré que des lésions sinusoïdales étaient corrélées à une morbidité plus élevée et une durée d'hospitalisation plus longue, seulement en cas de résection majeure. Dans cette étude, l'oxaliplatine était associée à un sur-risque de lésions sinusoïdales.

En revanche, Aloia *et al*.[54] ont démontré un besoin transfusionnel plus important en cas de lésions de SOS. Soubrane *et al*.[51] ont quant à eux mis en évidence qu'un SOS sévère était associé à une majoration des IHC post-opératoires.

L'HNR fait partie du spectre des lésions vasculaires et est associée à la sévérité du SOS[50]. La transformation nodulaire du parenchyme hépatique en cas d'HNR est à l'origine d'une hypertension portale intrahépatique non cirrhotique[53]. Malgré la sévérité de ces lésions d'HNR, une série récente de Morris-Stiff *et al.*[114] n'a pas retrouvé de sur-risque de complications post-opératoires en cas d'HNR après chimiothérapie. En revanche la présence d'une HNR était associée à une sur-morbidité dans l'étude de Wicherts *et al*.[58].

L'état actuel des connaissances ne permet pas de conclure à l'absence de sur-risque de complications en cas de SOS mais ce risque n'est pas retrouvé par l'ensemble des études. Ainsi, même en cas d'apparition de lésions sinusoïdales, les patients peuvent bénéficier d'une prise en charge chirurgicale, qui s'attachera à respecter les règles d'épargne parenchymateuse.

Concernant la stéatose et la CASH, les résultats des études sont discordants.

Vauthey *et al.*[61] sont les seuls à avoir montré un impact de la stéatohépatite sur la mortalité à J90 : 14,7% versus 1,6% en l'absence de stéatohépatite. Le taux de mortalité spécifique par IHC était majoré : 5,8% versus 0,8%.

Les autres études ont mis en évidence une augmentation de la morbidité, sans effet sur la mortalité. Pilgrim *et al.*[83] concluaient qu'une stéatose supérieure à 33% est reliée à une majoration de la morbidité, avec un OR = 2,5 [IC95 : 1,20 à 5,23 ; p = 0,02]. Les complications générales, notamment les détresses respiratoires et les infections de paroi, étaient les plus augmentées.

Kooby *et al.*[69] ont aussi relié la stéatose à un sur-risque post-opératoire, ainsi que Gomez *et al.*[84]. Brouquet *et al.*[63] montraient que la présence de lésions histologiques de type CALI est un facteur de risque de développer des complications post-opératoires : 39,2% versus 26,4% en l'absence de CALI. Il est intéressant de noter que le risque était plus élevé dans le sous-groupe stéatose que dans les sous-groupes CASH et lésions sinusoïdales.

A contrario, plusieurs études concluent que l'obésité, malgré le développement de lésions de stéatose, ne représente pas un facteur de risque de complications post-opératoires[85][115][116]. Une étude récente de Parkin *et al*.[117] démontre qu'après une chimiothérapie préopératoire, la présence d'une stéatose n'est pas associée à une majoration des complications post-opératoires.

Ainsi, l'impact des lésions de stéatose et la CASH sur les complications post-opératoires n'est pas clairement établi. De nombreux facteurs confondants pouvant majorer les complications post-opératoires sont à prendre en compte, comme nous l'avons vu précédemment, et notamment l'extension de la chirurgie et les gestes septiques associés. Un IMC élevé et les autres facteurs de risque métaboliques induisent également des lésions hépatiques similaires, et peuvent être un biais de confusion dans la majoration des complications post-opératoires.

Il n'est donc pas possible de conclure que le potentiel sur-risque de complications lié à une stéatose ou à une stéatohépatite, CASH ou NASH, est le fait de la chimiothérapie. En revanche, il est important de prendre en compte ces notions chez les patients présentant par ailleurs un risque important de stéatose ou de NASH.

Le tableau 19 regroupe les principales études analysant l'impact des lésions histologiques du parenchyme hépatique sain sur la morbidité et la mortalité post-opératoires.

