

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine



Année 2003

Thèse N° 107/1

**LA CHRONOTHERAPIE EN CANCEROLOGIE
APPLICATION PARTICULIERE AUX CANCERS
COLORECTAUX METASTATIQUES
A PROPOS DE 108 CAS**

SCD UNIV.LIMOGES



THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 04 avril 2003

par

Jean-François CUEILLE

Né le 7 août 1971 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU Nicole
Monsieur le Professeur PARAF François
Monsieur le Professeur SAUTEREAU Denis
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Docteur GENET Dominique

Président
Juge
Juge
Juge
Membre invité

CHARISSOUX Jean-Louis	ORTHOPEDIE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Phillippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERONTOLOGIE CLINIQUE
DARDE Marie Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRE
DENIS Francois (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAND Marie	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE

LEGER Jean Marie	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE
	ORTHOPEDIQUE ET
	TRAUMATOLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET
	TOXICOLOGIE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET
	REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PREUX Pierre-Marie	INFORMATION MEDICALE ET
	EVALUATION
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE
	MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques	RADIOLOGIE ET IMAGERIE
	MEDICALE
SALLE Jean Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET
	READAPTATION
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHYNO-LARYNGOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET GENETIQUE
	MOLECULAIRE

TEISSIER Marie-Pierre	MEDECINE INTERNE B
	ENDOCRINOLOGIE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean Michel (C.S)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIE INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel	MEDECINE GENERALE
---------------	-------------------

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES
ADMINISTRATIFS**

ROCHE Doriane

A notre président de thèse :

Madame le Professeur Tubiana – Mathieu
Professeur des Universités de Cancérologie
Praticien Hospitalier
Chef de service

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse.

Nous vous remercions pour l'aide que vous nous avez apportée tout au long de ce travail et de notre formation.

Veillez trouver l'expression de notre respect et de notre reconnaissance.

A nos juges :

Monsieur le Professeur Paraf

Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique
Médecin des Hôpitaux

Vous avez eu la gentillesse de juger notre travail.
Veuillez trouver ici l'expression de notre respect.

Monsieur le Professeur Valeix

Professeur des Universités d'Anatomie
Chirurgien des Hôpitaux

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie de ce jury.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Sautereau

Professeur des Universités d'Hépatogastro-entérologie
Praticien Hospitalier

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger cette thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

Monsieur le Docteur Genet

Praticien Hospitalier

Vous nous avez confié ce travail et accepté avec gentillesse de le juger.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.

Je dédie cette thèse:

A Nathalie, Mathilde et Clément pour tout l'amour qu'ils m'apportent

A mes parents

A mes beaux-parents

A papi et mamie

A mes amis pour leur soutien si précieux dans les moments les plus importants de ma vie

A Catherine pour sa disponibilité, son travail inestimable et son réconfort

A Alain pour ses talents de correcteur

Aux membres de l'U.C.P.

SOMMAIRE

I INTRODUCTION	11
II LES RYTHMES EN BIOLOGIE	14
1 Les horloges biologiques	18
2 Exemples de rythmes biologiques chez l'homme	22
3 Inscription génétique du rythme biologique	26
III APPLICATION AUX CANCERS COLORECTAUX	31
1 Le cancer colorectal	33
2 Traitement actuel du cancer colorectal	62
IV ETUDE PERSONNELLE	98
1 Introduction	99
2 Méthodologie	101
3 Résultats et analyses	113
4 Discussion	124
5 Conclusion	126

V CONCLUSION	127
VI ANNEXES	130
Annexe 1 : Schéma des différentes colectomies	
Annexe 2 : Fiche de recueil de MEDLOG	
Annexe 3 : Pompe Mélodie	
VI BIBLIOGRAPHIE	140
VII TABLE DES MATIERES	152

I

INTRODUCTION

La chronobiologie étudie l'organisation dans le temps des êtres vivants. Les anciens, comme Hippocrate, avaient compris l'intérêt de l'étude des rythmes biologiques. Celui-ci est indiscutablement le père de la chronopathologie (variation cyclique de processus pathologique).

Ce n'est que dans les années 1960 que la chronobiologie a pris de l'essor. L'examen prolongé, quantifié et circonstancié de tout être vivant, depuis les unicellulaires jusqu'à l'homme, permet de constater que les innombrables manifestations mesurables d'activité ne sont jamais constantes en fonction du temps [78]. Pour un même phénomène biologique ou physiologique, des moments d'activités élevées alternent régulièrement avec des moments d'activités faibles si bien qu'il est légitime de les considérer comme des rythmes.

Les plus familiers d'entre eux sont l'alternance veille-sommeil, le caractère saisonnier de la floraison et de la fructification de nombreuses espèces végétales et de la reproduction de nombreuses espèces animales.

On définit des rythmes circadiens, dont la période est de 24 heures, et des rythmes circannuels, dont la période est d'environ 1 an.

Parallèlement, depuis les années 80, des équipes étudient la chronopharmacologie des différents cytotoxiques, dont ceux utilisés dans le traitement du cancer colique métastatique. En effet, il est très intéressant de voir que la toxicité des agents anticancéreux peut varier dans des proportions importantes, en fonction de l'horaire d'injection, par rapport au rythme de vie du patient.

L'objectif de ce travail est d'étudier les effets de la chronothérapie dans le cas du cancer colorectal.

Dans une première partie, nous allons nous attacher à montrer l'existence de rythmes biologiques cadencés par de véritables horloges biologiques puis nous prendrons quelques exemples concrets. Enfin nous verrons que, actuellement, la notion de rythme est descendue à l'échelle génétique et moléculaire.

Dans une deuxième partie, nous ferons le point sur le cancer colorectal (épidémiologie, dépistage, anatomopathologie, bilan d'extension local et à distance) et sur son traitement. Celui-ci est actuellement chirurgical, même si la chimiothérapie est un complément indispensable pour les formes avancées. Pour les formes métastatiques, on propose de la chimiothérapie palliative chronomodulée qui tient compte des connaissances de pharmacobiologie ; celle-ci devrait permettre d'augmenter les doses de cytostatiques tout en limitant les effets secondaires.

Enfin, dans la dernière partie de ce travail, nous effectuerons une étude rétrospective concernant 108 malades atteints d'un cancer colorectal métastatique. Grâce à l'utilisation du logiciel MEDLOG 2000, nous allons comparer, chez ces 108 malades, deux traitements : pour les uns une chimiothérapie standard (système "flat") et pour les autres une chimiothérapie chronomodulée.

II

LES RYTHMES EN BIOLOGIE

— L'importance de la périodicité n'a pas échappé aux Anciens.

Pour les biologistes, mais aussi pour les cultures occidentales et orientales, les représentations du temps diffèrent. Pour les premiers, le temps est un processus linéaire, continu, qui peut être symbolisé par l'écoulement d'un sablier ; pour les seconds, le temps est un processus cyclique, non linéaire, qui peut être symbolisé par une oscillation pendulaire ou mieux un mouvement hélicoïdal.

Il en résulte que l'existence de rythmes biologiques a été admise, sans démonstration expérimentale, par la médecine traditionnelle chinoise ou indienne, alors qu'en Europe ce n'est qu'au XVIII^e siècle que des phénomènes biopériodiques sont décrits. Ces descriptions impliquent l'observation et la mise en œuvre d'instruments de mesures fiables : balance avec Lavoisier en 1790 (rythme du poids corporel), thermomètre avec C. Martin en 1773 et J. Davy en 1845 (rythme de la température corporelle) et bien entendu, horloges précises, sans dérive, transportables avec C. Huygens (1675) et J. Harisson (1736). Rappelons que c'est la maîtrise de la mesure du temps qui a permis à l'homme la conquête de tout l'espace terrestre et marin.

Plusieurs espèces d'oiseaux migrateurs utilisent leurs horloges biologiques pour faire le point par rapport au soleil ou à d'autres étoiles, tout comme l'ont fait les navigateurs avant l'ère des satellites et des télécommunications.

En 1758, H. L. Duhamel du Monceau [78] décrit la persistance des rythmes journaliers d'un végétal séjournant dans l'obscurité ; il précise que le phénomène est indépendant de la température de la pièce. En 1832, A. P. de Candolle obtient des résultats similaires pour les mouvements foliaires de la sensitive ; il montre, en outre, que le mouvement persiste dans un environnement constant mais avec une période qui diffère des 24 heures. Il réalise ainsi la première expérience en libre cours.

En 1935, l'origine génétique des rythmes biologiques fut suggérée par des expériences d'hybridation réalisées par E. Bünning chez les mutants de *Phasoleus*

multiflorus. L'identification de gènes contrôlant la période du rythme circadien d'un champignon *Neurospora crassa* (J. F. Feldman) et d'un insecte, la drosophile (R. J. Konopka, T. A. Bargiello, P. Reddy) date des années 80.

Si l'hypothèse d'horloges biologiques est relativement ancienne (en 1814, J. J. Virey fait référence à « une sorte d'horloge vivante »), c'est encore à Bünning que l'on doit, en 1953, des expériences décisives dans ce domaine. Les végétaux se servent de leurs horloges biologiques pour « mesurer » la durée respective des jours et des nuits et leurs variations saisonnières et répondent opportunément par une floraison.

En 1972, F. K. Stephan et R. Y. Moore apportent les premiers résultats permettant de penser que les noyaux suprachiasmatiques fonctionnent comme une des horloges biologiques des mammifères [69,94].

En 1953, F. Halberg et J. Aschoff montrent que les variations périodiques de certains facteurs de l'environnement permettent, d'une part, de calibrer la période des rythmes biologiques (lui donner une valeur de 24 heures par exemple) et, d'autre part, de remettre à l'heure les horloges biologiques. Ces facteurs sont nommés synchroniseurs.

L'hypothèse selon laquelle les effets des médicaments varient en fonction des heures de leur administration fut formulée par J. J. Virey en 1814. Elle fut reprise par les pionniers qu'ont été A. Jöres (1935), W. Menzel (1944), K. Möllerstorm (1938), (ils furent aussi les fondateurs de l'International Society Chronobiology). Mais, ce sont les travaux de F. Halberg et de A. Reinberg dans les années 60, qui ont permis de fonder la chronopharmacologie et tous les concepts qui s'y rattachent. Il convient aussi de citer ici les noms de M. Smolensky, de G. Hildebrandt, de J. Rutenfranz, de T. Hellbrügge, de Y. Touitou et de E. Haus qui sont les créateurs ou les initiateurs de voies nouvelles en chronobiologie concernant respectivement l'épidémiologie, l'hygiène, le travail posté, la pédiatrie, la biologie clinique.

Dans une première section, nous allons nous intéresser aux horloges biologiques pour ensuite étudier des exemples de rythmes biologiques chez l'homme. Enfin, nous présenterons l'inscription du rythme biologique.

1 Les horloges biologiques

Evoqués par J. J. Virey (1814), rendues vraisemblables par les expériences de M. S. Johnson (1939) et de E. Bünning (1953), un certain nombre d'horloges biologiques sont aujourd'hui identifiées et reconnues, en particulier les noyaux suprachiasmatiques (NSC), dont la fonction de garde-temps pour plusieurs rythmes circadiens de rongeurs fut mise en évidence par F. K. Stephan et par R. Y. Moore en 1972, puis, ultérieurement, pour d'autres mammifères et certains oiseaux.

1.1 Présentation

Comme tout bon garde-temps une horloge biologique doit pouvoir :

- osciller suivant une périodicité d'environ 24 heures sans recevoir d'information temporelle ou de signal ;
- conserver cette périodicité de façon stable (entre autre être indépendante de la température ambiante) ;
- pouvoir être remise à l'heure et ajustée (manipulation de la période et de la phase).

Il va de soi qu'une horloge biologique, comme tout garde-temps, a besoin d'une quantité d'énergie pour pouvoir fonctionner.

Bien que critiquable, l'expression d'horloge biologique a l'avantage d'être facilement comprise puisqu'elle fait clairement allusion à un garde-temps, ce qui n'est pas le cas des synonymes que sont oscillateurs et pacemakers.

On définit trois grands types de rythmes en fonction de leur période :

- rythme ultradien, dont la période est inférieure à 20 heures,
- rythme circadien, dont la période est environ de 24 heures,
- rythme infradien, dont la période est supérieure à 28 heures.

Il est à noter qu'une des propriétés des rythmes circadiens est précisément l'indépendance de leur période vis-à-vis de la température ambiante (du moins, dans certaines limites), ce qui n'est pas le cas des rythmes ultradiens.

1.2 Les noyaux suprachiasmatiques (NSC)

Les deux ensembles symétriques de neurones qui constituent le NSC sont localisés à la base du troisième ventricule, juste au-dessus du chiasma optique. La géométrie de ces noyaux diffère beaucoup d'une espèce à l'autre. Cette formation est très petite, de l'ordre de 0,2 mm³, chez le rat, ne comportant que 104 neurones, de taille extrêmement réduite avec des axones courts et non myélinisés.

Trois ordres d'arguments expérimentaux permettent de dire que le NSC est une horloge biologique :

- le NSC fonctionne comme un oscillateur circadien endogène ;
- le NSC impose sa rythmicité à d'autres fonctions biologiques ou physiologiques ;
- le NSC répond aux signaux des synchroniseurs.

La destruction bilatérale totale et spécifique du NSC entraîne, pour plusieurs espèces animales, la disparition des rythmes circadiens d'un certain nombre de variables. La destruction partielle unilatérale n'a pas cet effet. Chez le rat, par exemple, la destruction ou l'inactivation du NSC est suivie par la disparition totale ou l'effacement des rythmes circadiens suivants : activité locomotrice, prise alimentaire, température centrale et des sécrétions de mélatonine, de prolactine et d'ACTH.

Suivant A. Wirtz-Justice, la destruction du NSC est suivie de la disparition des rythmes circadiens des récepteurs cérébraux à l'acétylcholine, aux catécholamines et aux morphiniques. Cependant, le rythme circadien de la sécrétion de corticostérone persiste chez le rat en l'absence de NSC.

Il existe, cependant, de grandes différences d'une espèce à l'autre quant à la nature et aux nombres de rythmes circadiens qui sont atténués ou abolis par la destruction des NSC.

Il est théoriquement possible à une maître-horloge (master-clock) de contrôler tous les oscillateurs circadiens. Toutefois, les faits expérimentaux donnent à penser que, sans minimiser son importance, le NSC est une des horloges centrales, mais ni la seule ni même la principale dans tous les cas. Même chez le rat, la destruction du NSC n'entraîne pas la disparition de tous les rythmes circadiens ; celui du glycogène hépatique persiste de même que celui de la sécrétion cortico-surrénalienne de corticostérone, même si l'ACTH a perdu, dans ces conditions, de sa rythmicité.

1.3 Application à l'homme

Anatomiquement, l'homme est doté d'un NSC comme les autres mammifères et d'une pinéale sécrétant de la mélatonine pendant la nuit.

Les expériences de J. Aschoff, de R. Wever et de E. Weitzman ont montré que le sujet en isolement temporel maintient une rythmicité circadienne en libre cours avec une période $\mathcal{S} = 25$ heures, pendant une quinzaine de jours, après laquelle le rythme circadien de la température corporelle ($\mathcal{S} = 25$ heures) se désynchronise de celui du rythme veille-sommeil ($\mathcal{S} = 35$ heures par exemple). Il s'agit d'une désynchronisation interne avec une période stable des rythmes considérés dont la valeur diffère d'une variable à l'autre et aussi de 24 heures. Cette situation de désynchronisation interne ne doit pas être confondue avec les phénomènes transitoires résultant d'une manipulation abrupte des synchroniseurs (vol Paris New-York, par exemple).

Tout se passe comme si le rythme veille-sommeil et le rythme thermique dépendaient de deux oscillateurs différents. Ainsi, la vitesse de désynchronisation ou de resynchronisation (et donc la durée des phénomènes transitoires) est plus courte pour le rythme veille-sommeil que pour le thermique (elle-même, plus courte que celle du rythme de l'activité cortico-surrénalienne). Cependant, ces oscillateurs sont couplés. Ainsi, en libre cours, l'homme adulte sain s'endort plus facilement lorsque

sa température corporelle décroît que lorsqu'elle croît ; il s'éveille plus facilement lorsque sa température croît que lorsqu'elle décroît.

A. Reinberg and al [79] ont montré que certains travailleurs postés désynchronisaient les rythmes circadiens de la force musculaire des mains droite et gauche entre elles par rapport aux autres rythmes circadiens, température, veille-sommeil, etc. Rappelons que la mesure de la force musculaire est un acte conscient.

Plusieurs conclusions importantes peuvent être tirées de cette série de faits concernant les horloges biologiques de notre espèce :

- nous posséderions plusieurs oscillateurs circadiens,
- ils ne seraient pas seulement situés dans le cerveau archaïque, où se trouve la pinéale, les NSC, mais pourraient être présents dans le néocortex,
- ils pourraient différer d'un hémisphère cérébral à l'autre.

Enfin, d'un point de vue fondamental, ces recherches ont conduit I. Ashkenazi, A. Reinberg and al. à proposer un modèle du contrôle génétique de la période des rythmes circadiens de l'homme.

Plusieurs gènes (et non un seul) contrôleraient la période circadienne d'une variable ou d'un groupe de variable. Dans des conditions habituelles de synchronisation, seule la période avec $\mathcal{S} = 24$ heures s'exprimerait, les autres étant réprimées. La levée de cette répression (effet du travail posté, prise d'un médicament ou même d'un placebo par exemple) aboutirait à laisser s'exprimer un ou plusieurs gènes avec $\mathcal{S} < 24$ heures ou $\mathcal{S} > 24$ heures, pour une même variable. Ainsi pourraient s'expliquer les différences interindividuelles de désynchronisation interne observées dans certaines circonstances, le travail posté entre autre.

La définition actuelle du " clock gene " est un gène avec un niveau d'expression qui varie cycliquement et qui, par conséquent, pourrait être impliqué dans la création d'un rythme biologique [25].

2 Exemples de rythmes biologiques chez l'homme

De nombreux exemples de rythmes biologiques existent chez l'homme dont le rythme du cortisol, le rythme circadien du nombre de lymphocytes et la variation du calibre des bronches.

2.1 Rythme du cortisol

La sécrétion de cortisol est sous la dépendance de l'ACTH antéhypophysaire. Elle présente un rythme nyctéméral, parallèle au cycle sécrétoire de l'ACTH, avec des valeurs plasmatiques maximales le matin.

Dans le sang, le cortisol est en grande partie lié aux protéines, mais seule la fraction non liée est physiologiquement active. Ces deux formes sont en équilibre. Le taux sanguin du cortisol peut s'élever dans certaines circonstances (stress, grossesse). Le cortisol est métabolisé dans le foie puis excrété dans l'urine. Dans l'organisme, il donne naissance à de petites quantités de cortisone, son dérivé cétonique. Le cortisol est indispensable à la vie. Il contrôle surtout les métabolismes glucidique et protidique. Il catabolise les protéines, entraînant la libération dans la circulation sanguine d'acides aminés. Il élève la glycémie en favorisant la néoglucogénèse hépatique et en inhibant la pénétration et/ou l'utilisation périphérique du glucose.

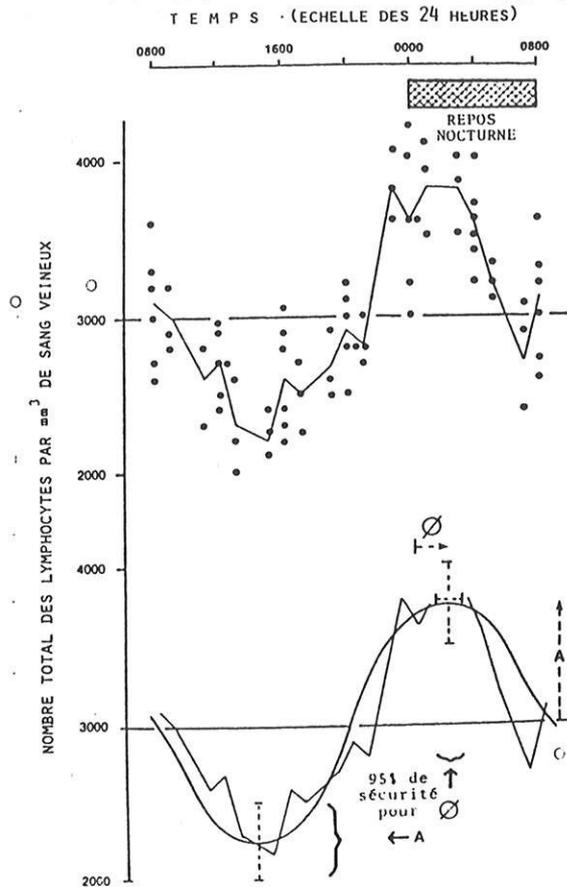
Le cortisol agit aussi sur le métabolisme des lipides. Il provoque une redistribution centripète de la masse graisseuse par stimulation de la lipolyse dans les membres et de la lipogénèse dans un type particulier de tissus adipeux, le tissu adipeux brun. Son action anti-inflammatoire et immunosuppressive est à la base de son emploi thérapeutique.

2.2 Rythme circadien du nombre de lymphocytes

Ceci est une expérience très simple et facile à réaliser. En effet, il a été compté toutes les 60 ou 120 minutes, pendant 24 heures, le nombre de lymphocytes chez des

hommes, jeunes adultes sains, synchronisés par un repos nocturne de minuit à 8 heures et une activité diurne.

Courbe du nombre de lymphocyte sur 24 heures par mm³ de sang



L'amplitude A correspond à la moitié de la variabilité totale pour la période considérée. Ici, $A = 750 / \text{mm}^3$ (± 250 pour une sécurité de 95%). L'acrophase \emptyset , en prenant pour référence de phase minuit, est à 2 heures (± 50 mn pour une sécurité de 95%). La médiane est de $3\ 000 / \text{mm}^3$. Cela signifie que le nombre de lymphocytes dans le sang peut physiologiquement tomber à $2\ 000 / \text{mm}^3$ vers 14 heures et remonter à $4\ 000$ vers 2 heures.

La connaissance de ce rythme circadien semble importante, notamment pour les malades en cours de traitement par chimiothérapie et plus particulièrement pendant l'intercure.

2.3 Exemple de la variation du calibre des bronches chez l'asthmatique

Certaines manifestations pathologiques rythmiques ont fait l'objet d'une approche chronobiologique à la recherche d'une interprétation des processus physiopathologiques impliqués. C'est en particulier le cas de la maladie asthmatique. On sait, au moins depuis les travaux de Trousseau effectués au 19^{ème} siècle, que la crise d'asthme est essentiellement nocturne. A. Reinberg and al. [78] ont réalisé plusieurs recherches épidémiologiques chez les malades souffrant d'asthme allergique. L'attaque de la crise se traduit par une dyspnée, qui peut être très intense. Chez ces personnes qui s'activaient le jour et se reposaient la nuit, la dyspnée atteignait son paroxysme ou apparaissait entre 21 heures et 5 heures du matin.

La dyspnée est, en particulier, la traduction clinique de la réduction anormale du calibre des bronches. Il est possible de mesurer ce dernier par différents moyens, entre autres par un spiromètre de pointe, appareil de volume réduit et d'emploi facile, qui peut être donc confié au malade pour lui permettre de faire 5 à 8 mesures à heures fixes, au cours des 24 heures, pendant une ou plusieurs semaines.

Il apparaît que le diamètre des bronches varie chez l'asthmatique, aussi bien que chez le sujet normal, suivant un rythme circadien ; ce diamètre passe par un minimum qui se situe environ entre 21 heures et 5 heures. La variation circadienne du diamètre des bronches et son minimum nocturne pourraient être un des facteurs qui favorise l'apparition d'une crise d'asthme à ce moment de la nuit. Toutefois, cette réduction nocturne du calibre bronchique est beaucoup plus accentuée chez l'asthmatique que chez le sujet sain, d'où l'apparition d'une dyspnée pour le premier et non pour le second.

Un tel phénomène pathologique ne peut s'interpréter qu'en prenant en compte la structure temporelle de l'organisme, c'est-à-dire tout un ensemble de rythmes circadiens le composant. En effet, il est impossible de comprendre la survenue nocturne de la crise d'asthme en ne considérant qu'un facteur.

Parmi les rythmes circadiens dont l'intervention est certaine, citons ceux :

- de l'adrénaline et de la noradrénaline (bronchodilatateur, creux nocturne),
- du cortisol (anti-inflammatoire, creux nocturne),
- du tonus vagal (bronchoconstricteur, pic nocturne),
- de la susceptibilité bronchique à l'acétylcholine et à l'histamine (bronchoconstricteur, pics nocturnes),
- de la susceptibilité cutanée et bronchique aux allergènes (bronchoconstricteur, pics nocturnes).

On peut alors résumer le processus physiopathologique de la crise nocturne de l'asthme de la manière suivante : chez le sujet (sain ou allergique) qui s'active le jour et se repose la nuit, un certain nombre de rythmes circadiens composants font que physiologiquement le calibre bronchique a un minimum nocturne. Chez l'asthmatique, spécifiquement sensibilisé à certaines substances, la susceptibilité bronchique a également un maximum nocturne. Cette variation biopériodique de la réaction pathologique surajoute ses effets à la variation biopériodique physiologique.

Cette représentation schématique des faits est bien entendue incomplète, en ce sens que d'autres rythmes circadiens composants doivent certainement intervenir en plus de ceux cités ci-dessus. Mais il faut souligner que l'ensemble des résultats expérimentaux, obtenus par cette approche multifactorielle, forme un tout cohérent qui rend compte à la fois de la biopériodicité intrinsèque de l'organisme et de la réaction du patient souffrant d'asthme et des différents facteurs de l'environnement.

3 Inscription génétique du rythme biologique

Les travaux les plus récents semblent montrer qu'il existe une véritable inscription génétique des rythmes biologiques. Ces travaux vont même jusqu'à proposer des modèles mathématiques avec une valeur prédictive.

3.1 Modélisation des rythmes circadiens de la protéine FRQ chez Neurospora

3.1.1 Généralités

La grande majorité des organismes vivants est soumise au cycle jour-nuit imposé par la rotation terrestre. Pour s'adapter à cet environnement cyclique, ils ont développé des mécanismes qui assurent leur synchronisation avec l'environnement en adoptant un comportement rythmique.

Comme nous l'avons vu précédemment, ces rythmes circadiens sont remarquables par plusieurs de leurs propriétés. Ils sont endogènes, générés au sein même des cellules par des mécanismes de régulations génétiques et par conséquent se perpétuent même dans un environnement constant, à une période proche mais pas forcément égale à 24 heures (d'où le nom circadien).

Ces dernières années, grâce au progrès considérable de la génétique, plusieurs gènes impliqués dans l'horloge circadienne (" clock gene ") chez divers organismes modèles ont été caractérisés. Les premiers gènes de l'horloge ont été détectés chez la mouche *Drosophile* et le champignon *Neurospora*. Leur étude a permis de mettre en évidence les régulations qui confèrent à ces gènes une expression circadienne.

Par la suite, de nombreux gènes de l'horloge ont été trouvés chez les cyanobactéries, les plantes et les mammifères, y compris l'homme [36]. Les nombreuses études expérimentales actuellement en cours s'attachent à mieux cerner les mécanismes de régulation de ces horloges biologiques.

3.1.2 Principe du rythme circadien de la protéine FRQ

Au cœur de l'horloge circadienne de *Neurospora* se trouve la protéine FRQ, codée par le gène *frq*. Tant le niveau de l'ARNm *frq* que celui de la protéine FRQ oscillent avec une période circadienne, \mathcal{P} , d'environ 21,5 heures en condition d'obscurité constante [30, 32].

Ces oscillations autonomes sont assurées par une régulation négative exercée par la protéine FRQ sur l'expression de son propre gène *frq* [2].

Le modèle minimal ne comprend donc que trois variables : l'ARNm *frq*, la protéine FRQ cytoplasmique et la protéine FRQ nucléaire et ne tient compte que d'une seule boucle de rétroaction : l'inhibition de la transcription de *frq* par la protéine FRQ nucléaire. Il est décrit par trois équations cinétiques couplées, analysées par simulations numériques.

3.1.3 Résultats

Tout d'abord, D. Gonze montre [36] que ce modèle décrit précédemment était capable de générer des oscillations entretenues, endogènes, de période égale à environ 21,5 heures, comme observé expérimentalement.

Ensuite, D. Gonze étudie l'effet de la lumière. Chez *Neurospora*, il est montré que la lumière a pour effet d'induire la transcription de gène *frq*. Il étudie l'effet de la lumière en modulant le paramètre qui caractérise la vitesse de transcription du gène *frq*. Il montre une grande stabilité du rythme biologique de *Neurospora*, que même un forçage périodique ne vient pas perturber. Il propose ensuite un modèle mathématique de ces rythmes, ce qui a pour intérêt une valeur prédictive.

L'approche théorique est complémentaire de l'expérience et peut apporter de nouveaux points de vue sur la manière d'interpréter les observations expérimentales. Le modèle moléculaire pour l'horloge circadienne de *Neurospora* a permis d'explorer une série de propriétés des rythmes circadiens en termes d'oscillation, de discuter les conséquences dynamiques des mécanismes de régulation et de prédire le comportement du système dans des conditions encore inexplorées expérimentalement.

