



HAL
open science

Stratégie personnalisée et optimisée dans la prise en charge des cancers du rectum métastatiques synchrones résécables : étude comparative mono-centrique

Julien Bonnet

► To cite this version:

Julien Bonnet. Stratégie personnalisée et optimisée dans la prise en charge des cancers du rectum métastatiques synchrones résécables : étude comparative mono-centrique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01959871

HAL Id: dumas-01959871

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01959871>

Submitted on 19 Dec 2018

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.



**Faculté
de Médecine**

Aix*Marseille Université

**Stratégie personnalisée et optimisée dans la prise en charge
des cancers du rectum métastatiques synchrones résécables :
étude comparative mono-centrique.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 20 Juin 2018

Par Monsieur Julien BONNET

Né le 21 septembre 1989 à Digne-Les-Bains (04)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de CHIRURGIE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur DELPERO Jean-Robert

Président

Monsieur le Professeur TURRINI Olivier

Assesseur

Monsieur le Professeur LEFEVRE Jérémie

Assesseur

Madame le Docteur (MCU-PH) BEYER-BERJOT Laura

Assesseur

Madame le Docteur GILABERT Marine

Assesseur

Monsieur le Docteur LELONG Bernard

Directeur



**Faculté
de Médecine**

Aix*Marseille Université

**Stratégie personnalisée et optimisée dans la prise en charge
des cancers du rectum métastatiques synchrones résécables :
étude comparative mono-centrique.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 20 Juin 2018

Par Monsieur Julien BONNET

Né le 21 septembre 1989 à Digne-Les-Bains (04)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de CHIRURGIE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur DELPERO Jean-Robert

Président

Monsieur le Professeur TURRINI Olivier

Assesseur

Monsieur le Professeur LEFEVRE Jérémie

Assesseur

Madame le Docteur (MCU-PH) BEYER-BERJOT Laura

Assesseur

Madame le Docteur GILABERT Marine

Assesseur

Monsieur le Docteur LELONG Bernard

Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUVE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYSS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne		<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	FUENTES Stéphane	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GABERT Jean	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GAINNIER Marc	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARCIA Stéphane	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GARIBOLDI Vlad	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDART Jean	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GENTILE Stéphanie	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GERBEAUX Patrick	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 RANQUE Stéphane (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OUDIN Claire (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
 VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
 DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
 GREILLIER Laurent (PU-PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENT

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Jean-Robert DELPERO

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. J'espère que ce travail dont nous avons parlé ensemble à de nombreuses reprises sera à la hauteur de vos attentes. Vous êtes pour moi et pour bon nombre de jeunes chirurgiens un modèle et une référence qui influence notre pratique au quotidien. Je dois ici vous rendre hommage car les conseils et les avis dont vous m'avez fait part m'ont permis de préciser la vision que je me fais de ce métier. Encore merci pour ces contre-visites nocturnes, ces prouesses chirurgicales et ces anecdotes « per-opératoires » qui vous caractérisent tant.

Monsieur le Professeur Olivier TURRINI

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Ton jugement m'importe beaucoup et je suis fier que tu m'aies accepté comme futur chef de clinique dans ton service. Il me tarde de débiter à ce poste. Tes suggestions sur l'investissement scientifique m'ont permis de m'engager dans le M2 et dans une voie prometteuse en termes d'expérience personnelle et professionnelle. Merci pour les démystifications chirurgicales répétées, nous montrant que si « Joe la barrière » peut y arriver, tout le monde peut y arriver.

Monsieur le Professeur Jérémie LEFEVRE

Merci d'avoir fait le déplacement depuis Paris, et accepté de siéger dans mon jury de thèse. Votre expertise rend votre jugement sur ce travail d'autant plus important à mes yeux. Votre accueil au sein du service a été pour moi une expérience mémorable sur le plan professionnel et personnel. Merci pour le bon son au bloc, le mix de la SFCD, les phrases « chocs » au bloc, les cours du vendredi soir, les apéros aux « blouses ».

Madame le Docteur Laura BEYER-BERJOT

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Ton parcours et ta réussite sont pour moi et pour beaucoup, un modèle, nous confirmant que l'on peut être à la fois chirurgien, universitaire et mère de famille. Tu m'as conseillé d'aller voir la vie parisienne, et grâce à toi cette expérience a été plus qu'enrichissante. Merci pour ta joie et ta bonne humeur perpétuelle ; désolé pour ma défection. On retourne grimper quand tu veux.

Madame le Docteur Marine GILABERT

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Votre expertise médicale et votre point de vue sur ce travail me permettront de mieux appréhender la prise en charge de ces patients et de cette pathologie. J'espère travailler prochainement avec vous.

Monsieur le Docteur Bernard LELONG

Merci de me faire l'honneur de diriger ma thèse et de m'avoir guidé durant sa rédaction. Pouvoir travailler avec toi sur un sujet aussi passionnant, avec des enjeux contemporains, et des prises en charges novatrices est pour moi une véritable chance. Merci pour ta confiance et tes encouragements pendant de ce travail, ou lors des mois passés dans le service. J'ai bien conscience de ma chance de pouvoir travailler et m'inspirer au près d'une équipe aussi experte. J'espère que notre collaboration et notre entente se prolongera encore longtemps.

A Clara, toi qui partage ma vie, soutien de tous les jours. Tu as d'une certaine façon subi cet internat de chirurgie à travers moi. Merci pour ta bonté, ta gentillesse, tes sourires, ton amour qui me comblent et font de moi l'homme le plus heureux. Tu es devenue indispensable à ma vie. Je t'aime.

A ma famille :

- À mes parents : Christine, Sylvie, Marc, Gérard, autant de prénoms qui résonnent en moi comme source de réconfort et de refuge, mes racines. Merci pour votre source d'inspiration quotidienne, votre amour, vos conseils, vos enseignements, vos projets et vos rêves. Vous être la raison grâce à laquelle je peux faire ce beau métier qui me passionne tant, me permettant d'être où je suis aujourd'hui.

- A mon frangin adoré, comment définir cette relation si particulière qui nous unit et en a surpris plus d'un. Un temps plus éloignés, ces études et les différentes passions qui nous animent, ne font que nous rapprocher de jour en jour, d'une manière si intense et si indissociable qu'il m'est pour moi difficile de savoir ce que j'aime le plus partager avec toi. Un sommet ? Un couloir vierge ? Un bon son gangstarap ? Un bloc démentiel ? Une bonne bouteille de vin rouge ? Je suis profondément heureux de voir qu'avec Charly vous avancez tous les deux dans la vie, vous installant progressivement (à quand le gamin bordel). Mais n'oubliez pas : je suis juste de l'autre côté de la rue pour vous enquiquiner.

- A Charly : Merci pour toutes ces années partagées tous les 3. J'imagine que la coloc avec moi n'as pas toujours était facile, mais j'aurai au moins réussi à t'enseigner deux choses : comment se mange un bon plat de pâtes, et comment rentrer dignement d'une « campa ». Comme je l'ai dit plus haut, votre réussite et votre amour m'enchantent. Je vous souhaite le meilleur pour le reste de la vie.

- A Thomas et Iris : les cookies aixois. Déjà redescendus dans le sud depuis pas mal de temps, il faut absolument que l'on se voit plus. Les obligations professionnelles ne rendent pas les choses faciles (surtout en ce moment pour toi Iris) mais on ne peut pas continuer à vivre si proches les uns des autres sans se voir. Tom je n'ai pas oublié ta promesse pour cet été : rendez-vous à Cassis !

- A Sylvie : Merci d'avoir été la première à me montrer la beauté de ce métier dès mon plus jeune âge. Merci pour tes conseils et ton soutien dans les études comme dans la vie. Tu as une grande responsabilité dans mon choix de faire le même métier que toi. A Cathy : merci pour ta gentillesse, j'ai bien prévu de revenir te voir à Montauban.

- A mes grands-parents : Mamie et Papi de Digne, merci de m'avoir permis de me sentir depuis toujours chez vous à la maison. Merci pour ces moments d'enfances inoubliables. A Mamie de Lyon, toi qui es le centre de notre famille, nous permettant de nous retrouver tous ensemble. Un morceau d'Espagne à toi toute seule. A toi papi qui est parti trop vite, tu me manques.

- Au reste de ma famille : mes cousins Céline, Anto, Marlène, Marion et Nael et vos moitiés Florent, Cécile, Baptiste ; Sylvie, Bernard, Francine et Fred ; aux Thermis, Annie et Peter, Jean Luc, Anna et Juliette, Steph, Henri, Anais et Yoyo, Elodie, Jan, Monique. Merci pour ces moments extraits du monde médical qui m'ont permis de ne pas lâcher.

- A Brice, toi qui traîne à la maison depuis bien avant nos études. Tellement amis que je te considère comme mon 3^{ème} frère. Accroche-toi, le cycle est bientôt terminé, et tu pourras enfin souffler un peu. Et arrête de bouffer des McDo sinon tu resteras toujours derrière dans les calanques ! A Seb : merci pour ces soirées Thermomix et les glaces de la pointe rouge, et pour tout le bonheur que tu apportes dans ton couple.

- A ma nouvelle famille : Julie, Vincent, Gauderic : Ces 6 mois à Paris nous ont permis de nous voir plus souvent et de nous rapprocher. Vincent merci pour ta convivialité et ta curiosité musicale participative. François et Milène, Anne, Daniel et Viviane, Guillaume et Laura, Robert et Catherine, Anne-Lise et Berthy à qui on pense tout le temps (merci pour vos photos qui nous font rêver).

A mes amis

- Remi, Popo, Brian, Julie, Val, Romain, Alex, Julie, Audrey, Svet, Chacha, Fred, Sadri, Guizmo, Thibault, Isa : depuis la P2 réuni, on a traversé ces années d'études

en partageant des moments inoubliables, et d'autre que l'on souhaiterait plutôt oublier. Toujours prêt à partager une soirée, un concert, un apéro, un ciné (ou un voyage en BOLIVIE / USA qui sait). Même si certains posent leur regard sur la corse, Lyon, Gap, ou Avignon, la distance ne doit pas nous empêcher de rester en contact.

- A mes camarades de cordée : Julien, Bastien, Thomas. Merci pour tous ces moments passés dans nos si belles montagnes. Ces expériences uniques d'amitiés et de partage vécues avec vous occupent une place toute particulière en moi.

- Pierre, Pita, Mario : Encore une amitié de longue date qui a traversé ces études. Pierre si tu as de nouvelles vidéos/photos, tu connais mon numéro.

- Charles et Charlotte : Découvert grâce à Flo, j'ai pu me rendre compte que vous êtes deux amis adorables. Merci pour ces weekends à Cordon. Charles merci d'imiter aussi bien nos patrons, et autre collègue de travail. Tu es un génie.

- A ceux qui ont partagé mes virées nocturnes : Julio, Manu, Noé, Henri, Kepa, Greg, Jojo, Krang. Que d'années de vie de perdues.

- A mes amis de lycée : Thomas, Robin, Luc, Louis, Vincent.

A tous ceux qui ont dû me supporter comme co-internes

- A Walid, Clément : mes deux frères d'internat, tellement de semestres passés ensemble dans des conditions toujours exceptionnelles. Impossible de penser à ces années sans se remémorer des dizaines d'anecdotes croustillantes.