Référence	Résections hépatiques		Type de chimiothérapie	Cycles (N)	Nombre de patients		Lésions histologiques étudiées (SOS[a], stéatose[b], CASH[c], ou autre)	Morbidité (%)			Complications hépatiques			Mortalité J90 (%)		
	Toutes	Majeures			Chimio	Sans chimio		Avec lésion	Sans lésion	P	Avec lésion	Sans lésion	p	Avec lésion	Sans lésion	p
Vauthey (2006)	406	275	5-FU+OX±IRI ±Beva	16 semaines	248	158	CASH	NP	NP		NP	NP		14,7	1,6	0,001
Gomez (2007)	386	263	5-FU±OX	NP	67	319	Stéatose	61,1	22,4	0,001	NP	NP		2,8	1	NS
Soubrane (2010)	78	51	5-FU+OX	8,4	78	0	SOS grade 2/3	NP	NP		26	3	0,004	2	0	NS
Nakano (2008)	90	36	5-FU+OX±IRI	9,4	90	0	SOS	28,9	17,3	NS	7,9	0	NS	0	0	NS
Brouquet (2009)	146	115	5-FU±OX±IRI	8,9	146	0	Stéatose SOS CASH Score CALI†	43,7 36 33,3 39,2	26,4 26,4 26,4 26,4	 0,045	NP	NP		NP	NP	
Kishi (2010)	219	125	5-FU+OX±Beva	NP	219	0	SOS	NP	NP		7	3	NS	NP	NP	
Pilgrim (2012)	230	139	5-FU±OX	6	133	85	Stéatose CASH SOS≥2	51 50 32	30 35 36	0,02 NS NS	NP	NP		NP	NP	

Tableau 19 : Lésions histologiques et conséquences sur la morbidité et mortalité post-opératoires : études avec analyse histologique de foie sain

NS : non significatif, NP : non précisé

Chimio : chimiothérapie, IRI : irinotecan, OX : oxaliplatine, 5-FU : 5-fluorouracile, Beva : bevacizumab, Cetu : cetuximab

SOS[a] : syndrome d'obstruction sinusoïdale incluant tous les grades de la classification de Rubbia-Brandt

Stéatose[b] : à partir de 30% d'hépatocytes atteints

CASH[c] : définie par un score de Kleiner ≥ 4

Score CALI†: Chemotherapy-associated Liver Injury. Score composite incluant : stéatose > 30%, SOS grade 2 ou 3, CASH

CONCLUSION

Les résultats de notre étude indiquent que l'imputabilité de l'oxaliplatine et de l'irinotecan dans le développement de lésions de SOS et de CASH respectivement n'est pas clairement établie. Seul un IMC > 25kg/m^2 est corrélé à une majoration de l'incidence de lésions de CASH, non différenciable d'une possible SHNA préexistante. Même en présence d'une hépatotoxicité, les taux de complications post-opératoires n'étaient pas augmentés, en particulier les complications spécifiques hépatiques. En revanche, la réalisation d'un geste septique associé au temps opératoire hépatique était significativement associée à un sur-risque de complications.

Malgré le caractère rétrospectif de notre étude, des critères d'inclusion stricts ont permis de sélectionner une population homogène n'ayant reçu qu'une seule ligne de chimiothérapie. Nous pouvons conclure, en accord avec les résultats de Wolf *et al.*[104], que chez les patients ayant reçu une chimiothérapie préopératoire pour des métastases synchrones ou métachrones, en l'absence de chimiothérapie adjuvante, une résection hépatique peut être réalisée sans majoration du risque de complications post-opératoires. L'efficacité de la chimiothérapie doit être évaluée tous les 4 à 6 cycles afin de réaliser la chirurgie hépatique dès que possible[17].

Cependant il persiste un risque d'altération des réserves fonctionnelles hépatiques après une chimiothérapie, particulièrement en cas de chimiothérapie longue et ayant nécessité plusieurs lignes de traitement. Les recommandations actuelles sont de préserver un FFR de 30 à 40% du volume hépatique[8], en ayant recours aux techniques d'hypertrophie hépatique et de RF si besoin. La validation de tests non invasifs, tels l'élastométrie, afin d'évaluer la qualité du parenchyme hépatique non-tumoral en préopératoire est nécessaire.

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

RESUME

La chimiothérapie péri-opératoire améliore le pronostic des patients porteurs de métastases hépatiques de cancer colorectal (MHCCR).

Objectif : Décrire l'hépatotoxicité des chimiothérapies sur le parenchyme sain, en analyser leurs facteurs de risque, et leurs impacts cliniques sur les complications post-opératoires.