3.2 Gène suppresseur de tumeur chez la souris

A ce jour, huit gènes de l'horloge circadienne centrale ont été identifiés (CK1 epsilon ; Cry 1 et Cry 2 ; Per 1, Per 2, Per 3 ; Clock ; Bmal 1). Des boucles interactives des feed-back positifs et négatifs de ces gènes composent le mécanisme moléculaire de cette horloge centrale.

L'horloge centrale contrôle des événements en aval en régulant, avec une spécificité tissulaire, l'expression de gènes contrôlés par l'horloge (en anglais CCG pour clock-controlled Genes) qui agissent dans diverses voies biologiques.

Plusieurs observations *in vivo* suggèrent que l'horloge centrale pourrait jouer aussi un rôle dans le contrôle de la croissance cellulaire. En effet, la prolifération cellulaire et l'apoptose dans les tissus à régénération rapide sont synchronisées sur un mode circadien. La prolifération des cellules tumorales suit un mode circadien autonome qui n'est pas en phase avec les cellules normales. Enfin, les cycles circadiens irréguliers augmentent l'oncogenèse mammaire.

Cheng Chi Lee and al [53] ont étudié la souris porteuse d'une mutation homozygote du gène *period 2* (ou Per 2). Ces souris mutantes ont une fonction déficiente de l'horloge centrale et fournissent un modèle idéal pour tester le rôle des gènes circadiens dans la croissance cellulaire et la réponse aux dégâts d'ADN *in vivo*. Cette équipe a constaté que ces souris privées du gène PER 2 sont beaucoup plus sujettes aux cancers que les souris normales.

De plus, lorsque ces souris mutantes sont soumises à une seule irradiation gamma de tout le corps, elles développent des tumeurs et ont une apoptose réduite dans les thymocytes, alors que les souris normales, soumises au même traitement, se portent bien.

Ainsi, les souris privées du gène PER 2 ont une sensibilité accrue aux rayonnements gamma. Au niveau moléculaire, Cheng Chi Lee and al ont constaté que, tandis que l'expression des gènes circadiens centraux est accrue par le rayonnement

gamma chez les souris sauvages normales, elle ne l'est pas chez les souris mutantes PER 2. L'expression temporelle des gènes, qui interviennent dans la régulation du cycle cellulaire et la suppression tumorale (comme les gènes Cyclin D1, Cyclin A, Mdm-2 et Gadd 45 alpha), est dérégulée chez les souris mutantes PER 2.

Cette équipe montre, en outre, que la transmission du proto-oncogène c-myc, qui joue un rôle clé dans la prolifération cellulaire et l'apoptose, est directement contrôlée par des gènes de l'horloge circadienne de la transcription du gène c-myc et dérégulée chez les souris mutantes PER 2. La dérégulation de c-myc a été liée à divers cancers, ainsi que la croissance hyperplasique des tissus.

Donc, le régulateur circadien PER 2 peut être considéré comme un gène tumeur-suppresseur. Les autres régulateurs circadiens pourraient jouer aussi un rôle similaire dans la suppression tumorale, puisque les gènes circadiens centraux ont une régulation coordonnée *in vivo*. Il reste à savoir s'il en est de même chez l'homme. Le gène PER 2 est présent chez l'homme et ses mutations causent un syndrome familial de phase avancée du sommeil.

Ainsi, un gène de contrôle du comportement circadien joue aussi un rôle important pour prévenir le cancer. Mais, ce travail montre aussi que l'horloge circadienne contrôle de nombreux régulateurs clés qui sont importants pour la prolifération et la mort cellulaire. Cela suggère un lien important entre l'horloge circadienne et le mécanisme de division et du turn over cellulaire. En outre, Cheg Chi Lee and al ont montré que les gènes qui contrôlent l'horloge circadienne ne sont pas seulement importants pour le contrôle rythmique (tel que le cycle veille-sommeil et le cycle de division cellulaire), mais sont aussi cruciaux pour la réponse aux dégâts imprévus faits à l'intégrité du génome, comme les radiations gamma.

Pour conclure ce chapitre, on peut dire que l'existence de rythmes en biologie n'est plus à démontrer. L'avenir réside sans doute dans la découverte et la compréhension des rythmes à l'échelle génétique et moléculaire. C'est par cette

compréhension que passe l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancers colorectaux. Mais la chronobiologie, la chronopharmacologie et la chronothérapie sont des voies d'avenir importantes.

III

**APPLICATION AUX CANCERS
COLORECTAUX**

Le cancer colorectal reste dans notre pays un problème majeur de santé publique. C'est le cancer le plus fréquent en France ou il représente près de 15% de l'ensemble des cancers et sa fréquence pourrait continuer d'augmenter. Le cancer colique représente à lui seul 2/3 des cas.

La première partie de ce chapitre sera une présentation du cancer colorectal et la seconde exposera les différentes modalités du traitement du cancer colorectal.

1 Le cancer colorectal

Cette présentation a pour but de faire le point sur les connaissances actuelles en matière de cancers colorectaux : épidémiologie, dépistage, anatomopathologie, bilan préthérapeutique et place des marqueurs tumoraux.

1.1 Epidémiologie

Les cliniciens et les chercheurs portent, depuis une vingtaine d'années, un intérêt particulier au cancer du côlon. Ceci est lié au fait qu'il s'agit d'un cancer fréquent dont le pronostic reste sombre. Dans ce contexte, les données d'épidémiologie sont d'une grande importance. Elles apportent des renseignements sur la fréquence en France du cancer du côlon et sur l'évolution de cette fréquence avec le temps. Elles permettent également de connaître sa distribution géographique et de comparer son incidence à celle observée dans d'autres régions du monde. Les études épidémiologiques permettent d'identifier les groupes à risque élevé et les sujets à risque, et de connaître les lésions prédisposantes. Ces données sont indispensables pour concevoir et analyser les enquêtes à visées étiologiques ou pour envisager une politique de prévention ou de dépistage.

1.1.1 Epidémiologie nationale et internationale

En France, le cancer colorectal se situe parmi les plus fréquents avec le cancer du sein, du poumon et de la prostate. Les données des registres de cancers ont permis d'estimer à 33 000 le nombre de nouveaux cas de cancers colorectaux, ce qui correspond à 15% de l'incidence de tous les cancers [6].

Les taux d'incidence standardisés les plus élevés sont rapportés en Alsace avec un taux de 24,5 pour 100 000. L'incidence dans les autres départements couverts par un registre (Calvados, Côte-d'Or, Doubs, Hérault, Isère, Haute-Vienne,

Saône et Loire, Somme et Tarn) est voisine [6]. Dans le tableau suivant, nous allons résumer les différentes incidences standardisées sur la population mondiale.

	HOMME	FEMME
BAS-RHIN	30,2	18,8
HAUT-RHIN	28,4	18,4
CALVADOS	20,0	14,4
DOUBS	19,5	13,7
HERAULT	20,0	13,4
ISERE	22,3	15,5
HAUTE-VIENNE	21,6	14,0
SAONE ET LOIRE	23,3	16,0
SOMME	20,2	12,3
TARN	18,5	13,3

INCIDENCE STANDARDISEE SUR LA POPULATION MONDIALE
SUR LA MOYENNE DE 5 ANS (1988-1992) (/100 000)

Les données des registres de cancers ont également servi à évaluer l'incidence du cancer colorectal dans les régions sans registre. Les taux d'incidence standardisés dépassent de 10% la moyenne nationale dans les deux sexes en Alsace, en Lorraine et dans le Nord, chez l'homme en Bretagne et la femme en Haute-Normandie. Il est de 10% inférieur à la moyenne nationale en Provence-Alpes-Côte d'Azur, Midi-Pyrénées et Franche-Comté dans les deux sexes, et en Languedoc-Roussillon chez l'homme.

Les données dont nous disposons permettent également d'apprécier l'évolution de ce cancer au cours du temps. L'incidence du cancer colorectal a augmenté dans les pays à incidence élevée jusqu'en 1980, puis s'est stabilisée. L'incidence diminue même aux Etats-Unis depuis 1985 [10]. Elle augmente fortement en Asie, en Chine et surtout au Japon. Dans ce pays, le cancer colorectal est devenu aussi fréquent qu'en Europe de l'Ouest ou en Amérique du Nord, régions classiquement à risque élevé.

L'analyse de données plus fragmentaires permet d'estimer l'évolution de l'incidence sur les différents segments du cadre colique. En Côte-d'Or, au cours des vingt dernières années, l'incidence du cancer du rectum a diminué puis s'est stabilisée. La tendance est inverse pour le cancer du côlon gauche, alors que celle des cancers du côlon droit a augmenté régulièrement au cours du temps. Il est possible d'estimer le risque d'être atteint d'un cancer colorectal entre 30 et 74 ans en fonction de la cohorte de naissance. Le risque est passé chez l'homme de 4,3% (cohorte née entre 1897 et 1905) à 5,1% (cohorte née entre 1937 et 1945) [6].

		76-80	81-85	86-90	91-95
HOMME	CÔLON	16,6	19,5	24,4	20,5
	CÔLON DROIT	5,8	6,8	8,4	8,9
	CÔLON GAUCHE	10,8	12,6	15,9	11,4
FEMME	CÔLON	12,3	14,4	15	13,4
	CÔLON DROIT	5,4	5,6	6,6	6,6
	CÔLON GAUCHE	6,8	8,8	8,4	6,7

EVOLUTION DE L'INCIDENCE STANDARDISEE SUR LA
POPULATION MONDIALE DU CANCER DU COLON ET DE SES
SOUS LOCALISATIONS PAR SEXE ET PAR PERIODE

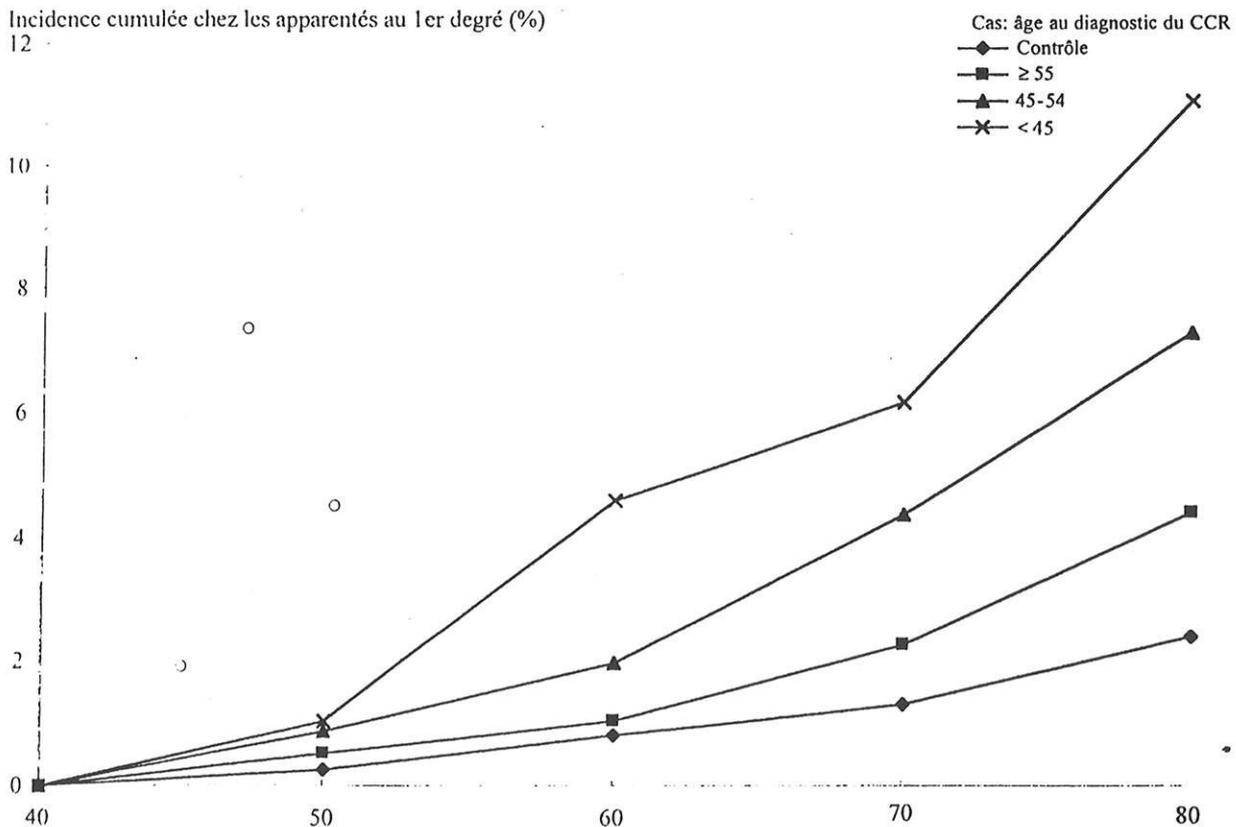
Le cancer colorectal est caractérisé par une légère prédominance masculine avec un sex ratio voisin de 1,5. Seulement 6% des cas sont diagnostiqués avant 50 ans en France. A partir de cet âge, l'incidence augmente rapidement. L'incidence est identique dans les deux sexes jusqu'à 65 ans, puis le cancer devient plus fréquent chez les hommes. Les sujets des deux sexes de plus de 50 ans constituent la population à risque moyen.

Parmi les sujets à risque élevé, le groupe le plus important numériquement est représenté par les apparentés au premier degré de sujets atteints d'un cancer colorectal. Un tel antécédent est retrouvé chez 15 à 20% des sujets atteints d'un

cancer de l'intestin. Le risque d'être atteint d'un cancer colorectal entre 30 et 74 ans est de 3,5% dans la population générale, de 6% lorsqu'il y a un apparenté atteint et de 10% lorsque l'apparenté avait moins de 45 ans au moment du diagnostic ou lorsqu'il y avait deux apparentés atteints.

Les groupes à risque très élevé (polypose, HNPPCC) représentent au maximum 3% des sujets porteurs d'un cancer colorectal et les autres groupes à risque élevé (antécédent personnel d'adénome ou de cancers, maladie inflammatoire de l'intestin) ne sont retrouvés que dans 2% des cas. Des données convergentes suggèrent que les apparentés au premier degré de sujets atteints de gros adénomes (>1 cm) sont également à risque élevé [98].

Risque cumulatif de cancer colorectal chez les apparentés au premier degré en fonction de l'âge au moment du diagnostic



Au total, il apparaît que l'incidence des cancers colorectaux a évolué au cours des 20 dernières années. Ces caractéristiques en France sont maintenant bien connues et les groupes à risque sont mieux définis.

1.1.2 Epidémiologie régionale

1.1.2.1 Les cancers coliques en Limousin

Pour l'année 1998, il y a eu 301 nouveaux cas dont le sex ratio est de 1,4 c'est-à-dire légèrement inférieur à la moyenne nationale.

En revanche, le taux brut est de 42,4 pour 100 000 habitants, ce qui est supérieur au taux national et plus du double du taux mondial [77].

De nos trois départements, c'est la Corrèze qui est la plus touchée, même si l'écart des trois taux bruts n'est pas significatif. La part des cancers du côlon dans la totalité des cancers en Limousin est de 8,9%.

Du point de vue de l'anatomopathologie, l'immense majorité est représentée par les adénocarcinomes :

MORPHOLOGIE	EFFECTIF	%
Adénocarcinome SAI	198	65,8
Adénocarcinome liberkühnien	89	29,6
Adécarcinome colloïde	10	3,3
Carcinome SAI	3	1
Carcinoïde malin	1	0,3
S/s total adenocarcinome	297	98,7
S/s total autre	4	1,3
TOTAL	301	100

REPARTITION DES PRINCIPAUX TYPES HISTOPATHOLOGIQUES

1.1.2.2 Les cancers du rectum

Le cancer du rectum est deux fois moins fréquent dans notre région que le cancer du côlon. Pour l'année 1998, il y a eu 154 nouveaux cas dont le sex ratio est de 1,5, c'est-à-dire exactement comparable à la moyenne nationale. Il est à noter que sous l'appellation cancer du rectum il a été regroupé : les cancers recto-sigmoïdiens, les cancers rectaux et ceux du canal anal et de l'anus [77].

De nos trois départements, c'est la Creuse qui est la plus touchée. Il est remarquable que, contrairement au cancer du côlon où les taux bruts étaient quasiment comparables d'un département à l'autre, pour les cancers du rectum il existe une très forte disparité. En effet, la Corrèze présente un taux brut de 12 pour 100 000, ce qui est à peine la moitié des taux bruts retrouvés en Creuse et en Haute-Vienne. La part des cancers du rectum dans la totalité des cancers en Limousin est de 4,5%.

Du point de vue de l'anatomopathologie, l'immense majorité est représentée, comme pour les cancers coliques, par des adénocarcinomes.

MORPHOLOGIE	EFFECTIF	%
Adénocarcinome SAI	75	48,7
Adénocarcinome liberkühnien	65	42,2
Adénocarcinome mucipare	5	3,2
Carcinome épidermoïde SAI	3	1,9
Adénocarcinome colloïde	2	1,3
Autre morphologie	4	2,6
TOTAL	154	100

REPARTITION DES PRINCIPAUX TYPES

HISTOPATHOLOGIQUES

1.2 Dépistage des cancers colorectaux

Ces cancers sont souvent découverts à un stade avancé, lorsque existent des symptômes ; leur traitement ne donne alors que des résultats médiocres. Les cancers moins évolués peuvent être curables et sont souvent précédés par une lésion précancéreuse : le polype adénomateux ou la tumeur villose. Cependant, ces lésions précoces sont le plus souvent asymptomatiques et rarement diagnostiquées. L'intérêt de leur dépistage ne peut être affirmé que si leur traitement permet de diminuer la mortalité des cancers colorectaux.

Ceci est quasiment acquis dans les groupes à risque, mais n'est toujours pas prouvé dans la population générale de plus de 45 ans.

1.2.1 Dépistage de masse (population de plus de 45 ans) : recherche de sang occulte dans les selles

Le dépistage doit être facile à réaliser, inoffensif, acceptable, peu coûteux et sensible. Le test le plus pratiqué est l'Hemoccult®. Du sang dans les selles est détecté lorsque, après adjonction d'une solution alcoolique d'eau oxygénée sur des selles fraîchement émises déposées sur du papier imprégné de GAUIAC, une coloration bleue apparaît. Ce n'est que lorsque ce test est positif qu'un examen endoscopique à visée diagnostique et parfois thérapeutique sera effectué.

2 à 6% de la population générale auront un Hemoccult® positif ; la coloscopie effectuée alors retrouvera une tumeur bénigne ou maligne dans 40 à 50% des cas. L'Hemoccult® permet ainsi de dépister 50 à 65% des adénomes de plus de 2 centimètres de diamètre et des cancers asymptomatiques, 20 à 35% des adénomes de 1 à 2 centimètres mais aucun adénome de moins de 1 centimètre de diamètre.

D'autres tests, plus sensibles et spécifiques, sont à l'étude, comme la recherche de sang occulte par des techniques immunochimiques d'hémagglutination.

Des programmes de dépistage systématique des cancers colorectaux dans la population générale par la recherche de sang occulte dans les selles sont en cours d'évaluation et il est encore prématuré de la recommander comme dépistage de masse. En effet, seulement trois essais dont un essai prospectif incluant 46 551 volontaires ont démontré une réduction significative de la mortalité par cancer colorectal chez les sujets ayant eu un Hemocult® annuel [64].

Quatre études de population évaluant l'efficacité de l'Hemocult® sont en cours en Europe.

1.2.2 Dépistage des sujets à risque

1.2.2.1 Antécédent personnel de polype(s) adénomateux colorectal(aux) de plus d'un centimètre ou vilieux quelle que soit la taille

Le risque d'avoir un cancer colorectal est multiplié par 3,6 si le polype est unique et par 6,6 s'il est multiple. L'attitude actuelle est de préconiser une coloscopie tous les ans tant que les polypes sont découverts en coloscopie, puis tous les 3 à 5 ans après un contrôle négatif.

Le modèle de Kinzler et Vogelstein a permis une explication moléculaire à cette filiation polype-cancer : la transformation progressive d'un polype vers un cancer et le fait d'accumulations successives d'inactivation ou de délétion d'antioncogènes dans les cellules coliques ou rectales. Ainsi, des mutations des gènes APC (Adenomatous colyposis Coli) sur le chromosome 5q et Ras sur le chromosome 12p sont retrouvées dès le début de la transformation maligne d'un adénome alors que des mutations des gènes DCC (Deleted Colorectal Cancer) sur le chromosome 17p n'apparaissent que dans les derniers stades de la transformation d'un adénome vers un cancer.

1.2.2.2 Antécédent personnel de cancer colorectal

Le risque d'avoir un nouveau cancer colorectal est deux à trois fois plus élevé par rapport à la population générale. On préconise une coloscopie postopératoire si l'exploration préopératoire n'a pas été complète. En cas de contrôle négatif, elle sera

répétée entre 3 et 5 ans postopératoires puis tous les 5 ans, en revanche, si plus de 3 polypes adénomateux ou 1 polype de plus de 1 centimètre ou vilieux sont découverts, elle sera effectuée tous les ans [17].

1.2.2.3 Parents du premier degré ayant un cancer colorectal

Chez les parents du premier degré de patients ayant un cancer colorectal, le risque par rapport à la population générale d'avoir ce cancer est multiplié par 3 si un seul parent est atteint et par 8 si les 2 sont atteints.

L'attitude actuelle est de leur préconiser une coloscopie vers 40-50 ans (plus tôt si le cancer des parents avait été diagnostiqué avant 40 ans) puis tous les 5 ans en cas de négativité ou tous les ans si des polypes adénomateux ou vilieux sont découverts.

1.2.2.4 Maladies inflammatoires intestinales : recto-colite hémorragique (RCH) et maladie de Crohn

Le risque dépend de l'extension et de la sévérité des lésions, de l'âge au début de la maladie et de la durée d'évolution. Il peut être jusqu'à 30 fois plus élevé que celui de la population générale.

Lorsque la maladie évolue depuis plus de 10 ans, une surveillance annuelle coloscopique avec biopsies étagées systématiques à la recherche de dysplasie devra être débutée. Si une dysplasie sévère est diagnostiquée, il faut alors rapprocher la surveillance endoscopique (tous les 3 à 6 mois) et multiplier les biopsies étagées. Si on découvre un cancer in-situ ou un adénocarcinome, selon l'état du rectum, une colectomie totale avec anastomose iléorectale ou une coloprotectomie totale avec anastomose iléoanale devra être pratiquée ; si le rectum a été préservé, la surveillance se poursuivra par une rectoscopie annuelle.

1.2.2.5 Maladie à transmission génétique

➔ Syndrome de polypose adénomateuse familiale

Les polypes coliques et rectaux, extrêmement nombreux, apparaissent dès la fin de l'adolescence, parfois plus tôt, avant 10 ans. Il s'y associe parfois une hyperpigmentation rétinienne, des adénomes duodénaux, une polypose fundique, des tumeurs desmoïdes et sous cutanées... Les polypes colorectaux ont un risque certain de transformation maligne (transmission autosomique). Leur traitement consiste en une coloprotectomie avec anastomose iléoanale ou en une colectomie totale avec anastomose iléorectale si l'état du rectum le permet. Dans ce dernier cas, il faudra effectuer une surveillance rectoscopique avec exérèse itérative des polypes tous les 6 à 12 mois pendant toute la vie. Chez les jeunes patients, on pourra attendre l'âge de 10 ans pour entreprendre cet acte chirurgical si les polypes sont inférieurs à 5 millimètres et non dysplasiques.

Chez les patients du premier degré, il faut effectuer une coloscopie de dépistage dès l'âge de 10 ans ou même plus tôt s'il existe une hyperpigmentation rétinienne au fond d'œil.

L'anomalie incriminée est une mutation constitutionnelle d'un allèle du gène APC (Adenomatous Polyposis Coli), antioncogène situé sur le bras court du chromosome 5. Ultérieurement, une mutation somatique (dans les cellules digestives) du second allèle de ce gène lèverait son action antioncogène suppressive de tumeur, expliquant la transformation cancéreuse de cette polypose. Le diagnostic moléculaire des mutations du gène APC est actuellement possible sur l'ADN de lymphocytes ce qui permet ainsi d'avoir un diagnostic de certitude de syndrome de polypose familiale.

➔ Syndrome de Lynch ou HNPCC (Hereditary Non Polyposis Côlon Cancer)

C'est une forme familiale de cancer colique (côlon droit surtout) et/ou rectal sans polypose ; elle représente 1 à 5% des cancers colorectaux, souvent associée à d'autres adénocarcinomes extra digestifs (notamment utérin), dont la transmission est autosomique dominante. Trois critères sont nécessaires au diagnostic clinique : au moins 3 sujets atteints d'un cancer colorectal, unis par un lien de parenté du premier degré, l'un des cancers s'étant révélé avant 50 ans.

Une colectomie totale est indispensable [17], le risque ultérieur d'avoir une autre localisation colique étant inéluctable. Une surveillance gynécologique (échographie endovaginale, frottis utérin aspiratif) doit être entreprise et une hystérectomie post-ménoposique discutée.

Chez les parents du premier degré, on conseille de faire une coloscopie de dépistage tous les 1 à 2 ans à partir de 20 ans et une surveillance gynécologique.

Quatre gènes différents, mais dont la fonction de leur produit (maintien de l'intégrité de l'ADN) est similaire, ont été identifiés comme responsables, à la suite de mutations germinales, du syndrome de Lynch. Dénommés hPMS1 et 2, hMLH1 et hMSH2, ils sont situés respectivement sur les chromosomes 2q, 7p22, 3p21, 2p. Leur altération conduit à une instabilité du génome dans les cellules tumorales visibles au niveau des locus de type micro-satellite (phénotype RER+ pour replication error), recherchée en routine dans de nombreux laboratoires.

1.3 Anatomopathologie : facteurs pronostiques

La conférence de consensus française sur les cancers du côlon, qui s'est tenue à Paris en janvier 1998, a permis de souligner l'importance de la détermination du stade tumoral pour la prise en charge thérapeutique des patients [74].

L'extension locale de la tumeur dans la paroi, et à distance dans les ganglions lymphatiques, sont de loin les facteurs les plus importants. Ils conditionnent le risque ultérieur de récurrence locale et d'évolution métastatique [9, 23].

1.3.1 Facteurs histopronostiques majeurs

Plusieurs systèmes de classification sont proposés dans la littérature, les plus connus étant ceux de Dukes [29], d'Aster et Coller [3] et le pTNM [43, 91].

La classification de Dukes a 70 ans, mais reste, en dépit de cette ancienneté, un outil pronostique très puissant, bien que manquant cependant de précision. Des modifications successives apportées à cette classification ont abouti à plusieurs variantes dont la plus utilisée est celle d'Aster et Coller. Cette classification permet de mieux séparer les cas relevant ou non d'un traitement adjuvant à la chirurgie. La classification pTNM est la classification internationale de référence qui est indiscutablement la meilleure classification histopronostique ; elle distingue de façon indépendante 5 stades d'envahissement pariétal et 3 stades d'extension ganglionnaire. C'est elle qui a été retenue pendant la conférence de consensus de 1998.

L'examen macroscopique des pièces opératoires est un temps essentiel pour une évaluation correcte aussi bien de l'extension pariétale que ganglionnaire. Un nombre suffisant de prélèvements est indispensable pour l'étude de la tumeur. La recherche minutieuse des ganglions lymphatiques doit permettre de ne pas sous évaluer l'extension ganglionnaire.

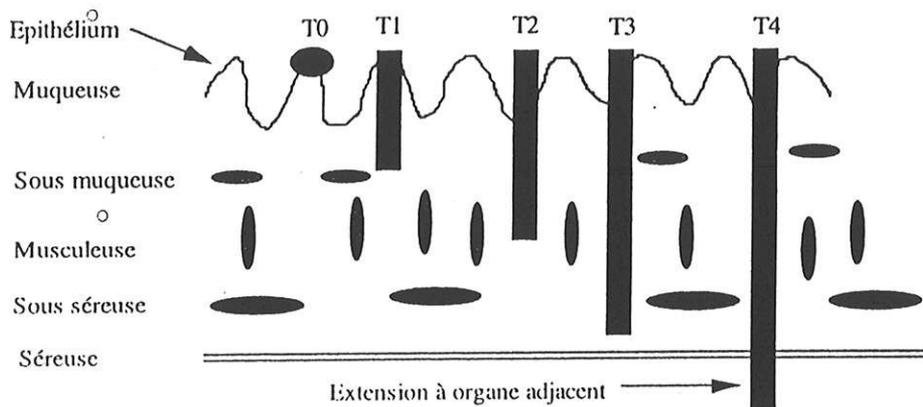
➡ L'extension en profondeur

Elle est basée sur la classification pTNM de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) [43, 91] et permet de classer les tumeurs en :

- tumeur intra-muqueuse ne dépassant pas la musculaire muqueuse (Tis),
- tumeur atteignant la sous muqueuse sans la dépasser (T1),
- tumeur atteignant la musculature sans la dépasser (T2),
- tumeur dépassant la musculature et atteignant la sous séreuse sans atteinte du revêtement mésothélial ou le tissu péricolique non péritonialisé ou le tissu périrectal (T3),
- tumeur envahissant directement un autre organe ou un autre segment du tube digestif ou perforant le péritoine viscéral (T4).

Par convention, la limite de la paroi intestinale est constituée par la limite externe de la couche musculuse externe. La surface péritonéale libre ou séreuse correspond au revêtement mésothélial, le terme de sous-séreuse doit être utilisé pour désigner le conjonctif sous mésothélial.

