



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 133

# LE CHOLANGIOMYOCARCINOME INTRAHEPATIQUE : PARTICULARITÉ ANATOMOCLINIQUE ET ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE (À PROPOS DE 3 CAS)

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2023*

PAR

**Madame Soukaina TBEZ**

*Née le 27 Juin 1997 à Kénitra*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Médecine**

**Mots Clés :** cholangiomyocarcinome intrahépatique ; diagnostic ; imagerie ;  
histologie ; chirurgie radicale.

### Membres du Jury :

**Monsieur Abdellatif SETTAF**

Professeur de chirurgie hépatobiliaire et digestive

**Président du jury & Directeur de thèse**

**Madame Ittimade NASSAR**

Professeur de Radiologie

**Juge**

**Monsieur Ahmed JAHID**

Professeur d'Anatomopathologie

**Juge**

**Madame Ikram ERRABIH**

Professeur d'Hépatogastro-entérologie & proctologie

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالَ سُبْحَانَكَ اللَّهُمَّ إِنَّا أَعْلَمُ بِكَ  
أَنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



## **DOYENS HONORAIRES :**

1962 _ 1969:	Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974:	Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981:	Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989:	Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997:	Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003:	Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013:	Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022:	Professeur Mohamed ADNAOUI

## **ORGANISATION DECANALE :**

- *Doyen*  
*Professeur Brahim LEKEHAL*
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*  
*Professeur Amal THIMOU*
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*  
*Professeur Taoufiq DAKKA*
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*  
*Professeur Younes RAHALI*
- *Secrétaire Général*  
*Mr. Mohamed KARRA*

## **SERVICES ADMINISTRATIFS :**

- *Chef du Service des Affaires Administratives*  
*Mr. Abdellah KHALED*
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*  
*Mr. Azzeddine BOULAAJOUL*
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*  
*Mr. Najib MOUNIR*
- *Chef du service des Finances*  
*Mr. Rachid BENNIS*
- *Chef du Service Informatique*  
*Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI*

# 1 ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

## **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

### **Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

### **Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

### **Janvier et Novembre 1990**

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des](#)

### [Orangers Rabat](#)

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
[Pharmacovigilance](#)

Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)  
Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de](#)

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUADA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

### **Mars 1994**

Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la](#)

### [FMPA](#)

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)  
Immunologie  
Chirurgie pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie Directeur Hôp. Ar-razi Salé  
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBABH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. d'Enfants Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie -  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat](#)  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique -[Doyen de la FMPR](#)  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUIJILAL Abdelilal  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Marrakech  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilal\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie V-D chargé Aff Acad. Est.  
Chirurgie Générale Directeur de l'ERPPLM

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie orthopédie Directeur HM Avicenne-

Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie Directeur Hôp. AL Ayachi Salé  
Pédiatrie

Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. ZERAIDI Najja

Cardiologie  
Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Gynécologie Obstétrique

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Rhumatologie  
Hématologie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)

#### **Marr.**

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Réanimation Médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation

Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Nouredine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGADR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna\*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADÉ Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MSSROURI Rahal

Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation Médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Biochimie-Chimie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*  
 Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*  
 Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*  
 Biochimie-Chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

### **Mars 2010**

Pr. FILALI Karim\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Décembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir

#### **L'UM6SS**

Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSNGHIR Mustapha\*

Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*  
Médecine Aéronautique

Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Anatomie Pathologique

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de*

Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

**MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

**JUN 2013**

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH

Mohammed Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss\*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale\*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass\*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad\*

Génécologie-Obstétrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Pr. SEKKACH Youssef\*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génécologie-Obstétrique

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid\*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham\*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane\*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed\*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed\*

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Pr. LAKHAL Zouhair\*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

**AOÛT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Oto-Rhino-Laryngologie

### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Chirurgie Générale  
Immunologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hygiène  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

#### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

## **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR Rida Allah  
Pr. BOUATTAR Tarik  
Pr. BOUFETTAL Monsef  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT Hicham\*  
Pr. BOUKHRIS Jalal\*  
Pr. CHAFRY Bouchaib\*  
Pr. CHAHDI Hafsa\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI Amal\*  
Pr. DOGHMI Nawfal\*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham\*  
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi\*  
Pr. EL HJOUJI Abderrahman\*  
Pr. EL KAOUI Hakim\*  
Pr. EL WALI Abderrahman\*  
Pr. EN-NAFAA Issam\*  
Pr. HAMAMA Jalal\*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib\*  
Pr. HJIRA Naouafal\*  
Pr. JIRA Mohamed\*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham\*  
Pr. MAHFOUD Tarik\*  
Pr. MEZIANE Mohammed\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes\*  
Pr. MOUZARI Yassine\*  
Pr. NAOUI Hafida\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hygiène  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