Patients et méthodes : Une étude rétrospective a été menée au centre de lutte contre le cancer de Bordeaux. L'analyse histologique du parenchyme sain s'est intéressée aux lésions de syndrome d'obstruction sinusoïdale (SOS) et de stéatohépatite ou Chemotherapy Associated SteatoHepatitis (CASH).

Résultats : Entre janvier 2003 et décembre 2013, 166 patients ont reçu une seule ligne de chimiothérapie préopératoire pour des MHCCR. Le nombre médian de cycles de la chimiothérapie était de 9 (de 4 à 30) et le délai médian avant la résection hépatique de 50 jours, soit 7,1 semaines. Le 5-fluorouracile (5-FU) était associé à de l'oxaliplatine pour 65 patients (39,2%), de l'irinotecan pour 95 (57,2%) et les deux pour 6 (3,6%). Du bevacizumab était prescrit chez 72 patients (43,4%).En histologie, 60 patients (36,1%) présentaient des lésions de SOS, sévères chez 33 patients (19,9%) et 22 patients (13,3%) une CASH. Ni l'oxaliplatine, ni l'irinotecan, ni le nombre de cycles n'étaient corrélés à l'apparition des lésions hépatiques. Seul un indice de masse corporelle IMC ≥ 25kg/m^2 était significativement associé au développement d'une stéatohépatite : incidence de 20,9% chez patients en surpoids, contre 5% chez les autres (p = 0,002). Le bevacizumab protégeait du SOS. Une hépatectomie majeure était réalisée chez 67 patients (40,4%). Trente et un patients (18,7%) ont présenté des complications sévères selon la classification de Dindo et Clavien (≥ 3A). Le taux de mortalité à J90 était de 1,8%. La présence de lésions histologiques n'était pas corrélée à sur-risque de complications post-opératoires. Seul un geste extra-hépatique possiblement contaminant associé au temps opératoire était associé à une majoration des complications post-opératoires : 38,1% vs 12,1% ; p < 0,001.

Conclusion : Chez des patients sélectionnés, l'oxaliplatine et l'irinotecan ne sont pas associés à un sur-risque de lésions de SOS et de CASH respectivement. Même en présence de lésions histologiques les complications post-opératoires ne sont pas majorées. Seul un IMC ≥ 25kg/m^2 et un geste extra-hépatique associé à la résection hépatique étaient corrélés aux lésions de CASH et à l'augmentation des complications post-opératoires respectivement.

ABSTRACT

Preoperative chemotherapy before resection of hepatic colorectal metastases improves patient's prognosis.

Purpose: To describe hepatic injury induced by chemotherapy, analyse their risk factors, and their clinical impact on postoperative outcome.

Patients and Methods: A retrospective review was undertaken in the Cancer Center of Bordeaux. The histological analysis of the non-tumoral liver described sinusoidal injury (SOS) and Chemotherapy Associated Steatohepatitis (CASH).

Results: Between January 2003 and December 2013, 166 patients received one type of preoperative chemotherapy for hepatic colorectal metastasis. The median numbers of cycles of chemotherapy was 9 (range 4 to 30), and the interval between cessation of chemotherapy and surgery was 50 days, i.e. 7.1 weeks. 5-fluorouracil (5-FU) was associated with oxaliplatin in 65 patients (39.2%), irinotecan in 95 (57.2%), and both in 6 (3.6%). Bevacizumab was used in 72 cases (43.4%). We recorded 60 patients (36.1%) with SOS, grade 2 or 3 in 33 cases (19.9%), and 22 patients with CASH (13.3%). Nor oxaliplatin, neither irinotecan nor duration of treatment were correlated with histological changes. Only a body mass index BMI ≥ 25kg/m^2 was significantly associated with steatohepatitis compared with patients with BMI < 25kg/m^2 : 20.9% v 5%, respectively; p = 0.002. Bevacizumab protected against SOS. A major resection was performed in 67 patients (40.4%). Thirty one patients (18.7%) suffered from major complications (grade ≥ 3A according to the Clavien-Dindo system). Nighty-day mortality rate was 1.8%. Histopathologic lesions were not associated with increase in perioperative morbidity or mortality. Only contaminating procedure were correlated with more post-operative complications: 38.1% vs 12.1%; p < 0,001.

Conclusion: In selected patients, oxaliplatin and irinotecan were not correlated with higher rates of SOS and CASH respectively. The presence of histopathologic lesions did not worsen post-operative outcomes. BMI and extra-hepatic surgery were the only co-factors correlated with CASH and post-operative complications respectively.