Schéma de la classification T.N.M.



➔ L'extension ganglionnaire

Le compte rendu histologique doit préciser le nombre de ganglions examinés et le nombre de ganglions envahis. Leur situation : péricolique, pédiculaire (le long d'un pédicule vasculaire identifié) ou apicale n'est plus précisée dans la dernière classification pTNM [43] où la notion de N3 disparaît.

Nx °	Statut ganglionnaire non évaluable
N0	Pas de ganglion envahi
N1	Métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N2 °	Métastase dans plus de 3 ganglions lymphatiques régionaux

Tous les ganglions doivent être prélevés et inclus séparément. Le chiffre de "8 ganglions" minimum examinés a été retenu lors de la conférence de consensus, le chiffre est de 12 dans la classification pTNM ; d'après les travaux de Hermanek and al [43], l'examen de 12 ganglions permet de détecter 92% des métastases et l'examen de 20 ganglions 100%.

Il est évident que chaque anatomopathologiste doit s'efforcer d'optimiser la méthode employée pour trouver un maximum de ganglions dans une pièce opératoire.

L'impact pronostique du nombre de ganglions prélevés supérieur ou inférieur à 6 a été confirmé sur une étude de population effectuée à partir des données du Registre de Côte-d'Or [66]. L'analyse de l'ensemble des comptes rendus anatomopathologiques des cancers colorectaux réséqués dans 7 départements français en 1990 indique que le nombre de ganglions examinés n'était pas mentionné dans 21% des cas.

Le reste de l'examen anatomopathologique standard doit mentionner de façon systématique différents critères histopronostiques :

➔ l'état des limites de résection : il faut analyser sur le plan histologique les limites longitudinales, ce qui est classiquement fait par les anatomopathologistes, mais aussi la limite circonférencielle appelée encore limite latérale, limite radiaire ou "clearance" par les Anglo-saxons. Sheperd and al [90] ont démontré que, pour les adénocarcinomes coliques, le risque de récurrence intra-péritonéale était directement lié à l'extension tumorale par rapport à la surface péritonéale. Il a été proposé, comme pour le rectum, une mesure en millimètre de la marge circonférencielle. La marge circonférencielle se définit alors comme la distance existant entre la zone d'extension maximum de la tumeur et la surface péritonéale ;

➔ la différenciation tumorale : le grading conventionnel est effectué en trois catégories : bien, modérément et peu différencié. Ce grading a été simplifié par l'OMS en 1989 qui reconnaît seulement deux grades : bas grade pour les

adénocarcinomes bien et moyennement différenciés, haut grade pour les adénocarcinomes peu différenciés et les carcinomes indifférenciés ;

⇒ l'extension vasculaire sous forme d'embolies vasculaires : embolies veineux et lymphatiques peri-tumoraux. Pour Yamazoc and al [102], l'invasion veineuse est un facteur prédictif de métastases hépatiques indépendant ou en combinaison avec la réaction desmoplastique, l'infiltration lymphoïde, et l'invasion en profondeur ;

⇒ l'envahissement des gaines péri-nerveuses

1.3.2 Les différentes Classifications

Les classifications anatomopathologiques sont fondamentales quant à la suite de la prise en charge du patient. Au terme de tout compte rendu anatomopathologique et compte tenu du bilan d'extension, le clinicien doit pouvoir établir un stade tumoral suivant la classification TNM.

Dans ce paragraphe, nous commencerons par décrire les classifications de Dukes, Aster et Collier, celles-ci étant encore très utilisées, puis la classification pTNM. La totalité des classifications que nous allons envisager se fait à partir de l'extension en profondeur de la tumeur, qu'elle soit limitée à la paroi intestinale ou étendue au-delà de celle-ci.

Il est à noter que toutes ces classifications, mise à part pTNM, sont purement anatomopathologiques et ne donnent plus de détails sur l'envahissement pariétal si le patient est atteint d'une métastase quelconque.

1.3.2.1 Classification de Dukes

La classification de Dukes date de 1932. Elle a été effectuée à partir de l'examen de 215 cas de cancers du rectum [29].

Dukes a cependant pris la précaution de signaler qu'elle pouvait s'appliquer à toutes les tumeurs intestinales. Elle différencie les tumeurs limitées à la paroi (stade A) de celles étendues au-delà de la paroi, mais sans envahissement ganglionnaire

lymphatique (stade B), des tumeurs avec envahissement ganglionnaire régional, quel que soit l'envahissement intrapariétal (stade C) ; Guderson et Sosin [49] ont rajouté en 1974 le stade D, pour les tumeurs avec métastases synchrones ; ce groupe n'était pas mentionné dans la description initiale.

La classification de Dukes, en dépit de son âge, reste un outil pronostique très puissant. En revanche, elle manque de précision [68]. Elle ne permet pas de séparer les différents niveaux d'invasion intrapariétale. Les stades B de Dukes restent un groupe très hétérogène où ne sont pas individualisées les extensions péricoliques ou périrectales minimales ou importantes, l'envahissement d'une surface péritonéale libre ou d'un organe de voisinage. Enfin, dans le stade C, ni le nombre, ni le siège des ganglions envahis ne sont pris en compte.

STADE A	Tumeur limitée à la paroi
STADE B	Tumeur dépassant la paroi mais sans envahissement ganglionnaire
STADE C	Tumeur ayant dépassé la paroi avec envahissement ganglionnaire

1.3.2.2 Classification d'Aster et Coller

Dans cette classification de 1954 [3], les auteurs ont voulu insister sur la nécessité d'isoler les cancers limités à la muqueuse, d'excellent pronostic (stade A), des cancers s'étendant à la musculature mais limités à la paroi : sans envahissement ganglionnaire (stade B1) et avec un envahissement ganglionnaire proximal (stade C1). Les cancers atteignant le tissu péricolique ou périrectal, mais sans envahissement ganglionnaire, sont regroupés dans le stade C2.

Cette classification permet ainsi de mieux séparer les cas relevant ou non de traitement adjuvant à la chirurgie, même si elle omet de préciser ceux s'étendant à la sous-muqueuse qui, par habitude, sont inclus dans le stade A.

STADE A	Limité à la muqueuse
STADE B1	S'étend à la musculature sans envahissement ganglionnaire
STADE B2	S'étend au tissu péricolique ou péri-rectal sans envahissement ganglionnaire
STADE C1	S'étend à la musculature avec envahissement ganglionnaire
STADE C2	S'étend au tissu péricolique ou péri-rectal avec envahissement ganglionnaire

1.3.2.3 Classification pTNM

Elle est indiscutablement la meilleure classification histopronostique [43]. Nous ne reviendrons pas sur cette classification que nous avons déjà décrite dans les facteurs histopronostiques.

En revanche, il convient de préciser que l'existence de métastases se note M1 (l'atteinte d'un ganglion iliaque commun est considérée comme M1) et l'absence se note M0.

1.3.2.4 Stade TNM

Ce type de classification a l'avantage de faire l'objet d'un consensus international et d'être sensiblement identique pour tout les segment du tube digestif.

STADE 0	TisN0M0
STADE I	T1N0M0
	T2N0M0
STADE II	T3N0M0
	T4N0M0
STADE III	T1-T2 N+ M0
	T3 N+ M0
	T4 N+ M0
STADE IV	M1

1.3.2.5 Correspondance entre les trois classifications

Le tableau suivant résume les correspondances qui existent entre les trois classifications présentées ci-dessus :

DUKES	ASTER ET COLLER	TNM			STADE
A	A	Tis	N0	M0	STADE 0
A	A	T1	N0	M0	STADE I
A	B1	T2	N0	M0	
B	B2	T3	N0	M0	STADE II
B	B2	T4	N0	M0	
C	C1	T1-T2	N1-N2	M0	STADE III
C	C2	T3-T4	N1-N2	M0	
	D	Tout T	Tout N	M1	STADE IV

1.3.3 Les nouveaux facteurs pronostiques

Grâce à de nouvelles applications de techniques comme la cytométrie de flux et l'immunohistochimie, l'anatomopathologiste peut étudier des facteurs liés au développement tumoral. Les progrès de la biologie moléculaire et le développement

de ses applications ouvrent de nouvelles perspectives pour l'étude de facteurs pronostiques et de facteurs liés à la réponse thérapeutique.

Nous allons, dans ce paragraphe, détailler quelques-uns de ces domaines :

- ➔ la ploïdie
- ➔ la prolifération cellulaire
- ➔ l'oncogène et l'antioncogène
- ➔ la thymidilate synthase.

1.3.3.1 La ploïdie

L'étude de la ploïdie peut être réalisée par cytométrie de flux, par cytométrie à balayage ou densitométrie. La première technique permet une étude rapide d'un grand nombre de cellules ou de noyaux mis en suspension (10 000 - 20 000 éléments en quelques minutes) ; la seconde technique est plus longue et porte sur un nombre plus limité de noyaux (100 à 300) mais a l'avantage de bénéficier d'un contrôle histologique des éléments analysés.

L'étude de la ploïdie permet de distinguer les populations cellulaires diploïdes qui ont un contenu normal en ADN et qui ont, par définition, un index de ploïdie égal à 1, des populations cellulaires aneuploïdes qui ont un contenu anormal en ADN, soit hyperploïde avec un index supérieur à 1, soit hypoploïde avec un index inférieur à 1.

L'analyse de la ploïdie a fait l'objet de nombreux travaux plus ou moins concordants. En règle générale, une tumeur aneuploïde a un plus mauvais pronostic qu'une tumeur diploïde. Les résultats sur de grandes séries, tous stades confondus, montrent qu'il ne s'agit pas d'un facteur pronostique indépendant. La ploïdie est directement corrélée avec le grade [97, 22] et globalement 50% des tumeurs sont aneuploïdes [1]. L'étude conserve son intérêt dans les stades B2 où elle permet de définir un sous groupe de patients à risque, l'aneuploïdie étant corrélée au risque de récurrence et de métastases. De même, pour les stades II, il a été démontré que la survie était corrélée à la ploïdie.

1.3.3.2 La prolifération cellulaire

La cytométrie permet aussi, pour une population cellulaire donnée, d'évaluer le nombre de cellules en voie de division ou en phase de synthèse d'ADN (phase S). La valeur de la phase S normale est variable selon les tissus (pour la muqueuse colique normale, environ 5%). Une activité de synthèse très élevée est un facteur de mauvais pronostic. Pour les cancers colorectaux, une phase S supérieure à 15% permet de subdiviser les grades B de Dukes en deux classes de pronostics différents [88].

L'immunohistochimie permet aussi d'étudier l'expression de gènes liés au cycle cellulaire. Il s'agit du PCNA (protéine liée à une DNA polymérase) ou de l'antigène KI67 (étudié sur coupes en congélation avec l'anticorps KI67 et sur coupes en paraffine avec l'anticorps MIB I). Les résultats s'expriment en pourcentage de noyaux marqués ou en index. Les travaux de Mayer and al. [65] pour le PCNA, ceux de Porscher and al. [75] pour le KI67, ont montré que ces marqueurs ont une valeur pronostique indépendante du stade, de la taille, de la différenciation tumorale. L'évaluation pose des problèmes de reproductibilité pour les évaluations semi-quantitatives et de faisabilité pour les évaluations quantitatives.

1.3.3.3 L'oncogène et l'antioncogène

Le gène P53 est un antioncogène ou gène suppresseur de tumeur, localisé en 17p13, intervenant dans la répartition de l'ADN. Après mutation, ce gène devient un oncogène. A l'état normal, il code pour une protéine P53 dite sauvage qui a une demi-vie très brève et ne peut être détectée en immunohistochimie. Les mutations du gène se traduisent le plus souvent par la synthèse d'une protéine P53 dont la demi-vie est beaucoup plus longue, la protéine est surexprimée et devient détectable en immunohistochimie.

Les corrélations entre mutations et surexpression de la protéine P53 ont fait l'objet de nombreux travaux [75, 19]. Les résultats ne sont pas toujours concordants et peuvent dépendre de multiples facteurs liés au type même de mutation et aux

techniques anatomopathologiques. Cependant, cette technique a l'avantage d'être rapide, facilement utilisable en routine.

Suivant le seuil fixé à 10, 20 ou 30% de noyaux positifs, 35 à 50% des tumeurs coliques surexpriment la protéine P53 ; sur ces bases, de nouvelles thérapeutiques sont en cours de validation [103] utilisant la thérapie génique, l'immunothérapie avec des essais de vaccination avec des anticorps anti-P53.

1.3.3.4 La thymidilate synthase

La thymidilate synthase (TS) est une des enzymes clés du métabolisme de 5-FU. L'étude immunohistochimique de cette enzyme peut être réalisée avec l'anticorps TS 106 mis au point par P. Jonhston and al [48]. Ils ont démontré, dans une première étude sur une série de cancers du rectum de stade B2 ayant bénéficié d'une chirurgie seule, que la TS a une valeur pronostique. La surexpression de cette enzyme est corrélée à un mauvais pronostic, avec 60% de survie à 5 ans pour les patients ayant des taux bas de TS versus 40% pour les patients ayant des taux élevés.

La TS serait aussi un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie. C'est sur ce principe que Leichman [54] propose pour les patients ayant un taux élevé de TS de choisir à la place du 5-FU une chimiothérapie à base d'irinotecan (CPT11). La TS reste une voie de recherche.

Pour conclure ce paragraphe sur l'anatomopathologie et les facteurs pronostiques dans le cancer colorectal, on peut dire que les seuls critères histopronostiques validés, reconnus, reproductibles et utilisés dans la littérature sont les grading de Dukes, d'Aster et Coller et le stade pTNM. La classification pTNM la plus précise devrait être utilisée en routine. Le pronostic et surtout les décisions de chimiothérapies adjuvantes sont à l'heure actuelle basés sur ces stadifications.

D'autres facteurs sont actuellement étudiés par les anatomopathologistes. Les résultats de ces travaux devront être validés sur des grandes séries, facilement

reproductibles par tous les laboratoires, soumis à des contrôles de qualité, pour être utilisés en routine et être intégrés dans la prise en charge des patients.

1.4 Bilan préthérapeutique du cancer colorectal

Les examens utiles à la décision thérapeutique dans le cancer du côlon sont ceux qui recherchent une non-indication ou une contre indication à l'intervention chirurgicale, modifient l'indication ou la technique opératoire et plus accessoirement ceux qui ont une valeur pronostique ou serviront de référence à la surveillance ultérieure.

1.4.1 Examen clinique

L'examen clinique précise les antécédents familiaux, notamment de cancer colorectal, et évalue l'éventuelle augmentation du risque opératoire lié à la lésion (intervention urgente pour complication ou non, préparation colique possible ou non) et au malade (âge, maladies associées). Il permet l'information du malade et la mise en place d'explorations ou mesures d'anesthésie et de réanimation spécifique permettant de diminuer le risque opératoire. L'examen clinique recherche également des signes d'extension loco-régionale ou métastatique et un cancer associé notamment prostatique, mammaire et génital chez la femme qui nécessiterait des explorations spécifiques. Hépatomégalie, ictère, perte de poids, ascite ou masse abdominale évoquent des métastases hépatiques ou une dissémination péritonéale et imposent des explorations complémentaires. Leur apparition tardive au cours de l'évolution des métastases hépatiques explique que les signes cliniques ont, pour une valeur prédictive positive de 0,67 (IC : 0,30-0,93), un taux de faux négatifs élevé à 0,79 (IC : 0,59-0,92) [91].

1.4.2 Examens biologiques

1.4.2.1 Les tests hépatiques

Les tests hépatiques usuels sont peu sensibles dans la détection des métastases hépatiques et leur normalité n'exclut pas la présence de métastases. L'augmentation de l'activité sérique des phosphatases alcalines a une sensibilité variant de 18,5 à 77% en fonction de l'importance de la lésion [84]. Un taux élevé de phosphatase alcaline est un facteur de mauvais pronostic. La variation du taux des gamma glutamyl transférase a également une sensibilité variable jusqu'à 82% dans les formes évoluées. L'augmentation de l'activité de la lactico-deshydrogénase au-dessus de 500 UI/L est un facteur de mauvais pronostic à court terme, pouvant amener à discuter l'abstention chirurgicale sur la tumeur colique [26].

1.4.2.2 L'antigène carcino-embryonnaire

Le taux d'ACE (Antigène Carcino-Embryonnaire) préopératoire peut être normal dans les tumeurs peu différenciées ; il est normal au stade A de Dukes dans 96% à 100% des cas. Il est indispensable de réaliser un taux d'ACE en préopératoire ; en effet, il servira au suivi du patient. Dans le chapitre suivant, nous ferons le point sur la place des marqueurs tumoraux, néanmoins nous pouvons déjà dire que le taux d'ACE mesuré lors du bilan d'extension ne modifiera pas l'attitude thérapeutique.

1.4.3 Examens radiologiques classiques

Le reste des examens radiologiques a pour but la recherche d'une extension à distance de la lésion colorectale primitive.

1.4.3.1 La radio pulmonaire

Elle recherche d'éventuelles métastases. Bien que sa fiabilité dans la détection des métastases pulmonaires soit inférieure à celle de l'examen TDM thoracique ou à

la palpation per-opératoire, elle reste recommandée en raison de sa facilité et de son intérêt préopératoire.

1.4.3.2 L'échographie abdominale

L'échographie abdominale transpariétale est un examen simple et largement disponible. Bien qu'opérateur dépendant, sa sensibilité pour la détection des métastases hépatiques localisées est élevée (93,9% si la lésion est supérieure à 2 cm) [99]. La sensibilité de l'échographie per-opératoire est meilleure que celle de l'échographie préopératoire, de l'examen tomodensitométrique (TDM) ou de la palpation per-opératoire [99]. A l'heure actuelle, si l'échographie abdominale et le bilan biologique sont normaux, alors il n'y a pas lieu d'aller plus loin dans les investigations.

1.4.4 Les autres examens radiologiques non systématiques

1.4.4.1 La tomodensitométrie abdomino-pelvienne avec injection

Elle est indispensable si un traitement des métastases hépatiques est envisagé. Les performances de la TDM sont nettement supérieures à celle de l'échographie pour la détection et la caractérisation des lésions hépatiques. L'examen doit explorer la totalité de l'abdomen et du pelvis à la recherche d'autres localisations métastatiques [99].

1.4.4.2 La tomodensitométrie thoracique avec injection

Celle-ci est plus performante que la RP pour la détection des métastases pulmonaires. Il est recommandé de réaliser une TDM du thorax dans le même temps que l'exploration abdomino-pelvienne, ce qui ne pose pas de problème particulier avec les techniques modernes (scanners hélicoïdaux) [99].

1.4.4.3 L'IRM

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire avec injection de gadolinium n'est pas significativement supérieure à la TDM en méthode hélicoïdale pour la détection des métastases hépatiques (sensibilité équivalente) [99].

L'IRM avec injection de gadolinium est recommandée quand :

- la TDM est impossible (risques importants à l'utilisation du produit de contraste iodé : allergie, insuffisance rénale) ;
- la TDM est insuffisante pour la caractérisation des lésions hépatiques détectées.

1.4.4.4 Le PET -scan

Le PET-scan (pour Positron Emission Tomography) est une technique d'imagerie récente. Sa validité diagnostique pour la détection des localisations hépatiques ou extra-hépatiques est en cours d'évaluation. Les données récentes seraient en faveur de la réalisation d'un PET-scan avant résection de métastases hépatiques chez les patients à haut risque de dissémination extra-hépatique. Le faible nombre de machines installées en France rend la réalisation de cet examen difficile, et l'attente d'un PET-scan ne doit pas retarder le geste chirurgical.

1.5 La place des marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux utilisés dans la prise en charge des cancers du côlon ne sont ni spécifiques de cancers, ni spécifiques d'organes. Le marqueur tumoral de référence dans le cancer du côlon est l'antigène carcino-embryonnaire (ACE). Le CA 19-9 est un marqueur potentiellement utilisable, en particulier dans le suivi des chimiothérapies palliatives.

D'autres marqueurs ont été évalués. Il s'agit de glycoprotéines de type mucine (dont le CA 242 et le CA 72-4), de l'acide sialique, de la prolactine et des cytokératines. A ce jour, ils n'ont pas supplanté l'ACE, le dosage ne fait pas parti des recommandations [93].

Les résultats sont dépendants des techniques d'immunoanalyse. Il est donc impératif que tous les examens prescrits au cours d'une même ligne de traitement ou pendant la surveillance soient effectués dans le même laboratoire, avec la même technique.

1.5.1 Place de l'ACE et du CA 19-9 dans le dépistage et le diagnostic précoce des cancers du côlon

Ni le dosage de l'ACE, ni celui du CA 19-9 n'ont leur place dans le dépistage et le diagnostic précoce des cancers du côlon, même en présence de symptômes digestifs.

1.5.2 Sensibilité de l'ACE et du CA 19-9 en fonction de l'extension tumorale au moment du bilan

La sensibilité et l'amplitude des concentrations sériques de l'ACE et du CA 19-9 augmentent en fonction des stades. Le recouvrement des valeurs est tel qu'il ne permet pas de différencier les stades d'extension selon la concentration sérique de l'ACE et du CA 19-9. Au moment du bilan initial, la sensibilité de l'ACE est élevée pour les stades D mais la place accordée au dosage de l'ACE dans le bilan initial varie selon les groupes d'experts. Une valeur élevée de l'ACE détectée lors du bilan initial d'extension peut conduire à pratiquer des compléments d'investigation.

La sensibilité du CA 19-9 est plus faible que celle de l'ACE à tous les stades de la maladie. En raison de la faible sensibilité du marqueur, le dosage du CA 19-9 n'est pas recommandé.

1.5.3 Valeur pronostique de l'ACE dans le bilan initial des cancers du côlon

Une concentration sérique initiale élevée de l'ACE est un facteur de pronostic défavorable. L'ACE est un facteur indépendant dans les cancers du côlon sans envahissement ganglionnaire. Son indépendance par rapport à l'extension tumorale pariétale n'est pas prouvée. La valeur préopératoire de l'ACE peut être utile pour

distinguer, parmi les patients sans envahissement ganglionnaire, ceux qui sont à haut risque de récurrence.

1.5.4 Le dosage de l'ACE peut-il aider à la détection de métastases hépatiques ?

L'ACE est le paramètre biologique le plus sensible pour la détection des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Les exactitudes diagnostiques de l'ACE, de la gamma-glutamyl-transpeptidase (γ GT) et de la phosphatase alcaline (PA) sont équivalentes. Aucun des trois paramètres n'est à lui seul suffisant pour prédire ou exclure la présence de métastases hépatiques. L'association du dosage de l'ACE et celui de la γ GT ou de la PA à l'échographie augmente la sensibilité de cette technique jusqu'à près de 100%. Une échographie hépatique normale associée à une concentration sérique pathologique de l'ACE est une indication à des investigations complémentaires.

1.5.5 Apport du dosage de l'ACE et du CA 19-9 à l'évaluation du traitement chirurgical et à l'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie

Pour pouvoir apprécier sur le plan biologique l'efficacité d'une thérapeutique, il faut impérativement doser le marqueur avant traitement. La persistance d'une concentration sérique élevée six semaines après chirurgie curative indique la présence de reliquats tumoraux.

La concentration sérique de l'ACE mesurée avant métastasectomie est un facteur pronostique sur la survie des patients dont l'indépendance n'est pas prouvée, alors que la concentration de l'ACE mesurée avant chimiothérapie est un facteur pronostique indépendant sur la survie des patients.

Sauf en début de chimiothérapie palliative, l'augmentation de l'ACE traduit une progression de la maladie.

Enfin, le dosage de l'ACE peut être complémentaire de l'imagerie et de l'examen clinique pour apprécier la réponse à la chimiothérapie ; il est, en particulier, indispensable lorsqu'il n'existe plus de cible mesurable.

1.5.6 Valeur de l'ACE comme indicateur de rechute

L'ACE est le premier indicateur de récurrence dans 65% des cas et est le marqueur de choix pour surveiller les patients atteints de cancers colorectaux. Il est exceptionnel que des cancers à concentration initiale sérique d'ACE élevée rechutent sans augmentation du marqueur. Certaines tumeurs non sécrétantes initialement pouvant être associées à une élévation de l'ACE au moment de la récurrence, un taux initial normal ne doit pas faire exclure de principe le dosage du marqueur des paramètres de surveillance ultérieure.

1.5.7 Marqueurs tumoraux sériques et surveillance des cancers du côlon

Une surveillance biologique soutenue incluant le dosage de l'ACE permet de prédire la survenue de récurrence avec une avance de quelques semaines à quelques mois sur le diagnostic clinique ou radiologique. Une surveillance biologique soutenue incluant le dosage de l'ACE permet le diagnostic des récurrences à un stade où l'opérabilité est meilleure. Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle, à l'échelle d'une population de malades suivis, de bénéfices démontrés, en termes de survie, résultant de cette avance au diagnostic et de cette opérabilité. Par ailleurs, ce mode de suivi des patients ne fait pas l'unanimité parmi les comités d'experts.

Dans tous les cas, la place du dosage des marqueurs tumoraux dans le suivi des patients traités devra être réévaluée à la publication de nouvelles études randomisées et quand de nouvelles techniques d'imagerie (tomographie à émission de positons utilisant le 18 Fluoro-Déoxy-Glucose, scanner hélicoïdal, etc.) et de chirurgie (traitement percutané des métastases, etc.) seront validées ou plus largement utilisées et que les thérapeutiques systémiques des cancers auront gagné en efficacité [93].

2 Traitement actuel du cancer colorectal

2.1 La chirurgie

Le traitement du cancer colorectal est chirurgical. Il a pour but l'exérèse colique segmentaire, l'ablation des différents relais ganglionnaires satellites et le rétablissement de la continuité.

Une étude allemande [44] rapportant les résultats de 1 157 patients opérés d'un cancer colorectal, a observé une survie à 5 ans de 63%, avec des extrêmes allant de 35% à 71% suivant le service de chirurgie où avait été effectuée la résection colique.

Ces différences de survie sont également observées lorsque les tumeurs sont classées selon le stade de l'UICC (stade II : 36 à 89%, stade III : 27 à 54%). C'est dire l'importance de la technique chirurgicale.

2.1.1 Principes carcinologiques de l'exérèse colique

2.1.1.1 "No touch isolation technique"

Pour diminuer la dissémination intra vasculaire per opératoire, certains auteurs ont préconisé la ligature première des pédicules lympho-vasculaires avant toute manipulation de la tumeur.

Cependant, Salsbury [85] avait montré que la ligature première des vaisseaux n'empêchait pas la présence de cellules tumorales circulantes. Il a montré que si 10% des patients opérés d'un cancer sigmoïdien présentaient des cellules tumorales circulantes 5 minutes avant la ligature des vaisseaux mésentériques inférieurs, 60% des patients présentaient des cellules cancéreuses circulantes 5 minutes après la ligature de ces vaisseaux. On sait que la dissémination vasculaire intra opératoire ne

joue qu'un petit rôle dans le processus métastatique. En effet, les micrométastases existent et sont implantées avant que la tumeur primitive ne soit réséquée [16].

Actuellement, aucune étude n'a prouvé l'efficacité de la ligature lympho-vasculaire première lors de la résection d'un cancer colique.

2.1.1.2 Ligature vasculaire et curage ganglionnaire

L'envahissement ganglionnaire à partir de la tumeur se fait de proche en proche. Les vaisseaux lymphatiques sont satellites des pédicules artériels et les ganglions envahis sont successivement les ganglions péricoliques, intermédiaires et principaux ou pédiculaires.

Les ganglions péricoliques siègent au contact de l'arcade bordante, les ganglions intermédiaires siègent dans le mésocôlon et les ganglions pédiculaires siègent à l'origine des principaux troncs artériels (artère iléo caeco-colo-appendiculaire, artères iléo-colique droite, moyenne et gauche, artère mésentérique inférieure).

En principe, cet envahissement ganglionnaire est continu, progressif, anatomique et ne saute pas de relais. Cependant, dans moins de 5% des cas, des "Skips" métastases peuvent être observées. Il s'agit de métastases qui sautent un ou plusieurs relais ganglionnaires pour atteindre directement les ganglions pédiculaires à partir de la tumeur.

La question de l'étendue du curage ne se pose que pour les cancers du côlon gauche qui sont drainés vers l'artère mésentérique inférieure. En effet, pour les cancers du côlon droit et du côlon transverse, les pédicules principaux seront toujours liés au ras de leur origine au niveau des vaisseaux mésentériques supérieurs.

En ce qui concerne le curage ganglionnaire mésentérique inférieur, il faut lier l'artère mésentérique inférieure à son origine au ras de l'aorte lorsqu'on résèque un cancer du côlon gauche. Lorsque les ganglions situés à l'origine de l'artère mésentérique inférieure sont envahis, le pronostic est très mauvais et la survie à 5 ans

pratiquement nulle, résultat observé par Ph. Lasser and al dans une étude incluant 400 adénocarcinomes rectaux [52]. Il n'a jamais été prouvé de manière significative une amélioration de la survie après un curage ganglionnaire extensif lomboaortique.

Cependant, il convient de faire un curage complet qui a un intérêt à la fois thérapeutique mais aussi pronostique. Un curage ganglionnaire doit permettre à l'anatomopathologiste d'examiner un nombre minimum de ganglions (10 à 15 ganglions en moyenne), sachant que plus le nombre de ganglions examinés est grand, plus on a de chance de trouver un envahissement ganglionnaire. On connaît la valeur pronostique du nombre de ganglions envahis. La survie à 5 ans passe de 44% à 6% lorsqu'il y a 3 ganglions ou plus retrouvés envahis [63].