## **NOVEMBRE 2020**

Pr. LALYA ISSAM\*

Radiothérapie

## **SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

---

**(\*) Enseignants Chercheurs Militaires**

## **2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### **PROFESSEURS HABILITES :**

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAC Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique ( <i>mis en disponibilité</i> )
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

---

*Mise à jour le 20/02/2023 KHALED Abdellah  
Chef du Service des Affaires Administratives FMPR*

***Le Doyen***



*Dédicaces*

### *A ma très chère mère Aouatif El Baja*

*Tu es la personne qui m'a donné la vie et qui a rendu mon existence heureuse dès ma naissance avec une tendresse infinie. Je te dois le meilleur de moi-même et tu m'as aidé à réaliser mes rêves en veillant sur moi avec amour, douceur et patience. Tu es mon refuge en période de doute et de peur, me prodiguant des conseils et de la paix. Tes prières ont été un soutien sans faille, et je ne te remercierai jamais assez pour cela. Mon respect et mon amour pour toi sont illimités, et j'espère que tu es fière de moi et que je continuerai à te faire honneur. En dédiant ce travail qui résume mes années d'études, je veux te dire que je t'aime et prier pour que Dieu t'accorde santé, bonheur et une longue vie.*

### *A mon très cher père Tbez Mohammed*

*Tu as toujours été présent pour moi, et ton parcours de vie est un exemple de persévérance, de courage et de sacrifice. Tu m'as enseigné des valeurs essentielles telles que l'honnêteté et le sérieux pour que je puisse affronter la vie en toute sérénité. Tu m'as accompagné tout au long de ma vie, et sans ton soutien, je n'aurais pas été en mesure d'accomplir ces années de travail acharné. Ton soutien et ta patience sont toujours présents dans mon esprit et dans mon cœur. J'espère sincèrement être à la hauteur de tes attentes en tant qu'individu, en tant que médecin et en tant que ta fille.. Je prie pour que Dieu tout puissant t'accorde santé, bonheur et une longue vie. Je t'aime papa*

### *A mon très cher grand frère Tbez Othmane*

*Je tiens à te remercier pour tout le bonheur et l'amour que notre relation fraternelle m'a apporté. Tu es mon premier et véritable ami, et à ce jour, le meilleur que j'ai jamais eu. Je te souhaite un bonheur infini, ainsi que du succès dans ta vie professionnelle et personnelle. Je prie pour que Dieu tout puissant te donne santé, bonheur et une longue vie. Je t'aime, mon grand frère*

### *A mon très cher frère Tbez Hatim*

*C'est avec beaucoup d'amour et de tendresse que je tiens à t'exprimer à quel point je suis fier d'avoir un frère aussi bienveillant, mature et compréhensif que toi. En plus d'être mon frère, tu es un ami très proche et cela signifie beaucoup pour moi. Je te souhaite beaucoup de succès dans ta vie professionnelle et personnelle, ainsi qu'un bonheur sans fin. Je prie pour que Dieu tout puissant te donne santé, bonheur et une longue vie. Je t'aime, mon cher frérot*

### *A ma très chère grand-mère maternelle*

*Tu as été un soutien inestimable pour moi et je tiens à te remercier du fond du cœur. Tu m'as non seulement encouragée mais aussi hébergée à chaque fois que j'en ai eu besoin. Pour tous tes efforts et tes sacrifices, je te suis très reconnaissante. J'espère que ce travail pourra témoigner de mon amour et de ma profonde gratitude envers toi. Je prie pour que Dieu tout puissant te donne santé, bonheur et une longue vie. Encore une fois, merci pour tout ce que tu as fait pour moi.*

*A la mémoire de mes grands-parents paternels, de mon grand-père maternel*

*Malheureusement, le destin nous a séparés avant que nous puissions partager ce moment de bonheur ensemble. Cependant, je voulais vous exprimer mon profond respect et mon admiration pour vous. Vous avez été une personne importante dans ma vie et je suis reconnaissant(e) pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je dédie ce travail à votre mémoire, en hommage à votre vie et à votre contribution. Que Dieu tout puissant vous accorde sa miséricorde et sa clémence, et qu'il vous accueille dans son paradis éternel. Vous me manquez beaucoup.*