- Conception : Cecilia, merci ton compagnonnage et ta modération légendaire dans les propos, Camille : « les thyroïdes on en peut plus ».

- Nord : Théo, Pierre, Kévin, Helene, un semestre avec une ambiance conviviale et électrique, que de souvenirs.

- Timone : Giorgio, Delaire, Myriam, W : Semestre exceptionnel. P**** Treg il est où ton téléphone ? Ya une laparo à faire en réa, Tchouchou - Sandwich mayo, PMO/Garde/PMO. Thomas « comment t'as pris ». ENORME

- IPC : John, Marco, Chadoc, W : Merci les glands pour cette ambiance ! Pas merci les VAC de la mort x4/jour et les urgences nocturnes. Chadoc : Quel tunnel...

- Milouf-Land : Clem, Mathieu, La Sel, Domi. Merci pour votre accueil, la traumatologie, les thoracotomies et les amputations à toute heure, le concours de Clavien. J'en profite pour ne pas remercier la SNCF et la ligne Marseille-Toulon : l'angoisse.

- Timone : Clem, Jacky, Soso, Ronron, Magalach : Version 2, aussi bonne que la première. Jacky « comment t'as pris », Soso « comment t'as pris », Magalache et

son sport, Ronron et ses infirmières... Aaaaallo, c'est Emilie... (merci au filles du bloc).

- Saint Antoine : Merci à mes co-internes parisiens pour m'avoir supporté 6 mois, avec mes expressions du sud rendant notre communication parfois kafkaïenne. Je peux maintenant le dire, les parisiens ne sont pas (tous) des ... Semestre mémorable avec vous (Omar, Nicole, Clara, Sarah, Léa, Solafa, Auriana).

A mes maîtres et futurs collègues chirurgiens, dont j'essaie de m'inspirer chaque jour :

- les Professeurs Jean François HENRY, Frédérique SEBAG, Stéphane BERDAH (vas-y fils), Vincent MOUTARDIER (c'est MORTEL QUOI), Yves Patrice LE TREUT (blocs, visites, et phrases à jamais gravés dans ma mémoire #jehaislesgros), Jean HARDWIGSEN (leçon d'antibiothérapie à toute heure), et Paul BALANDRAUD.

- les docteurs Albert ABITBOL, Julien LECUYER, Carole GUERIN, Carine VISEE (conversation jusqu'au bout de la nuit en garde), David BIRNBAUM, Pierre ORSONI, Olivier BlackMamba EMUNGANIA, Thierry BEGE, Emilie GREGOIRE, Emilie BOLLON et Sophie CHOPINET (Garyyyyyyyyyyyyy ça greffe), SamiHaaaaaaMED, Jérôme GUIRAMAND (Jean Jacques te remercie pour cette ambiance au bloc), Jacques EWALD (merci pour ces discussions matos et itinéraires, il faut s'organiser un Raid un de ces quatre), Cécile DE CHAISEMARTIN (merci pour ton aide ces derniers mois), Ugo MARCHESE et Hélène MEILLAT (couple de CCA énorme pour un choix énorme), Le Maréchal Henri DE LESQUEN (mon modèle depuis la D3), Ghislain SCHLIENGER ; Anaïs PALEN, Remi DE HANOÏ, Arnaud LA SANS, La cocotte MEGE, Julie DUCLOS (même si on a pas pu travailler ensemble) ; Lionel JOUFFRET (je te dois une fière chandelle pour tout ton travail ; C'est avec la même intensité que je ne remercie pas les statisticiens qui ont bien failli me pousser à la rupture).

- mes chefs parisiens, les professeurs Yann PARC, François PAYE, Pierre BALLADUR, Emmanuel TIRET, et les docteurs Malika BENNIS, Cécile BOUCHET, Olivier GERIN, Héroïse BERGERET, Minh LUONG. Merci pour ce recrutement nocturne inter-régional de péritonite et autre dossier succulent. Merci à Thibault VORON et au Pr BALLADUR pour les deux meilleures citations de tout mon internat. Une pensée toute particulière pour Najim CHAFAI et Thévy HOR.

- Régis FARA et Antoine CAMERLO : ces 6 mois avec vous s'annoncent exceptionnels. Merci de m'avoir accordé du temps pour ne pas finir (trop) à l'arrache.

*« A mes montagnes, reconnaissant, infiniment, pour le bien-être intérieur
que ma jeunesse a retiré de leur sévère école » Walter Bonatti*

SOMMAIRE

RESUME	2
SUMMARY	3
INTRODUCTION	4
MALADES ET METHODES	6
Population de l'étude	6
Description du protocole thérapeutique	7
Objectif de l'étude	8
Stratégie oncologique	8
Geste chirurgical	9
Suivi	9
Analyse statistique	10
RESULTATS.....	11
Données épidémiologiques et traitement néo-adjuvant.....	11
Evaluation de la stratégie « Liver First Optimisé »	13
Adaptation de la résection rectale en fonction de la réponse thérapeutique	14
Morbi-mortalité post-opératoire.....	14
Survie et récurrence	15
DISCUSSION.....	20
REFERENCES	26

RESUME

Introduction :

Au diagnostic d'un cancer du rectum, un patient sur trois a des métastases hépatiques. L'objectif thérapeutique à court terme est une exérèse complète (R0) sur tous les sites tumoraux. L'intérêt de prioriser la chirurgie des métastases (« Liver first ») a récemment été soulignée, en particulier dans le cancer du rectum. Cette stratégie pourrait être optimisée par une irradiation pelvienne concomitante à la prise en charge hépatique. La séquence serait ainsi concentrée dans le temps, limiterait la période sans traitement systémique et optimiserait la réponse à l'irradiation rectale. L'objectif de notre étude est d'évaluer la faisabilité et la qualité oncologique de la stratégie « Liver First Optimisé » (LFO).

Malades & méthodes :

De 2008 à 2018, 24 patients ont été traités selon la stratégie LFO, 34 selon un schéma standard, priorisant la résection rectale (groupe contrôle). Les données ont été collectées prospectivement et analysées rétrospectivement en intention de traiter. L'objectif de l'étude était d'évaluer le taux de procédure thérapeutique complète, ainsi que le taux de résection R0 sur tous les sites. Une évaluation de l'adaptation de la résection rectale en fonction de la réponse thérapeutique a également été effectuée.

Résultats :

Le taux de procédure oncologique complète était de 87,5% dans le groupe LFO contre 76,5% dans le groupe contrôle ($p=0,29$), le taux de résection hépatique étant supérieur dans le groupe LFO ($p=0,04$). Le taux de résection R0 était équivalent (85,7% vs 88,5%, $p=0,78$). Les complications étaient moins fréquentes après chirurgie hépatique et chirurgie rectale dans le groupe LFO (21,7% vs 46,2% $p=0,07$, 31,6% vs 44,1% $p=0,44$). Une stratégie d'épargne rectale était réalisée chez 6 patients du groupe LFO et 1 patient du groupe contrôle ($p=0,006$). La survie globale ne différait pas entre les deux groupes ($p=0,89$), y compris chez les patients ayant eu une épargne rectale ($p=0,31$). Le taux de récurrence était plus important dans le groupe contrôle (42,9% vs 80,8% $p=0,03$).

Conclusion :

Notre étude a montré que la stratégie LFO est une stratégie faisable, pertinente et sûre. Une épargne rectale, réalisable pour un quart des patients, pourrait être associée à une réduction de la morbidité thérapeutique et une amélioration de la survie.

Mots clés : Adénocarcinome rectal, métastases hépatiques synchrones, Liver First, optimisé, épargne rectale.

SUMMARY

Background

One out of three patients has liver metastases when diagnose with rectal cancer. The short-term therapeutic goal is complete resection (R0) of all tumor sites. The importance of prioritizing metastasis surgery ("liver first") has recently been highlighted, particularly in rectal cancer. This strategy could be optimized by carrying out pelvic concomitant irradiation with hepatic management. The sequence would thus be concentrated in time, would limit the period without systemic treatment and would optimize the response from rectal irradiation. The objective of our study is to evaluate the feasibility and oncological quality of the "Liver First Optimized" (LFO) strategy.

Methods

From 2008 to 2018, 24 patients were treated according to LFO strategy, 34 according to a standard strategy prioritizing rectal resection (control group). We collected data prospectively and we performed an intent to treat analysis. The objective of the study was to evaluate the rate of complete therapeutic procedure, as well as the R0 resection rate of all sites. An evaluation of the adaptation of the rectal resection depending on the therapeutic response was also performed.

Result

The rate of complete oncologic procedure was 87.5% in the LFO group versus 76.5% in the control group ($p=0.29$), the liver resection rate was higher in the LFO group ($p=0.04$). The R0 resection rate was equivalent in the two groups (85.7% vs 88.5%, $p=0.78$). Complications were less frequent after liver surgery and rectal surgery in the LFO group (21.7% vs 46.2% $p=0.07$, 31.6% vs 44.1% $p=0.44$). Rectal preservation was performed in 6 patients in the LFO group and 1 patient in the control group ($p=0.006$). Overall survival was similar between the two groups ($p=0.89$), including patients with rectal savings ($p = 0.31$). Recurrences occur more frequently in the control group (42.9% vs 80.8% $p=0.03$).

Conclusion

Our study show that the LFO strategy is a feasible, relevant and safe strategy. Organ preservation which concern a quarter of patients, may be associated with a reduction of therapeutic morbidity and improved survival.

Key words: rectal adenocarcinoma, synchronous liver metastases, Liver First, optimized, rectal preservation.

INTRODUCTION

Le cancer du rectum est une maladie fréquente et de mauvais pronostic, avec une incidence proche de 15 000 nouveaux cas par an en France ⁽¹⁾. Au diagnostic, 15 à 30% des patients présentent des métastases hépatiques sans autre localisation secondaire dans 70 à 80% des cas ^(2,3). En l'absence de traitement, la survie moyenne des patients atteints de cancer colorectal de stade IV est de 8 à 12 mois ⁽⁴⁾. L'existence de métastases hépatiques synchrones (MHS) est associée à un mauvais pronostic, celles-ci étant résecables dans seulement 20% des cas ⁽⁵⁻⁷⁾. La prise en charge de ces patients métastatiques d'emblée est complexe et multimodale, la lésion primitive et les métastases ayant des traitements spécifiques. Une chimiothérapie péri-opératoire d'induction, plus ou moins associée à des traitements anti-angiogéniques, est réalisée en première ligne thérapeutique, permettant un meilleur contrôle systémique de la maladie, une sélection des patients mauvais répondeurs, tout en permettant d'amener à la chirurgie des patients initialement non-résecables ⁽⁸⁻¹¹⁾. Le cancer du rectum de stade IV étant un facteur de risque indépendant de récurrence locorégionale ⁽¹²⁾, la radiothérapie néoadjuvante reste un standard de prise en charge lorsque la tumeur primaire est stadifiée T3/T4, permettant un meilleur contrôle régional ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Deux protocoles sont majoritairement réalisés, avec une prise en charge individualisée, en fonction des caractéristiques du patient et du profil tumoral : radiothérapie courte « hypofractionnée » 5 x 5 Gy pour les lésions favorables T3a ou b, radiothérapie « longue » 25 x 2 Gy associée à de la chimiothérapie (CAPECITABINE, ou plus rarement par LV5-FU) pour les lésions plus évoluées T3c/d ou T4 ^(1,16). L'exérèse rectale est réalisée au décours immédiat du traitement néoadjuvant pour le schéma « court », et dans un délai de 7 à 8 semaines pour le schéma long, afin d'augmenter le taux de réponse oncologique complète sans majoration de la morbidité, permettant ainsi d'adapter la résection à la réponse thérapeutique ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Pour les patients répondeurs, d'autres études montrent que l'allongement de la période d'attente peut majorer la réponse thérapeutique ⁽²⁰⁾. L'atteinte hépatique conditionne directement le pronostic du patient, dont la résection chirurgicale est actuellement le seul traitement curatif, apportant des taux de survie à 5 ans supérieurs à 50% ^(2,21,22). La séquence de ces différents traitements est toujours débattue, avec trois stratégies thérapeutiques possibles : la prise en charge historique