2.1.1.3 Etendue de l'exérèse : marge de résection

Le problème de la marge de résection de part et d'autre de la tumeur colique est beaucoup moins important que pour le cancer du rectum, dans la mesure où une résection colique n'entraîne pas de séquelle fonctionnelle importante. Il est illusoire de parler en centimètre en sachant que l'extension intra-murale des adénocarcinomes par les voies lymphatiques sous muqueuses ne dépasse pas 4 centimètres [40].

C'est la vascularisation par l'arcade bordante du côlon conservé qui dicte l'étendue de l'exérèse colique après ligature à l'origine des pédicules vasculaires principaux.

Le pronostic ne dépend pas de la longueur de côlon réséqué mais dépend plutôt du curage ganglionnaire effectué qui doit être identique, quelle que soit l'importance de la colectomie réalisée.

2.1.1.4 Exclusion endoluminale

Les récidives anastomotiques après colectomie, siégeant sur la ligne de suture, s'observent dans 5 à 15% des cas. Ces récidives sont plus fréquentes après colectomie gauche qu'après colectomie droite (12% versus 0,7%) [101]. Cette

différence peut être due à la plus grande marge de sécurité longitudinale après colectomie droite, au rôle de la préparation colique par voie orale qui entraînerait le flux des cellules tumorales vers le côlon gauche, enfin à la présence d'enzymes digestives actives, en particulier le pouvoir cytotoxique de la bile.

Les récidives anastomotiques seraient le résultat de l'exfoliation des cellules tumorales dans la lumière intestinale lors de la manipulation de la tumeur et à la greffe au niveau des zones cruentées de la muqueuse colique [100].

Il est donc souhaitable, lorsque les conditions anatomiques le permettent, d'exclure la tumeur avant toute manipulation et de préparer les berges anastomotiques avec une solution cytotoxique (povidone-iodine) mais aucune étude randomisée n'a vérifié le bien fondé de ces techniques.

2.1.1.5 Greffe pariétale

Les greffes néoplasiques au niveau des berges de l'incision abdominale ou sur les orifices de sortie des systèmes de drainage sont exceptionnelles. Il convient, toutefois d'éviter, lors d'une colectomie, tout contact entre la tumeur et les berges de l'incision ; une bonne protection pariétale est indispensable. Il est même recommandé d'envelopper la tumeur dans une protection imperméable lorsque celle-ci doit être mobilisée.

2.1.1.6 Ovariectomie prophylactique

2 à 8% des femmes ayant un cancer colique ont des métastases ovariennes synchrones infra-clinique [80]. Cette fréquence est plus élevée chez les femmes ménopausées. 1 à 7% des femmes qui ont subi une résection curative d'un cancer du côlon développent secondairement des métastases ovariennes. Devant ces constatations, il a été proposé une ovariectomie bilatérale systématique prophylactique lors de la résection d'un cancer colique.

L'avantage thérapeutique de cette attitude n'a pas fait ses preuves.

Actuellement, il est recommandé [51] de :

→ palper attentivement les deux ovaires au cours d'une colectomie pour cancer et pratiquer une biopsie avec examen extemporané au moindre doute,

→ pratiquer systématiquement une ovariectomie bilatérale sans hystérectomie chez les femmes ménopausées,

→ pratiquer un examen gynécologique et échographique pelvien chez toute femme présentant ou opérée d'un cancer colique.

2.1.2 Différents types de colectomie

Toutes les coupes des différentes colectomies sont présentées en annexe 1.

2.1.2.1 Hémicolectomie droite (colectomie droite segmentaire)

Elle résèque le caecum, le côlon droit ascendant, l'angle colique droit. Elle emporte les 15 à 20 derniers centimètres du grêle. Elle s'étend plus ou moins loin sur le côlon transverse selon la localisation de la tumeur.

On lie les artères coliques droites au ras de la mésentérique supérieure, on termine par une anastomose iléo-colique termino-terminale ou termino-latérale, manuelle ou mécanique.

2.1.2.2 Colectomie transverse segmentaire

Elle comporte la ligature de l'artère colique moyenne à son origine. Elle nécessite la mobilisation des deux angles coliques droit et gauche pour permettre une anastomose sans traction.

2.1.2.3 Hémi-colectomie gauche vraie

Elle résèque tout le côlon gauche depuis le tiers gauche du transverse jusqu'à la charnière recto-sigmoïdienne. Elle se termine par une anastomose transverso-rectale. L'artère mésentérique inférieure est liée à son origine.

2.1.2.4 Colectomie segmentaire gauche haute

Elle s'adresse au cancer de l'angle colique gauche. Sur le plan lymphatique, elle est à la jonction des deux circulations mésentériques supérieure et inférieure. On lie à l'origine l'artère colique supérieure gauche. Elle se termine par une anastomose transverso-sigmoïdienne.

2.1.2.5 Colectomie segmentaire gauche basse

Elle résèque le sigmoïde. L'artère mésentérique inférieure est liée à l'origine et la veine mésentérique inférieure au niveau de l'angle duodéno-jejunal. Elle se termine par une anastomose colorectale haute. Elle nécessite le plus souvent un abaissement de l'angle colique gauche pour permettre une anastomose sans traction.

La ligature de l'artère mésentérique inférieure, au-dessous de l'origine de l'artère colique supérieure gauche, peut parfois entraver l'abaissement de l'angle colique gauche en réalisant une corde vasculaire. C'est pourquoi la ligature de l'artère mésentérique inférieure à l'origine semble préférable.

Quel que soit le type de résection colique, l'anastomose doit répondre à un certain nombre de règles si on veut éviter les fistules :

- il faut opérer un côlon plat, propre et bien préparé,
- il faut suturer des tranches coliques bien vascularisées,
- il faut faire une anastomose sans traction. Ceci ne pose pas de problème en cas d'hémi-colectomie droite ; en cas de colectomie transverse,

il faut décrocher les deux angles coliques et en cas de colectomie gauche, il faut mobiliser la totalité du côlon gauche,

→ l'anastomose doit être placée dans un environnement favorable : l'hémostase doit être parfaite, il faut éviter les espaces morts et combler les cavités résiduelles. C'est donc dans ces cas que l'épiploplastie trouve tout son intérêt.

Il est à noter que les schémas des différentes colectomies décrites précédemment seront produits en annexe de ce travail.

2.1.3 Stratégies chirurgicales

2.1.3.1 Préparation colique

Le côlon contient la plus grande concentration de bactéries anaérobies de l'organisme. Le risque majeur de la chirurgie colique est l'infection bactérienne. Il faut opérer un côlon plat, propre et aseptique. Le meilleur mode de préparation actuel est le lavage du côlon avec 3 à 4 litres d'une solution hypertonique de polyéthylène glycol (PEG), absorbés en 4 heures. Celui-ci induit une importante diarrhée osmotique qui nettoie efficacement le tractus digestif.

Quant au contrôle bactérien, il est assuré par une injection intraveineuse d'un antibiotique à large spectre (en flash) sur 24 heures, assurant la plus grande concentration dans les tissus au moment du geste opératoire.

2.1.3.2 Voie d'abord et exploration

L'incision la plus souvent utilisée sera une médiane, permettant la meilleure exploration de la cavité abdominale et une extension à la demande. Cependant, une voie transversale droite peut être préférée pour la résection des cancers du côlon droit. On explorera soigneusement la cavité abdominale. On palpera attentivement le foie et le pelvis. Tout nodule suspect sera prélevé et éventuellement examiné extemporanément. Enfin, on palpera les chaînes ganglionnaires lomboaortiques (en cas de cancer colique gauche) en prélevant tous ganglions suspects à ce niveau.

2.1.3.3 Place actuelle de la cœlioscopie

A l'heure actuelle, la cœlioscopie présente plus d'inconvénients que d'avantages. Le risque principal est celui de voir apparaître des greffes néoplasiques péritonéales au niveau des points de pénétration des trocarts.

Ces greffes surviennent même lors de l'exérèse de cancers coliques peu évolués de stade A ou B de la classification de Dukes.

C'est pourquoi, actuellement, il n'est pas recommandé de faire des colectomies pour cancer sous cœlioscopie.

2.1.3.4 Cancers coliques non compliqués, non métastatiques

Les cancers du côlon droit relèvent d'une hémicolectomie droite. La section au niveau du côlon transverse sera effectuée plus ou moins loin vers la gauche selon le siège du cancer (bas fond caecal ou angle colique droit).

Les cancers du côlon transverse seront traités par colectomie transverse.

Les cancers de l'angle colique gauche seront traités par colectomie segmentaire gauche haute.

Les cancers du côlon gauche peuvent être traités indifféremment par une hémicolectomie gauche vraie ou une colectomie segmentaire.

2.1.3.5 Formes compliquées : chirurgie en situation d'urgence

→ Cancers du côlon en occlusion

Ils représentent 10% des cas. Leur pronostic est plus grave [35]. Il s'agit de cancers localement avancés. La mortalité opératoire est plus importante (5 à 20 % des cas), liée à l'altération de l'état général et à la majoration des risques septiques. Dans deux tiers des cas, ces cancers siègent au niveau du côlon gauche. Les cancers

occlusifs du côlon droit, plus rares, sont habituellement traités par résection anastomose d'emblée.

Les cancers occlusifs du côlon gauche peuvent être traités de plusieurs manières :

- * une colostomie de proche amont pour traiter l'occlusion puis trois semaines plus tard, après rééquilibration hydro-électrolytique et préparation colique, effectuer une résection anastomose réséquant la colostomie,

- * une colectomie subtotale d'emblée, réséquant en un temps la tumeur et tout le côlon dilaté en amont avec rétablissement de la continuité immédiat [49]. Elle a l'avantage d'éviter une colostomie, de réaliser la colectomie en un temps, de raccourcir la durée d'hospitalisation. Elle ne doit cependant s'adresser qu'à des patients sélectionnés : sujets en bon état général, absence de grêle court, lésions coliques ischémiques préperforatrices,

- * en cas de tumeur bas située ou de grêle court, on peut réaliser une résection anastomose en un temps à condition d'effectuer une préparation colique peropératoire. Celle-ci sera effectuée par un drain introduit soit à la base de l'appendice, soit au niveau du bas fond caecal, permettant une irrigation colique complète et une parfaite préparation (plusieurs litres de sérum sont souvent nécessaires) [50].

→ Cancers perforés

Ils représentent 5% des cas. Une fois sur deux, la perforation a lieu en péritoine libre (péritonite) et une fois sur deux en péritoine cloisonné (perforation bouchée). Le pronostic est très différent selon le type de perforation, la survie à 5 ans est de 7% en cas de péritonite et de 41% lorsque la perforation a lieu en péritoine cloisonné [16]. Les formes avec péritonite cloisonnée seront traitées par exérèse large de la tumeur et de l'organe dans lequel s'est produit la perforation. Les conditions septiques locales et la localisation de la tumeur conditionnent le rétablissement immédiat ou secondaire de la continuité colique.

⇒ Cancers coliques localement avancés

Ils représentent 10 à 20% des cancers coliques [95]. Leur pronostic n'est pas forcément péjoratif, car un bon nombre de ces tumeurs a une évolution purement locale sans extension lymphatique et l'exérèse monobloc de la tumeur et de l'organe envahi permet d'obtenir la guérison dans 45% des cas.

En postopératoire, on pourra discuter une radiothérapie centrée sur les régions clipées par le chirurgien, à une dose de 45 Gy. Celle-ci est particulièrement indiquée en cas d'envahissement de la paroi abdominale ou des régions péritonéales (psoas, uretère, rein).

En conclusion, on peut dire que, depuis 10 ans, les progrès thérapeutiques concernant les cancers du côlon sont dus essentiellement à la chirurgie (diminution de la mortalité opératoire et diminution de la mortalité). En effet, le diagnostic de cancer colique n'est pas fait à un stade plus précoce.

La qualité de l'exérèse chirurgicale est primordiale, c'est un facteur pronostique essentiel [51, 17]. La valeur pronostique et thérapeutique d'un curage ganglionnaire bien fait est actuellement démontrée.

2.1.4 Chirurgie des métastases hépatiques

→ Fréquence

Toutes les séries chirurgicales concernant le traitement des métastases hépatiques incluent des cancers du côlon et du rectum. 15 à 20% des malades ont des métastases synchrones [31, 9]. 40 à 50% des malades ayant un cancer colorectal ont ou auront des métastases hépatiques.

→ Principes chirurgicaux classiques

Les techniques chirurgicales ont bénéficié depuis dix ans de la mise au point de nouvelles technologies comme l'échographie per-opératoire ou le bistouri à ultrasons. Les résultats de la chirurgie ont été améliorés par la diminution des pertes sanguines per-opératoires grâce au clampage vasculaire mais aussi à l'utilisation de

l'hémodilution et de l'auto-transfusion. L'objectif est d'enlever de manière radicale la ou les métastases avec une marge d'au moins 1 cm tout en conservant le maximum de parenchyme (20 à 25% de foie sain au minimum) [72, 71].

Si des équipes très entraînées peuvent réaliser des hépatectomies majeures en même temps que des résections digestives sans augmenter la mortalité et la morbidité de ces interventions, pour la majorité des auteurs [71, 47], les résections des métastases hépatiques contemporaines de résections coliques ou rectales doivent se limiter aux métastases facilement résécables dont l'exérèse n'augmente pas le risque opératoire. Si un geste majeur doit être fait, il doit être différé, permettant d'apprécier en plus l'évolutivité de la ou des métastases.

→ la radio-fréquence

La radio-fréquence repose sur le principe d'une électrode fine (18 french) qui est placée sous échographie au centre d'une métastase hépatique ne dépassant pas 2,5 cm de diamètre et qui produit des micro-ondes qui détruisent par la chaleur (>70°C) tout tissu situé à proximité. Le cas le plus exemplaire serait celui d'un patient présentant trois métastases hépatiques dans le foie gauche (résécables par une hépatectomie gauche) et, malheureusement, une quatrième métastase de 2 cm au centre du foie droit. Classiquement, aucune hépatectomie curative n'est possible dans ces cas. La radio-fréquence permet de détruire la métastase centro-hépatique droite et on lui associe l'hépatectomie gauche, réalisant en cela un geste curateur [46].

→ Mortalité, morbidité

La mortalité précoce (premier mois post-opératoire) varie de 0 à 6% et est inférieure à 5 % dans les séries les plus récentes. La mortalité augmente avec les pertes sanguines per opératoires. La morbidité est comprise entre 20 et 30% dans la majorité des séries mais diminue dans les séries les plus récentes.

Les complications pleuro-pumonaires sont les plus fréquentes (10 à 22%) [9]. La fréquence des fuites biliaires est de 4% en moyenne. Les hémorragies (1 à 3%) sont à l'origine de la majorité des décès post-opératoires. L'insuffisance hépatocellulaire survient dans environ 3% des cas [71].

→ Survie à long terme

Dans les séries retenues par Ch. Barrat [4], la survie à 5 ans est comprise entre 23 et 39,3% en cas de résection curative.

Les facteurs pronostiques sont liés : * au malade,

* à la tumeur primitive,

* aux métastases,

* au geste opératoire.

L'âge et le sexe ne sont pas des facteurs pronostiques. La localisation colique ou rectale de la tumeur primitive n'influence pas le résultat du traitement des métastases. Le stade de la tumeur primitive et surtout l'existence d'un envahissement ganglionnaire est un facteur péjoratif majeur. Un intervalle libre long entre le traitement du cancer primitif et l'apparition des métastases est un facteur de meilleur pronostic.

Selon les différentes études retrouvées dans la littérature, la taille des métastases est un facteur pronostique important, pour certains la limite se situe à 5 cm, pour d'autres elle est à 8 cm. [71, 76].

Le nombre de métastases est un facteur prédictif de survie ; en revanche, leur distribution uni ou bilobaire ne semble pas significative.

La marge de sécurité supérieure à 1 cm est un des facteurs pronostiques les plus importants mais, pour Nordlinger and al. [71], l'impossibilité technique d'avoir une telle marge de sécurité ne doit pas être une contre indication formelle à l'exérèse.

2.2 La chimiothérapie

2.2.1 Traitements adjuvants après exérèse curative des cancers coliques

Jusqu'à la fin des années 80, l'exérèse chirurgicale était le seul traitement efficace. Depuis 1990, la chimiothérapie adjuvante a une efficacité démontrée pour les cancers ayant des métastases ganglionnaires.

Ces traitements adjuvants après colectomie sont indiqués pour les cancers du côlon à haut risque de rechute. De nos jours, la chimiothérapie postopératoire doit être prescrite dans les stades III de l'UICC (stade C de Dukes) [67, 89].

Certains traitements adjuvants ont fait la preuve de leur efficacité après exérèse des cancers du côlon et font maintenant partie de la stratégie thérapeutique des cancers du côlon réséqués lorsque l'analyse histologique retrouve des facteurs pronostiques péjoratifs, en particulier un envahissement ganglionnaire.

⇒ Les cancers de stades III (Dukes C) nécessitent un traitement adjuvant par chimiothérapie intraveineuse.

⇒ Pour les cancers de stade II (Aster et Coller B2), il n'existe pas de standard bien précis et on tiendra compte des différents facteurs pronostiques décrits par l'anatomopathologiste et du Performans Status du patient en postopératoire.

2.2.2 Chimiothérapie des cancers coliques métastatiques

Plus de la moitié des 25 000 malades ayant un cancer du côlon découvert chaque année en France vont présenter une tumeur localement avancée ou des métastases non accessibles d'emblée à une chirurgie curative.

Tous ces malades vont être des candidats potentiels à un traitement médical par chimiothérapie. La chimiothérapie des cancers du côlon a profondément évolué pendant ces dernières années. Cette évolution tient autant à l'apparition de nouvelles drogues qu'à l'amélioration des conditions d'administration des drogues les plus anciennes, avec une recherche permanente de moindre toxicité pour une meilleure efficacité.

Les indications de la chimiothérapie sont à discuter en fonction de l'état général, du volume tumoral et de l'existence d'une cholestase qui conditionnent efficacité et toxicité. Une étude prospective d'une série de métastases hépatiques non réséquées a permis de différencier trois groupes pronostiques [83].

GROUPE	PS OMS	Phosphatases alcalines	TAUX DE SURVIE %		
			1 AN	2 ANS	5 ANS
1	0	Normal	46,5	22,6	3,2
2	>1	Normal	38,2	12,1	0,7
	0	> Normal	38,2	12,1	0,7
3	>1	> Normal	13,2	1,4	0

Les recommandations actuelles se font autour de ces groupes :

➔ groupes 1 et 2 : démarrer une chimiothérapie sans attendre l'apparition des symptômes,

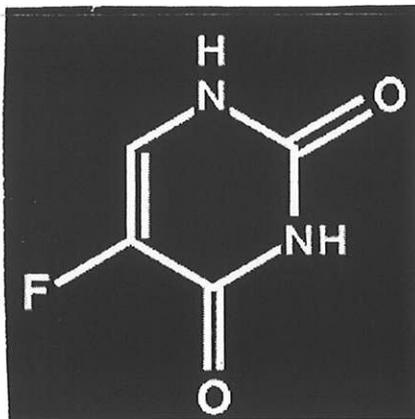
➔ groupe 3 : la chimiothérapie est déconseillée, elle est également déconseillée en cas d'ictère, de métastases cérébrales non stabilisées par la radiothérapie ou en cas de défaillance viscérale grave.

2.2.2.1 Les produits utilisés en monothérapie

2.2.2.1.1 Le 5 fluorouracyl

C'est en 1957 que les premières pyrimidines ont été synthétisées. A l'époque, des études expérimentales avaient démontré que certaines tumeurs utilisaient l'uracyl exogène de façon plus importante que les tissus sains. En effet, l'uracyl est indispensable à la synthèse des acides nucléiques requis pour la division cellulaire. Le Fluorouracyl résulte de la substitution d'un hydrogène en 5 par un fluor. Ce fut un des premiers composés à confirmer son action cytotoxique. Il représente actuellement le médicament de référence de sa classe.

Son nom chimique est le 2,4 dihydro-5fluoropyrimidine.



Le 5-FU a plusieurs modes d'actions possibles, probablement dépendants du type cellulaire considéré :

- formation de FdUMP et inhibition de l'activité de la thymidilate synthétase,
- formation de FUTP qui peut se substituer à l'uridine triphosphate (UTP) dans l'ARN et entraîner son dysfonctionnement,
- formation de FdUTP qui peut être incorporé dans l'ADN et entraîner des altérations,
- action du 5-FU sur les membranes cellulaires, entraînant des altérations par diminution de la biosynthèse des glycoprotéines.

Les principales toxicités du 5-FU sont :

- * cardiaques, c'est-à-dire angor ischémie myocardique,
- * neurologiques, c'est-à-dire confusion, désorientation, euphorie, céphalée, nystagmus,
- * dermatologiques, c'est-à-dire alopécie, syndrome main-pied, érythrose, prurit, photosensibilisation, fissures, hyper-pigmentation.
- * gastro-intestinales, c'est-à-dire nausées vomissements, ulcération, œsophagite, stomatite, anorexie,
- * hématologiques, c'est-à-dire agranulocytose, anémie, leucopénie,
- o pancytopénie, thrombocytopénie,
- * locales, c'est-à-dire thrombophlébite,

- * oculaires, c'est-à-dire sténose du canal lacrymal, photophobie, trouble de la vision,
- * respiratoires, c'est-à-dire épistaxis,
- * allergiques, c'est-à-dire choc anaphylactique.

Le 5-FU, seul ou en association, reste le traitement de base du cancer colorectal. Il est à noter que le 5-FU est depuis peu disponible sous sa forme orale. Le Xeloda® (capécitabine) prodrogue orale semble très prometteur.

2.2.2.1.2 Oxaliplatine (L-OHP = ELOXATINE®)

Son nom chimique est la Diaminocyclohexane (DACH) platine. C'est donc un sel de platine. L'ensemble des données précliniques montre que l'oxaliplatine présente des mécanismes d'action qui diffèrent du cisplatine. Comme le cisplatine, il est capable de se lier à l'ADN et de créer des liaisons inter et intrabrinés et des cassures. De plus, l'oxaliplatine présente une activité cytotoxique au moins égale au 5-FU, sur plusieurs lignées cellulaires humaines coliques.

Les principales toxicités sont :

- * hématologiques, c'est-à-dire neutropénie, anémie, thrombopénie,
- * gastro-intestinale, c'est-à-dire nausées, vomissements, diarrhée, mucite, élévation des enzymes hépatiques,
- * neurologiques, c'est-à-dire neuropathie périphérique sensitive caractérisée par des dysesthésies et/ou des paresthésies des extrémités accompagnées ou non de crampes souvent déclenchées par le froid. Un syndrome aigu de dysesthésie pharyngolaryngée a été rapporté chez 1% des patients,
- * allergiques,
- * ototoxicités, clinique chez moins de 1% des patients,
- * alopeciques.

L'oxaliplatine est utilisée dans le traitement du cancer colique métastatique seule ou en association avec le 5-FU. Elle a, contrairement au cisplatine, une activité

intrinsèque contre les cellules de cancer du côlon. Cette activité a été démontrée dans un essai de phase II multicentrique rapportant 24% de réponses objectives chez 27 patients [5].

2.2.2.1.3 Irinotécan (CPT 11 = CAMPTO®)

Le CPT-11 ou irinotécan est un dérivé semi-synthétique hydrosoluble de la camptothécine inhibant la topo-isomérase I, enzyme essentiel à réplication de l'ADN et présent en grande quantité dans les cellules tumorales coliques

Les principales toxicités sont :

- * gastro-intestinales, c'est-à-dire diarrhée, colite pseudomembraneuse, nausées, vomissements, anorexie, déshydratation, stomatites,
- * hématologiques, c'est-à-dire neutropénie, de rare cas de thrombocytopénie périphérique,
- * syndrome cholinergique, c'est-à-dire diarrhée, crampes abdominales, conjonctivites, rhinites, hypotension, vasodilatation, sudation, malaise, vertiges, myosis, larmoiement ; tous ces symptômes cèdent sous atropine,
- * alopéciques.

Le CPT-11 est utilisé seul ou en association avec le 5-FU dans le traitement du cancer colique métastatique.

178 patients ont été traités dans des études de phase II, cherchant à préciser l'efficacité et la toxicité de cette drogue. Parmi ces 178 patients, 48 n'avaient pas reçu antérieurement de chimiothérapie palliative, le pourcentage de réponse était de 19% chez ces patients [81] ce qui, compte tenu du profil de toxicité de la drogue, n'en fait pas, en monothérapie, un concurrent direct des schémas de bases de 5-FU.

2.2.2.1.4 TOMUDEX®

Celui-ci est réservé en cas de contre-indication au 5-FU (antécédent de toxicité grave sous 5-FU, insuffisance cardiaque ou coronarienne évolutive) ou en cas d'espérance de survie limitée avec comme objectif principal le maintien de la qualité de survie. Il convient d'adapter les doses en fonction de la clairance de la créatinine. La dose de base est de 3 mg/m² en 15 minutes dans 250 ml de G 5% sur une simple voie veineuse périphérique. L'administration au domicile du patient est possible. Les cures sont espacées de 3 semaines et une évaluation aura lieu au terme de la troisième cure (Cunningham and al [20]).

2.2.2.1.5 Autres monothérapies

Il existe deux autres produits utilisables en monothérapie qui sont :

➔ le XELODA®

C'est de la Capécitabine qui se donne à 1250 mg/m² matin et soir 2 semaines sur 3. Cette dose doit être adaptée à la clairance de la créatinine en cas d'insuffisance rénale, ceci est en fait une prodrogue du 5-FU dans sa forme orale

➔ et l' UFT®

Il comporte une association de Tégafur et d'uracil : le Tégafur est dosé à 300 mg/m² et se donne en 3 prises (3 à 6 gélules par jour en fonction de la surface corporelle) ; et l'acide folinique se dose à 90 mg/jour en 3 prises ; ce traitement sera pris 4 semaines sur 5.

2.2.2.2 Les associations

Nous allons présenter les différentes associations existantes et ayant fait l'objet d'études dans le cadre du cancer colique métastatique. Ceci reviendra à retracer l'historique de la chimiothérapie depuis une douzaine d'années.

2.2.2.2.1 5-FU et cisplatine ou 5-FU et methotrexate versus absence de traitement

A la question faut-il traiter les malades ayant un cancer colique métastatique, deux études permettent de répondre positivement. Il a fallu en fait attendre les années

1990 avant de disposer de résultats d'études randomisées comparant la chimiothérapie à l'absence de traitement en cas de métastase de cancers colorectaux. Une première étude a comparé la survie des malades ne recevant que des soins palliatifs à celle des malades ayant une chimiothérapie par 5-FU + acide folinique + cisplatine. Quarante malades ont été randomisés, la médiane de survie était plus que doublée par le traitement : 11 mois versus 5 mois [87]. La seconde étude randomisée abordant ce problème a été publiée en 1992 et a comparé deux attitudes : chimiothérapie par 5-FU et méthotrexate dès que le diagnostic de métastases était connu versus chimiothérapie à l'apparition des symptômes. Au total, 183 malades ont été inclus. Il a été observé une différence de survie globale de 5 mois et sans symptôme de 8 mois en faveur du groupe traité d'emblée [70]. Dans ces deux études, l'effet sur la survie ne s'est pas fait au détriment de la qualité de vie, en particulier grâce à un effet de la chimiothérapie sur les symptômes de la maladie.

2.2.2.2.2 5-FU + Acide Folinique versus 5-FU seul

Le 5-FU, ou plutôt son métabolite actif le FdUMP, agit entre autre en bloquant l'action de la thymidilate synthétase par formation d'un complexe stable intracellulaire inactif. Ce complexe est encore stabilisé lorsqu'il comprend des folates réduits d'où l'idée de saturer les cellules tumorales en acide folinique (AF) afin d'augmenter le taux de réponse. Les premiers essais cliniques ont été encourageants et de nombreux essais randomisés comparant le 5-FU seul et 5-FU + AF ont été réalisés [73]. Ces essais donnent des résultats convergents : l'association d'AF au 5-FU augmente le pourcentage de réponse tumorale. L'amélioration des taux de réponse apportée par la modulation du 5-FU par l'acide folinique a été confirmée dans une méta-analyse comportant 1381 patients (23% pour 5-FU + AF versus 11% pour le 5-FU seul) sans que cette augmentation d'efficacité se traduise par une augmentation de la survie [28].

La seconde partie des essais a tenté de déterminer la dose optimale d'acide folinique indispensable à la modulation du 5-FU. La première génération de protocoles est représentée par le schéma hebdomadaire et le schéma mensuel sur 5 jours (FUFOL standard) où le 5-FU est administré en bolus. Plus tard, le FUFOL

avec faible dose d'acide de folinique (FUFOL Mayo Clinic-NCCTG dit FUFOL faible) sera validé. Ce protocole comprend de J1 à J5 20 mg/m² d'acide folinique en bolus et 425 mg/m² de 5-FU par jour en bolus. Buroker and al. [15] en 1994 ont obtenu sur 183 malades un taux de réponse de 35%, la médiane de survie sans progression s'élevait à 5 mois et la médiane de survie était de 9,3 mois. La comparaison avec le FUFOL standard et le protocole hebdomadaire montrent une efficacité et une toxicité comparables ou améliorées avec un moindre coût.