*A mes oncles et tantes  
A mes cousins et cousines  
A tous les membres de ma famille*

*Vous m'avez témoigné une incommensurable générosité, une bonté et une bienveillance sans limites. Je vous suis extrêmement reconnaissant pour tous les sacrifices que vous avez consentis pour mon bien-être et pour m'aider à atteindre mes objectifs. Je suis convaincu que je ne serais pas là où j'en suis aujourd'hui sans votre soutien indéfectible. Je dédie ce travail à votre honneur et à votre mémoire, en témoignage de ma gratitude éternelle. Je prie pour que Dieu tout puissant vous récompense et vous accorde sa miséricorde*

*A mes très chers amis, A tous mes collègues*

*Merci infiniment pour ces mots touchants et cette belle dédicace. Nous sommes fiers de vous avoir accompagné dans votre parcours et de vous voir aujourd'hui à l'aboutissement de votre projet. Nous espérons également que nos liens continueront de grandir et que nous pourrons être présents dans les moments importants de votre vie. Nous vous souhaitons le meilleur pour l'avenir, que ce soit dans votre vie personnelle ou professionnelle. Nous sommes convaincus que vous réussirez dans tout ce que vous entreprendrez. Encore une fois, bravo pour votre travail accompli.*

*A tous mes professeurs tout au long de mon parcours scolaire et universitaire.  
A tous ceux qui ont permis l'achèvement de ce travail, en y participant de près ou de loin.  
A tous ceux qui pratiquent le noble métier de soulager la souffrance des patients.*



*Remerciements*

*A notre Maître, Président et Rapporteur de thèse  
Monsieur Abdellatif Settaf  
Professeur de chirurgie digestive  
CHU Ibn Sina de Rabat.*

*Je voudrais exprimer toute ma gratitude envers vous pour m'avoir accordé votre confiance en me confiant ce travail, et plus particulièrement ce sujet. Je tiens également à vous remercier sincèrement pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider ma thèse. Malgré votre emploi du temps chargé, vous avez toujours pris le temps de répondre à mes questions et de me recevoir avec bienveillance. Votre gentillesse et votre humilité sont des qualités qui m'inspireront tout au long de ma vie. Je vous prie d'accepter ce travail, cher maître, comme témoignage de mon profond respect et ma gratitude sincère.*

*A notre Maître et Membre du Jury  
Monsieur Jahid Ahmed  
Professeur d'anatomopathologie  
CHU Ibn Sina de Rabat.*

*Je suis honorée de vous avoir parmi les membres du jury de ma thèse.  
Votre présence témoigne de votre considération envers mon travail,  
ce qui est pour moi une grande source de motivation. Cher maître, je tiens à vous exprimer  
mes sentiments les plus sincères et ma profonde reconnaissance.*

*A notre Maître et Membre du Jury  
Madame Ittimade Nassar  
Professeur de radiologie CHU Ibn Sina de Rabat.*

*Je suis profondément émue par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté d'évaluer mon travail. Votre présence au sein du jury de ma thèse est pour moi un grand honneur. Je profite de cette occasion pour vous exprimer mes sincères remerciements et ma profonde considération.*

*A notre Maître et Membre du Jury  
Madame Ikram Errabih  
Professeur d'hépatogastroentérologie et proctologie CHU Ibn Sina de Rabat.*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre modestie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Votre réputation sans équivoque et vos compétences, ainsi que votre accueil bienveillant, m'inspirent le plus grand respect. Je souhaite vous présenter ce travail en tant qu'expression de ma gratitude et ma considération à votre égard.*



*Liste des abréviations*

## LISTE DES ABREVIATIONS

2NRAS	: Neuroblastoma RAS
3D-CRT	: 3-Dimensional Conformal Radiation Therapy
ACE	: Antigène Carcinoembryonnaire
AFP	: Alpha- Foetoprotéine
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ARF	: Ablation par RadioFréquence
BRAF	: B-Raf proto-oncogène
CA19-9	: L'antigène carbohydrate 19-9
CCEH	: Cholangiocarcinome extrahépatique
CCi	: Cholangiocarcinome intrahépatique
CHC	: Carcinome hépato-cellulaire
CK	: Cytokératine
CLC	: Cholangiolo-carcinome
Cox-2	: Cyclooxygénase 2
CSP	: Cholangite Sclérosante Primitive
DCM	: Dichlorométhane
EASL	: European Association for the Study of the Liver
EBRT	: External Beam Radiation Therapy
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
ERK	: Extracellular signal-regulated kinases
FGFR2	: Fibroblast Growth Factor Receptor
GGT	: Gamma -Glutamyl Transférase
HCC-CCA	: Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma
HER-2	: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor-2</i>
HNF	: Hyperplasie nodulaire focale
IG	: Intraductal Growth
KRAS	: V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
MAPK	: Mitogen-activated protein kinase