séquentielle avec résection rectale première, éliminant le risque de complication tumorale, puis chirurgie hépatique. La prise en charge synchrone de la lésion rectale et des métastases, diminuant le risque de progression hépatique, tout en traitant la tumeur primitive ^(22,23). Enfin, la prise en charge hépatique première « reverse » ou « Liver first » particulièrement adaptée en cas de lésions hépatiques avancées, le rationnel étant de traiter en priorité les lésions qui conditionnent le pronostic du patient, dans le cas d'une tumeur primitive asymptomatique, sans retarder leur prise en charge en cas de complication liée à la chirurgie rectale, et de sélectionner les patients bons répondeurs afin d'éviter une chirurgie rectale dont la place reste discutée si les métastases ne sont pas résécables ⁽²⁵⁻²⁷⁾. Il n'existe actuellement aucune recommandation claire sur l'attitude thérapeutique à adopter, en l'absence de différence oncologique ou de morbi-mortalité entre ces 3 protocoles ^(28,29). On sait en revanche qu'un traitement carcinologique complet (R0 sur tous les sites, sans interruption ou échec de prise en charge) est un facteur pronostic déterminant, impactant directement le taux de survie ^(27,30). Dans le cadre d'une stratégie inversée Liver first, la prise en charge thérapeutique peut être optimisée en combinant résection hépatique et radio-chimiothérapie pelvienne selon le protocole suivant : chimiothérapie néoadjuvante, radio-chimiothérapie ± conditionnement hépatique, résection hépatique, résection rectale, chimiothérapie adjuvante. Ce schéma permet une concentration du traitement sur le temps, en limitant la période sans chimiothérapie systémique, et en exploitant la période d'attente nécessaire au downstaging entre irradiation et chirurgie rectale. L'objectif de notre étude est donc d'évaluer la faisabilité et l'efficacité oncologique d'une stratégie « Liver first optimisé » (LFO) dans les cancers du rectum métastatiques hépatiques synchrones, en comparaison à la stratégie priorisant la résection rectale.

MALADES ET METHODES

Population de l'étude

Notre travail se base sur l'analyse d'une base de données rétrospective, concernant l'ensemble des patients pris en charge dans notre centre de Janvier 2008 à Janvier 2018, pour un cancer du moyen et du bas rectum avec MHS, résécables ou potentiellement résécables, en intention de traiter. Les métastases hépatiques étaient considérées comme synchrones lorsqu'elles étaient présentes au diagnostic ou au début de la prise en charge thérapeutique. Les tumeurs primitives étaient définies par des lésions situées sous le cul-de-sac de Douglas, à moins de 7 cm du bord supérieur du sphincter anal. Les lésions du haut rectum classées T4 étaient également incluses. Elles étaient évaluées cliniquement, par toucher rectal, puis par coloscopie, échocendoscopie, et IRM rectale. Elles étaient caractérisées en fonction de leur localisation (moyen, bas rectum), de leur distance par rapport au sphincter, du stade TNM, et des marges circonférentielles en IRM (CRM > 1mm). Un scanner thoraco-abdominopelvien était systématiquement réalisé, permettant de diagnostiquer les lésions hépatiques typiques. Une analyse complémentaire par IRM ou par biopsie hépatique pouvait être réalisée, pour mieux caractériser l'atteinte hépatique ou en cas de doute sur le diagnostic. Les métastases étaient classées en fonction de leurs résécabilité, et n'étaient incluses que des lésions de classe I ou II (résécabilité évidente ou possible par hépatectomie complexe ou élargie). Elles étaient considérées initialement non-résécables en cas d'atteinte des 2 pédicules portaux, d'un pédicule portal et de la veine sus-hépatique contro-latérale, ou d'atteinte des 3 veines sus-hépatiques ⁽³¹⁾. En dehors de lésions métastatiques extra-hépatiques résécables (moins de 4 lésions pulmonaires < 1 cm, traitées en fin de protocole), les patients traités de manière palliative étaient exclus, de même que ceux opérés en urgence de leur lésion primitive, ou ayant eu une radiothérapie pelvienne. La prise en charge était systématiquement décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Description du protocole thérapeutique

Après réalisation d'une chimiothérapie systémique première, et en l'absence de progression, 2 stratégies thérapeutiques ont été proposées aux patients dans la période de l'étude :

- « *LIVER FIRST optimisé* » (LFO), priorisant la résection des lésions secondaires, en un ou deux temps, avec radio-chimiothérapie pelvienne, précédant immédiatement la chirurgie hépatique et concomitante à l'embolisation portale si indiquée, puis résection rectale à 2 mois de l'irradiation. Cette stratégie constituant le *bras expérimental* de notre étude (figure 1).
- *Bras contrôle* priorisant la résection de la lésion primitive, correspondant à la stratégie conventionnelle rectum premier ou à une résection synchrone.

Les patients inclus dans le groupe expérimental, correspondant majoritairement aux patients les plus récents, bénéficiaient d'une stratégie standardisée selon le protocole précédemment décrit. Les patients inclus dans le groupe contrôle bénéficiaient d'une stratégie non standardisée, adaptée au cas par cas en fonction de l'atteinte lésionnelle, et de leurs comorbidités, ceux-ci correspondant le plus souvent aux patients les plus anciens.

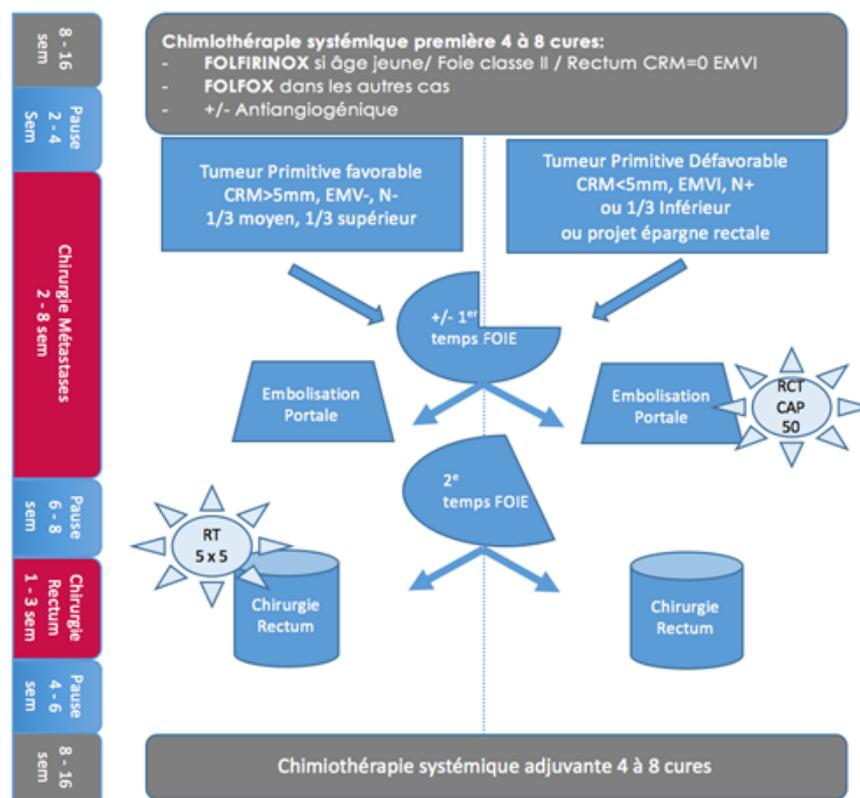


Figure 1 : Protocole du groupe d'étude « Liver First Optimisé »

Objectif de l'étude

L'objectif de notre étude était d'évaluer la faisabilité de la stratégie expérimentale déterminée pour chaque patient par la réalisation du schéma thérapeutique complet, et la qualité oncologique de la prise en charge déterminée par une résection R0 sur tous les sites chirurgicaux. De manière complémentaire, une évaluation de l'adaptation de la résection rectale en fonction de la réponse thérapeutique était effectuée, en déterminant le taux de contrôle locorégional pelvien, et le taux d'épargne rectale. La lésion rectale était classée en fonction de son stade pTNM, avec évaluation des marges de résection distale et circonférentielle (CRM). L'intégrité macroscopique du mésorectum était également évaluée ⁽³²⁾. Les résections digestives et hépatiques étaient complètes (R0) en cas de marge de sécurité > 1 mm ^(1,33). Les patients ayant une réponse hépatique complète après traitement néoadjuvant n'étaient pas considérés comme guéris ⁽³⁴⁻³⁶⁾. Une évaluation de la réponse thérapeutique hépatique était réalisée selon la classification Rubbia-Brandt : Tumor Regression Grade (TRG) scoring system ⁽³⁷⁾. Les patients présentant une progression tumorale en cours de traitement étaient considérés comme un échec de prise en charge.

Stratégie oncologique

La prise en charge thérapeutique était initiée par une chimiothérapie systémique première par FOLFIRINOX (patient d'âge jeune, sans contre-indication, lésions hépatiques de classe II, lésion rectale avec CRM=0, ou avec EMVI), ou FOLFIRI ou FOLFOX (autres cas) : 4 à 8 cures pendant 8 à 16 semaines. En cas de maladie hépatique évoluée, une prise en charge en deux temps pouvait être réalisée avec pré-conditionnement hépatique (embolisation ou ligature portale et/ou sus-hépatique). Deux protocoles de radiothérapie rectale pouvaient être réalisés : radiothérapie longue (50 Gy en 25 séances sur une durée de 5 semaines) associée à une chimiothérapie (CAPECITABINE, CAPECITABINE + OXALIPLATINE, ou FOLFOX) avec résection rectale entre 7 et 11 semaines en cas de lésion rectale volumineuse, localement avancée, ou initialement non résécable ; ou radiothérapie courte hypofractionnée (25 Gy en 5 séances sur une durée de 1 semaine) avec résection rectale précoce à 1 semaine en cas de lésion favorable. Une réévaluation oncologique rectale et hépatique était réalisée à la fin du traitement néoadjuvant (examen clinique, TDM TAP, IRM rectale et hépatique, échoendoscopie rectale), avec caractérisation de la réponse

thérapeutique. Une chimiothérapie adjuvante était réalisée en fin de prise en charge, réalisant ainsi un schéma de chimiothérapie péri-opératoire de 3 mois (4 à 8 cures de FOLFOX).