2.2.2.2.3 5-FU perfusion continue versus 5-FU bolus

Il y a une dizaine d'année, le 5-FU restait la seule drogue ayant une activité indiscutable dans la chimiothérapie des cancers du côlon avancés. Les polychimiothérapies associant au 5-FU une nitrosourée (méthyl-CCNU, BCNU), le cisplatine ou la mitomycine C ayant démontré leur inefficacité, le but des prescripteurs était de faire le mieux possible avec cette seule drogue, d'où les essais de perfusions plus ou moins prolongées de 5-FU. La méta-analyse des essais incluant 1 219 patients a confirmé ces résultats : 22% de réponses dans le cas du traitement par 5-FU en perfusion continue contre 14% en cas de traitement par 5-FU bolus ($p = 0,0002$). La survie médiane était très discrètement meilleure en cas de traitement par le 5-FU continu (12,1 mois versus 11,3 mois, $p = 0,04$) [82].

2.2.2.2.4 LV5-FU2 versus 5-FU perfusion continue

Les perfusions courtes de 5-FU ne permettant pas l'administration d'une dose optimale de ce produit, d'autres schémas de perfusion ont été testés afin d'améliorer l'efficacité antitumorale. La première réussite dans ce domaine est le schéma LV5-FU2. Il comporte :

- à J1 l'acide folinique (AF) 200 mg/m² en 2 heures dans 250 ml G 5%
- du 5-FU 400 mg/m² en 10 minutes dans 100 ml de G 5%
- du 5-FU 1200 mg/m² en perfusion continue pendant 44 heures dans du G5% dans un infuseur portable, une pompe portable ou pousse seringue

- à J2, clamber l'infuseur de H24 à H26 pour passer l'AF en 2 heures et le 5-FU en bolus identique à J1.

Ce protocole se reproduit tous les 14 jours avec évaluation après 4 cures. Un essai intergroupe français incluant 448 patients a montré la supériorité de ce schéma par rapport au classique 5-FU + Acide Folinique faible dose en termes de réponses objectives (33% versus 14%, $p = 0,0004$) et de survie sans progression (28 semaines versus 22, $p = 0,0012$). La survie globale était un peu supérieure en cas de traitement par le LV5-FU2 : 62 semaines versus 57, sans que cette augmentation n'atteigne la significativité ($p = 0,067$) [37]. Ces résultats font du schéma LV5-FU2 un "standard" en France et dans certains pays d'Europe.

2.2.2.2.5 FOLFOX versus LV5-FU2

Le schéma d'injection est identique au LV5-FU2 avec en plus 100 mg/m² d'Oxaliplatine au J1. L'oxaliplatine a, contrairement au cisplatine, une activité intrinsèque contre les cellules du cancer du côlon. L'intérêt de cette drogue réside dans la combinaison de son activité antitumorale intrinsèque à son action synergique avec le 5-FU. Un essai de phase III a comparé une chimiothérapie par LV5-FU2 au même traitement précédé d'oxaliplatine ; 420 patients ont été inclus, le pourcentage de réponse était de 57% en cas de traitement par l'Oxaliplatine et de 26% sans, la médiane de survie sans progression était également significativement augmentée chez ces patients, l'analyse de la survie globale est en cours [38, 39].

2.2.2.2.6 FOLFIRI versus LV5-FU2

Le schéma d'injection est identique au LV5-FU2 avec, en plus, 180 mg/m² d'Irinotécan au J1.

Deux études récentes, randomisées, ont testé l'intérêt de l'adjonction en première ligne du CPT11 à un schéma de référence comportant le 5-FU et l'acide folinique. La première étude a été menée Outre-Atlantique [86], elle comportait trois groupes de traitement : FUFOL Mayo Clinic pour 221 patients, CPT11 seul

hebdomadaire pour 223, association FUFOL Mayo Clinic + CPT11 hebdomadaire pour les 222 restants. Le pourcentage de réponses a été supérieur (49%) dans le bras combiné versus moins de 30% dans les deux bras monochimiothérapie. La survie sans progression était également supérieure dans ce bras (5 mois versus 3,8 mois pour le FUFOL et 3,1 pour le CPT11 seul) ; la survie globale n'était pas différente .

Une étude Européenne [27] a comparé un 5-FU intensifié de type LV5-FU2 ou hebdomadaire (schéma Allemand AIO) à la même chimiothérapie additionnée de CPT11. Près de 400 patients ont été inclus, le pourcentage de réponse était de 39% dans le bras combiné versus 22% dans le bras sans CPT11. La survie sans progression et la survie globale étaient significativement augmentées [27].

2.2.2.2.7 Tableau récapitulatif

Afin de simplifier la lecture des résultats des différentes études que nous présentons ci-dessus, nous allons proposer un tableau récapitulatif.

		De Gramont	Douillard	Saltz
PROTOCOLE		LV5-FU2 +/- oxaliplatine	LV5-FU2 +/- Irinotécan	FUFOL +/- Irinotécan
Mois de suivie		28	23	>19
Taux de réponses objectives	Protocole avec du 5-FU	22%	22%	28%
	+ nouvelle drogue	50%	35%	50%
Survie moyenne sans récidive en mois	Protocole avec du 5-FU	6,2%	4,4%	4,3%
	+ nouvelle drogue	9%	6,7%	7%
Survie moyenne en mois	Protocole avec du 5-FU	14,7%	14,1%	12,6%
	+ nouvelle drogue	16,2%	17,4%	14,8%
Cross Over		28%	31%	39%

2.2.2.3 La chronomodulation de la chimiothérapie ou chronothérapie.

2.2.2.3.1 Chronopharmacologie expérimentale

2.2.2.3.1.1 Définition

La chronothérapie consiste en l'administration des traitements de chimiothérapie en fonction des différents rythmes biologiques, en particulier le rythme circadien [55]. Elle est fondée sur la biologie des cellules saines.

Le but est d'augmenter l'index thérapeutique afin d'améliorer l'efficacité et la tolérance des traitements.

2.2.2.3.1.2 Rythmes de toxicité

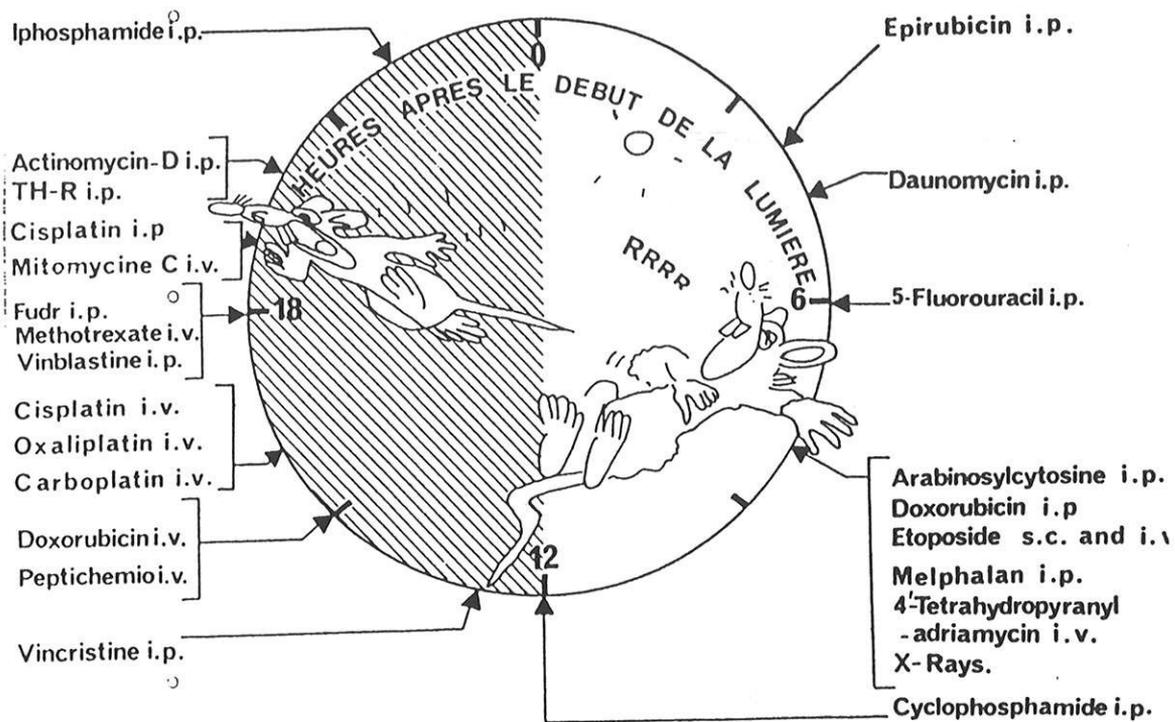
Chez des rats ou des souris standardisés et sélectionnés, la toxicité de près de 30 agents anticancéreux varie de 2 à 10 fois selon l'heure d'injection, en raison des rythmes circadiens endogènes.

Lors de différentes études, il a été montré qu'après une dose unique potentiellement létale d'une drogue définie, le taux de survivants variait de 50% en fonction de l'heure d'injection.

Les différences de pharmacocinétique plasmatique ou tissulaire, selon le moment d'administration du produit, ne suffisent pas pour rendre compte des rythmes de 24 heures des effets pharmacodynamiques observés. Ainsi, les rythmes cellulaires des tissus cibles, tels que ceux qui caractérisent les activités enzymatiques, le glutathion réduit, le cycle de division cellulaire et bien d'autres, semblent constituer les mécanismes essentiels des rythmes de cytotoxicité des composés de la chimiothérapie. Ces mécanismes périphériques sont coordonnés ou remis à l'heure par des horloges biologiques centrales. Cette notion de régulation par des horloges biologiques centrales de mécanisme périphériques a été développée dans le premier chapitre de ce travail.

Tous ces travaux ont permis de définir des heures de moindre toxicité pour une trentaine d'agents anticancéreux chez le rat ou la souris.

CHRONOTOLERANCE MURINE AUX AGENTS ANTICANCEREUX
VARIABLE = SURVIE



Le 5-FU et la floxuridine sont des antimétabolites qui présentent des rythmes circadiens opposés [42]. Cependant, trois complexes de platine (le cisplatine, le carboplatine et l'oxaliplatine) sont moins toxiques vers le milieu de la phase d'activité nocturne chez le rat ou la souris, par voie péritonéale ou veineuse, en dosage unique ou répété et ce, bien que les systèmes cibles principaux et secondaires de toxicité de ces trois agents soient différents : rein et moelle osseuse pour le cisplatine, moelle osseuse et côlon pour le carboplatine, jéjunum et moelle osseuse pour l'oxaliplatine [57, 12, 58, 11].

Ainsi, ni la famille à laquelle appartient un anticancéreux, ni le système cible principal concerné ne permettent de prévoir l'heure de moindre toxicité d'un agent anticancéreux. Cependant, les rythmes de susceptibilité des différents tissus cibles d'un même agent sont synchrones, ce qui suggère l'intérêt d'une optimisation fondée sur l'heure d'administration.

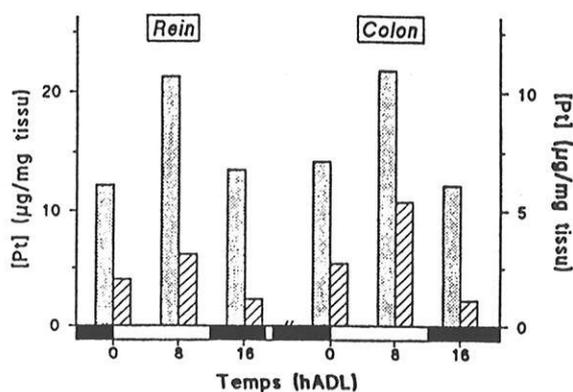
2.2.2.3.1.3 Mécanismes chronopharmacologiques

L'ensemble de ces résultats indique que, si la chronopharmacocinétique plasmatique des cytostatiques contribue, pour certains d'entre eux, aux rythmes de toxicité, les mécanismes cellulaires jouent vraisemblablement un rôle plus important. Ceci est d'ailleurs illustré par le fait que, alors que la chronopharmacocinétique plasmatique du carboplatine diffère de celle de l'oxaliplatine ou du cisplatine, la fixation tissulaire du platine dans la plupart des tissus de l'organisme est maximale à 8 hADL (après le début de la lumière), heure de toxicité maximale, et minimale à 16 hADL, heure de moindre toxicité, pour ces trois analogues.

Ainsi, les mécanismes impliqués dans la chronopharmacocinétique plasmatique règlent-ils des niveaux variables d'exposition des cellules aux médicaments, tandis que ceux impliqués dans la chronopharmacocinétique cellulaire sont à l'origine des lésions des tissus sains et/ou de leur réparation.

La toxicité rénale du cisplatine est réduite de cinq fois en administrant cet agent durant la phase d'activité nocturne du rat. L'existence d'une corrélation statistiquement significative entre l'excrétion urinaire en béta N-acetylglucosaminidase (béta NAG), témoin de la nécrose tubulaire proximale, et la toxicité rénale qui résulte de l'administration de ce médicament plaide en faveur d'un rôle important du rythme circadien de l'activité métabolique des cellules tubulaires proximales dans la chrononéphrotoxicité du cisplatine.

Sur le schéma suivant la fixation rénale et intestinale du cisplatine (zone grise) ou du carboplatine (zone hachurée) est représenté selon que l'injection a eu lieu à une heure de toxicité maximale (8 heures après le début de la lumière), minimale (16 hADL) ou intermédiaire (0 hADL).



2.2.2.3.1.4 Rythmes circadiens d'efficacité antitumorale

L'heure d'administration des agents anticancéreux peut aussi influencer de façon considérable leur efficacité antitumorale dans les modèles de tumeurs expérimentales du rat ou de la souris, qu'il s'agisse de tumeurs solides ou hématologiques et que le traitement comporte un ou plusieurs médicaments associés.

Dans le cas de l'adénocarcinome mammaire 13 762 du rat Fischer F344 traité par l'association doxorubicine-melphalan, on observe deux fois plus de régressions tumorales complètes lorsque des médicaments sont administrés en fin de phase du repos diurne, au voisinage des heures de moindre toxicité, en comparaison d'injection pendant la phase d'activité nocturne [14].

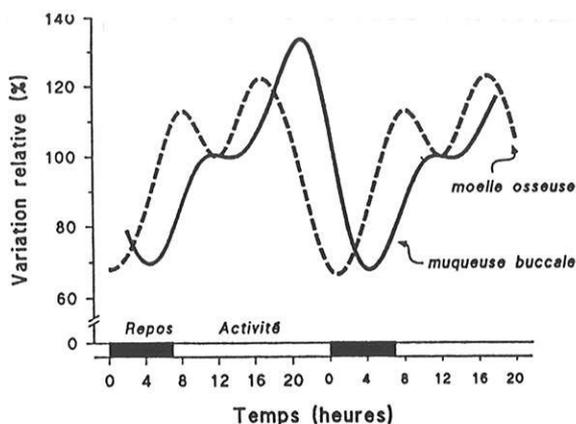
Une coïncidence entre heures de meilleure efficacité et de moindre toxicité caractérise aussi le cisplatine. Ainsi, la proportion de régressions complètes de plasmocytome du rat Lou varie de 20 à 60% selon que le cisplatine est injecté pendant la phase de repos (plus toxique) ou dans la deuxième moitié de la phase d'activité du rat (moins toxique).

Ainsi, l'efficacité antitumorale de la chimiothérapie est modulée par le système circadien. La chronoefficacité peut être observée avec des doses potentiellement létales ou non, et après administration d'un ou plusieurs agents cytostatiques. L'heure de plus grande efficacité correspond en général à l'heure de moindre toxicité.

2.2.2.3.2 Chronopharmacologie clinique

Plusieurs prérequis cliniques ont justifié de tester la pertinence d'une adaptation de la chimiothérapie aux rythmes circadiens. Ainsi, la prolifération (synthèse d'ADN) des précurseurs hématopoïétiques, des précurseurs de la muqueuse buccale ou des cellules de la muqueuse rectale varie en moyenne de plus de 50% au cours de la journée chez l'homme. Ces études effectuées chez les volontaires sains ont impliqué la réalisation de prélèvements tissulaires toutes les 2 à 4 heures pendant 24 heures, chez les mêmes sujets. Il apparaît que les indices prolifératifs (proportion de cellules en phase S ou index de marquage à la thymidine tritiée) ont des valeurs

moindres entre minuit et 4 heures pour les trois tissus considérés. Le pic a lieu entre 12 heures et 20 heures pour la moelle osseuse et la muqueuse buccale, et entre 8 heures et 12 heures pour la muqueuse rectale.



Pour ce qui est du 5-FU une étude randomisée [56] pratiquée chez 28 patients atteint d'un cancer digestif a montré que :

- la toxicité était moindre si l'injection avait lieu la nuit,
- l'injection en début de nuit était associée à une demi vie plus longue,
- le rythme circadien persiste avec un débit constant de 5-FU (rôle des enzymes de dégradation à faible dose).

2.2.2.3.3 Description de la méthode d'administration de la chronothérapie

C'est en France en 1991 qu'a été créé le premier centre de chronothérapie, à l'hôpital Paul-Brousse, à Villejuif. Depuis en France, il a été créé 16 centres de chronothérapie dont Limoges.

*Les pompes

Les chimiothérapies chronoprogrammées ont été administrées grâce à des pompes portables multicanaux programmables grâce à un microprocesseur incorporé. Une des pompes les plus utilisées est le modèle Mélodie® [Annexe 2]. Seule la programmation de la pompe en fonction de la prescription médicale nécessite la

présence du malade dans la structure hospitalière. Cette mise en place de la cure se fait le plus souvent dans les hôpitaux de jour. Les recharges de seringues sont réalisables au domicile du patient qui se trouve d'autant affranchi des contraintes hospitalières. En revanche, il est indispensable d'avoir au domicile du patient une équipe formée aux pompes et à leurs maniements. Le rôle de l'infirmière et du médecin généraliste du secteur est donc fondamental. De nouveaux modèles de pompes sont en cours d'homologation, elles possèdent des améliorations notables : diminution du poids et de l'encombrement, consommables plus rationnels, programmation directe par câble, donc programmable et surveillable par MODEM, diminution de 30 % du prix par rapport au modèle précédent.

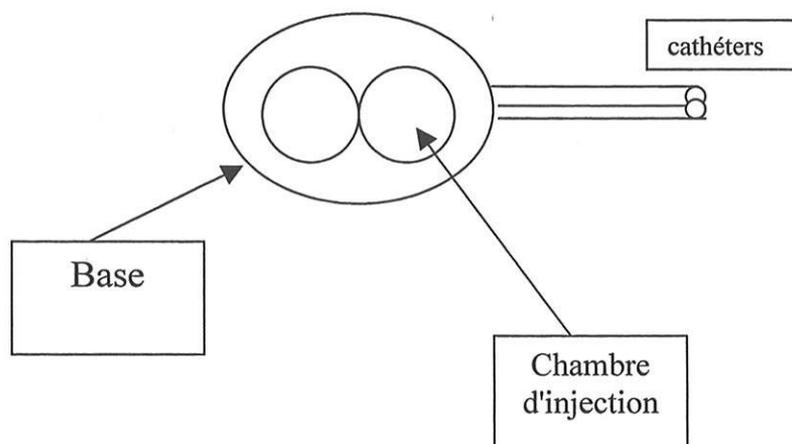
**Le site*

Les différents protocoles chronomodulés nécessitent la mise en place sur le patient d'un système d'accès vasculaire particulier. Ce système d'accès veineux implantable est conçu pour permettre l'accès répété au système vasculaire pour l'administration parentérale de médicaments. En chronothérapie, le site est un site double chambres ce qui permet des injections simultanées de deux drogues.

Il convient de donner des conseils de prudence aux patients pratiquant des occupations ou des activités sportives tels que le golf, la natation ou l'haltérophilie, impliquant des mouvements excessifs et/ou répétés des membres supérieurs et/ou de la ceinture scapulaire ou thoracique. En effet, toutes ces activités risquent d'augmenter le risque de rupture du cathéter due à la compression de dispositif entre la clavicule et la première côte. Ces risques sont valables pour tous les types de chambres implantables.

Le site préférentiel de cathétérisation est la veine sous-clavière.

Schéma d'un site double chambre de chronothérapie



2.2.2.3.4 Validation clinique du principe de chronothérapie en oncologie

En première hypothèse, les heures de moindre toxicité chez le rat ou la souris (d'activité nocturne) ont été extrapolées à l'homme, en les référant au cycle activité/repos de chaque espèce. En effet, la plupart des rythmes circadiens de la souris ou du rat sont décalés de 12 heures par rapport à ceux de l'homme, et conservent donc un rapport similaire avec le cycle activité/repos, quelle que soit l'espèce considérée.

Les médicaments de la chimiothérapie ont d'abord été injectés ou perfusés par voie veineuse à des malades souffrant de cancer évolué, à deux horaires opposés, sélectionnés d'après les résultats des expérimentations animales, afin d'en comparer la toxicité selon le moment d'administration. Ceci a été réalisé pour deux anthracyclines et pour le cisplatine.

2.2.2.3.4.1 Premiers essais : anthracyclines et cisplatine

Dans ces deux essais, portant respectivement sur 37 et 31 patientes atteintes de cancers de l'ovaire, l'administration d'anthracycline à 6 heures (doxorubicine ou pirarubicine) et de CDDP entre 16 heures et 20 heures (perfusion de 30 mn ou de 4 heures) s'est révélée significativement moins hématotoxique et moins néphrotoxique de 20% ou davantage, selon l'index considéré, en comparaison d'administration 12 heures plus tôt ou plus tard. De plus, le schéma le moins toxique a permis

d'augmenter l'intensité de dose de 15% pour les anthracyclines et pour le CDDP et s'est révélé au moins aussi efficace que le schéma le plus toxique.

La modélisation la plus simple d'un rythme circadien étant une fonction cosinoïdale de période $\mathcal{S} = 24$ heures, il est souhaitable de pouvoir utiliser cette fonction pour moduler le débit de perfusion d'une chimiothérapie.

Ceci est devenu possible lorsque sont apparus les injecteurs programmables dans le temps, adaptés à l'administration chronopharmacologique des médicaments. Leur utilisation a nécessité une première étape de recherche clinique consistant à contrôler la pharmacocinétique des médicaments administrés selon une perfusion chronomodulée et à en préciser les toxicités et la dose maximale tolérée, en comparaison d'une perfusion constante (phase I). Une deuxième étape a évalué l'activité antitumorale de la perfusion chronomodulée (phase II). Une troisième étape a comparé perfusion constante et chronomodulée dans plusieurs services de cancérologie en Europe, aux Etats-Unis ou au Canada afin de quantifier le degré d'optimisation thérapeutique obtenu (phase III).

2.2.2.3.4.2 Essai de phase I

3 essais principaux ont été réalisés :

- DOXORUBICINE

Il concernait 13 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et comparait le débit constant au débit chronomodulé (débit maximum entre 3 heures et 7 heures). Une hématotoxicité sévère a été relevée chez 3 des 6 patientes traitées par le protocole "flat", alors que chez les patientes dans le bras chronomodulé, aucune hématotoxicité particulière n'a été relevée. De plus, la survenue de mucites sévère s'est limitée aux patientes du bras "flat" [59].

- 5-FU

Celui-ci a été administré dans des conditions ambulatoires et à dose croissante d'un cycle à l'autre, selon la tolérance du patient. Le débit était maximal à 4 heures et nul de 16 heures à 22 heures. Cet essai a permis de recommander une

dose de 5-FU chronomodulée supérieure de 40 à 100% par rapport à la perfusion constante [7].

- L-OHP

25 patients ont reçu une perfusion de 5 jours à débit constant ou chronomodulé (pic à 16 heures) d'oxaliplatine à l'aide d'une pompe programmable intelligect. L'incidence de neutropénie, de nausées-vomissements et de neuropathie sensitive périphérique était 2 à 10 fois supérieure dans la modalité constante en comparaison de la modalité chronomodulée, cette dernière permettant d'accroître la dose tolérée de L-OHP d'environ 30%. Ainsi, la chronomodulation de la perfusion d'oxaliplatine a-t-elle permis de rendre tolérable l'administration de fortes doses de cette substance (200 mg/m²) réputées pouvoir occasionner une neuropathie périphérique irréversible [61]. Les effets toxiques et la pharmacocinétique de la triple association de 5-FU, d'acide folinique et d'oxaliplatine ont été étudiés après administration veineuse à débit constant ou chronomodulé. Une mucite sévère (grade 3-4) a été observée chez 3/4 des patients traités en perfusion constante mais chez aucun des 6 patients traités en perfusion chronoprogrammée. La sévérité de cette toxicité ne semblait pas liée à la surface sous la courbe mais à l'amplitude circadienne de la concentration plasmatique du 5-FU, suggérant l'intérêt d'imposer une chronomodulation du débit de perfusion.

2.2.2.3.5 Chronothérapie et cancer colorectal métastatique

Comme nous l'avons vu précédemment, l'intérêt d'un traitement par une chimiothérapie systémique n'est plus à démontrer dans le cadre du cancer colorectal métastatique, que ce soit en première ou seconde ligne. En revanche, ce paragraphe fera le point sur la chronothérapie dans le cancer colique métastatique.

2.2.2.3.5.1 FUFOL chronomodulé (5 jours / 16 jours)

Le 5-FU est le médicament le plus actif contre les métastases de cancer colorectal. Il produit environ 10% de réponses objectives lorsqu'il est injecté en intraveineuse directe, quel que soit le schéma thérapeutique. Ce taux augmente à 23% lorsqu'il est associé à l'acide folinique. Le schéma de perfusion chronomodulée

sur 5 jours de 5-FU (pic à 4 heures), seul ou associé à l'acide folinique (pic à 4 heures), a présenté une efficacité encourageante dans trois essais de phase I et II, qui ont concerné chacun 30 patients pour partie antérieurement traités [7].

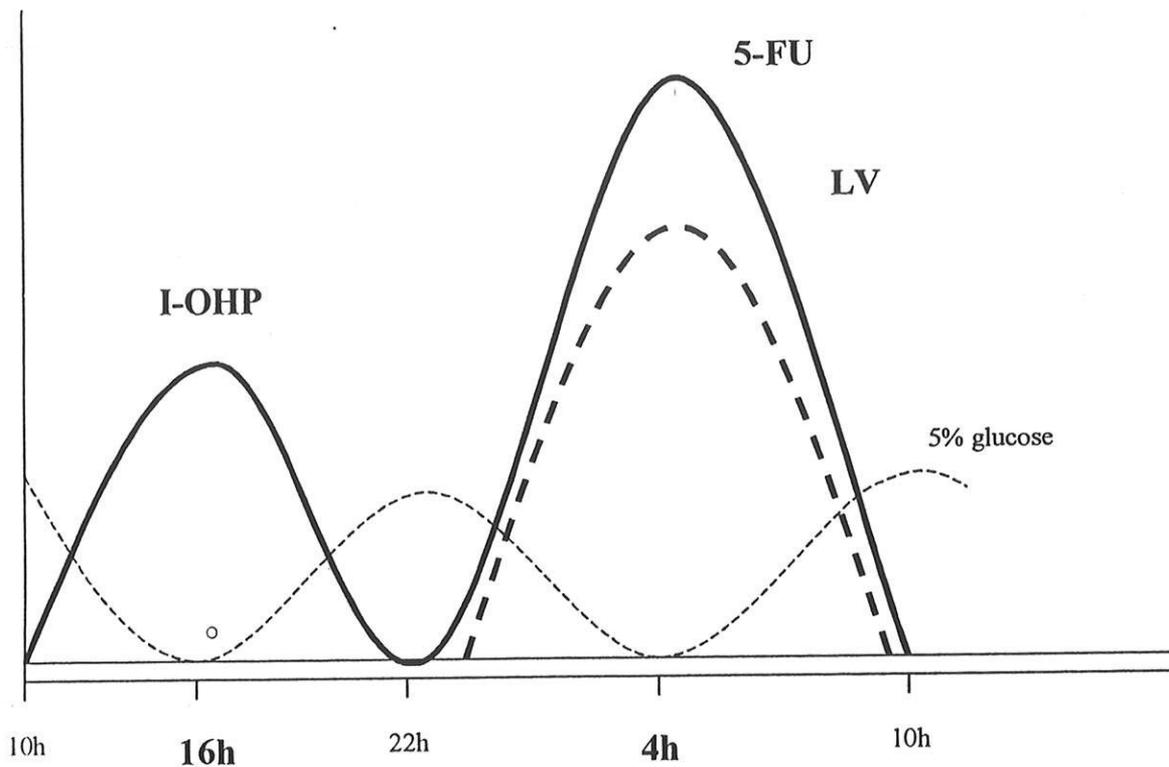
2.2.2.3.5.2 *L'oxaliplatine seule*

25 patients ont reçu une perfusion de 5 jours à débit constant ou chronomodulé (pic à 16 heures) d'oxaliplatine à l'aide d'une pompe programmable. La dose était de 125 mg/m²/cycle avec escalade de dose de 25 mg en 25 mg. L'incidence de neutropénie, de nausées-vomissements et de neuropathie sensitive périphérique était 2 à 10 fois supérieure dans la modalité non chronomodulée. En revanche, la chronomodulation a permis une augmentation de dose d'environ 30% et d'atteindre 200 mg/m² [13].