MAPK	: Mitogen-activated protein kinases
Met	: Mesenchymal-epithelial transition factor
MF	: Mass Forming
MICI	: Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
miRNA	: Micro-ARNJAK : janus kinase
P.C.I	: Produit de contraste iodé
PAL	: Phosphatases alcalines
PI	: Periductal Infiltrating
<i>PI3K</i>	: Phosphatidylinositol-3 kinase
PVE	: Portal vein embolization
RAS	: Rat sarcoma
SBRT	: Stereotactic Body Radiation Therapy
SOCS-3	: Suppressor <i>Of Cytokine Signaling 3</i>
STAT	: Signal transducer and activator of transcription
TACE	: Transarterial Chemoembolization
TACI	: Transarterial Chemoinfusion
TARE	: Transarterial Radioembolization
<i>TP53</i>	: <i>Tumor Protein 53</i>
UICC	: Union for International Cancer Control
VBP	: Voie biliaire principale
VCI	: Veine cave inférieur

## LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : schéma expliquant le système biliaire intrahépatique .....	6
Figure 2 : voies de signalisation et thérapies moléculaires dans le CCI .....	11
Figure 3 : TDM abdomino-pelvienne coupe transversale C .....	18
Figure 4 : IRM abdominal coupe transversale .....	18
Figure 5 : TEP-Scan au 18-FDG , .....	19
Figure 6 : IRM hépatique post-opératoire : absence d'anomalies décelables.....	19
Figure 7 : TDM abdomino-pelvienne en coupe transversale à 1ans après la chirurgie : Absence de lésion évolutive décelable. ....	20
Figure 8 : TDM abdomino-pelvienne en coupe transversale à 3 ans après la chirurgie : Absence de lésion évolutive décelable. ....	20
Figure 9 : TDM abdominal en coupe transversale C+, .....	22
Figure 10 : IRM abdominal en coupe transversale .....	24
Figure 11 : IRM abdominale en coupe sagittale, .....	25
Figure 12 : TDM abdominale en coupe transversale cas n° 3 .....	25
Figure 13 : image peropératoire, .....	26
Figure 14 : image peropératoire, .....	26
Figure 15 : image peropératoire, .....	27
Figure 16 : image peropératoire, .....	27
Figure 17 : image peropératoire, .....	28
Figure 18 : pièce opératoire du patient n°3 .....	28
Figure 19 : l'échographie montre une dilatation de la voie biliaire intra-hépatique (A,B) associée à une masse échogène hétérogène occupant le lobe droit du foie ( M) .....	53
Figure 19 : IRM abdominale en coupes transversales en différentes séquences montrant l'aspect du Cci .....	54
Figure 21 : classification macroscopique des Cci .....	56
Figure 22 : (A) CCI de type « mass-forming » : à la TDM C+ on note l'atrophie parenchymateuse environnante, une rétraction capsulaire et dilatation des voies biliaires. (B) CCI de type « periductal infiltrating » : image IRM pondérée en T1 montrant un rehaussement de la tumeur péricanalaire autour du canal intrahépatique irrégulièrement dilaté. (C) CCI de type « intraductal growth » : image de la chongio-IRM pondérée en T2 montrant le canal légèrement dilaté avec	

irrégularités qui imitent les pierres impactées. La photographie de l'échantillon brut révèle une voie biliaire dilatée avec d'innombrables petites lésions polypoïdes représentant des carcinomes tubulaires .....	57
Figure 23 : Les principales variantes histologiques du CCI .....	60
Figure 24 : une hépatectomie étendue associée ou non à une résection de la voie biliaire extra-hépatique est parfois nécessaire pour obtenir une résection R0. (A) : à l'IRM : une énorme masse de CCI située au centre contigue à la veine porte. (B) : une image chirurgicale illustrant le foie restant après une hépatectomie étendue. (C) : une hépatico-jéjunostomie terminée aux conduits intrahépatiques des segments 2 et 3 du foie. (D) : une image d'un spécimen d'une hémi-hépatectomie droite étendue .....	73
Figure 25 : lymphadénectomie hépato-duodénale .....	76
Figure 26 : (A) Cette image, obtenue avant chimioembolisation transartérielle (TACE), révèle une lésion T1, hypointense, infiltrante avec rehaussement hétérogène sur le lobe hépatique droit associée à une dilatation des canaux biliaires intrahépatiques (flèche) . (B) Cette image post-TACE révèle une augmentation significative de la nécrose centrale de la lésion ciblée. [55] .....	84
Figure 26 : (A) cette image, obtenue avant l'ablation par radiofréquence (ARF), révèle une masse irrégulière avec un rehaussement hétérogène et une nécrose centrale. (B) :cette image post-ARF révèle une nécrose significativement accrue et une amélioration résiduelle minimale après l'administration de contraste .....	86
Figure 28 : un algorithme de prise en charge des CCI en fonction du stade TNM selon les recommandations de l'EASL .....	90