Geste chirurgical

- Résection hépatique

Les patients pouvaient être opérés par laparotomie ou par coelioscopie. Une évaluation per-opératoire était réalisée par échographie afin de caractériser l'atteinte hépatique. En fonction de l'atteinte lésionnelle, pouvait être réalisée une résection anatomique majeure ou non (segmentectomie, hépatectomie), extra-anatomique (tumorectomie), une thermo-ablation (radiofréquence écho-guidée), ou des procédures combinées (résection anatomique et/ou extra-anatomique, et/ou radiofréquence).

- Résection rectale

Les patients pouvaient être opérés par coelioscopie (avec ou sans support robotique, configuration standard ou singleport), ou laparotomie. En cas de condition favorable, une approche trans-anales première pouvait être réalisée ⁽³⁸⁻⁴¹⁾. Le type de résection rectale était laissé au choix du chirurgien en fonction du siège et de la taille de la lésion (proctectomie, résection intersphinctérienne, amputation abdominopérinéale) ⁽⁴²⁾, mais également à la réponse thérapeutique : lorsque la lésion primitive avait une extension initiale limitée (T3 faible ou moins) et en cas de bonne réponse thérapeutique, une tumorectomie trans-anales de clôture était considérée ; pour les lésions plus avancées, une stratégie « watch and wait » était proposée si le bilan de réévaluation était en faveur d'une réponse complète ^(18,43,44).

Les complications post-opératoires, correspondant à toute complication survenue dans un délai de 90 jours après chaque intervention, étaient évaluées selon la classification de Clavien-Dindo ⁽⁴⁵⁾.

Suivi

Le suivi des patients commençait à partir de la date de diagnostic, jusqu'à la date de décès, date de dernière nouvelle, ou date de perdu de vue. La durée totale de procédure correspondait à la période comprise entre le début du traitement néo-

adjuvant et la dernière chirurgie. Pour s'affranchir des variations de durée de prise en charge, la survie globale était définie par la période allant de la date de diagnostic à la date des dernières nouvelles. La survie sans récurrence était définie par la période allant de la fin de la stratégie oncologique complète (date de dernière chirurgie) à la survenue d'une récurrence tumorale.

Analyse statistique

Toutes les données collectées ont été analysées de manière rétrospective à partir d'une base de données incrémentée de manière prospective. Pour toutes les analyses, le seuil de significativité statistique était établi pour un $p < 0,05$. Les associations statistiques univariées entre des facteurs catégoriels ont été calculées à l'aide du test exact de Fisher. Tous les facteurs statistiquement significatifs étaient étudiés à l'aide d'une régression logistique binomiale dans un modèle multivarié. Les associations statistiques entre des facteurs catégoriels et la survie globale et sans récurrence étaient réalisées par la méthode de Kaplan-Meier et le test de log-rank. Tous les facteurs statistiquement significatifs étaient étudiés à l'aide d'un modèle de régression à risque proportionnel de Cox en analyse multivariée. Tous les calculs statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Statistical Package for Sciences (SPSS) software (version 23.0, IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

RESULTATS

Données épidémiologiques et traitement néo-adjuvant

Entre 2008 et 2018, 58 patients ont été inclus dans notre étude (figure 2) : 24 patients dans le groupe « Liver first optimisé » (LFO), et 34 dans le groupe contrôle. Les caractéristiques de la population sont reportées dans le tableau 1.

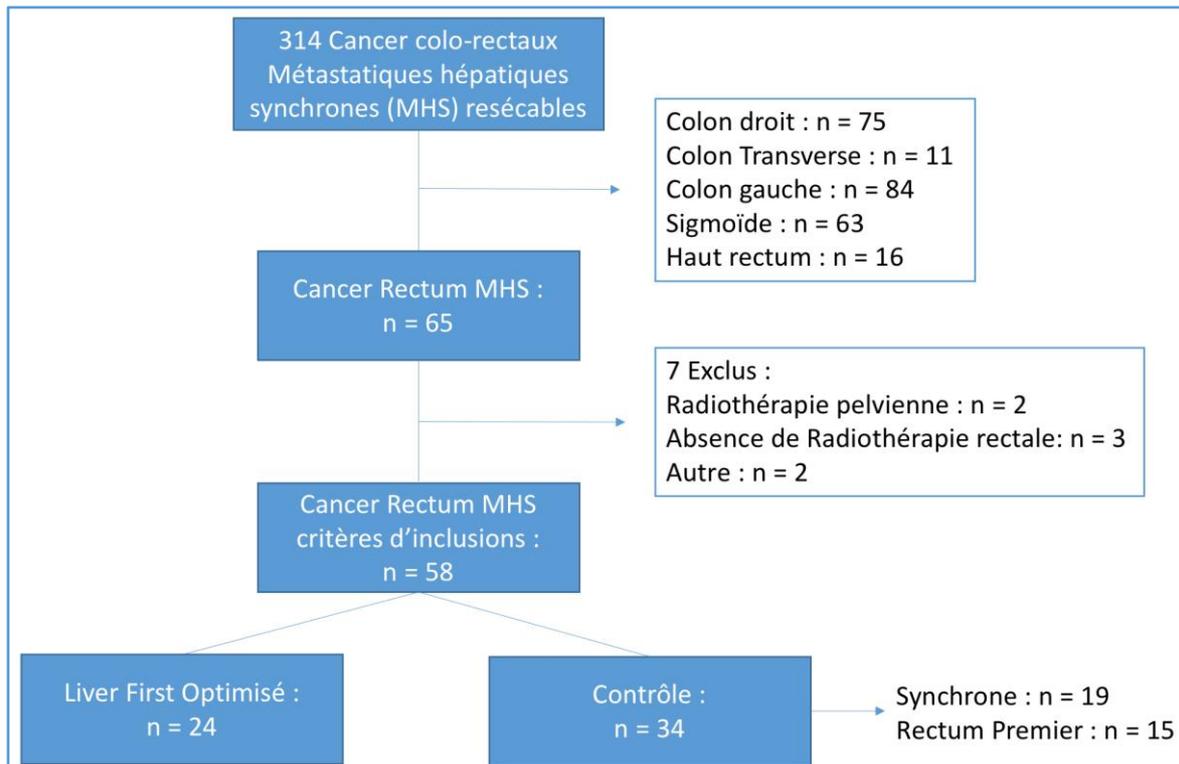


Figure 2. Flow chart

Les patients étaient significativement plus grave selon les critères ASA et avaient plus de lésions hépatiques > 5 cm dans le groupe LFO ($p=0,01$, et $p=0,03$), les deux groupes étant comparable pour les autres caractéristiques. Dans le groupe LFO, 23 patients (95,8%) ont eu une chimiothérapie d'induction contre 29 (85,3%) dans le groupe contrôle ($p=0,39$). Tous les patients ont eu une radiothérapie néoadjuvante hormis un patient dans le groupe LFO ayant eu une progression métastatique osseuse découverte après chirurgie hépatique. Au cours de la stratégie, une progression lésionnelle était observée chez 3 patients du groupe LFO contre 6 dans le groupe contrôle, sans différence significative ($p=0,59$).

Caractéristiques Population	Liver First (n=24)	Contrôle (n=34) S : n=19 (55,9%) R : n=15 (44,1%)	p
Sexe n (%)			0,09
Homme	18 (75%)	18 (52,9%)	
Femme	6 (25%)	16 (47,1%)	
Age	66 (29 – 82)	61 (44 – 85)	0,96
IMC	24,6 (18 – 37)	24,3 (16 – 36)	0,96
ASA			0,01
I	2	2	
II	15	31	
III	7	1	
IV	0	0	
Localisation primitif rectal			0,06
Bas	12	10	
Moyen	10	23	
Haut	0	1	
Stade T primitif au diagnostic			0,35
T1/T2	0	1	
T3	20	26	
T4	2	6	
N+ n (%)	18 (75%)	31 (91,2%)	0,16
CRM < 1mm n (%)	9 (37,5%)	18 (52,9%)	0,09
Lésion sténosante n (%)	3 (12,5%)	4 (11,8%)	0,94
Atteinte hépatique bilobaire n (%)	12 (50%)	18 (52,9%)	0,83
Nombre moyen de lésion	4 (1 – 15)	4 (1 – 15)	0,56
> 3 lésions n (%)	9 (37,5%)	14 (41,2%)	0,78
> 5cm n (%)	9 (37,5%)	5 (14,7%)	0,03
Non-résécabilité hépatique initiale n (%)	5 (20,8%)	5 (14,7%)	0,58
Atteinte extra hépatique n (%)	5 (20,8%)	7 (20,6%)	0,98
CT néoadjuvante n (%)	23 (95,8%)	29 (85,3%)	0,39
Folfox	10	17	
Folfirinox	11	10	
Folfiri	3	3	
Antiangiogénique n (%)	6 (25%)	9 (26,5%)	0,33
Cetuximab	4	8	
Bevacizumab	2	1	
Radiothérapie n (%)	23 (95,8%)	34 (100%)	0,50
RT courte (5x5)	2	5	
RCT (25x2)	21	29	

S : synchrone, R : rectum, IMC : Indice de masse corporel, CRM : Estimation marge circonférentielle, CT : Chimiothérapie, RT / RCT : radiothérapie / radiochimiothérapie, p significatif si < 0,05

Tableau 1. Caractéristiques de la population

Evaluation de la stratégie « Liver First Optimisé »

Le taux global d'échec de procédure (« Drop Out ») était de 19%, 47 patients parmi les 58 de l'étude (81%) ayant eu une stratégie complète : 87,5% dans le groupe LFO contre 76,5% dans le groupe contrôle ($p=0,29$) (tableau 2). Dans le groupe LFO, 95,8% des patients ont eu une résection hépatique ($p=0,04$), et 87,5% des patients ont eu une prise en charge rectale ($p=0,03$) (regroupant 19 chirurgies et 2 stratégies d'épargne rectale « watch and wait »), 3 patients ayant eu une progression tumorale (2 progressions hépatiques dont 1 entre deux étapes d'une résection en 2 temps, 1 progression osseuse). Dans le groupe contrôle, seulement 76,5% des patients avaient une résection hépatique ($p=0,04$), pour 100% de chirurgie rectale réalisée ($p=0,03$). Une réponse hépatique complète était observée chez 3 patients empêchant ainsi toute résection, 5 patients ont présenté une progression tumorale (3 hépatiques, 1 pulmonaire, 1 cérébrale). Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes en terme de réponse thérapeutique sur la lésion primitive ($p=0,39$). Le taux de résection R0 sur tous les sites ne différait pas entre les deux groupes (soit 87,2% des patients ayant eu une stratégie complète, et 70,7% de la population générale, $p=0,78$).

La stratégie LFO permettait de diminuer la période sans chimiothérapie avant la première chirurgie (4,5 sem vs 7,9 sem, $p=0,001$) et avant la chirurgie hépatique (4,5 sem vs 9,1 sem, $p=0,001$), ainsi que l'intervalle entre deux chirurgies, même si ce résultat n'était pas significatif (13,5 sem vs 20 sem, $p=0,13$). Contrairement à notre hypothèse initiale, la durée totale de procédure était significativement plus longue dans le groupe LFO que dans le groupe contrôle ($p=0,003$) (période entre le début du traitement néoadjuvant et la deuxième intervention), ceci pouvant être expliqué par la prédominance de procédure synchrone dans le groupe contrôle ($p=0,003$). Le délai d'attente après radiothérapie rectale était plus long dans le groupe LFO par rapport au groupe contrôle ($p=0,01$).