2.2.2.3.5.3 *FOLFOX CHRONO PHASE II*

La triple association chronomodulée de 5-FU, d'AF et de L-OHP a été appliquée pendant 5 jours consécutifs, suivis d'un intervalle de 16 jours, à 93 patients présentant des métastases de cancer colorectal. Pour ce protocole, il a été utilisé des pompes programmables intelligect. Les doses de 5-FU et d'AF étaient doubles par rapport aux protocoles standards (5-FU = 700mg/m²/j, AF = 300mg/m²/j, L-OHP = 25mg/m²/j). Moins de 8% de toxicités sévères (grade 3 ou 4) ont été observées au cours des 839 cycles administrés. Il y a eu 58% de réponses objectives des métastases. La médiane de survie était de 15 mois [62, 60].

Delivery rate (arb.units)



2.2.2.3.5.4 FUFOL Chrono versus FUFOL Chrono + L-OHP

Cette étude a comparé FUFOL chrono + Oxaliplatine versus FUFOL sans Oxaliplatine. Elle regroupait 200 patients. Le taux de réponse objective était de 53% versus 16%. La survie sans récidence dans le bras incluant de l'oxaliplatine était de 8 mois contre 4,3 mois pour le bras sans oxaliplatine ($p = 0,0509$). La survie globale était de 19,4 mois dans le bras avec de l'oxaliplatine versus 17,6 mois pour le bras sans oxaliplatine, ce qui n'est pas significatif. En revanche, il est important de noter qu'un cross-over était possible en cas de progression [32].

2.2.2.3.5.5 Intensification de doses du FUFOL

Une étude de phase II publiée en mars 2002, multicentrique, et portant sur 100 malades (68 hommes et 32 femmes, avec un âge moyen de 62 ans et un perfomans status inférieur ou égal à 2) a analysé la tolérance et l'efficacité d'une intensification des doses de 5-fluorouracil. Le protocole était un FUFOL sur 4 jours avec un intervalle entre les cures de 14 jours. La dose de 5-FU chronomodulée

évoluait de 900 à 1 100 mg/m²/j. La perfusion avait lieu de 22 heures à 10 heures avec un pic à 4 heures. En revanche, la dose d'acide folinique était fixe à 150 mg/m². L'escalade des doses complètes a été réalisée chez 66% des patients. Les toxicités de grade 3-4 ont été essentiellement retrouvées sous forme de :

- nausées et de vomissements pour 14% des patients,
- syndrome main-pied pour 38% des patients,
- mucite pour 26% des patients,
- diarrhées pour 21% des patients.

Le taux de réponses objectives était de 41%. 20 patients ont bénéficié d'une métastasectomie post chimiothérapie et, pour 12 d'entre eux, la résection a été complète. Ceci représente un quasi doublement du taux de réponse objective par rapport au FUFOL. C'est l'augmentation de dose du 5-FU chronomodulée qui a permis ce résultat [21].

2.2.2.3.5.6 L-OHP, 5-FU et Acide folinique chronomodulé versus perfusion continue en première ligne métastatique des cancers coliques (FOLFOX chrono versus FOLFOX flat)

L'objectif a été de valider l'intérêt, pour le malade et la société, d'une stratégie chronothérapeutique. Cette étude du groupe chrono de l'EORTC a bénéficié d'une collaboration étroite de 9 centres ou services de cancérologie en France, en Italie et en Belgique.

L'hypothèse était que l'association de 5-FU, d'AF et de L-OHP serait de 20% plus efficace contre les métastases de cancers colorectaux en cas de perfusion chronomodulée plutôt que constante. 278 patients ont été inclus dans cette étude. Chaque centre a inclus de 10 à 90 patients.

Les mucites sévères, classés grade 3-4 selon l'OMS, étaient 6 fois plus fréquentes et la neuropathie sensitive périphérique 2 fois plus fréquente chez les patients traités selon la modalité constante que chez ceux recevant la modalité chronomodulée. Enfin, l'efficacité antitumorale était de 30% dans la modalité constante et de 51% dans la modalité chronomodulée ($p = 0,001$), la survie était en revanche identique [61].

2.2.2.3.5.7 Survie à long terme chez des patients secondairement opérés de leurs métastases hépatiques après FOLFOX chrono

Cette étude porte sur 151 patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques inopérables d'emblée. Le but est de déterminer le nombre de patients rendus secondairement opérables après un traitement par FOLFOX chronomodulé. Sur les 151 patients, 89 ont une diminution de plus de 50% de la taille de leur métastase (59%) et la médiane de survie est de 24 mois. Le taux de survie à 5 ans est de 38%. La chirurgie à but curatif a pu être réalisée chez 77 patients (51%). La résection complète métastatique a pu être obtenue chez 58 patients (38%). La médiane de survie des 77 patients opérés était de 48 mois avec un taux de survie à 5 ans de 50% [33]. Cette étude permet de définir une nouvelle stratégie thérapeutique pour les cancers colorectaux métastatiques en démontrant l'intérêt d'une chronochimiothérapie première avec, pour but, une chirurgie curatrice.

L'intérêt du concept de chronothérapie en oncologie a donc été validé successivement chez l'animal de laboratoire, puis au cours d'essais cliniques de phase I, II et III. C'est aujourd'hui une option thérapeutique reconnue en première ligne métastatique avec le 5-FU, l'acide folinique et l'oxaliplatine. La chronothérapie présente donc une meilleure tolérance et une meilleure efficacité antitumorale. En revanche, aucune preuve statistique n'a pu être faite en termes de survie.

IV

ETUDE PERSONNELLE

1 Introduction

Comme nous l'avons vu précédemment, la chronothérapie a fait ses preuves en oncologie et plus particulièrement pour le cancer colorectal métastatique.

L'étude réalisée est une étude rétrospective de cohorte. Elle porte sur 108 patients dont le critère d'inclusion était très large puisqu'il s'agit de tous les patients ayant reçu un traitement par chimiothérapie, à base de LV5-FU2 ou d'oxaliplatine, intraveineuse, pour un cancer colorectal métastatique, entre 1997 et 2002, sur le centre de Limoges. Le recensement de ces malades a été fait à l'aide du logiciel CYTOS. Ce logiciel est celui qui permet les commandes de toutes les drogues de chimiothérapie à la pharmacie centrale du CHU de Limoges. Il a également une fonction statistique qui permet d'extraire des sous-groupes de malades. C'est cette fonction qui nous a permis de retrouver l'identité des patients concernés.

La définition de la qualité de vie est une chose difficile. Pour les experts de l'OMS, la qualité de vie est définie comme " la perception qu'a un individu de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeur dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes ". En cancérologie, les études de qualité de vie ont permis une meilleure connaissance des conséquences des maladies et constituent un outil d'aide à la décision sur le plan collectif. Cependant, il est important de noter une discordance souvent importante de la perception de la qualité de vie par le médecin et par le patient lui-même. Une enquête datant de 1997 montre que nombreux patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ne bénéficiaient pas de chimiothérapie palliative [45], de nombreux médecins estimant en effet que débiter une chimiothérapie pourrait nuire à la qualité de vie.

Dans cette étude, nous allons chercher à comparer les niveaux de toxicité des deux systèmes de traitement. Nous étudierons également la durée de survie sans récurrence et la durée de survie totale. Cette étude se justifie puisque :

- premièrement, elle constitue un point de départ sur le centre de Limoges dans la constitution d'une base de données sur les cancers coliques,

- deuxièmement, elle permet de refaire le point sur le bien fondé de la chronothérapie et son avenir,

- troisièmement, on cherche de plus en plus à prendre en compte la qualité de vie des patients en ayant bien évidemment une action antitumorale élevée tout en limitant au maximum les effets toxiques des drogues de chimiothérapie.

Toutes les données ont été saisies et analysées sur le plan statistique dans le logiciel MEDLOG. Il est à noter que ce travail a été l'occasion d'utiliser pour la première fois MEDLOG 2000 dans sa version fonctionnant sous WINDOWS.

Dans la première partie, nous verrons la méthodologie de notre étude, dans la deuxième partie nous exposerons les résultats de ce travail et, enfin, la troisième partie sera le lieu d'une discussion et de la présentation des protocoles futurs.

2 Méthodologie

2.1 Etude rétrospective de cohorte

2.1.1 Description

Les enquêtes de cohorte consistent à comparer la morbidité ou la mortalité observée dans un ou plusieurs groupes d'individus initialement indemnes de la maladie et définis en fonction de leur exposition à un facteur soupçonné de risque pour cette maladie. Le facteur de risque est donc connu au départ et l'étude va porter sur le développement de la maladie parmi les individus exposés au facteur de risque en comparaison avec un groupe non-exposé. La constitution du groupe de sujet non-exposés est aussi importante que la constitution des sujets exposés ; ce groupe de sujets non-exposés doit être en tout point comparable à la cohorte exposée pour des critères généraux comme l'âge, le sexe, la catégorie socioprofessionnelle en excluant l'exposition pour le facteur étudié. Il n'est pas forcément complémentaire du groupe exposé et doit prendre en compte les expositions modérées.

Enfin, ce groupe doit pouvoir être suivi dans les mêmes conditions que le groupe exposé, selon les mêmes méthodes, le même soin et pendant la même durée.

L'enquête nécessite une période de suivi entre l'inclusion du sujet et la mesure de l'altération de la santé. On l'appelle également parfois enquête longitudinale. Lorsque l'exposition est dichotomique et que l'on compare l'incidence de la maladie d'un groupe exposé à un groupe non-exposé, on parle aussi parfois d'enquête exposée non-exposée.

Le terme de cohorte est utilisé pour désigner le ou les groupes de sujets suivis au cours du temps. Il peut s'agir d'une génération définie par une même période de naissance, d'un corps de métier (par exemple l'ensemble des médecins d'un pays ou l'ensemble des salariés travaillant dans l'industrie agro-alimentaire), de personnes ayant subi une exposition particulière (par exemple la cohorte des patients ayant

bénéficié d'une irradiation préopératoire dans le cadre du cancer du rectum), de porteurs d'une caractéristique génétique particulière (comme les gènes hMSH2...), ou encore des sujets réunis sur une base géographique particulière.

L'inclusion dans une étude et le recueil initial des informations sur l'exposition peuvent se faire au moment de la mise en place de l'étude. La cohorte est alors suivie de façon prospective et on parle de cohorte prospective.

L'inclusion peut également se faire à partir d'une date choisie du passé (pour notre étude ce fut le démarrage de CYTOS 1997), suffisamment lointaine pour laisser le temps à la maladie de se développer et que le temps de suivi de la cohorte soit écourté. On parle de cohorte historique.

Une enquête de cohorte est surtout utilisée dans deux types de situations :

- l'étude des risques associés à une exposition peu fréquente, et donc exceptionnellement rencontrés dans une enquête cas-témoin (par exemple le risque de développer un second cancer après un traitement par chimiothérapie). La majeure partie des enquêtes de cohortes est réalisée à partir de séries expérimentales où il existe une relation évidente entre un facteur de risque et une maladie, mais elles sont inapplicables lorsque la localisation tumorale étudiée est rare.

Les études de cohortes historiques sont particulièrement intéressantes pour les maladies dont le temps d'induction est élevé, ce qui est le cas des cancers, et permettent d'exploiter les informations sur les expositions du passé. Les enquêtes historiques de mortalité sont d'autant plus intéressantes que le taux de mortalité de la pathologie étudiée est plus proche de son taux d'incidence (comme par exemple le cancer du pancréas) ;

- l'étude des risques associés à des expositions très fréquentes, pour lesquelles on veut une mesure précise, incompatible avec l'évaluation rétrospective.

Les enquêtes des cohortes consistent essentiellement à comparer des taux d'incidence de la maladie observée chez les sujets exposés à ceux d'un groupe de référence, le rapport des taux déterminant le risque relatif (RR) associé à l'exposition.

Certaines enquêtes n'incluent pas de groupe de référence et utilisent les taux statistiques nationaux ou régionaux généralement standardisés sur l'âge et le sexe pour calculer un rapport comparatif d'incidence (SIR : Standardized Incidence Ratio) ou bien un rapport comparatif de mortalité (SMR : Standardized Mortality Ratio).

Le schéma général d'une enquête de cohorte peut être présenté dans le tableau suivant. Une population a été identifiée comme étant exposée à un facteur de risque suspecté d'augmenter ou de diminuer l'incidence d'un cancer. Cette population exposée et la population non-exposées seront suivies dans le temps à la recherche d'apparition de cas de cancers [96].

	MALADES	NON MALADES
EXPOSES	A	B
NON EXPOSES	C	D

Risque de développer une maladie chez les exposés = $A / A + B$

Risque de développer une maladie chez les non exposés = $C / C + D$

Risque relatif de l'exposition = $(A / A + B) / (C / C + D)$

2.1.2 Avantages des enquêtes de cohorte

Ces enquêtes permettent de fournir des données sur l'incidence de la maladie dans le groupe étudié et donc d'apprécier réellement le risque de développer la maladie chez les sujets exposés.

Elles permettent un meilleur contrôle des biais que dans les enquêtes cas-témoins.

Elles permettent aussi une évaluation précise des niveaux d'expositions en permettant de préciser une relation dose-effet : les enquêtes de cohorte prospectives rendent possible une estimation plus fine des expositions, voire une mesure objective de ces expositions. Par exemple, de nombreuses enquêtes tentent, à l'heure actuelle, de préciser le rôle de l'alimentation spécifique (vitamines, fibres, graisses...) dans la survenue des cancers et nécessitent un degré de détails incompatible avec une mémoire à long terme. Ceci est également particulièrement vrai quand il s'agit de mesurer avec précision la durée d'exposition rendue possible avec des enquêtes prospectives.

Elles permettent également une estimation des risques sur une population particulière et permettent de préciser une association déjà suspecte.

Elles permettent enfin la description d'autres maladies associées au facteur de risque étudié (par exemple une étude chez des fumeurs peut permettre d'apprécier le risque du cancer du poumon mais aussi les autres pathologies liées au tabac).

2.1.3 Inconvénients des enquêtes de cohortes

Il s'agit d'enquêtes qui s'effectuent sur une longue durée, engendrant des coûts importants.

La méthodologie de telles enquêtes est relativement lourde.

Ces enquêtes nécessitent de grandes tailles d'échantillon, souvent difficiles à mettre en place.

Le suivi est parfois difficile, avec de nombreuses possibilités de perte de vue des patients, ce d'autant que la taille de l'échantillon et la durée de l'enquête sont importantes.

Ces études sont difficilement répliquables.

Ces enquêtes sont impossibles à réaliser lorsqu'il s'agit de maladie rare.

L'exposition au risque peut être variable au cours du déroulement de l'enquête, ce qui peut fausser les résultats. Cet inconvénient peut être évité en réalisant des mesures répétées au cours de l'enquête.

2.2 Présentation de MEDLOG

2.2.1 Introduction

L'évaluation en cancérologie est extrêmement compliquée à réaliser lorsqu'il s'agit d'études prospectives. Pour la réalisation d'études rétrospectives, il est nécessaire de disposer de bases de données fiables, évolutives dans le temps et facilement accessibles.

Actuellement, la gestion de bases de données passe par l'outil informatique.

Pour réaliser l'étude que nous présenterons par la suite, nous avons utilisé le logiciel MEDLOG 2000 qui permet une gestion de bases de données et est particulièrement bien adapté à la cancérologie, discipline nécessitant une manipulation de données importantes en volume, réactualisable régulièrement et d'accès rapide. Ce logiciel permet aussi bien la réalisation d'études prospectives que rétrospectives.

Le logiciel

MEDLOG 2000 est un logiciel de gestion de bases de données et d'analyses statistiques médicales. Il fonctionne sous WINDOWS sur micro PC et compatibles, en mono-utilisation ou en réseau. Il a été développé à l'origine par l'université de Stanford aux Etats-Unis et est diffusé depuis 1983 MEDLOG est un logiciel qui présente deux versants distincts : un versant de gestion de bases de données et un versant d'exploitation statistique des données. Récemment encore le logiciel fonctionnait sous MsDos.

2.2.2 Gestion d'une base de données

L'intérêt principal de ce logiciel est de permettre une gestion temporelle des données. En effet, la gestion des données s'effectue par un système de mise à jour permettant de saisir les données au fur et à mesure des différents événements. Il permet de retrouver facilement, au milieu de toutes les fiches datées, la première fois qu'un événement se produit, l'état aux dernières nouvelles, la dose totale pour un médicament, le délai entre deux rechutes ou entre deux traitements pour un patient ou un groupe de patients.

2.2.2.1 Création d'une base de données

Il faut avant tout sélectionner les données que l'on veut prendre en compte ; il est donc indispensable, avant de créer la base :

- de faire un schéma des principaux événements qui vont survenir et de les définir dans un ordre chronologique : bilan initial, premier traitement, rechute, surveillance...,
- de décrire succinctement ce que l'on voudra analyser en bout de chaîne : différents groupes de malades ou événements que l'on voudra étudier ou différentes analyses statistiques en particulier au niveau de la survie.

Ces deux étapes vont conditionner la façon dont la base sera construite.

2.2.2.2 Construction du dictionnaire

C'est une étape fondamentale qui va conditionner la saisie des données et leur analyse statistique.

Il s'agit donc de la définition des variables. Pour cela, il faut déjà avoir en tête le plan général de la base, c'est-à-dire savoir quelles sont les variables qui vont aller dans la première mise à jour et les variables utilisées dans les mises à jours successives ainsi que le choix du moment où elles seront utilisées.

Exemple :

- dans la première mise à jour : date du diagnostic,
description initiale de la maladie
et du malade,
- dans la deuxième mise à jour : premier traitement et sa date,
- de la troisième à la n-ième mise à jour : surveillance et rechutes, avec les
différents traitements des
rechutes.

Il faut ensuite définir les variables fixes dans le temps et les variables à " occurrences multiples ". Par exemple, le stade initial de la maladie est en général une variable fixe qui peut se définir dans la première mise à jour. En revanche, les traitements seront différents pour chaque mise à jour, en fonction des différents événements qui pourront survenir.

Cependant, que les variables soient invariantes ou non, il vaut mieux les enregistrer dans la mise à jour datée plutôt que dans la mise à jour zéro.

Puis les variables sont créées en fonction de :

- leurs caractères spécifiques : textuelles, numériques ou codées (les données sont alors saisies par un chiffre qui correspond à la valeur de la donnée : par exemple, la variable " sexe " peut prendre deux valeurs, masculin ou féminin qui peuvent être respectivement codées 0 et 1),
- leur unité de mesure,
- leurs plages de valeurs admissibles (bornes).

Enfin, il faut attribuer à la variable son caractère variable ou invariable dans le temps. Une variable variante dans le temps peut prendre différentes valeurs au cours des différentes mises à jours. Une variable invariante dans le temps aura une valeur unique et définitive (date de la première consultation ou stade de la maladie par exemple).

Toutes ces informations sont stockées dans le dictionnaire qui n'est pas construit de façon figée. Il est possible de créer de nouvelles variables ou bien de modifier les variables existantes ou encore de supprimer des variables inutiles.

2.2.2.3 Création d'écrans

L'organisation doit être faite de façon à attribuer un ordre logique de saisie des variables. Cette organisation s'effectue par l'intermédiaire d'écrans de saisie qui s'enchaînent en fonction des variables à rentrer. Par exemple, un écran peut être la définition initiale de la maladie, un autre écran peut être une description de la chirurgie ou d'un traitement particulier ou bien encore un écran de surveillance...

2.2.2.4 Saisie des données

Lorsqu'un nouveau dossier "patient" est créé, le premier écran consiste en la saisie de l'identité du patient avec son numéro de dossier médical et sa date de naissance. Cet écran est identique pour tous les patients quelle que soit la base de donnée et est prédéfini par le logiciel (annexe 2).

La saisie des variables concernant un patient peut se faire en de multiples occasions. Ces occasions sont appelées " mise à jour " et peuvent être diverses : consultation, hospitalisation, intervention chirurgicale, test biologique... Ces mises à jour peuvent intervenir dans le temps à intervalle régulier ou irrégulier et le nombre de mises à jour peut varier d'un patient à l'autre. Au moment de la saisie, chaque mise à jour correspond à une date pour un événement particulier.

A chaque mise à jour, des valeurs peuvent être enregistrées pour quelques-unes des variables prévues ou pour toutes les variables, en fonction de l'écran appelé au moment de la saisie de la mise à jour. Un point intéressant du logiciel est que les données non enregistrées au moment de la saisie d'une mise à jour seront notées comme manquantes. Ces variables manquantes peuvent avoir plusieurs interprétations : elles peuvent ne pas avoir été notées, ne pas être disponible... MEDLOG est capable de stocker et d'analyser les données en prenant en compte ces

données manquantes. Ainsi, lors d'une analyse de résultats, les données manquantes seront écartées et l'analyse ne portera que sur les variables saisies.

Une fonction particulière (calcul) permet, à ce stade de la saisie, la formation de nouvelles variables en combinant ou en manipulant les variables saisies dans le dictionnaire des données. Une variable couramment calculée est l'âge qui correspond à la date de la mise à jour retranchée à la date de naissance, le tout divisé par 365,25 pour obtenir l'âge en années. Il est également possible d'utiliser toutes les fonctions mathématiques usuelles.

2.2.2.5 Constitution de groupes de patients

C'est ce qui fait l'originalité et la puissance de ce logiciel. Cette fonction est destinée à la formation de sous-groupes de patients répondant à des critères de sélection définis (par exemple, il est possible de définir un sous-groupe de patients présentant une rechute d'une maladie au bout de 6 mois de traitement).

Un groupe peut ne comprendre aucun malade ou peut comprendre tous les malades de la base selon leur réponse aux conditions ou selon la caractéristique recherchée.

Il est possible de retrouver n'importe quelle séquence d'événements au milieu des fiches, parmi tous les malades de la base ou uniquement au sein d'un groupe de patients défini auparavant.

Un groupe peut être constitué de malades ou de fiches marquées pour ces malades. Il est, en effet, possible d'effectuer un marquage de certaines mises à jour pour chaque malade. Ainsi, plusieurs groupes peuvent correspondre aux mêmes malades mais comporter des fiches différentes si le marquage est différent.

Au sein d'un groupe de patients, il est possible d'effectuer un marquage sur certaines mises à jours comme, par exemple, le taux sérique d'un marqueur tumoral avant et après un traitement ou bien encore le marquage de la mise à jour où le taux

sérique est le plus élevé... Il sera alors possible d'extraire un sous-groupe de patients selon ce marquage des mises à jour.

2.2.3 Fonctions statistiques

Une fois le fichier de données composé et les groupes formés, il est possible de réaliser une exploration statistique de toutes les variables extraites aussi bien sur l'ensemble des patients enregistrés que sur les différents groupes de malades qui ont pu être constitués.

De nombreuses fonctions statistiques peuvent être utilisées :

- études des moyennes, des médianes, comparaison des fréquences, comparaison des pourcentages, déviations standard, minima, maxima...,
- étude de la survie : analyse de survie (Kaplan-Meier), représentation graphique des courbes de survie, comparaison de ces courbes par la méthode du Log Rank (Mantel-Haenszel)...,
- tests non paramétriques : test de Wilcoxon, test de Kruskal-Wallis, étude des corrélations (test du Rhô de Spearman et du Tau de Kendall),
- courbes de dispersion et de régression linéaire,
- analyse de corrélation,
- analyse des tableaux de contingence,
- modèle de Cox,
- régressions logistiques et régressions multiples.

Toutes ces fonctions statistiques sont utilisables directement à partir des variables saisies.

2.2.4 Conclusion sur la présentation de MEDLOG

Ce logiciel présente plusieurs intérêts qui le rendent particulièrement bien adapté au suivi médical des patients, surtout en cancérologie où on est amené à effectuer un suivi fréquent des patients et souvent sur une période de longue durée. En effet, son intérêt principal réside dans le fait que le suivi est effectué de façon

temporelle. Il est possible de saisir les événements dans le temps, en fonction des événements qui surviennent.

Le deuxième intérêt de ce logiciel est le fait de prendre en considération les données manquantes permettant, ainsi, d'obtenir des analyses fiables.

Le troisième intérêt, sans doute le plus intéressant dans la pratique en cancérologie, est la possibilité de former des sous-groupes de patients et de pouvoir les analyser directement sur le plan statistique.

Enfin, le fait qu'il existe un programme d'analyse statistique intégré permet d'effectuer une évaluation instantanée, actualisée et fiable.

2.3 Méthodes de recueil de données

Nous avons réalisé une enquête rétrospective en reprenant tous les dossiers de cancers colorectaux métastatiques traités par chimiothérapie dans le centre hospitalier de Limoges entre 1997 et 2002. Ainsi, 108 dossiers de cancer colorectal ont été étudiés. Toutes les données ont été saisies et analysées dans le logiciel MEDLOG 2000 dans sa version pour Windows.

Notre travail avait pour but de démarrer une base de données fiables et évolutives pour les cancers colorectaux et de rechercher l'intérêt de la chronothérapie dans leurs traitements.

Dans les 108 dossiers étudiés, plusieurs caractéristiques étaient recherchées :

- les antécédents personnels et familiaux,
- le performans status au diagnostic,
- les circonstances de découverte,
- la localisation,
- la date et le caractère complet ou incomplet de la coloscopie préopératoire,
- le bilan d'extension préopératoire,
- la date et le type de chirurgie,

- une fiche anatomopathologique la plus exhaustive possible, pour laquelle nous avons évidemment noté uniquement le stade local au moment du diagnostic,
- le caractère métastatique d'emblée ou non,
- les dates, les types, les doses et les tolérances des différents traitements,
- une fiche de suivi a également été saisie pour chaque consultation.

Il n'y a pas eu de critères d'exclusion trop stricts. A la base de ce travail, l'interrogation de CYTOS nous a fourni 126 noms. Le critère d'interrogation étant " patient ayant reçu une chimiothérapie de type FOLFOX ou FOLFIRI chronomodulée ou non ". Malheureusement, la totalité des dossiers n'était pas exploitable. En effet, certains étaient incomplets, d'autres non disponibles à notre consultation pour différents motifs (consultation ou examen complémentaire, saisie de la part du conseil de l'ordre de l'Indre...) ; d'autres, enfin, avaient une anatomopathologie non prouvée (absence de prélèvement, primitif non retrouvé).

3 Résultats et analyses

3.1 Description de la population

Cette cohorte comprend 108 patients dont la répartition est la suivante : 63 hommes et 45 femmes. La moyenne d'âge au diagnostic est de 61,7 ans pour les femmes, 60,9 ans pour les hommes et 61,2 ans au total. Le patient le plus jeune était âgé de 25 ans et le plus vieux de 74 ans au diagnostic.

Le Sexe Ratio est de 1,4 (hommes/femmes).

9 patients et 6 patientes ont moins de 50 ans.

11 patients et 9 patientes ont plus de 70 ans.

Le Performans status moyen au diagnostic est de 1 ; nous détaillons les PS de la cohorte dans le tableau suivant :

	Nombre	Pourcentage
PS 0	54	50
PS 1	43	39,51
PS 2	7	6,48
PS 3	3	3,78
PS 4	1	0,93

Le groupe de patients ayant reçu de la radiothérapie est constitué de 49 patients alors que celui ayant reçu une chimiothérapie avec le système flat est de 59 patients.

La répartition des modes de découverte est décrite dans le tableau suivant :

	NOMBRE	% POPULATION
RECTORRAGIE	21	19,44
ANEMIE	7	6,48
OCCLUSION	17	15,74
PERFORATION	3	1,85
TROUBLE DU TRANSIT	45	47,67
DOULEUR ABDOMINALE	5	4,63
NON CONNU	3	2,78
AUTRE	8	7,41

3.2 Résultats de l'anatomopathologie

Il est rappeler que tous les résultats concernant l'anatomopathologie sont présentés en fonction de la tumeur initiale.

La répartition entre les différentes localisations est résumée dans le tableau suivant :

	% TOTAL	% GROUPE CHRONO	% GROUPE FLAT
CÔLON DROIT	19,05	25	14,04
CÔLON TRANSVERSE	6,67	4,17	8,77
CÔLON GAUCHE	16,19	14,58	17,54
SIGMOÏDE	26,67	31,25	22,81
CHARNIERE RECTO-SIMOÏDIENNE	0,95	2,08	0
RECTUM	30,47	22,92	36,84

La distribution des différents stades dans la classification d'Aster et Coller, quelle que soit la tumeur primitive, est résumée dans le tableau suivant ¹:

	% TOTAL	% GROUPE CHRONO	% GROUPE FLAT
A	0	0	0
B1	4,63	4,08	3,39
B2	18,52	18,37	15,26
C1	4,63	4,08	5,08
C2	72,22	73,47	76,27

Dans la population totale, 64,8% des patients étaient métastatiques d'emblée : ils étaient respectivement 69,39% dans le groupe chrono contre 61,02% dans le groupe flat.

Dans la classification TNM, les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

	TOTAL	% GROUPE CHRONO	% GROUPE FLAT
T0	0	0	0
T1	4,63	6,12	3,39
T2	12,04	10,20	8,47
T3	55,56	46,94	62,71
T4	27,78	36,74	25,43

¹ Nous rappelons qu'il s'agit d'une classification locale.

La cohorte de nos 108 malades comportait 70 patients avec des métastases synchrones ; les 38 autres étaient indemnes de toutes localisation secondaire au moment du diagnostic.