BIBLIOGRAPHIE

1. ©Les cancers en France en 2013. Collection Etat des lieux et des connaissances. Ouvrage collectif édité par l'INCa. Boulogne-Billancourt, janvier 2014.

2. Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke T, John TG. Evaluation of Long-term Survival After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: A Multifactorial Model of 929 Patients. Ann Surg. 2008 Jan;247(1):125–35.

3. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier A-M. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg. 2006;244(2):254.

4. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. 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 Sep;240(3):438–50.

5. Bismuth H, Adam R, Lévi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg. 1996;224(4):509.

6. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue Surgery for Unresectable Colorectal Liver Metastases Downstaged by Chemotherapy: A Model to Predict Long-term Survival. Trans Meet Am Surg Assoc. 2004;CXXII(&NA;):242–56.

7. Evrard S. Limits of colorectal liver metastases resectability: how and why to overcome them? Recent Results Cancer Res. 2014;(203):213–29.

8. Ferrero A, Viganò L, Polastri R, Muratore A, Eminefendic H, Regge D, et al. Postoperative Liver Dysfunction and Future Remnant Liver: Where Is the Limit?: Results of a Prospective Study. World J Surg. 2007 Jul 13;31(8):1643–51.

9. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey J-N, Mahvi D. Improving Resectability of Hepatic Colorectal Metastases: Expert Consensus Statement. Ann Surg Oncol. 2006 Oct;13(10):1271–80.

10. Chiche L. Quelles métastases hépatiques sont résécables d'emblée? Gastroenterol Clin Biol. 2003;27:B41–61.

11. Bouche O. Cancer du colon métastatique. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. 2011.

12. Luu C, Arrington A, Schoellhammer H. Targeted therapies in colorectal cancer: surgical considerations. J Gastrointest Oncol. 2013;4(3):328–36.

13. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston G, Schlag PM, Rougier P. Perioperative chemotherapy with FOLOFX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastasis from colorectal cancer (EORTC intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. The Lancet. 2008;371(10):1007–16.

14. Power DG, Kemeny NE. Role of Adjuvant Therapy After Resection of Colorectal Cancer Liver Metastases. J Clin Oncol. 2010 May 1;28(13):2300–9.

15. Benoist S, Nordlinger B. The Role of Preoperative Chemotherapy in Patients with Resectable Colorectal Liver Metastases. Ann Surg Oncol. 2009 Sep;16(9):2385–90.

16. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor Progression While on Chemotherapy: A Contraindication to Liver Resection for Multiple Colorectal Metastases? Ann Surg. 2004 Dec;240(6):1052–64.

17. Van Loon K, Venook AP. Curable Patient With Metastatic Colorectal Cancer: Balancing Effective Therapies and Toxicities. J Clin Oncol. 2014;32(10):991–6.

18. Rubbia-Brandt L. Lésions hépatiques induites par la chimiothérapie systémique pour cancer d'origine digestive. Ann Pathol. 2010 Dec;30(6):421–5.

19. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(12):1208–15.

20. Wieser M, Sauerland S, Arnold D, Schmiegel W, Reinacher-Schick A. Peri-operative chemotherapy for the treatment of resectable liver metastases from colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMC Cancer. 2010;10(1):309.

21. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien P-A. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? Ann Surg. 2012;255(2):237–47.

22. Adam R, Bhangui P, Poston G, Mirza D, Nuzzo G, Barroso E, et al. Is Perioperative Chemotherapy Useful for Solitary, Metachronous, Colorectal Liver Metastases?: Ann Surg. 2010 Nov;252(5):774–87.

23. Benoist S. Complete Response of Colorectal Liver Metastases After Chemotherapy: Does It Mean Cure? J Clin Oncol. 2006 Aug 20;24(24):3939–45.

24. Elias D, Youssef O, Sideris L, Dromain C, Baton O, Boige V, et al. Evolution of missing colorectal liver metastases following inductive chemotherapy and hepatectomy. J Surg Oncol. 2004 Apr 1;86(1):4–9.

25. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014 May;15(6):601–11.

26. 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(6):777.

27. Ronot M. Thermoablation des métastases hépatiques d'origine colorectale : indication et imagerie de suivi. Hépato-Gastro. 2014;21(4):254–61.