<i>Evaluation stratégie</i>	Liver First (n=24)	Contrôle (n=34)	p
Stratégie complète n (%)	21 (87,5%)	26 (76,5%)	0,29
Chirurgie hépatique n (%)	23 (95,8%)	26 (76,5%)	0,04
Prise en charge rectale n (%)	21 (87,5%)	34 (100%)	0,03
Résection R0 sur tous sites n (%)	18/21 (85,7%)	23/26 (88,5%)	0,78
Durée totale procédure	37 sem (22-88)	24 sem (10-30)	0,003
Durée sans CT avant 1 ^{ère} chir	4,5 sem (1,3 – 10,1)	7,9 sem (2 – 13,6)	0,001
Durée sans CT avant chir hépatique	4,5 sem (1,3 – 10,1)	9,1 sem (1-25,4)	0,001
Délai chirurgie rectale après RT	10,9 sem (0,57 – 16,8)	7,8 sem (1,1 – 17,8)	0,01
Intervalle entre 2 chirurgies	13,5 sem (5-38)	20 sem (9-37)	0,13
Chimiothérapie adjuvante n (%)	17 (70,8%)	28 (82,4%)	0,48
<i>Réponse thérapeutique</i>			
Hépatique n (%)			
Réponse complète	0	3 (8,8%)	0,09
Downsizing	20 (83,3%)	26 (76,5%)	0,57
Missing métastases	6 (25%)	12 (35,3%)	0,28
Progression	3 (12,5%)	5 (14,7%)	0,59
Tumeur primitive n (%)			
Réponse complète	4 (16,7%)	3 (8,8%)	0,39
Réponse partielle	20 (83,4%)	31 (91,2%)	
Progression	0	0	

CT : Chimiothérapie, RT : Radiothérapie, p significatif si < 0,05

Tableau 2. Evaluation de la stratégie « Liver First Optimisé »

Adaptation de la résection rectale en fonction de la réponse thérapeutique

Une stratégie d'épargne rectale a été réalisée chez 7 patients : 6 patients sur 21 dans le groupe LFO avec 4 exérèses de clôtüre et 2 stratégies « watch and wait », contre 1 exérèse de clôtüre dans le groupe contrôle (p=0,006), sans aucune proctectomie de rattrapage. La stratégie « watch and wait » a été préférée à une tumorectomie de clôtüre dans deux cas, les caractéristiques initiales de la tumeur ne permettant pas une exérèse locale (taille lésion > 4 cm ou T4).

Morbi-mortalité post-opératoire

Les données concernant les résections chirurgicales et les complications post-opératoires sont regroupées dans les tableaux 3 et 4. Dans le groupe LFO, les résections hépatiques étaient plus complexes (hépatectomie en 2 temps, hépatectomie majeure), les résections atypiques et les radiofréquences étant plus fréquentes dans le groupe contrôle (p>0,05). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes après chirurgie hépatique en terme de taux de complication, et

de gravité de complication (taux global de complication de 34,7% : 21,7% dans le groupe LFO contre 46,2% dans le groupe contrôle, $p=0,07$). De la même manière après chirurgie rectale, les taux et la gravité des complications ne différaient pas entre les deux groupes (taux global de complication de 39,6% : 31,6% dans le groupe LFO contre 44,1% dans le groupe contrôle, $p=0,44$). Les fistules anastomotiques et les iléus réflexes étaient plus fréquents dans le groupe privilégiant la résection du primitif, les résections combinées n'exposant pas à un plus gros risque de fistule ($p=0,45$). En dehors des amputations abdomino-périnéales, les 2 stomies définitives appartenaient au groupe contrôle ($p=0,32$). Le taux de mortalité post-opératoire était nul. La durée d'hospitalisation après chirurgie rectale était significativement plus courte dans le groupe LFO, sans différence significative après chirurgie hépatique ($p=0,01$ et $p=0,19$).

Survie et récurrence

Le délai moyen de suivi était de 39 mois dans le groupe LFO contre 48 mois dans le groupe contrôle ($p=0,09$). L'étude de la survie globale est visible sur la figure 3. La médiane de survie n'était pas calculable dans le groupe LFO, le nombre de survenue d'évènement ne dépassant pas 50% à la fin du suivi. Il n'existait pas de différence significative en terme de survie globale entre les deux groupes ($p=0,89$), l'analyse en sous-groupe ne montrant pas non plus de différence chez les patients ayant eu une stratégie complète ($p=0,62$), ou chez les patients ayant eu une épargne rectale ($p=0,31$) (figure 4). Une progression tumorale au cours du traitement était observée chez 8 patients : 3 patients (12,5%) dans le groupe LFO contre 5 patients (14,7%) dans le groupe contrôle ($p=0,81$) (progression hépatique, pulmonaire, osseuse). Le taux global de récurrence était de 51,7% avec à la fin du suivi : 42,9% (9/21) de récurrence dans le groupe LFO (3 récurrences locales, 7 hépatiques, 3 à distance) contre 80,8% (21/26) dans le groupe contrôle (2 récurrences locales, 12 hépatiques, et 14 à distances) ($p=0,03$). Les récurrences locales concernaient : 3 proctectomies conservatrices (dont 1 résection R1, avec récurrence à 6 mois, 18 mois, 29 mois, 2 patients du groupe LFO et 1 du groupe contrôle), 1 stratégie « watch and wait » (avec récurrence à 19 mois, groupe LFO), et 1 amputation abdomino-périnéale (résection R1 avec récurrence à 2 mois, groupe LFO) ($p=0,40$). Sur les 7 patients ayant bénéficié de la stratégie d'épargne rectale, 1 seul patient a présenté une récurrence locale (stratégie « watch and wait »). Les récurrences à distances étaient plus faibles dans le groupe expérimental : 3 vs 14 ($p=0,01$), sans différence significative en terme de récurrence hépatique ($p=0,63$).

Chirurgie hépatique	Liver First n=23 (95,8%)	Contrôle n=26 (76,5%)	p
Mini-invasif n (%)			0,37
Oui	5 (20,8%)	3 (11,5%)	
Non	19 (79,2%)	23 (88,5%)	
Conversion	0	0	0
Résection hépatique n (%)			0,57
Hépatectomie en 1 temps	19 (82,6%)	23 (88,5%)	
Hépatectomie en 2 temps	4 (17,4%)	3 (11,5%)	
Embolisation portale n (%)	8 (34,8%)	5 (19,2%)	0,09
Résection anatomique n (%)	17 (73,9%)	11 (42,3%)	0,03
Hépatectomie majeure (>3 seg) n (%)	10 (43,5%)	5 (19,2%)	0,06
Tumorectomie n (%)	12 (52,2%)	19 (73,1%)	0,14
Radiofréquence n (%)	6 (26,1%)	10 (38,5%)	0,36
Combinée n (%)	9 (39,1%)	10 (38,5%)	0,97
Complications n (%)	5 (21,7%)	12 (46,2%)	0,07
Clavien-Dindo I/II	4	10	0,2
Clavien-Dindo III/IV	1	2	0,2
Clavien-Dindo V	0	0	
Fistule biliaire	1	1	
Hémorragie	0	0	
Insuffisance hépatocellulaire	1	0	
Infection	2	3	
Iléus	0	5	
Reprise chirurgicale	1	1	0,34
Radiologie interventionnelle	1	1	0,93
Durée d'hospitalisation (j)	7,6 (3-29)	14,9 (4-146)	0,19
Résection hépatique R1 n (%)	0/23 (0%)	1/26 (0,85%)	0,32
Classification TRG	n=23	n=22	0,86
1	4	3	
2	7	8	
3	6	6	
4	5	5	
5	1	0	

Tableau 3. Données opératoires et complications post-opératoires après chirurgie hépatique

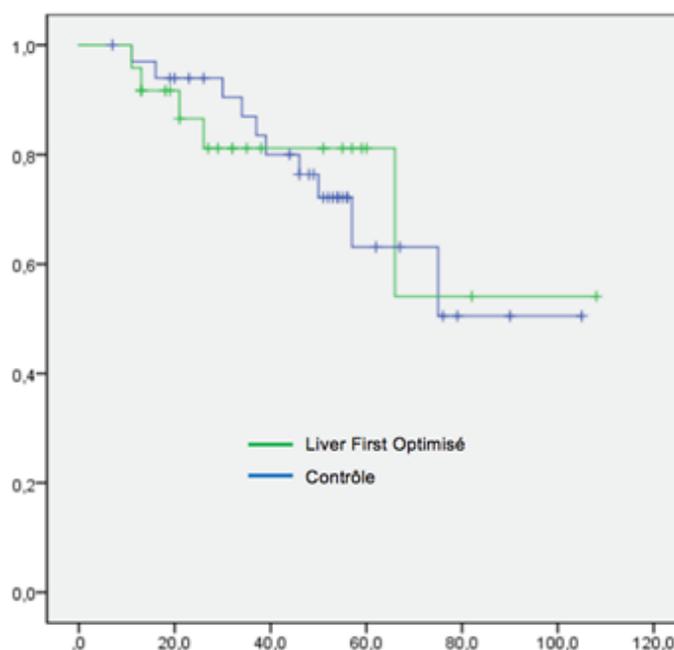
Il n'existait pas de différence significative en terme de survie sans récurrence (p=0,14) (figure 5), cependant à la fin du suivi plus de 57% des patients étaient vivants sans récurrence dans le groupe LFO contre 19,2% dans le groupe contrôle (p=0,03). L'analyse en sous-groupe des patients ayant eu une épargne rectale ou non ne montrait pas de différence significative (p=0,42) (figure 5).