La répartition des différents sites métastatiques est résumée dans le tableau suivant :

	% TOTAL	% GROUPE CHRONO	% GROUPE FLAT
GANGLION	5	0	8,70
POUMON	22,50	29,42	17,38
FOIE	65	58,82	69,57
CERVEAU	5	11,76	0
AUTRE	2,5	0	4,35

Les différents types histologiques et leur stade de différenciation sont résumés dans le tableau suivant :

	% TOTAL	% GROUPE CHRONO	% GROUPE FLAT
ADENOCARCINOME	100	100	100
BIEN DIFFERENCIE	66,67	79,59	55,93
MOYENNEMENT DIFFERENCIE	26,85	16,33	35,59
PEU DIFFERENCIE	6,48	4,00	8,00

3.3 Analyse du traitement chirurgical

Pour ce qui est du traitement chirurgical, nous nous sommes intéressés au type même de chirurgie réalisée et à l'existence ou non d'une chirurgie sur les sites métastatiques ; les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous. Il est important

de signaler que tous les résultats sont en pourcentage, à l'exception du nombre de ganglions qui est une moyenne.

		% TOTAL	% GROUPE CHRONO	% GROUPE FLAT
HEMICOLECTOMIE GAUCHE		17,76	30,41	13,79
HEMICOLECTOMIE DROITE		16,82	24,49	10,34
COLECTOMIE TOTALE		1,86	0	3,44
SIGMOIDECTOMIE		19,63	22,45	20,69
RESECTION SEGMENTAIRE COLIQUE		13,08	8,16	17,24
RESECTION SEGMENTAIRE RECTUM		11,21	0	18,97
AAP		12,15	16,33	6,90
BIOPSIE SEULE		7,48	8,16	8,62
LIMITE	SAINE	91,01	92,50	89,80
	ENVAHIE	8,99	7,50	10,20
NOMBRE DE GANGLIONS	ENVAHIE	3,106	3,333	3
	EXAMINE	10,917	10,667	11,457
CHIR META	OUI	7,22	6,67	7,69
	NON	92,18	93,33	92,31

3.4 Analyse du traitement médical

3.4.1 Présentation des différents traitements de la cohorte

Cette cohorte comprend 49 malades traités par FOLFOX chrono et 59 malades traités par FOLFOX Flat.

Pour 94 malades, cette chimiothérapie était faite en première ligne, pour 14 autres il s'agissait d'un second traitement. Parmi ceux ayant bénéficié d'un traitement

antérieur, 19 avaient eu un traitement adjuvant et 14 une autre première ligne métastatique.

3.4.2 Réponses en fonction du traitement

Au total, notre étude porte sur 865 cures de chimiothérapies dont 441 étaient chronomodulées et 424 réalisées étaient suivant le système flat.

La répartition du nombre de cures par patient est résumée dans le tableau suivant :

Nombre de cure	Nombre de patients groupe chrono	% groupe chrono	Nombre de patients groupe non chrono	% groupe non chrono
1	2	4,08	8	13,56
3	8	16,33	7	11,86
5	8	16,33	8	13,56
7	10	20,41	10	16,95
9	6	12,24	7	11,86
11	4	8,16	12	20,34
13	2	4,08	3	5,08
15	3	6,12	3	5,08
17	1	2,04	1	1,69
19	2	4,08	0	0
21	1	2,04	0	0
23	0	0	0	0
25	0	0	0	0
27	0	0	0	0
29	1	2,04	0	0
31	1	2,04	0	0

La médiane du nombre de cure par patient est de 8 [1-31] dans le groupe chrono et de 8 [1-17] dans le groupe flat.

Pour ce qui est de l'évaluation de la réponse tumorale au traitement nous avons choisi de calculer cette réponse à la 4^{ème} et à la 8^{ème} cure ce qui correspond aux 2 premières évaluations.

Les réponses après la **quatrième cure** sont :

	% GROUPE CHRONO	% GROUPE FLAT
RC	7,14	6,82
RP	42,86	36,36
SD	26,19	40,91
PD	23,81	15,91

Le taux de réponses objectives, pour les schémas chronomodulés après la quatrième cure, est donc de 50 % alors que pour le schéma non chronomodulé il est de 43,19 %.

Les réponses après la **huitième cure** sont :

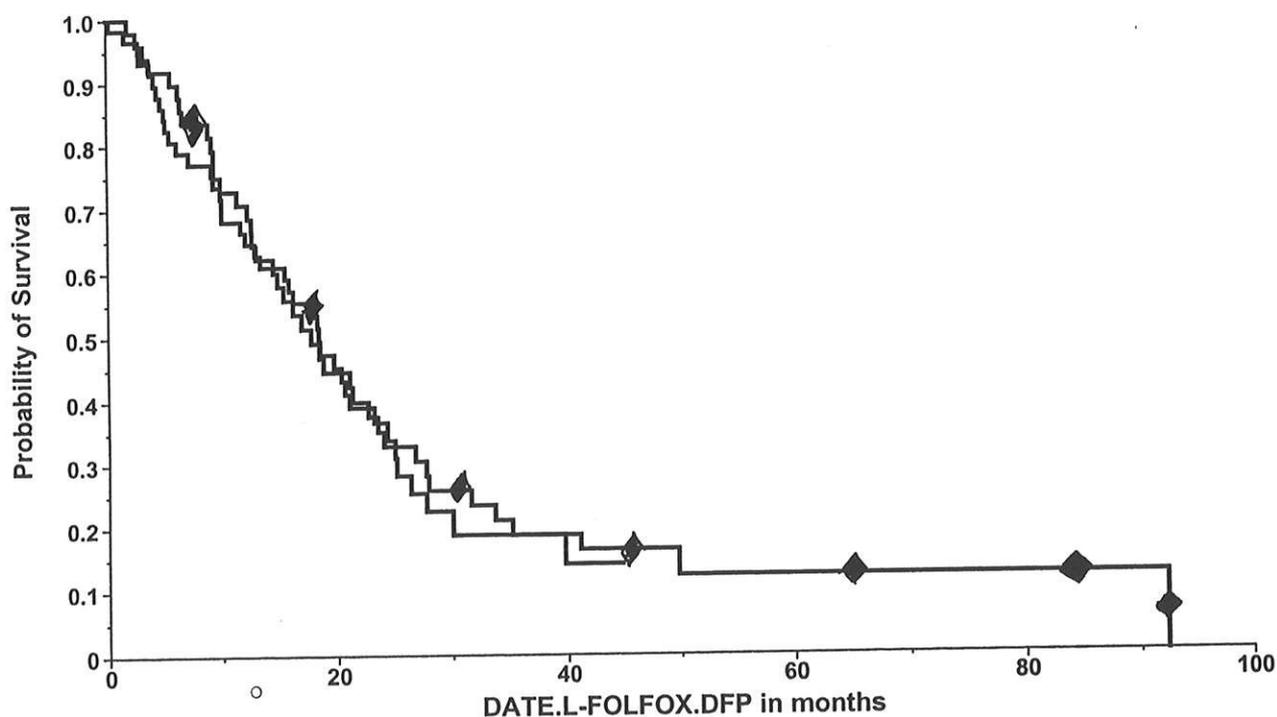
	% GROUPE CHRONO	% GROUPE FLAT
RC	8,57	5,71
RP	28,57	25,71
SD	31,43	40
PD	31,43	28,57

Le taux de réponses objectives, pour les schémas chronomodulés après la huitième cure, est donc de 37,14 % alors que pour le schéma non chronomodulé il est de 31,42 %.

3.4.3 Courbes de survies globale

Pour les durées de survie, nous avons choisi de prendre comme date de référence le début du traitement par FOLFOX.

La médiane de survie de notre étude est de 18,37 mois, ce qui correspond aux données actuelles de la littérature ; dans le groupe chrono, la médiane de survie est de 17,8 mois alors que dans le groupe flat elle est de 18,4 mois, mais cette différence n'est pas statistiquement significative.



3.5 Etude de la toxicité

Il est important de noter que, comme pour toutes les études rétrospectives, il existe un biais qui est celui du relevé des toxicités dans le cahier d'observation. En effet, certaines toxicités, comme l'alopécie, ne sont que très rarement cotées. Pour ce qui est des toxicités hématologiques de grade 1 ou 2, la remarque est également valable. En revanche, dès lors que la toxicité dépasse le grade II de l'OMS, alors elle est consignée dans le cahier d'observation de façon quasi certaine.

Nous avons choisi de présenter ici la totalité des chiffres de toxicité par patients. Un premier résultat concerne la très faible toxicité du protocole FOLFOX, que ce soit dans sa version chronomodulé ou dans sa version flat.

3.5.1 Toxicité hématologique

Nous allons présenter dans le tableau suivant le résumé des toxicités sur la totalité des lignées hématopoïétiques.

		% Grade 0	% Grade 1	% Grade 2	% Grade 3	%Grade 4
Neutrophiles	chrono	69,39	0	18,37	4,08	8,16
	flat	50	6,90	22,41	15,52	5,17
Plaquettes	chrono	83,33	0	14,58	2,08	0
	flat	77,59	5,17	15,52	1,72	0
Hématies	chrono	100	0	0	0	0
	flat	98,25	0	1,75	0	0

La toxicité hématologique est donc faible, les aplasies quasi inexistantes. Cependant, il est important de noter que pour les malades ayant bénéficié d'une chronothérapie, les toxicités sont souvent consignées avec plus de rigueur que pour les malades ayant bénéficié du système flat (système de référence habituel).

3.5.2 Toxicité digestive

Dans les toxicités digestives, il a été regroupé les diarrhées, nausées et vomissements. La remarque que nous faisons pour les toxicités hématologique est valable ici aussi. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

	% Chrono	% Flat
Grade 0	22,92	18,64
Grade 1	22,92	30,51
Grade 2	37,50	33,90
Grade 3	16,67	16,95
Grade 4	0	0

Il est donc confirmé ici que ce type de chimiothérapie est relativement peu émétisant et la plupart des patients est donc calmée par des antiémétiques classiques.

3.5.3 Toxicité laryngée

Elle est rarissime et 1 seul cas de grade 3 s'est produit dans le groupe chrono sur un total de 59 patients ayant reçu 424 cures au total.

3.5.4 Toxicité cardiaque

Elle est très peu fréquente puisque nous ne l'avons eu que 1 cas de grade 3 dans le groupe chrono et 2 de grade 2 dans le groupe flat. Cependant, il convient de préciser que les contre indications à la prescription du 5-FU étant systématiquement recherchés avant toutes cures cela limite le nombre de problème.

3.5.5 Toxicité cutanéomuqueuse

Celle-ci est également relativement peu fréquente et n'est jamais très importante puisque aucun événement de grade 4 n'a été rencontré sur les 108 patients. Le tableau suivant présente les résultats des syndromes main pied et des mucites.

		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Main pied	Chrono	77,08	6,25	10,42	6,25	0
	Flat	85,96	7,02	5,26	1,75	0
Mucite	Chrono	66,67	2,08	18,75	6,25	6,25
	Flat	66,67	15,79	10,53	1,75	5,26

3.5.6 Toxicité neurologique

C'est la principale toxicité de l'oxaliplatine. A partir du grade 2, elle est considérée comme invalidante. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

	% Chrono	% flat
Grade 0	53,06	16,95
Grade 1	16,33	20,34
Grade 2	16,33	44,07
Grade 3	14,29	18,64
Grade 4	0	0

Le pourcentage de toxicités invalidante est significativement différente d'un groupe à l'autre : 30,62 % dans le groupe chrono contre 62,71 % dans le groupe flat ($p < 0,01$). La chronothérapie apporte donc ici un réel bénéfice en termes de diminution de la toxicité neurologique.

On retrouve donc 2 fois moins de neuropathie invalidante dans le groupe chrono que dans le groupe flat.

4 Discussion

4.1 Apport de la chronothérapie en termes de toxicité

Notre étude confirme donc que la chronomodulation des drogues de chimiothérapie apporte un intérêt réel pour les patients. Cet intérêt est surtout vrai pour la toxicité neurologique dans le cadre du traitement par FOLFOX. Même si la qualité de vie est une variable très difficile à cerner, il semble que la chronomodulation apporte un gain réel. En effet, la toxicité neurologique du FOLFOX est, de loin, la plus invalidante. Dans notre série de malade, celle-ci est divisée par 2. La diminution des différentes toxicités a un impact direct sur le nombre de jours d'hospitalisation. En effet ce sont les toxicités des grades III ou IV qui sont sources d'hospitalisation alors que les toxicités des grades I ou II sont, la plupart du temps, gérées en ambulatoire, avec comme relais le médecin généraliste du patient. Comme nous l'avons vu précédemment, le protocole FOLFOX est très peu toxique. Ceci a certes une répercussion sur la qualité de vie mais aussi sur le coût du traitement. Enfin, une moindre toxicité permet, comme le confirme les études présentées dans ce travail, d'augmenter les doses de drogue données aux patients.

4.2 Apport de la chronothérapie en termes de réponse tumorale

La réponse tumorale de notre série n'est pas statistiquement significative. Il est important de noter que notre série de malade était composée de patients particulièrement lourds puisque 70 % étaient métastatiques d'emblée. Par ailleurs, il sera très intéressant de suivre l'évolution de la significativité de la réponse, la cohorte de malades étant sans doute un peu faible pour tirer des conclusions définitives.

4.3 Apport de la chronothérapie en termes de survie

En termes de survie et conformément aux données de la littérature, la chronothérapie n'apporte aucun gain significatif statistiquement. Il est important de noter que le moment du diagnostic de la récurrence n'a pas de corrélation avec la survie globale.

4.4 Protocole futur

Depuis le début de l'année en cours, un nouveau protocole mis en place par l'EORTC est ouvert. Il a pour but d'évaluer le rôle du moment du pic d'administration chronomodulée Irinotécan sur la tolérance de cet agent combiné à la triple association chronomodulée 5-FU + Acide Folinique + Oxaliplatine chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, préalablement traité ou non. La seconde évaluation portera sur l'activité antitumorale des schémas chronomodulés testés.

Les patients seront randomisés pour recevoir l'Irinotécan selon une perfusion chronomodulée de 6 heures, avec un débit maximal à l'un des 6 horaires suivants possibles : 01:00, 05:00, 09:00, 13:00, 17:00, 21:00. Irinotécan sera donné à la dose de 180 mg/m².

5 Conclusion

Les conclusions de notre étude sont en accord avec les données de la littérature. En effet, la chronothérapie représente une diminution significative de la toxicité neurologique et la réponse tumorale reste comparable au système flat. En revanche, aucune différence significative statistiquement de survie totale n'est retrouvée. Cependant, cette étude confirme que la chronothérapie doit rester une voie de recherche pour les cancers colorectaux. Certes, l'amélioration de la réponse tumorale, l'augmentation de la survie globale et le coût économique sont importants à prendre en compte, mais la qualité de vie des patients est également fondamentale. Cette notion de qualité de vie est difficile à mettre en équation et elle est de plus très variable d'un individu à l'autre. Par exemple, pour la majorité des hommes, une alopecie de grade IV n'est pas une source de baisse de qualité de vie, alors que l'inverse est vrai pour la majorité des femmes. La diminution du nombre de toxicités de grade III ou IV selon l'OMS est également directement corrélée avec la diminution du nombre de jours total d'hospitalisation au cours du traitement. Ceci est un facteur important de confort de vie et une source d'économie importante. Enfin, il est important de noter que l'arrivée de MEDLOG dans sa version pour WINDOWS® est un gage de convivialité et de facilité d'utilisation. Ceci permettra, sans doute, un accès plus facile à la base de données des cancers colorectaux dans notre région.

V
CONCLUSION

L'objet de cette thèse est d'étudier les effets de la chronothérapie dans le traitement du cancer colorectal.

Même si notre étude ne fait que confirmer les données de la littérature, elle a le mérite d'être le point de départ de la création de la base de données MEDLOG sous sa version pour WINDOWS®. Il est établi que les études rétrospectives ont une importance fondamentale en cancérologie. Elles permettent d'évaluer l'efficacité d'un traitement ainsi que sa tolérance. Notre étude confirme bien le gain réel apporté par la chronomodulation de la chimiothérapie pour la tolérance ; en revanche, aucun gain en termes de survie n'a pu être démontré statistiquement.

Comme nous l'avons vu précédemment, la chronothérapie apporte un bénéfice certain en termes de qualité de vie mais aussi en termes de réponse tumorale. C'est d'ailleurs dans cette voie de recherche que la plupart des équipes travaillent à propos du cancer colorectal. En effet, on définit même " des longs survivants ". Ce sont des malades métastatiques d'emblée et qui, pourtant, ont une survie prolongée par rapport à la médiane de survie classique de cette catégorie de malades. Ces patients ont tous un point commun ; celui d'avoir pu bénéficier d'une chirurgie curatrice dans un second temps. Dans la plupart des cas, c'est la réponse tumorale supérieure de la chronothérapie qui a permis cette chirurgie. Les études sont à poursuivre dans cette voie et la création de bases de données les plus exhaustives possibles est indispensable pour une analyse statistique plus fiable des résultats.

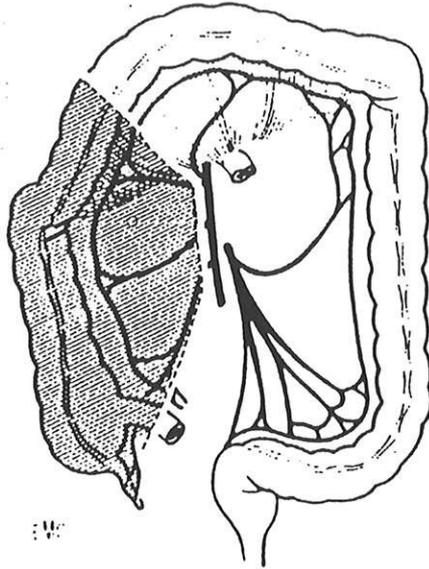
Il est également important de rappeler en conclusion que le traitement du cancer colorectal va devenir de plus en plus spécifique. En effet, la prescription de 5-FU sera corrélée à l'étude préalable de ses produits de dégradation dans le sang par le biais du dosage de la thymidilate synthase.

Enfin, pour conclure, même si la chronothérapie appliquée au cancer colorectal métastatique constitue une voie de recherche importante, elle ne représente qu'une infime partie de la chronobiologie. Comme nous l'avons vu dans la première

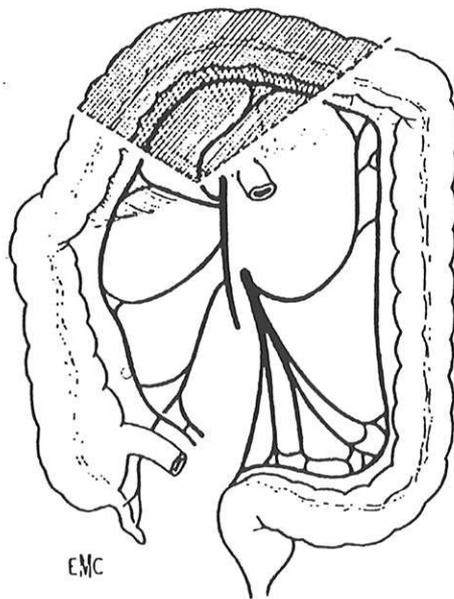
partie de ce travail, les rythmes en biologie ont un champ d'action immense. La connaissance de nos propres rythmes biologiques semble fondamentale puisque ces découvertes doivent permettre d'améliorer les traitements mais aussi, très probablement, d'adapter au mieux les rythmes de vie.

VI
ANNEXES

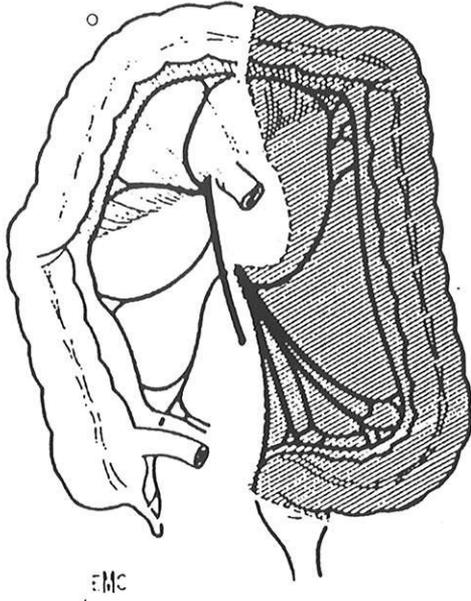
ANNEXE I : Schéma des différentes colectomies



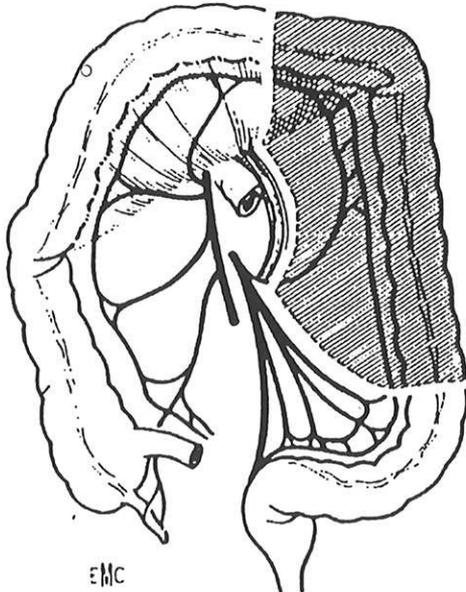
1 Hémicolectomie droite.



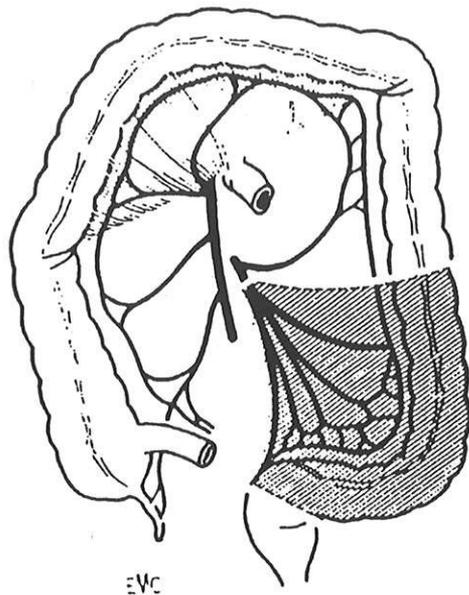
2 Colectomie transverse segmentaire.



3 Hémicolectomie gauche vraie.



4 Colectomie segmentaire gauche haute.



5 Colectomie segmentaire gauche basse.

ANNEXE II : Pompe Mélodie

Mélodie®

**POMPE MINIATURISÉE MULTI-CANAUX
POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE**



ANNEXE 3: Fiches de recueil MEDLOG®

Clé : FICHE COLON RECTUM N° DDM

NOM : Prénom : Date de naissance : / / Sexe : h / f

Taille : Poids 1ère cs : Poids habituel :

ATCD personnels :

ATCD familiaux : non / asc. 2ème degré / asc. 1er degré / collatéraux / descendants 1er degré / desc. 2ème degré / NC

- **Performans status au diagnostic :** 0 / 1 / 2 / 3 / 4
- **Circonstance de découverte :** rectorragies/anémie/occlusion/perforation/troubles du transit/coloscopie systématique/autre...../NC
- **Localisation :** Caecum/colon D/tranverse/colon G/Sigmoïde/rectum/multifocale/NC
- **Coloscopie pré opératoire :** N / incomplète / complète / NC **Date :** / /
- **Bilan d'extension pré-op :**
 - Echo foie :** négative / positive / NF / NC
 - RP :** négative / positive / NF / NC
 - Pet-Scan :** négative / positive / NF / NC

CHIRURGIE **Date :** / /

- **Type de chirurgie :** hémicolectomie G/ hémicolectomie D/ Sigmoïdectomie/ Résection segmentaire colique/ Résection segmentaire rectum/ AAP/Biopsie seule/.....
- **Chirurgie sur loc. métastatique :** métastasectomie hépatique / biopsie

ANATOMOPATHOLOGIE

- **Localisation :** caecum / colon D / Colon transverse / Colon G / Sigmoïde / Rectum / Multifocal / NC
 - Si multifocal : nombre de tumeurs : (nouvelle fiche pour chaque tumeur)
- **Longueur pièce de résection :** cm
- **Taille de la tumeur (cm) :** longueur : largeur : Epaisseur :
- **Extension circonférence :** ¼ - ½ - ¾ - 1 - NC
- **Marges :** pole sup tumeur/recoupe sup : pole inf tumeur/ recoupe inf :
- **Pour les cancers rectum :** distance/ligne pectinée
- **Pour les cancers du colon droit :** distance / valvule de Bohin :
- **Aspect :** bourgeonnant / ulcérant / infiltrant / villeuse / plan / NC
- **Perforation :** N / O : NC
- **Type histologique :** adénocarcinome / colloïde / anaplasique / carcinoïde / à cellules indépendantes / T villeuse maligne / Autre...../ NC
- **Differenciation :** bien differencié / moyennement différencié / peu différencié

CHIMIOThERAPIE

Chimiothérapie adjuvante

Type de chimiothérapie : néoadjuvante / RT-CT néoadjuvante / adjuvante / métastatique / NC

Date de C1 : / /

Délai entre chirurgie et C1 :j

Protocole : FUFOL faible / FUFOL fort / LV5FU2 / FOLFOX / FOLFIRI / FU seul / OXALI seule /
Campto seul /

Nombre de cures :

Essai thérapeutique : N / O / NC

Evaluation : N / O / NA

N°1 : date : / /

Post cure N°.....

Réponse : RC / RP / SD / PD

Conséquences : Poursuite même CT / CT 2^{ème} ligne / Stop /

N°2 : date : / /

Post cure N°.....

Réponse: RC / RP / SD / PD

Conséquences : Poursuite même CT / CT 2^{ème} ligne / Stop /

N° DDM : FICHE SURVEILLANCE DU CANCER DU COLON CIé MEDLOG :

Etiquette du patient

OU

NOM :

Prénom :

Date naissance : / /

Date : / /

Rechute : non / oui

↳ Description de la rechute : Date de la rechute : / /

Rechute locale ? : non / oui

Rechute loco régionale ? : non / oui

Rechute métastatique : non / oui

↳ Date d'apparition des métastases : / /

Localisations des métastases : ggl / poumon / plèvre / foie / os / peau / cerveau / autre

Traitement de la rechute : pas de ttt / chir / radiott / chimiott / assoc. radio-chimio/ autre :

Date de début du ttt de la rechute :

Etat actuel : vivant sans cancer / vivant avec cancer / vivant avec autre cancer / vivant SAI / DCD du cancer / DCD autre cancer / DCD complications / DCD phénomènes intercurrents / DCD SAI / perdu de vue

Evaluation : non / oui

Méthode : clinique / paraclinique / biologique / autre :

Réponse sur la tumeur : RC / RP / Stable / Progression

Localisation métastatique 1 : ggl / poumon / plèvre / foie / os / peau / cerveau / autre (préciser) :

Réponse sur la métastase 1 : RC / RP / Stable / Progression

Localisation métastatique 2 : ggl / poumon / plèvre / foie / os / peau / cerveau / autre (préciser) :

Réponse sur la métastase 2 : RC / RP / Stable / Progression

Date du décès : / /

Performans status actuel : 0 / 1 / 2 / 3 / 4

Echo abdo : Normale / anormale / non faite

Radiographie pulmonaire : Normale / anormale / non faite

ACE :

Coloscopie : Normale / adénomes < 3 / adénomes > 3 / adénome > 1 cm / adénome vilieux / non faite

VII
BIBLIOGRAPHIE

1 - ARMITAGE N.C., BALLANTYNE K.C., EVANS D.F., CLARKE P., SHEFIELD J., HARDCASTLE J.D.

The influence of tumour cell DNA content on survival in colorectal cancer : a detailed analysis.

Br. J. Cancer 1990, 62, 852-856.

2 - ARONSON B.D., JOHNSON K.A., LOCOS J.J., DUNLAP J.C.

Negative feed back defining a circadian clock, autoregulation of the clock gene frequency.

Science, 1994, 263, 1578-1584.

3 - ASTER V.B., COLLIER F.A., ARBOR A.

The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum.

Ann. Surg, 1954, 139, 846-852.

4 - BARRAT CH.

Traitement chirurgical des cancers coliques localement avancés et/ou métastatiques.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1998, 22, s265-s273.

5 - BECOUARN Y., YCHOU M., DUCREUX M. AND AL.

Oxaliplatin (L-OHP) as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer (MCRC) patients : preliminary activity/toxicity report.

[abstract] Proc Am. Soc. Clin. Oncol., 1997, 16, 229a.

6 - BENHAMICHE A.M.

Epidémiologie descriptive et groupe à risque élevé.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1998, 22, s3-s11.

7 - BERTHEAULT-CVITKVIC F., JAMI A. AND AL.

Biweekly dose intensification of circadian chronotherapy with 5FU, folinic acid and oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer.

J. Clin. Oncol. Sous presse.

8 - BLUMGART L.H., FONG Y.

Surgical options in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer.

Current problems in surgery Chicago : Mosby 1995.

9 - BOSMAN FT.

Pronotic value of pathological characteristic of colorectal cancer.

Eur. J. Cancer., 1995, 31A, 1216-1221.

10 - BOUCHE O., FAIVRE J.

Cancer du colon : épidémiologie, facteur de risque et dépistage.

La lettre du cancérologue, 1996, 20-25.

11 - BOUGHATTAS N., HECQUET H., FOURNIER C. AND AL.