28. Alberts SR. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin for Patients With Unresectable Liver-Only Metastases From Colorectal Cancer: A North Central Cancer Treatment Group Phase II Study. J Clin Oncol. 2005 Nov 28;23(36):9243–9.

29. Pozzo C. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. Ann Oncol. 2004 Jun 1;15(6):933–9.

30. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol. 2007;25(13):1670–6.

31. Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol [Internet]. 2011 [cited 2014 May 8];29(15). Available from: http://jco.ascopubs.org/content/29/15/2011.short

32. Tabernero J, Van Cutsem E, Diaz-Rubio E, Cervantes A, Humblet Y, Andre T, et al. Phase II Trial of Cetuximab in Combination With Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2007 Nov 20;25(33):5225–32.

33. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab H-R, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2010;11(1):38–47.

34. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, et al. Bevacizumab, Capecitabine, and Oxaliplatin As Neoadjuvant Therapy for Patients With Potentially Curable Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2008 Mar 17;26(11):1830–5.

35. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. J Clin Oncol. 2010 Nov 1;28(31):4697–705.

36. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth A, Andres A, Audard V, et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. Ann Oncol. 2006 Nov 20;18(2):299–304.

37. Blazer DG, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, et al. Pathologic Response to Preoperative Chemotherapy: A New Outcome End Point After Resection of Hepatic Colorectal Metastases. J Clin Oncol. 2008 Oct 14;26(33):5344–51.

38. Constantinidou A, Cunningham D, Shurmahi F, Asghar U, Barbachano Y, Khan A, et al. Perioperative Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Undergoing Liver Resection. Clin Colorectal Cancer. 2013 Mar;12(1):15–22.

39. Allard M-A, Malka D. Place of hepatic intra-arterial chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. J Visc Surg. 2014 Apr;151:S21–4.

40. Ducreux M. Hepatic Arterial Oxaliplatin Infusion Plus Intravenous Chemotherapy in Colorectal Cancer With Inoperable Hepatic Metastases: A Trial of the Gastrointestinal Group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. J Clin Oncol. 2005 Jun 6;23(22):4881–7.

41. D'Angelica MI, Correa-Gallego C, Paty PB, Cercek A, Gewirtz AN, Chou JF, et al. Phase II Trial of Hepatic Artery Infusional and Systemic Chemotherapy for Patients With Unresectable Hepatic Metastases From Colorectal Cancer: Conversion to Resection and Long-term Outcomes. Ann Surg [Internet]. 2014 [cited 2014 Jul 1]; Available from: http://pdfs.journals.lww.com/annalsofsurgery/9000/00000/Phase_II_Trial_of_Hepatic_Artery_Infusional_and.97955.pdf

42. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M. Regorafenib monotherapy for previously treated metastastic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2013;381(3):303–12.

43. S Hillaire, D Cazals, D Valla. Les maladies vasculaires du foie en dehors des atteintes des gros vaisseaux. Gastroenterol Clin Biol 2006; 30 1155-1161.pdf.

44. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey J-N. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. Lancet Oncol. 2009;10(3):278–86.

45. DeLeve L, Schulman H, McDonald G. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). Semin Liver Dis. 2002;22(1):27–41.

46. Rubbia-Brandt L. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2004 Mar 1;15(3):460–6.

47. Agostini J, Benoist S, Seman M, Julie C, Imbeaud S, Letourneur F. Identification of molecular pathways involved in oxaliplatin-associated sinusoidal dilatation. J Hepatol. 2012;56(8):869–76.

48. Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. Cancer. 2007 Dec 15;110(12):2761–7.

49. Julié C. Les lésions histologiques hépatiques associées à la chimiothérapie. Hépato-Gastro. 2008;15(4):295–301.

50. Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, Majno PE, Tanabe K, X Zhu A, et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. Histopathology. 2010 Mar;56(4):430–9.

51. Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S, Terris B, Brézault C, Mallet V, et al. Predicting High Grade Lesions of Sinusoidal Obstruction Syndrome Related to Oxaliplatin-Based Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: Correlation With Post-Hepatectomy Outcome. Ann Surg. 2010 Mar;251(3):454–60.

52. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu M-P, Dufour P, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. Ann Surg. 2008;247(1):118–24.

53. Béchade D., Desolneux G, Fonck M. Hyperplasie nodulaire régénérative secondaire à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine. Presse Médicale. 2013;42(1):102–7.