Chirurgie rectale	Liver First (n=19) 79,2%	Contrôle (n=34) 100%	p
		S : n=19 (55,9%) R : n=15 (44,1%)	
Délai après RT/RCT (sem)	10,9 (0,57 – 16,8)	7,8 (1,1 – 17,8)	0,01
Mini-invasif (coelio / robot) n (%)			0,33
Oui	17 (89,5%)	27 (79,4%)	
Non	2 (10,5%)	7 (20,6%)	
Conversion	0	0	0
Epargne rectale (EC + WW)	6	1	0,006
Résection conservatrice n (%)			
Coloproctectomie	12 (63,1%)	31 (91,2%)	0,001
Exérèse clôture	4 (21%)	1 (2,9%)	0,03
Proctectomie de rattrapage	0	0	
Amputation abdominopérinéale (AAP)	3 (15,9%)	2 (5,9%)	0,25
Ano-proctectomie			
Type I	2	2	0,26
Type II	3	2	0,25
Stomie n (%)	15 (78,9%)	33 (97,1%)	
Iléostomie	12	31	0,03
Colostomie	3	3	0,56
Stomie définitive (hors AAP)	0	2	0,32
Complication n (%)	6 (31,6%)	15 (44,1%)	0,44
Clavien-Dindo I/II	5	11	0,66
Clavien-Dindo III/IV	1	4	0,66
Clavien-Dindo V	0	0	
Fistule anastomotique	1	6	
Hémorragie	0	0	
Infection	0	7	
Iléus	0	5	
Reprise chirurgicale	0	2	0,29
Radiologie interventionnelle	0	2	0,29
Durée d'hospitalisation (j)	7,1 (2-12)	9,9 (2-24)	0,01
Résection rectale R0 n (%)	16 (84,2%)	30 (88,2%)	0,68

Classification rectale T			0,31
T0	3	4	
T1	1	0	
T2	5	3	
T3	10	24	
T4	0	3	
CRM < 1 mm	3	3	0,21
Grade mésorectum n (%)	n=15	n=33	0,90
Grade 1	1 (6,7%)	2 (6,1%)	
Grade 2	2 (13,3%)	6 (18,2%)	
Grade 3	12 (80%)	25 (75,7%)	
Classification rectale N n (%)	n=15	n=33	0,53
N0	5 (33,3%)	13 (39,4%)	
N1-2	10 (66,7%)	20 (60,6%)	

RT / RCT : radiothérapie / radiochimiothérapie, EC : Exérèse de clôture, WW : watch and wait
 CRM : Marge circonférentielle, p significatif si < 0,05

Tableau 4. Données opératoires et complications post-opératoires après chirurgie rectale



**Figure 3. Courbe de survie globale
 (Taux de survie en fonction de la date de diagnostic en mois)**

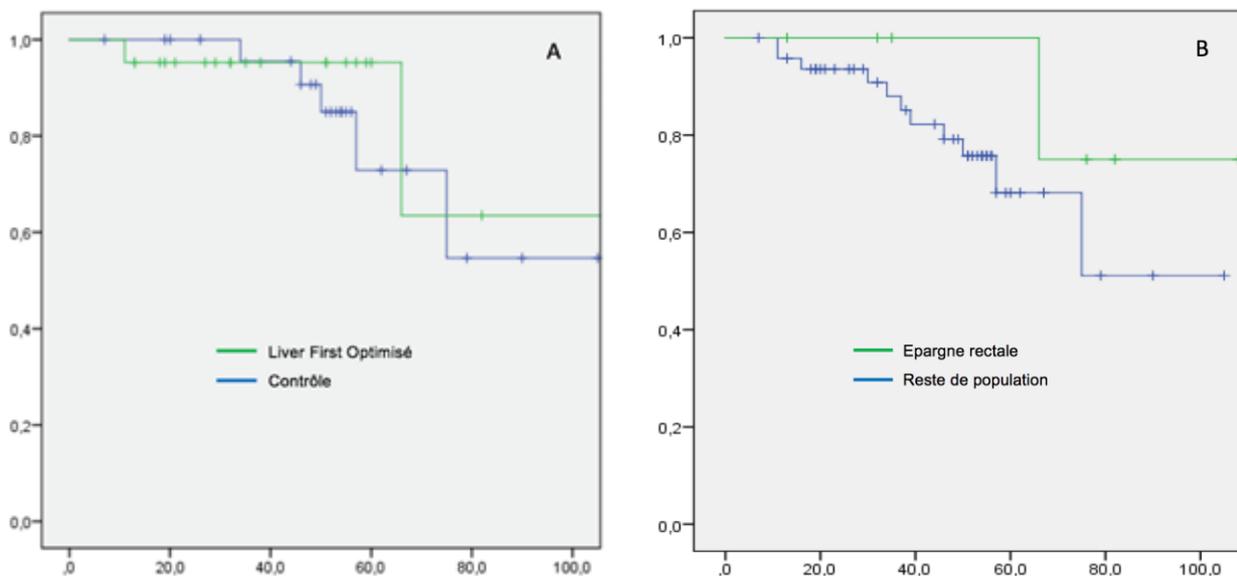


Figure 4. Courbes de survie globale
(Taux de survie en fonction de la date de diagnostic en mois)
A : chez les patients ayant eu une stratégie complète
B : chez les patients ayant eu une épargne rectale

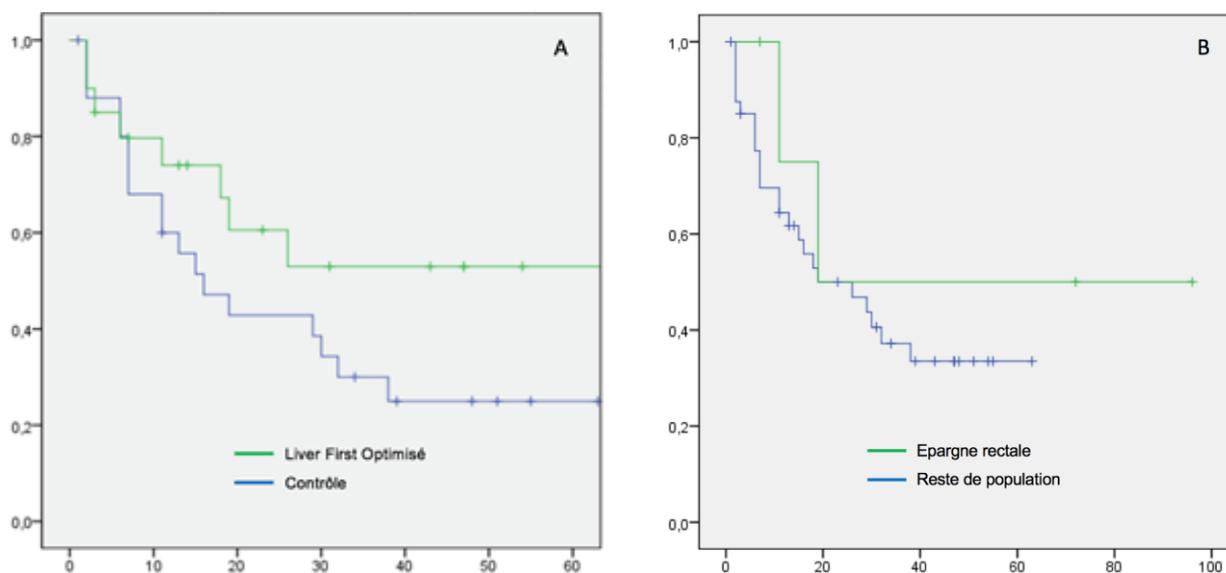


Figure 5. Courbes de survie sans récurrence
A : chez les patients ayant eu une stratégie complète (Taux de survie en fonction de la date de dernière chirurgie en mois)
B : chez les patients ayant eu une épargne rectale (Taux de survie en fonction de la date de dernière chirurgie / réévaluation rectale en mois)

DISCUSSION

La prise en charge des cancers du rectum localement avancés reste un enjeu stratégique et thérapeutique, actuellement sans recommandation claire. La stratégie Liver First est une approche qui s'est essentiellement imposée par son rationnel, priorisant l'exérèse des métastases (conditionnant le pronostic vital) sans être retardé par les traitement néoadjuvant de la lésion primitive, ou les complications fréquentes lors de la chirurgie rectale ⁽⁴⁶⁾. Notre étude porte sur une version optimisée de cette stratégie, en combinant résection hépatique et radio-chimiothérapie pelvienne exploitant ainsi la période d'attente après irradiation rectale, en la combinant à la période de récupération après chirurgie hépatique. Cette stratégie n'a été étudiée que dans 3 séries, dont une seule comparative à un groupe contrôle priorisant la résection du primitif, portant sur un effectif plus faible.

Notre étude suggère que la stratégie LFO est réalisable, sûre, et reproductible chez des patients présentant un cancer du rectum avec MHS résécables, y compris en cas d'atteinte bilobaire étendue, avec un taux de procédure oncologique complète élevé et supérieur à celui du groupe contrôle (87,5% vs 76,5%, $p=0,29$), l'absence de significativité étant probablement imputé au manque de puissance lié à un faible effectif. Dans les 3 précédentes études évaluant cette stratégie, le taux de patients allant au bout de la procédure était de 89 à 100% ⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾. Ce taux légèrement plus bas dans notre série peut être expliqué par le fait que les patients du groupe LFO présentaient en moyenne des maladies hépatiques plus sévères (nombre de lésions > 3, taille > 5 cm), et une atteinte extra-hépatique plus fréquente ^(47,48). Chez ces patients, où les résections hépatiques en deux temps étaient plus fréquentes (plus de 17% dans le groupe LFO), le taux de « Drop Out » était de 12,5% dans groupe expérimental, restant bien inférieur à ceux retrouvés dans la littérature : 26% dans la série de Ayez pour des résections rectales pures ⁽²⁷⁾, et en moyenne 25% dans les séries regroupant des résections colo-rectales ⁽⁵⁰⁾. Une comparaison non exhaustive des données de la littérature concernant la stratégie Liver First est visible dans le tableau 5, confirmant que nos résultats dans le groupe LFO sont équivalents voire parfois meilleurs que ceux retrouvés dans certaines séries. Dans notre étude, le taux de résection R0 sur tous les sites ne différait pas entre les deux groupes (85,7% vs 88,5%, $p=0,78$).

Cette stratégie a également permis de réduire de façon significative la période sans chimiothérapie avant la première chirurgie (4,5 semaine vs 7,9 semaines, $p=0,001$) et donc avant chirurgie hépatique (4,5 semaines vs 9,06 semaines, $p=0,001$), limitant ainsi le risque de progression métastatique, tout en permettant un contrôle local de la lésion primitive, ceci pouvant directement impacter le pronostic oncologique des patients. En effet le nombre de récurrence à distance étaient plus faibles dans le groupe expérimental (3 vs 14, $p=0,01$), cependant sans différence significative en terme de récurrence hépatique ($p=0,63$).

Dans notre étude, la durée globale du traitement n'était pas réduite dans le groupe LFO, en particulier en raison d'un nombre important de chirurgie en 1 temps dans le groupe contrôle. Malgré une absence de différence significative, le taux de réponse complète de la lésion primitive était supérieur dans le groupe expérimental (16,7% vs 8,8%, $p=0,39$). De plus, le taux de progression hépatique, de réponse thérapeutique hépatique complète et de « missing métastase », était supérieur dans le groupe contrôle (respectivement $p=0,59$, $p=0,09$, $p=0,28$) ceci suggérant un bénéfice en faveur de la stratégie LFO (aucune progression rectale n'ayant été observée). En effet, les 3 patients du groupe contrôle ayant eu une réponse hépatique complète (chimiothérapie d'induction par FOLFOX) ont tous les 3 présenté une récurrence hépatique précoce et massive (à 4 mois, 4 mois, et 7 mois), ceci renforçant l'idée de prioriser la chirurgie hépatique par rapport à la chirurgie du primitif.

La stratégie étudiée a également permis de diminuer le taux de complication globale, de complication grave (Clavien-Dindo III/IV), et de fistule anastomotique après chirurgie hépatique et chirurgie rectale, sans différence significative. La stratégie d'épargne rectale, réalisée chez 25% des patients du groupe LFO, peut être un moyen supplémentaire de diminuer de façon importante la morbidité post-opératoire. Dans l'étude de Salvador-Rosés comparant les deux stratégies, les taux de complication après chirurgie hépatique et rectale étaient également diminués dans le groupe expérimental avec : 19% vs 35% après chirurgie hépatique ($p=1,00$) et 37% vs 43% après chirurgie rectale ($p=0,63$), ceci étant d'autant plus vrai pour les complications graves : 0% vs 14% ($p=0,43$) après chirurgie hépatique, et 12% vs 18% ($p=1,0$) après chirurgie rectale.