Comparative pharmacokinetics of Oxaliplatin (L-OHP) and carboplatin (CBDCA) in mice with reference to circadian dosing time.
Biopharm. Drug. Disp., 1994, 15(864), 1-13.

12 - BOUGHATTAS N., LEVI F., FOURNIER C. AND AL.

Stable circadian mechanisms of toxicity of two platinum analogs (cisplatin and carboplatin) despite repeated dosages in mice.
J. Pharm. Exp. Ther., 1990, 255, 672-679.

13 - BRIENZA S., LEVI F., VALORI VM. AND AL.

Intensified (every 2 weeks) chronotherapy with 5FU, folinic acid (FA) and oxaliplatin (L-OHP) in previously treated patients with metastatic colorectal cancer.
29th Annual Meeting Am. Soc. Clin. Oncol., 1993, 12, 197.

14 - BUCHI K.N., MOORE J.G. AND AL.

Circadian rhythm of cellular proliferation in the human rectal mucosa.
Gastroenterol., 1991, 101, 410-415.

15 - BUROKER T.R., O'CONNELL M.J., WIEAND S. AND AL.

Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer.
J. Clin. Oncol. 1994, 12, 14-20.

16 - COHEN A., MINSKY B., SCHILSKY R.

Cancer : principles and practice of oncology-4th edition edited by Vincent T de Vita, Jr Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg.
J. B. Lippincott co Philadelphia, 1993, colon cancer PP, 929-977.

17 - CONFERENCES DE CONSENSUS, PARIS 29 ET 30 JANVIER 1998.

Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du colon.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1998, 22, 3bis.

18 - CONFERENCES DE CONSENSUS, PARIS 6 JANVIER 2003.

Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du colon.

19 - COSTA A., MARASCA R., VALENTINIS B., SAVARINO M., FARANDA A., SYLVESTRINI R. AND AL.

P53 gene point mutations in relation to p53 nuclear protein accumulation in colorectal cancer.
J. Pathol., 1995, 176, 45-53.

20 - CUNNINGHAM D., ZALCBERG JR., RATH U., OLIVER I., VAN CUTSEM E., SVENSON C. AND AL.

Final result of randomised trial comparing Tomudex® with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer.
Tomudex® colorectal cancer study group. Ann. Oncol., 1996, 7, 961-5.

21 - CURE H., CHEVALIER V., ADENIS A., TUBIANA-MATHIEU N., NIEZGODZKI G., KIWATKOWSKI F., PEZET D., PERPOINTS B., COUDE B., FOCAN F., LEVI F., CHIFFONI J., CHOLLET P.

Phase II trial of chronomodulated infusion of high dose fluorouracil and I-folinic acid in previously unoperated patients with metastatic colorectal cancer.

J. Clin. Oncol., 2002, 20(5), 1175-81.

22 - DEAMS G.T., WILLIAMSON K., HAMILTON P., HEATLEY M., ARTHUR K., PATERSON C.C. ET AL.

DNA densitometry of colorectal cancer.

Gut., 1993, 34, 1566-1571.

23 - DEANS G.T., PARKS T.G., ROWLANDS B.J., SPENCE RAJ.

Prognostic Factors in colorectal cancer.

Br. J. Surg., 1992, 79, 608-613.

24 - DETRY.

Performance de l'échographie endorectale en pathologie tumorale du rectum.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1988, 12, 810-813.

25 - THE DICTIONARY OF CELL AND MOLECULAR BIOLOGIE COLLEC.

2000

26 - DORVAL D.

Quels sont les examens utiles à la décision thérapeutique dans le cancer du colon ?

Gastroenterol. Clin. Biol., 1998, 22, s85-s89.

27 - DOUILLARD J-Y., CUNNINGHAM D., AND AL.

A randomized phase III trial comparing irinotecan (IRI) + 5FU/Folinic acid (FA) to the same schedule of 5FU/FA in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC) as front line chemotherapy (CT).

Proc. Am. Soc. Oncol., 1999, 18, 233a.

28 - DUCREUX M.

Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer : evidence in terms of response rate.

Advanced colorectal cancer meta-analysis .

J. Clin. Oncol. 1992, 10(6), 896-903.

29 - DUKES C.E.

The classification of cancer of the rectum.

J. Pathol., 1932,35,323-332.

30 - DUNLAP J.C.

Molecular bases for circadian clocks.

Cell, 1996, 271-290.

31 - FAIVRE J., RAT P., ARVEUX P.

Epidémiologie des métastases hépatiques des cancers colorectaux.
Rapport du 94ème de l'AFC. Paris : Springer Verlag, 1992.

32- GARCEAU N.Y., LIU Y., LOCOS J.J., DUNLAP J.C.

Alternative initiation of translation and time, specific phosphorylation yield multiple forms of the essential clock protein frequency. Cell 1989, 469-476.

33 - GIACCHETTI S., ITZHAKI M., GRUIA G., ADAM R., LEVI F. AND AL.

Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery.

Annals of Oncology.,1999, 10, 663-669.

34 - GIACCHETTI S., ZIDANI R., PERPOINT B. AND AL.

Phase III trial of 5 fluorouracil (5FU) folinic acid (FA), with or without oxaliplatin (OXA) in previously untreated patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCC).

[abstract] Proceeding of the American Society of Clinical Oncology., 1997, 16, 229a.

35 - GLENN F., MC SHERRY C.K.

Obstruction and perforation in colorectal cancer.

Ann. Surg., 1971, 173, 983-992.

36 - GONZE D.

Modélisation des rythmes circadiens.

Université libre de bruxelles.2001.

37 - de GRAMONT A., BOSSET J.F., MILAN C., ROUGIER P., BOUCHE O., ETIENNE PL AND AL.

Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer : a french intergroup study.

J. Clin. Oncol.,1997, 15(2), 808-15.

38 - de GRAMONT A., FIGER A., SEYMOUR M., AND AL.

A randomized trial of leucovorin (LV) and 5-Fluorouracil (5FU) with or without oxaliplatin in advanced colorectal cancer.

[abstract] Proc. Am. Soc. Oncol. 1998, 17, 257a

39 - de GRAMONT A., FIGER A., SEYMOUR M., HOMERIN M., HMISSI A., CASSIDY J. AND AL.

Leucovorin and 5-fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer.

J. Clin. Oncol., 2000, 18, 2938-47.

40 - GRINNEL R.S.

Lymphatic block with atypical and retrograde lymphatic metastasis and spread.

Ann. Surg., 1996, 163, 272-280.

41 - GUDERSON L.L., SOSIN H.

Area of failure found at reoperation (second or symptomatic look, following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum).

Cancer, 1974, 34, 1278-92.

42 - HEME G.W., MARKS V.

The effect of timing of a single injection on the toxicity of methotrexata in the Rat cancer.

Chemother. Pharmacol. , 1982, 9, 114-117.

43 - HERMANEK P., HUTTER RVP., SOBIN L.H., WAGNER G., WITTERKING CH.

Editor TNM Atlas Illustrated Guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumors.

New-York, 4TH edition. Springer Berlin, Heidelberg, 1997.

44 - HERMANEK P.J., WIEBELT H., RIEDL S., STAIMMER D., HERMANEK P.

Long term results of surgical therapy for colon cancer. Result of the german study group for colorectal cancer.

Der. Chirg., 1994, 64, 287-297.

45 - THE INTERNATIONAL WORKING GROUP IN COLORECTAL CANCER.

An international, multidisciplinary approach to the management of advanced colorectal cancer.

Eur. J. Surg. Oncol., 1997, 23, 4-65.

46 - JAECK D., BACHELIER PH., WEBER JC., MOURAD M., WOLF PH., BOUDJEMA K.

Le traitement chirurgical des métastases hépatiques synchrones des cancers colorectaux.

Ann. Chir., 1996, 50, 705-16.

47 - JAECK D., BACHELIER PH., WEBER J.C., MOURAD M., WOLF PH., BOUJENA K.

Le traitement chirurgical des métastases hépatiques synchrones des cancers colorectaux. Résection simultanée ou résection différée?

Ann. Chir., 1996, 50, 507-16.

48 - JONHSTON P.G., LIANG C.M., HENRY S., CHABNER BA., ALLEGRA C.J.

Production and characterisation of monoclonal antibodies that localize human thymidilate synthase in the cytoplasm of human cells and tissues.

Cancer Res., 1991, 51, 6668-6876.

49 - KLATT G.R., MARTIN W.H., GILLEPSIE J.J.

Subtotal colectomy with primary anastomosis without diversion in the treatment of obstructing carcinoma of the left colon.

Ann. J. Surgery, 1981, 141, 577-578.

50 - KORUTH N.M., KRUKOWSKI TH., YOUNGSON G.G. AND AL.

Intra operative colonic irrigation in the management of the left sided large bowel emergencies;

Br. J. Surg., 1985, 72, 708-11.

51 - LASSER PH., ELIAS D.

Généralités sur la chirurgie d'exérèses des cancers coliques. Problèmes techniques généraux et stratégie thérapeutique.

Encyl. Med Chir. Techniques chirurgicales appareil digestif., 40, 555, 1998-2006.

52 - LASSER PH., MANKARIOS H., ELIAS D AND AL.

Etude pronostique uni et multifactorielle de 400 adénocarcinomes rectaux réséqués.

J. Chir., 1993, 130, 57-66.

53- LEE CHI CHENG AND AL.

Cell 2002.

54 - LEICHMAN C.G.

Thymidilate synthase as a predictor of reponse.

Oncology, 1998, 12, 43-47.

55 - LEVI F.

Chronotherapy of cancer : biological basis and clinical application.

Path. Biol., 1994, 42, 4, 338-341.

56 - LEVI F.

Chronopharmacologie et chronothérapie des cancers.

Path. Biol., 1996, 44, 7, 631-644.

57 - LEVI F., HRUSHESKY W., BLOMQUIST C.H. AND AL.

Reduction of cis-diammined-chloroplatinium nephrotoxicity in rats by optimal circadian drug timing.

Cancer Res., 1982, 42, 950-955.

58 - LEVI F., MECHKOURI M., ROULON A. AND AL.

Circadian rhythm in tolerance of nice for the new anthracycline (THP).

Eur. J. Cancer. Clin. Oncol., 1985, 21, 1245-1251.

59 - LEVI F., PERPOINT B., GARUFI C. AND AL.

Oxaliplatin activity against metastatic colorectal cancer. A phase II study of 5 day continuous venous infusion at circadian rhythm modulated rate.

Eur. J. Cancer., 1993, 29(9), 1280-1284.

60 - LEVI F., ZIDANI R., MISSET J.L.

Randomized multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer.
Lancet, 1997, 350, 681-6.

61 - LEVI F., ZIDANI R., VANNETZEL J.M. AND AL.

Chronomodulated versus fixed infusion rate delivery of ambulatory chemotherapy with oxaliplatin, 5FU, and folinic acid in patients with colorectal cancer metastases. A randomized multiinstitutional trial.
J. Natl. Cancer inst. 1994, 86, 1608-1617.

62 - LEVI F., ZIDANI R., VANNETZEL J.M. AND AL.

Chronomodulated versus flat infusion of 5FU, AF and oxaliplatin against metastatic colorectal cancer (MCC) in 2 consecutive european randomized multicenter trials (T).
Proc. Am. Ass. Clin. Oncol., 1994, abtr.574.

63 - MALASSAGNE B., VALLEN P., SERRA J. AND AL.

Relationship of apical lymph node involvement to survival unresected colon carcinomas.
Dis. Colon Rectum, 1993, 36, 645-653.

64 - MANDEL.

Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood.
N. Engl. J. Med., 1993, 328, 1365-1371.

65 - MAYER A., TAKIMOTO M., FRITZ E., SCHELLANDER G., KOPPER K.H.

The pronostic significance of proliferating cell nuclear epidermal growth factor receptor, and under gene expression in colorectal cancer.
Cancer, 1993, 71, 2454-2460.

66 - MICHIELS C., BOUTRON M.C., CHATELAIN N., QUINPOURT V., ROY P., FAIVRE J.

Facteurs pronostiques des adénocarcinomes colo-rectaux de stade B de Dukes.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1994, 18, 456-461.

67 - MOERTEL C.G., FLEMMING TR., MACDONALD J.S., HALLER D.G., LAURI J.A.

The intergroup study of fluorouracil (5-FU) plus levamisol alone as adjuvant therapy for stage C colon cancer. A final report.
Proc. Am. Soc. Chir. Oncol., 1992, 11, 161.

68 - MONGES G., PIARD F.

Facteurs histopronostiques du cancer colorectal.
La lettre du cancérologue, 1996, 1, 41-47.

69 - MOORE R. Y.

Retinohypothalamic projection in mammals : a comparative study.
Brain Research, 1972, 49, 403-409.

70 - NORDIC GASTROINTESTINAL TUMOR ADJUVANT THERAPY GROUP.

Expectancy or primacy chemotherapy in patient with advanced asymptomatic colorectal cancer : a randomized trial.
J. Clin. Oncol, 1992, 10, 904-11.

71 - NORDLINGER B., JAECK D., BALLADUR P., VAILLANT J.C., GUIGNET M.F., PANIS AND AL

Résultat du traitement des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux.
Monographie de l'association Française de chirurgie, Paris : Springer Verlag, 1992.

72 - PANIS Y., FAGNIEZ PL.

Chirurgie des cancers colo-rectaux évolués.
Rev. du Prat, 1997, 47, s17-s21.

73 - PETRELLI N., DOUGLASS HO., HERRERA L. AND AL.

The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma : a prospective randomized phase III trial.
Tumor Study Group [published erratum appears in J. Clin. Oncol. 1990, 8(1), 185.].
J. Clin. Oncol. 1989, 7(10), 1419-26.

74 - PIARD F., MONGE G.

Quels sont les facteurs histopronostiques utiles à la décision thérapeutique dans le cancer du colon ?
Gastroenterol. Clin. Biol., 1998, 22, s113-s123.

75 - PORSHEN R., KRIAGEL A., LANGEN C., CLASSEN S., HIBE M., LOBE B. AND AL.

Assessment of proliferating activity in carcinomas of the human alimentary tract by KI-67 immunostaining.
Int. J. Cancer, 1991, 47, 686-691.

76 - RECO M., PLANT G., BYGRAVE S.

Late results justify resection for multiple metastases from colorectal cancer.
Br. J. Surg., 1997, 84, 1136-40.

77 - REGISTRE DES CANCERS REGION LIMOUSIN.

1998, 139-148.

78 - REINBERG A.

Les rythmes biologiques.
Presse universitaire de France, 1997.

79 - REINBERG A., MOTOHASHI Y., BOURDELEAU P., LEVI F., BIKACOVA-ROCHER A.

Alteration of period and amplitude of circadian rhythms in shift workers.
Eur. J. Appl. Physiol., 57,1988,15-25.

80 - RODIER J.F., JANSEN J.C., RODIER D.

Métastases ovariennes des cancers colo-rectaux.
Ann Chir., 1992, 46, 10, 932-935.

81 - ROUGIER P., BUGAT R., DOUILLARDJY. AND AL.

Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy.
J. Clin. Oncol. 1997, 15(1), 251-60.

82 - ROUGIER P., BUYSE M. AND AL.

Meta-analysis of all trials comparing intravenous bolus administration to continuous infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer.[abstract].
Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1997, 16, 267a.

83 - ROUGIER P., MILAN C., LAZORTES F., FOURTANIER G., SARTENSKY C., BAUMEL H AND AL.

Prospective studying of pronostic factor in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer.
Fondation Française de Cancérologie Digestive Br. J. Surg., 1995, 82, 1397-400.

84 - ROUGIER P., MILAN C., LAZORTES F., FOURTANIER G., FAIVRE J.

Prospective study of pronostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer.
Br. J. Surg. 1995, 82, 1397-400.

85 - SALSBUARY A.J., MC KINNA J.A., GRIFFITHS J.D., MORGAN C.N.

Circulating cancer cells during excision of carcinomas of the the rectum and the colon with high ligation of the inferior mesenteric vein.
Surg. Gynecol. Obstet., 1965, 120, 1266-1277.

86 - SALTZ LB., LOCKER PK., AND AL.

Weekly irinotecan (CPT11), leucovorin (LV), and fluorouracil (FU) is superior to daily * 5 LV/FU in patients (PTS) with previously untreated metastatic colorectal cancer (CRC).
Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 1999, 18, 233a.

87 - SCHEITHAUER W., ROSEN H., KORNEK G.V., SEBESTA C., DEPISCH D.

Randomized comparaison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer.
BMJ, 1993, 306, 752-5.

88 - SCHUTTE B., REYNDERS M.M., WIGGERS J.H., ARENDS J.W., VOLOVICS L., BOSMAN F.T. ET AL.

Retrospective analysis of the prognostic significance of DNA content and proliferative activity in large bowel carcinomas.

Cancer Res., 1987, 47, 5494-5496.

89 - SEITZ J.F., ROUGIER P.

Efficacité de la chimiothérapie dans le cancer du colon.

Bull. Cancer Paris, 1994, 81, 270-276.

90 - SHEPERD N.A., BAXTER K.J., LOVE S.B.

Pronostic importance of peritoneal involvement on colonic cancer : a pronostic evaluation.

Gastroenterology, 1997, 112, 1096-1102.

91 - SOBIN L.H., WITTEKING CH.

Editor International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumors.

New-York, 5TH edition, John Wiley & Sons inc., 1997.

92 - STANDARDS OPTIONS ET RECOMMANDATIONS.

Patients atteints d'une cancer du colon.

Bull. Cancer, 2002, 17-21.

93 - STANDARDS OPTIONS ET RECOMMANDATIONS.

Marqueurs seriques et cancer du colon.

Bull Cancer, 2001, 88 (12), 1177-1206.

94 - STEPHAN F. K., ZUCKER I.

Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesion.

Proc. Nat. Acad. Sci., 1972, 69, 1583-1586.

95 - SUGARBAKER P.H., CORLEW S.

Influence of surgical techniques on survival in patients with colorectal cancer.

Dis. Colon rectum, 1982, 25, 545-557.

96 - TANNOCK I.F., HILL R.P.

The basis science of oncology.

Pergamon Press, 1990, 2, 7-23.

97 - TOMITA T.

DNA ploidy and proliferating cell nuclear antigen in colonic adenomas and adenocarcinomas.

Digest. Dis. Sei., 1995, 40, 996-1004.

98 - TUBIANA-MATHIEU N.

Cancers : prévention et dépistage.

Ed. Masson, 2002, 106-111.

99 - TUBIANA JM., DEUTSCH JP., MARTIN B.

Imagerie des métastases des cancers colorectaux. Diagnostic et résecabilité.
Springer-Verlag. 1992, 61-75.

100 - UMPLEBY HC AND WILLIAM RCN.

Anastomotic recurrence in large bowel cancer.
Br. J. Surg., 1987, 74, 873-878.

101 - WRIGHT H.K., THOMAS W.H., CLEVELAND J.C.

The low recurrence rate of colonic carcinoma in ileo colic anastomoses.
Surg. Gynecol. Obstet., 1969, 129, 960-962.

102 - YAMAZOC Y., MACTANI S., ONODERA H., NISHIKAWA T., TOBE T.

Histopathological prediction of liver metastasis after curative resection of colorectal cancer.
Surg. Oncol., 1992, 1, 237-244.

103 - ZWACKA R.M., DUNLAP M.G.

Gene therapy for colon cancer.
Hematol. Oncol. Clin. North Am., 1998, 12, 595-615.

VIII
TABLE DES MATIERES

I INTRODUCTION	11
II LES RYTHMES EN BIOLOGIE	14
1 Les horloges biologiques	18
1.1 Présentation	18
1.2 Les noyaux suprachiasmatiques (NSC)	19
1.3 Application à l'homme	20
2 Exemples de rythmes biologiques chez l'homme	22
2.1 Rythme du cortisol	22
2.2 Rythme circadien du nombre de lymphocytes	22
2.3 Exemple de la variation du calibre des bronches chez l'asthmatique	24
3 Inscription génétique du rythme biologique	26
3.1 Modélisation des rythmes circadiens de la protéine FRQ chez <i>Neurospora</i>	26
3.1.1 Généralités	26
3.1.2 Principe du rythme circadien de la protéine FRQ	27
3.1.3 Résultats	27
3.2 Gène suppresseur de tumeur chez la souris	28
III APPLICATION AUX CANCERS COLORECTAUX	31
1 Le cancer colorectal	33
1.1 Epidémiologie	33
1.1.1 Epidémiologie nationale et internationale	33
1.1.2 Epidémiologie régionale	38
1.1.2.1 Les cancers coliques en Limousin	38

1.1.2.2 Les cancers du rectum	
1.2 Dépistage des cancers colorectaux	40
1.2.1 Dépistage de masse (population de plus de 45 ans) : recherche de sang occulte dans les selles	40
1.2.2 Dépistage des sujets à risque	41
1.2.2.1 Antécédent personnel de polype(s) adénomateux colorectal(aux) de plus d'un centimètre ou vilieux quelle que soit la taille	41
1.2.2.2 Antécédent personnel de cancer colorectal	41
1.2.2.3 Parents du premier degré ayant un cancer colorectal	42
1.2.2.4 Maladies inflammatoires intestinales : recto-colite hémorragique (RCH) et maladie de Crohn	42
1.2.2.5 Maladie à transmission génétique	43
1.3 Anatomopathologie : facteurs pronostiques	44
1.3.1 Facteurs histopronostiques majeurs	45
1.3.2 Les différentes Classifications	48
1.3.2.1 Classification de Dukes	48
1.3.2.2 Classification d'Aster et Coller	49
1.3.2.3 Classification pTNM	50
1.3.2.4 Stade TNM	50
1.3.2.5 Correspondance entre les trois classifications	51
1.3.3 Les nouveaux facteurs pronostiques	51
1.3.3.1 La ploïdie	52
1.3.3.2 La prolifération cellulaire	53
1.3.3.3 L'oncogène et l'antioncogène	53
1.3.3.4 La thymidilate synthase	54
1.4 Bilan préthérapeutique du cancer colorectal	55
1.4.1 Examen clinique	55
1.4.2 Examens biologiques	56
1.4.2.1 Les tests hépatiques	56
1.4.2.2 L'antigène carcino-embryonnaire	56
1.4.3 Examens radiologiques classiques	56
1.4.3.1 La radio pulmonaire	56

1.4.3.2 L'échographie abdominale	57
1.4.4 Les autres examens radiologiques non systématiques	57
1.4.4.1 La tomodensitométrie abdomino-pelvienne avec injection	57
1.4.4.2 La tomodensitométrie thoracique avec injection	57
1.4.4.3 L'IRM	58
1.4.4.4 Le PET –scan	58
1.5 La place des marqueurs tumoraux	58
1.5.1 Place de l'ACE et du CA 19-9 dans le dépistage et le diagnostic précoce des cancers du côlon	59
1.5.2 Sensibilité de l'ACE et du CA 19-9 en fonction de l'extension tumorale au moment du bilan	59
1.5.3 Valeur pronostique de l'ACE dans le bilan initial des cancers du côlon	59
1.5.4 Le dosage de l'ACE peut-il aider à la détection de métastases hépatiques ?	60
1.5.5 Apport du dosage de l'ACE et du CA 19-9 à l'évaluation du traitement chirurgical et à l'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie	60
1.5.6 Valeur de l'ACE comme indicateur de rechute	61
1.5.7 Marqueurs tumoraux sériques et surveillance des cancers du côlon	61
2 Traitement actuel du cancer colorectal	62
2.1 La chirurgie	62
2.1.1 Principes carcinologiques de l'exérèse colique	62
2.1.1.1 "No touch isolation technique"	62
2.1.1.2 Ligature vasculaire et curage ganglionnaire	63
2.1.1.3 Etendue de l'exérèse : marge de résection	64
2.1.1.4 Exclusion endoluminale	64
2.1.1.5 Greffe pariétale	65
2.1.1.6 Ovariectomie prophylactique	65
2.1.2 Différents types de colectomie	66
2.1.2.1 Hémi-colectomie droite (colectomie droite segmentaire)	66
2.1.2.2 Colectomie transverse segmentaire	66
2.1.2.3 Hémi-colectomie gauche vraie	67
2.1.2.4 Colectomie segmentaire gauche haute	67

2.1.2.5 Colectomie segmentaire gauche basse	67
2.1.3 Stratégies chirurgicales	68
2.1.3.1 Préparation colique	68
2.1.3.2 Voie d'abord et exploration	68
2.1.3.3 Place actuelle de la coelioscopie	69
2.1.3.4 Cancers coliques non compliqués, non métastatiques	69
2.1.3.5 Formes compliquées : chirurgie en situation d'urgence	69
2.1.4 Chirurgie des métastases hépatiques	71
2.2 La chimiothérapie	73
2.2.1 Traitement adjuvants après exérèse curative des cancers coliques	73
2.2.2 Chimiothérapie des cancers coliques métastatiques	74
2.2.2.1 Les produits utilisés en monothérapie	75
2.2.2.1.1 Le 5 fluorouracyl	75
2.2.2.1.2 Oxaliplatine (L-OHP = ELOXATINE®)	77
2.2.2.1.3 Irinotécan (CPT 11 = CAMPTO®)	78
2.2.2.1.4 TOMUDEX®	78
2.2.2.1.5 Autres monothérapies	79
2.2.2.2 Les associations	79
2.2.2.2.1 5-FU et cisplatine ou 5-FU et methotrexate versus absence de traitement	79
2.2.2.2.2 5-FU + Acide Folinique versus 5-FU seul	80
2.2.2.2.3 5-FU perfusion continue versus 5-FU bolus	81
2.2.2.2.4 LV5-FU2 versus 5-FU perfusion continue	81
2.2.2.2.5 FOLFOX versus LV5-FU2	82
2.2.2.2.6 FOLFIRI versus LV5-FU2	82
2.2.2.2.7 Tableau récapitulatif	83
2.2.2.3 La chronomodulation de la chimiothérapie ou chronothérapie	85
2.2.2.3.1 Chronopharmacologie expérimentale	85
2.2.2.3.2 Chronopharmacologie clinique	88
2.2.2.3.3 Description de la méthode d'administration de la chronothérapie	89
2.2.2.3.4 Validation clinique du principe de chronothérapie en oncologie	91
2.2.2.3.5 Chronothérapie et cancer colorectal métastatique	93

IV ETUDE PERSONNELLE	98
1 Introduction	99
2 Méthodologie	101
2.1 Etude rétrospective de cohorte	101
2.1.1 Description	101
2.1.2 Avantages des enquêtes de cohorte	103
2.1.3 Inconvénients des enquêtes de cohortes	104
2.2 Présentation de MEDLOG	105
2.2.1 Introduction	105
2.2.2 Gestion d'une base de données	106
2.2.2.1 Création d'une base de données	106
2.2.2.2 Construction du dictionnaire	106
2.2.2.3 Création d'écrans	108
2.2.2.4 Saisie des données	108
2.2.2.5 Constitution de groupes de patients	109
2.2.3 Fonctions statistiques	110
2.2.4 Conclusion sur la présentation de MEDLOG	110
2.3 Méthodes de recueil de données	111
3 Résultats et analyses	113
3.1 Description de la population	113
3.2 Résultats de l'anatomopathologie	114
3.3 Analyse du traitement chirurgical	116
3.4 Analyse du traitement médical	117
3.4.1 Présentation des différents traitements de la cohorte	117
3.4.2 Réponses en fonction du traitement	118
3.4.3 Courbes de survies globale	120
3.5 Etude de la toxicité	121
3.5.1 Toxicité hématologique	121
3.5.2 Toxicité digestive	122
3.5.3 Toxicité laryngée	122

3.5.4 Toxicité cardiaque	122
3.5.5 Toxicité cutanéomuqueuse	122
3.5.6 Toxicité neurologique	123
4 Discussion	124
4.1 Apport de la chronothérapie en termes de toxicité	124
4.2 Apport de la chronothérapie en termes de réponse tumorale	124
4.3 Apport de la chronothérapie en termes de survie	125
4.4 Protocole futur	125
5 Conclusion	126
V CONCLUSION	127
VI ANNEXES	130
VII BIBLIOGRAPHIE	140
VIII TABLE DES MATIERES	152

SERMENT D'HYPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine;

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 107

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Résumé :

L'évolution des connaissances sur les rythmes biologiques a permis le développement de la chronothérapie. Celle-ci se définit, en cancérologie, comme l'administration des drogues de chimiothérapie avec le respect des rythmes biologiques.

Le cancer colorectal est une pathologie très fréquente et l'utilisation de la chronothérapie pour son traitement est une voie de recherche importante.

Nous présenterons dans ce travail, une étude rétrospective portant sur 108 cas de cancers colorectaux métastatiques. Cette étude a pour support informatique le logiciel MEDLOG® dans sa version pour WINDOWS. C'est avec l'aide de ce gestionnaire de bases de données que nous avons réalisé tous les calculs statistiques.

Les patients inclus ont été traités par le protocole FOLFOX entre 1997 et 2002 dans le C.H.U. de Limoges.

Sur les 108 patients il n'a pas été montré de différences significatives statistiquement du taux de réponses objectives après 4 mois de traitement. En revanche, la toxicité neurologique a été divisée par 2 dans le groupe chronomodulé. La survie globale reste comparable d'un mode d'administration à l'autre.

Discipline : Médecine Générale

Mots clés :

- Cancer colorectal métastatique
 - Chronothérapie
 - Oxaliplatine
-

U.F.R. Médecine, 2 Av Martin Luther King, 87000 LIMOGES