54. Aloia T, Sebagh M, Plasse M, Karam V, Levi F, Giacchetti S, et al. Liver Histology and Surgical Outcomes After Preoperative Chemotherapy With Fluorouracil Plus Oxaliplatin in Colorectal Cancer Liver Metastases. J Clin Oncol. 2006 Nov 1;24(31):4983–90.

55. Mehta NN, Ravikumar R, Coldham CA, Buckels JAC, Hubscher SG, Bramhall SR, et al. Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol EJSO. 2008 Jul;34(7):782–6.

56. Hubert C, Sempoux C, Horsmans Y, Rahier J, Humblet Y, Machiels J-P, et al. Nodular regenerative hyperplasia: a deleterious consequence of chemotherapy for colorectal liver metastases? Liver Int. 2007 Sep;27(7):938–43.

57. Van den Broek MAJ, Olde Damink SWM, Driessen A, Dejong CHC, Bemelmans MHA. Nodular Regenerative Hyperplasia Secondary to Neoadjuvant Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases. Case Rep Med. 2009;2009:1–4.

58. Wicherts DA, de Haas RJ, Sebagh M, Ciacio O, Lévi F, Paule B, et al. Regenerative Nodular Hyperplasia of the Liver Related to Chemotherapy: Impact on Outcome of Liver Surgery for Colorectal Metastases. Ann Surg Oncol. 2011 Mar;18(3):659–69.

59. Masi G, Loupakis F, Pollina L, Vasile E, Cupini S, Ricci S, et al. Long-Term Outcome of Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with 5-Fluorouracil/Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) Followed by Radical Surgery of Metastases: Ann Surg. 2009 Mar;249(3):420–5.

60. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, Maru DM, Kopetz S, Ribero D, et al. Extended Preoperative Chemotherapy Does Not Improve Pathologic Response and Increases Postoperative Liver Insufficiency After Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastases. Ann Surg Oncol. 2010 Nov;17(11):2870–6.

61. Vauthey J-N. Chemotherapy Regimen Predicts Steatohepatitis and an Increase in 90-Day Mortality After Surgery for Hepatic Colorectal Metastases. J Clin Oncol. 2006 May 1;24(13):2065–72.

62. Kandutsch S, Klinger M, Hacker S, Wrba F, Gruenberger B, Gruenberger T. Patterns of hepatotoxicity after chemotherapy for colorectal cancer liver metastases. Eur J Surg Oncol EJSO. 2008 Nov;34(11):1231–6.

63. Brouquet A, Benoist S, Julie C, Penna C, Beauchet A, Rougier P, et al. Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries: A multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. Surgery. 2009 Apr;145(4):362–71.

64. Hubert C, Sempoux C, Humblet Y, van den Eynde M, Zech F, Leclercq I, et al. Sinusoidal obstruction syndrome (SOS) related to chemotherapy for colorectal liver metastases: factors predictive of severe SOS lesions and protective effect of bevacizumab. HPB. 2013 Nov;15(11):858–64.

65. Overman MJ, Maru DM, Charnsangavej C, Loyer EM, Wang H, Pathak P, et al. Oxaliplatin-Mediated Increase in Spleen Size As a Biomarker for the Development of Hepatic Sinusoidal Injury. J Clin Oncol. 2010 May 20;28(15):2549–55.

66. Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Tamandl D, Dorfmeister M, et al. Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. Eur J Surg Oncol EJSO. 2009 May;35(5):515–20.

67. Loupakis F, Schirripa M, Caparello C, Funel N, Pollina L, Vasile E, et al. Histopathologic evaluation of liver metastases from colorectal cancer in patients treated with FOLFOXIRI plus bevacizumab. Br J Cancer. 2013 Jun 25;108(12):2549–56.

68. Panaro F, Casnedi S, Zeca I. Conséquences cliniques, biologiques et histologiques du cetuximab et du bevacizumab après hépatectomie pour métastases d'origine colo-rectale : étude cas-témoin. Elsevier Masson. 2009;

69. Kooby D. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. J Gastrointest Surg. 2003 Dec 1;7(8):1034–44.

70. Pessaux P, Chenard M-P, Bachellier P, Jaeck D. Consequences of chemotherapy on resection of colorectal liver metastases. J Visc Surg. 2010 Aug;147(4):e193–201.

71. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. The Lancet. 2005;366(9491):1059–62.

72. McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. J Clin Gastroenterol. 2006;40:S17–29.

73. Day C, James O. Steatohepatitis: a tale of two hits? Gastroenterology. 1998;114(4):Editorials 843.

74. Ratziu V, Tahiri M, Bonyhay L. La stéatohépatite non alcoolique. Ann Endocrinol. 2005;66(2):1S71–1S80.

75. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling Variability of Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2005 Jun;128(7):1898–906.

76. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005 Jun;41(6):1313–21.

77. Bilchik AJ. Neoadjuvant Chemotherapy for Metastatic Colon Cancer: A Cautionary Note. J Clin Oncol. 2005 Nov 28;23(36):9073–8.

78. Moertel C, Fleming T, McDonald J. Hepatic toxicity associated with fluorouracil plus levamisole adjuvant therapy. J Clin Oncol. 1993;11(12):2386–90.

79. Peppercorn PD, Reznek RH, Wilson P, Slevin ML, Gupta RK. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. Br J Cancer. 1998;77(11):2008.

80. Parikh AA, Gentner B, Wu T-T, Curley SA, Ellis LM, Vauthey J-N. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. J Gastrointest Surg. 2003;7(8):1082–8.

81. Baumgaertner I, Ratziu V, Vaillant J. Hepatotoxicity of metastastic colorectal cancer chemotherapy : systematic review. Bull Cancer (Paris). 2010 Mai;97(5):559–69.

82. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of Steatohepatitis Associated with Irinotecan or Oxaliplatin Pretreatment on Resectability of Hepatic Colorectal Metastases. J Am Coll Surg. 2005 Jun;200(6):845–53.

83. Pilgrim CHC, Satgunaseelan L, Pham A, Murray W, Link E, Smith M, et al. Correlations between histopathological diagnosis of chemotherapy-induced hepatic injury, clinical features, and perioperative morbidity: HPB. HPB. 2012 May;14(5):333–40.

84. Gomez D, Malik HZ, Bonney GK, Wong V, Toogood GJ, Lodge JPA, et al. Steatosis predicts postoperative morbidity following hepatic resection for colorectal metastasis. Br J Surg. 2007 Nov;94(11):1395–402.

85. Bower M, Wunderlich C, Brown R, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RCG. Obesity rather than neoadjuvant chemotherapy predicts steatohepatitis in patients with colorectal metastasis. Am J Surg. 2013 Jun;205(6):685–90.

86. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. Ann Surg. 2004 Aug;240(2):205–13.

87. Mayo SC, Shore AD, Nathan H, Edil BH, Hirose K, Anders RA, et al. Refining the definition of perioperative mortality following hepatectomy using death within 90 days as the standard criterion: HPB. HPB. 2011 Jul;13(7):473–82.

88. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. Ann Surg. 2005;242(6):824.

89. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, et al. Hepatic Insufficiency and Mortality in 1,059 Noncirrhotic Patients Undergoing Major Hepatectomy. J Am Coll Surg. 2007 May;204(5):854–62.

90. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). Surgery. 2011 May;149(5):713–24.

91. Fukushima K, Fukumoto T, Kuramitsu K, Kido M, Takebe A, Tanaka M, et al. Assessment of ISGLS Definition of Posthepatectomy Liver Failure and Its Effect on Outcome in Patients with Hepatocellular Carcinoma. J Gastrointest Surg. 2014 Apr;18(4):729–36.

92. Ryan P, Nanji S, Pollett A, Moore M, Moulton C-A, Gallinger S, et al. Chemotherapy-induced liver injury in metastatic colorectal cancer: semiquantitative histologic analysis of 334 resected liver specimens shows that vascular injury but not steatohepatitis is associated with preoperative chemotherapy. Am J Surg Pathol. 2010;34(6):784–91.

93. Welsh FKS, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. Br J Cancer. 2007 Apr 10;96(7):1037–42.

94. Ribeiro HSC, Costa WL, Diniz AL, Godoy AL, Herman P, Coudry RA, et al. Extended preoperative chemotherapy, extent of liver resection and blood transfusion are predictive factors of liver failure following resection of colorectal liver metastasis. Eur J Surg Oncol EJSO. 2013 Apr;39(4):380–5.

95. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of Preoperative Chemotherapy on the Risk of Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: Ann Surg. 2006 Jan;243(1):1–7.

96. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RP, et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg. 2003;237(6):860.