Série Colorectale	n (R/C)	Inclusion	Complications chirurgicales Clavien-Dindo III/IV/V n (%)		Epargne rectale n (%)	Drop-Out n (%)	Taux récidive global *	Médiane SSR (mois)	Survie 5 ans (ITT)
			Foie	Rectum					
<i>Mentha et al 2006</i>	20 (11/9)	1999 - 2005	3 (18,8%)	0	0	4 (20%)	10/16 (62,5%)	25	56%
<i>Brouquet et al 2010</i>	41	1992 - 2009			0	14 (34,1%)	19/27 (70,4%)	11	39%
<i>Lim et al 2016</i>	20	1989 - 2013			0	4 (20%)	11/16 (68,8%)	3,5	46,7%
<i>Welsh et al 2016</i>	98 (44/54)	2004 - 2014	10 (10,2%)		0	16 (16,3%)	77%	36,4	44%
<i>Sturesson et al 2017</i>	75 (47/28)	2011 - 2015			0	26 (34,7%)	65%	19	60%**
<i>Valdimarson et al 2017</i>	330 (229/101)	2008 - 2015			0	84 (25,5%)			47%
<i>Conrad et al 2017</i>	74 (65/9)	1999 - 2014			0	35 (47,3%)	(92,3%)		55%
<i>De Jong et al 2018</i>	92 (68/24)	2005 - 2015	17 (18,4%)	14 (20,6%)	4 (5,8%)	22 (23,9%)	36/70 (51,4%)	20,9	33,1%
Série rectale pure									
<i>Verhoef et al 2009</i>	22	2003 - 2007	0	0	0	6 (27,3%)	4/16 (25%)		
<i>Van der Pool et al 2010</i>	20	2000 - 2007	0	1 (5%)	0	0	7/20 (35%)	15	67%
<i>Ayez et al 2013</i>	42	2003 - 2009			0	11 (26,2%)	(60%)	19	43%
Série LFO									
<i>D'Hondt et al 2017</i>	18	2010 - 2015	1		0	0	10/18 (55,6%)	4,2	
<i>Labori et al 2017</i>	45	2009 - 2013	3 (6,7%)	8 (19%)	0	5 (11%)	30/40 (75%)	13	70%
<i>Salvadore-Rosés et al 2017</i>	16	2010 - 2016	0	2	0	0	3/16 (19%)		84%**
Notre série 2018	24	2008 - 2018	1 (4,3%)	1 (5,3%)	6 (25%)	3 (12,5%)	9/21 (42,9%)		

R/C : Rectum / Colon, Drop-Out : Patients n'ayant pas complété la procédure onco-chirurgicale

SSR : Survie sans récidive, ITT : Intension de traité

* Taux de récidive global à 5 ans, ou à la fin du suivi si antérieur, chez patients ayant complété la procédure

** Survie à 3 ans

Tableau 5. Résultats de séries étudiant la stratégie Liver First et Liver First Optimisé (LFO)

Comme dans l'étude de Salvador-Rosés, le calcul de la médiane de survie n'était pas réalisable, le taux de patients dans le groupe LFO ayant eu un évènement étant inférieur à 50% à la fin du suivi. Ces éléments, couplés au manque de puissance lié au faible effectif, rendent les analyses de survie difficilement interprétables. Bien que les patients du groupe expérimental aient une maladie plus avancée, l'analyse des courbes de survie sans récurrence montre une tendance intéressante à la supériorité de la stratégie LFO ($p=0,14$), avec à la fin du suivi plus de 57% de patients vivant sans récurrence contre 19,2% dans le groupe contrôle ($p=0,03$). Les récurrences à distance étaient plus faibles dans le groupe expérimental : 3 vs 14 ($p=0,01$), ceci pouvant être directement lié à la diminution de la période sans chimiothérapie dans la stratégie LFO. Malgré un délai moyen de suivi comparable (39 mois vs 49 mois, $p=0,09$), ces résultats sont à interpréter avec précaution.

L'analyse comparative de ces stratégies est actuellement difficile du fait du manque d'études puissantes et randomisées, empêchant ainsi d'établir des recommandations claires. Bien que la problématique soit différente entre lésion primitive rectale et colique, la plupart des séries étudiant la stratégie Liver First comparent sans distinction des résections « colo-rectales ». Les résultats de l'étude prospective randomisée Cosmic, actuellement en cours d'inclusion, comparant la stratégie Liver First classique à la stratégie priorisant la résection de la tumeur primitive dans les cancers colo-rectaux, pourront éventuellement établir des recommandations claires sur la supériorité de la stratégie Liver First, ceci pouvant à long terme faciliter la réalisation d'études comparant la stratégie Liver First standard à la stratégie LFO ⁽⁵¹⁾.

L'autre message clé de notre étude concerne l'intégration de la préservation d'organe avec la stratégie d'épargne rectale, dans la prise en charge de ces patients métastatiques hépatiques synchrones. L'épargne rectale, qui est un véritable enjeu oncologique et fonctionnel, répond à des critères stricts clairement établis ^(18,44). Il n'existe à ce jour aucune donnée ou recommandation concernant l'application de cette stratégie chez les patients stade IV. Dans notre série, le taux de réponse thérapeutique rectale complète était plus important dans le groupe LFO ($p=0,39$), ceci pouvant être imputé à une utilisation plus importante du FOLFIRINOX en néo-adjuvant dans ce groupe (3 des 4 patients en réponse thérapeutique complète ayant eu ce protocole de chimiothérapie). Un protocole d'étude analysant cette hypothèse est en cours

d'inclusion (GRECCAR 12, *ClinicalTrial.gov Identifier : NCT02514278*). L'objectif de cet essai est d'obtenir un taux de 60% d'épargne rectale après traitement d'induction par FOLFIRINOX puis radio-chimiothérapie néoadjuvante. Concernant le délai d'attente, il a été démontré que la période d'attente optimale était de 7 semaines après radiochimiothérapie ⁽¹⁷⁾, toutefois pour un sous-groupe de patients répondeurs et dans une optique d'épargne rectale, le délai d'attente pourrait être allongé ⁽²⁰⁾. Dans notre série, 7 patients ont pu bénéficier de la stratégie d'épargne : 1 dans le groupe contrôle et 6 (25%) dans le groupe LFO avec 4 exérèses locales de clôture et 2 « watch and wait » (pour des lésions dont les caractéristiques initiales ne permettaient pas de réaliser une tumorectomie de clôture). D'un point de vue organisationnel, le choix et la réalisation de cette stratégie se sont naturellement intégrés dans la prise en charge (l'exérèse locale ayant été réalisée en « clôture » du traitement chirurgical). Parmi les patients ayant eu une stratégie d'épargne rectale, 4 ont eu une récurrence, dont 1 seule une récurrence locale (après stratégie « watch and wait » à 19 mois de suivi). L'analyse des courbes de survie et de survie sans récurrence montre chez ces patients métastatiques, et comme le suggéraient les études précédentes chez des patients non stade IV ^(18,44), une claire tendance à la supériorité de cette stratégie d'épargne, et ce malgré des résultats non significatifs ($p=0,31$ et $p=0,42$). Ces conclusions semblent logiques chez des patients bons répondeurs, cependant malgré un pronostic oncologique conditionné par la maladie métastatique, le critère d'épargne rectale semble être un facteur de bon pronostic, ces résultats n'ayant jamais été rapportés jusqu'alors. L'ensemble de ces résultats nous permet de conclure que l'adaptation du geste chirurgical rectal à la réponse thérapeutique est réalisable y compris chez des patients MHS. Cependant, une étude portant sur de plus gros effectifs et sur un plus long suivi est nécessaire pour valider nos résultats sur le plan oncologique.

Notre série est le reflet d'une expérience de 10 ans dans un centre expert à haut volume, permettant d'évaluer une stratégie innovante, prometteuse et pertinente. Cependant cette étude présente plusieurs limites. Malgré une période d'analyse longue, les faibles effectifs rapportés dans les deux groupes et le caractère rétrospectif de l'étude entraînent un manque de puissance générateur de résultats peu significatifs, ne permettant pas de conclure à la supériorité d'une des deux stratégies. Le choix du type de stratégie, bien que parfois guidé par les caractéristiques lésionnelles, était principalement dépendant de la période d'inclusion. Les patients les plus récents ont

majoritairement eu une stratégie LFO, ceci impliquant un biais lié au caractère historique de la comparaison, avec un groupe contrôle très hétérogène. Cependant les nombreuses tendances développées dans les résultats laissent supposer un bénéfice pour la stratégie LFO, notamment en termes de complication post-opératoire et de survie sans récurrence, rendant cette procédure pertinente, faisable, et efficace sans toxicité rajoutée. La période de suivi plus courte dans le groupe expérimental et le faible effectif de la série ne permettent pas d'obtenir une analyse de la survie globale de qualité, une réactualisation ultérieure de ces données pouvant probablement améliorer la puissance des résultats.

En conclusion, et malgré des résultats limités par une méthodologie rétrospective, notre étude montre que la priorisation du temps chirurgical hépatique et de l'irradiation pelvienne optimise la stratégie de prise en charge des cancers du rectum avec métastases hépatiques résécables. Elle améliore l'observance du traitement systémique et pourrait avoir un impact favorable sur la survie. Elle offre plus souvent aux patients la possibilité de bénéficier d'une stratégie d'épargne rectale et pourrait diminuer la morbidité globale et améliorer la qualité de vie. La poursuite de notre cohorte prospective LFO permettra d'augmenter la puissance de cette étude rétrospective. Seul un essai contrôlé, mais dont la construction est complexe, pourra démontrer une amélioration de la survie sans récurrence et de la survie globale.

REFERENCES

1. Gérard JP, André T, Bibeau F, Conroy T, Legoux JL, Portier G. Thésorus national de cancérologie digestive: cancer du rectum. 2016 mars.
2. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier A-M. Epidemiology and Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer: *Ann Surg.* août 2006;244(2):254-9.
3. Lemmens VEPP, de Haan N, Rutten HJT, Martijn H, Loosveld OJL, Roumen RMH, et al. Improvements in population-based survival of patients presenting with metastatic rectal cancer in the south of the Netherlands, 1992–2008. *Clin Exp Metastasis.* mars 2011;28(3):283-90.
4. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet Lond Engl.* 4 juin 1994;343(8910):1405-10.
5. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer.* 1 avr 1996;77(7):1254-62.
6. Vendrely V, Terlizzi M, Huguet F, Denost Q, Chiche L, Smith D, et al. Comment traiter un cancer du rectum avec métastases hépatiques synchrones ? Une question de stratégie thérapeutique. *Cancer/Radiothérapie.* oct 2017;21(6-7):539-43.
7. 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.* oct 2006;13(10):1271-80.
8. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2008;371(9617):1007–1016.
9. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initial Therapy with FOLFOXIRI and Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 23 oct 2014;371(17):1609-18.
10. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* sept 2014;15(10):1065-75.
11. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien P-A. Chemotherapy Before Liver Resection of Colorectal Metastases: Friend or Foe? *Ann Surg.* févr 2012;255(2):237-47.
12. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(9):638–646.

13. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *The Lancet*. 2009;373(9666):811–820.
14. van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM-K, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. juin 2011;12(6):575-82.
15. Bosset J-F, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1114–1123.
16. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. *Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Cancer*. 1 mai 1995;75(9):2269-75.
17. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, de Chaisemartin C, et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol*. nov 2016;34(31):3773-80.
18. Rullier E, Rouanet P, Tuech J-J, Valverde A, Lelong B, Rivoire M, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet*. juill 2017;390(10093):469-79.
19. Rullier E, Goffre B, Bonnel C, Zerbib F, Caudry M, Saric J. Preoperative radiochemotherapy and sphincter-saving resection for T3 carcinomas of the lower third of the rectum. *Ann Surg*. nov 2001;234(5):633-40.
20. Probst CP, Becerra AZ, Aquina CT, Tejani MA, Wexner SD, Garcia-Aguilar J, et al. Extended Intervals after Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: The Key to Improved Tumor Response and Potential Organ Preservation. *J Am Coll Surg*. août 2015;221(2):430-40.
21. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev*. nov 2015;41(9):729-41.
22. Buchs NC, Ris F, Majno PE, Andres A, Cacheux W, Gervaz P, et al. Rectal Outcomes After a Liver-First Treatment of Patients with Stage IV Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. mars 2015;22(3):931-7.
23. Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg*. août 2003;197(2):233-41.
24. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L, et al. Simultaneous Resections of Colorectal Cancer and Synchronous Liver Metastases: A Multi-institutional Analysis. *Ann Surg Oncol*. 14 nov 2007;14(12):3481-91.

25. Cotte E, Villeneuve L, Passot G, Boschetti G, Bin-Dorel S, Francois Y, et al. GRECCAR 8: impact on survival of the primary tumor resection in rectal cancer with unresectable synchronous metastasis: a randomized multicentre study. *BMC Cancer*. 12 févr 2015;15:47.
26. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg*. juill 2006;93(7):872-8.
27. Ayez N, Burger JWA, van der Pool AE, Eggermont AMM, Grunhagen DJ, de Wilt JHW, et al. Long-term Results of the "Liver First" Approach in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer and Synchronous Liver Metastases: *Dis Colon Rectum*. mars 2013;56(3):281-7.
28. Kelly ME, Spolverato G, Lê GN, Mavros MN, Doyle F, Pawlik TM, et al. Synchronous colorectal liver metastasis: a network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies. *J Surg Oncol*. mars 2015;111(3):341-51.
29. Collins D, Chua H. Contemporary surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *F1000Research*. 2017;6:598.
30. Viganò L, Torzilli G, Cimino M, Imai K, Vibert E, Donadon M, et al. Drop-out between the two liver resections of two-stage hepatectomy. Patient selection or loss of chance? *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. sept 2016;42(9):1385-93.
31. Phelip JM, BENHAIM L, BOUCHE O, CHRISTOU N, TOURNIGAN C. *Thésaurus national de cancérologie digestive: cancer colorectal métastatique*. 2018 févr.
32. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet Lond Engl*. 7 mars 2009;373(9666):821-8.
33. Vandeweyer D, Neo EL, Chen JWC, Maddern GJ, Wilson TG, Padbury RTA. Influence of resection margin on survival in hepatic resections for colorectal liver metastases. *HPB*. sept 2009;11(6):499-504.
34. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2006;24(24):3939-45.
35. Bischof DA, Clary BM, Maithel SK, Pawlik TM. Surgical management of disappearing colorectal liver metastases. *Br J Surg*. oct 2013;100(11):1414-20.
36. Kuhlmann K, van Hilst J, Fisher S, Poston G. Management of disappearing colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. déc 2016;42(12):1798-805.
37. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. févr 2007;18(2):299-304.
38. Rouanet P, Mourregot A, Azar CC, Carrere S, Gutowski M, Quenet F, et al. Transanal endoscopic proctectomy: an innovative procedure for difficult resection of rectal tumors in men with narrow pelvis. *Dis Colon Rectum*. avr 2013;56(4):408-15.
 39. Lacy AM, Tasende MM, Delgado S, Fernandez-Hevia M, Jimenez M, De Lacy B, et al. Transanal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: Outcomes after 140 Patients. *J Am Coll Surg*. août 2015;221(2):415-23.
 40. Tuech J-J, Karoui M, Lelong B, De Chaisemartin C, Bridoux V, Manceau G, et al. A step toward NOTES total mesorectal excision for rectal cancer: endoscopic transanal proctectomy. *Ann Surg*. févr 2015;261(2):228-33.
 41. Fernández-Hevia M, Delgado S, Castells A, Tasende M, Momblan D, Díaz del Gobbo G, et al. Transanal total mesorectal excision in rectal cancer: short-term outcomes in comparison with laparoscopic surgery. *Ann Surg*. févr 2015;261(2):221-7.
 42. Rullier E, Denost Q, Vendrely V, Rullier A, Laurent C. Low Rectal Cancer: Classification and Standardization of Surgery. *Dis Colon Rectum*. mai 2013;56(5):560-7.
 43. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo L-J, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. sept 2010;11(9):835-44.
 44. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Silva e Sousa AH, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. oct 2004;240(4):711-7; discussion 717-718.
 45. 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*. août 2004;240(2):205-13.
 46. Lelong B, Bege T, Esterni B, Guiramand J, Turrini O, Moutardier V, et al. Short-Term Outcome After Laparoscopic or Open Restorative Mesorectal Excision for Rectal Cancer: A Comparative Cohort Study. *Dis Colon Rectum*. févr 2007;50(2):176-83.
 47. Salvador-Rosés H, López-Ben S, Casellas-Robert M, Planellas P, Gómez-Romeu N, Farrés R, et al. Oncological strategies for locally advanced rectal cancer with synchronous liver metastases, interval strategy versus rectum first strategy: a comparison of short-term outcomes. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 22 déc 2017 [cité 5 avr 2018]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s12094-017-1818-8>
 48. Labori KJ, Guren MG, Brudvik KW, Røsok BI, Waage A, Nesbakken A, et al. Resection of synchronous liver metastases between radiotherapy and definitive surgery for locally advanced rectal cancer: short-term surgical outcomes, overall survival and recurrence-free survival. *Colorectal Dis*. août 2017;19(8):731-8.

49. D'Hondt M, Lucidi V, Vermeiren K, Van Den Bossche B, Donckier V, Sergeant G. The interval approach: an adaptation of the liver-first approach to treat synchronous liver metastases from rectal cancer. *World J Surg Oncol* [Internet]. déc 2017 [cité 19 mai 2018];15(1). Disponible sur: <http://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-017-1123-6>
50. Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, Siriwardena AK. The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review. *JAMA Surg*. avr 2013;148(4):385-91.
51. Siriwardena AK, Chan AKC, Ignatowicz AM, Mason JM, CoSMIC study collaborators. Colorectal cancer with Synchronous liver-limited Metastases: the protocol of an Inception Cohort study (CoSMIC). *BMJ Open*. 09 2017;7(6):e015018.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, 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** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Introduction:

Au diagnostic d'un cancer du rectum, un patient sur trois a des métastases hépatiques. L'objectif thérapeutique à court terme est une exérèse complète (R0) sur tous les sites tumoraux. L'intérêt de prioriser la chirurgie des métastases (« liver first ») a récemment été soulignée, en particulier dans le cancer du rectum. Cette stratégie pourrait être optimisée par la réalisation de l'irradiation pelvienne concomitante à la prise en charge hépatique. La séquence serait ainsi concentrée dans le temps, limiterait la période sans traitement systémique et optimiserait la réponse à l'irradiation rectale. L'objectif de notre étude est d'évaluer la faisabilité et la qualité oncologique de la stratégie « liver First Optimisé » (LFO).

Malades & méthodes :

De 2008 à 2018, 24 patients ont été traités selon la stratégie LFO, 34 selon un schéma standard, priorisant la résection rectale (groupe contrôle). Les données ont été collectées de façon prospective et analysées rétrospectivement en intention de traiter. L'objectif de l'étude était d'évaluer le taux de procédure thérapeutique complète, ainsi que le taux résection R0 sur tous les sites. Une évaluation de l'adaptation de la résection rectale en fonction de la réponse thérapeutique était également effectuée.

Résultats :

Le taux de procédure oncologique complète était de 87,5% dans le groupe LFO contre 76,5% dans le groupe contrôle ($p=0,29$), le taux de résection hépatique étant supérieur dans le groupe LFO ($p=0,04$). Le taux de résection R0 était équivalent (85,7% vs 88,5%, $p=0,78$). Les complications étaient moins fréquentes après chirurgie hépatique et chirurgie rectale dans le groupe LFO (21,7% vs 46,2% $p=0,07$, 31,6% vs 44,1% $p=0,44$). Une stratégie d'épargne rectale était réalisée chez 6 patients du groupe LFO et 1 patient du groupe contrôle ($p=0,006$). La survie globale ne différait pas entre les deux groupes ($p=0,89$), y compris chez les patients ayant eu une épargne rectale ($p=0,31$). Le taux de récurrence était plus important dans le groupe contrôle (42,9% vs 80,8% $p=0,03$).

Conclusion :

Notre étude a montré que la stratégie LFO est une stratégie faisable, pertinente et sûre. Une épargne rectale, réalisable pour un quart des patients, pourrait être associée à une réduction de la morbidité thérapeutique et une amélioration de la survie.

Mots clés : Adénocarcinome rectal, métastases hépatiques synchrones, Liver First, optimisé, épargne rectale

SUMMARY

Background

One out of three patients has liver metastases when diagnose with rectal cancer. The short-term therapeutic goal is complete resection (R0) of all tumor sites. The importance of prioritizing metastasis surgery ("liver first") has recently been highlighted, particularly in rectal cancer. This strategy could be optimized by carrying out pelvic concomitant irradiation with hepatic management. The sequence would thus be concentrated in time, would limit the period without systemic treatment and would optimize the response from rectal irradiation. The objective of our study is to evaluate the feasibility and oncological quality of the "Liver First Optimized" (LFO) strategy.

Methods

From 2008 to 2018, 24 patients were treated according to LFO strategy, 34 according to a standard strategy prioritizing rectal resection (control group). We collected data prospectively and we performed an intent to treat analysis. The objective of the study was to evaluate the rate of complete therapeutic procedure, as well as the R0 resection rate of all sites. An evaluation of the adaptation of the rectal resection depending on the therapeutic response was also performed.

Result

The rate of complete oncologic procedure was 87.5% in the LFO group versus 76.5% in the control group ($p=0.29$), the liver resection rate was higher in the LFO group ($p=0.04$). The R0 resection rate was equivalent in the two groups (85.7% vs 88.5%, $p=0.78$). Complications were less frequent after liver surgery and rectal surgery in the LFO group (21.7% vs 46.2% $p=0.07$, 31.6% vs 44.1% $p=0.44$). Rectal preservation was performed in 6 patients in the LFO group and 1 patient in the control group ($p=0,006$). Overall survival was similar between the two groups ($p=0.89$), including patients with rectal savings ($p = 0.31$). Recurrences occur more frequently in the control group (42.9% vs 80.8% $p=0.03$).

Conclusion

Our study show that the LFO strategy is a feasible, relevant and safe strategy. Organ preservation which concern a quarter of patients, may be associated with a reduction of therapeutic morbidity and improved survival.

Key words: rectal adenocarcinoma, synchronous liver metastases, Liver First, optimized, rectal preservation.