97. Kneuertz PJ, Maithel SK, Staley CA, Kooby DA. Chemotherapy-Associated Liver Injury: Impact on Surgical Management of Colorectal Cancer Liver Metastases. Ann Surg Oncol. 2011 Jan;18(1):181–90.

98. Desolneux G, Vara J, Razafindratsira T, Isambert M, Brouste V, McKelvie-Sebileau P, et al. Patterns of complications following intraoperative radiofrequency ablation for liver metastases. HPB. 2014 Jun;n/a – n/a.

99. Van Den Broek MAJ, Olde Damink SWM, Dejong CHC, Lang H, Malagó M, Jalan R, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment: Liver failure after hepatic resection. Liver Int. 2008 Jun 4;28(6):767–80.

100. Wolf PS, Park JO, Bao F, Allen PJ, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Preoperative Chemotherapy and the Risk of Hepatotoxicity and Morbidity after Liver Resection for Metastatic Colorectal Cancer: A Single Institution Experience. J Am Coll Surg. 2013 Jan;216(1):41–9.

101. Zafrani ES. Lésions vasculaires hépatiques d'origine médicamenteuse. Gastroenterol Clin Biol. 1993;17(H):49–53.

102. Takamoto T, Hashimoto T, Sano K, Maruyama Y, Inoue K, Ogata S, et al. Recovery of Liver Function After the Cessation of Preoperative Chemotherapy for Colorectal Liver Metastasis. Ann Surg Oncol. 2010 Oct;17(10):2747–55.

103. Arotcarena R, Calès V, Berthelemy Ph. Severe sinusoidal lesions: a serious and overlooked complication of oxaliplatin-containing chemotherapy? Gastroenterol Clin Biol. 2006;30(13):13–6.

104. Fiorini RN, Kirtz J, Periyasamy B, Evans Z, Haines JK, Cheng G, et al. Development of an unbiased method for the estimation of liver steatosis. Clin Transplant. 2004 Dec;18(6):700–6.

105. Goldstein NS, Hastah F, Galan MV, Gordon SC. Fibrosis Heterogeneity in Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatitis C Virus Needle Core Biopsy Specimens. Am J Clin Pathol. 2005 Mar 3;123(3):382–7.

106. La Brecque D, Abbas Z, Anania F. Non alcoholic fatty liver disease and non alcoholic steatohepatitis. World Gastroenterology organisation; 2012 Juin.

107. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis. Hepatology. 2006 Feb;43(S1):S99–112.

108. Frerot L, Le Fur P, Le Pape A, Sermet C. L'hypertension artérielle en France : prévalence et prise en charge thérapeutique. Luxembourg: CREDES; 2000 février. Report No.: 1289.

109. Ricci P, Blotière P-O, Weill A, Simon D, Tuppin P, Ricordeau P, et al. Diabète traité: quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France. Bull Epidemiol Hebd. 2010;42(43):425–31.

110. FERRIERES J. Prévalence des différentes dyslipidémies en France. [cited 2014 Jul 25]; Available from: http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2010/11/0214.pdf

111. Hickman IJ. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. Gut. 2004 Mar 1;53(3):413–9.

112. Sumida Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol. 2014;20(2):475.

113. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault PP, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. J Am Coll Surg. 2000;191(1):38–46.

114. Morris-Stiff G, White AD, Gomez D, Cameron IC, Farid S, Toogood GJ, et al. Nodular regenerative hyperplasia (NRH) complicating oxaliplatin chemotherapy in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol EJSO. 2014 Aug;40(8):1016–20.

115. Pathak S, Tang JMF, Terlizzo M, Poston GJ, Malik HZ. Hepatic steatosis, body mass index and long term outcome in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol EJSO. 2010 Jan;36(1):52–7.

116. Mullen JT, Davenport DL, Hutter MM, Hosokawa PW, Henderson WG, Khuri SF, et al. Impact of Body Mass Index on Perioperative Outcomes in Patients Undergoing Major Intra-abdominal Cancer Surgery. Ann Surg Oncol. 2008 Aug;15(8):2164–72.

117. Parkin E, O'Reilly DA, Adam R, Kaiser GM, Laurent C, Elias D, et al. Equivalent survival in patients with and without steatosis undergoing resection for colorectal liver metastases following pre-operative chemotherapy. Eur J Surg Oncol EJSO [Internet]. 2014 Aug [cited 2014 Sep 12]; Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798314010506