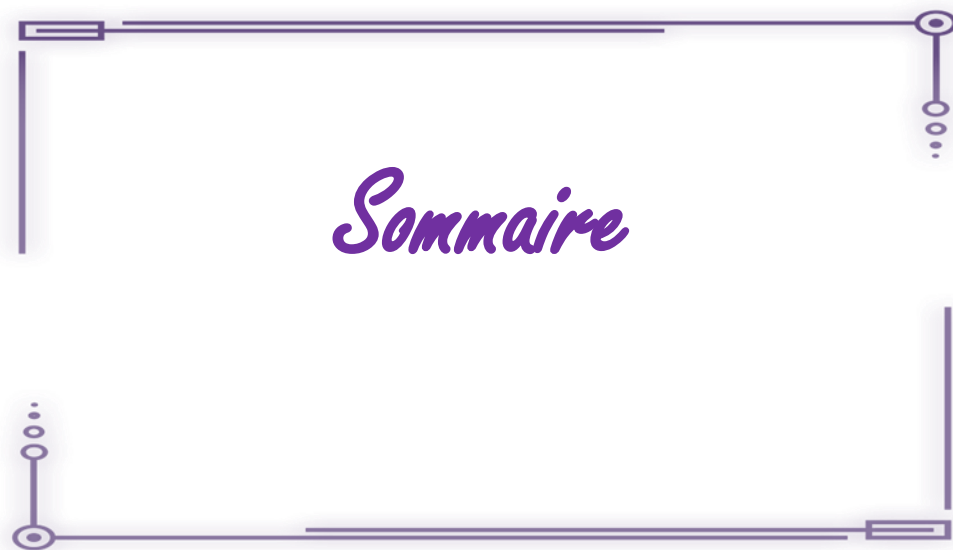


## LISTE DES TABLEAUX :

<b>Tableau 1:</b> répartition de nos malades selon l'âge.....	30
<b>Tableau 2:</b> répartition des cas en fonction de l'IMC.....	32
<b>Tableau 3:</b> répartition des explorations radiologiques. ....	33
<b>Tableau 4:</b> récapitulatif de l'âge, du sexe, des antécédents, du diagnostic clinique, radiologique, du traitement chirurgical, de l'évolution post-opératoire et du suivi des patients. ....	37
<b>Tableau 5:</b> principaux facteurs de risque du CCi .....	48
<b>Tableau 6:</b> classification TNM – UICC – AJCC (7e édition 2017) des cancers des voies biliaires intra-hépatiques .....	68
<b>Tableau 7:</b> classification TNM – UICC – AJCC (8e édition 2017) des cancers des voies biliaires intra-hépatiques .....	70
<b>Tableau 8:</b> stades pronostiques de l'AJCC des cholangiocarcinomes intrahépatiques.....	70

## LISTE DES GRAPHIQUES :

<b>Graphique 1:</b> répartition selon les circonstances de découverte. ....	31
<b>Graphique 2:</b> incidence relative du CCI et CCEH en fonction du sexe , de la race et de l'origine ethnique , 1993-2012 .....	42
<b>Graphique 3:</b> incidence du CCI et CCEH selon l'âge, 1973-2011.....	42
<b>Graphique 4:</b> répartition par âge du CCI et CCEH. A/ Age moyen du diagnostic par années. B/ Pourcentage des patients diagnostiqués CCI ou CCEH par tranche d'âge.....	43



*Sommaire*

# SOMMAIRE

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Rappel</b> .....	4
<b>Matériels Et Méthodes</b> .....	12
A. TYPE D'ETUDE :.....	13
B. POPULATION CIBLE :.....	13
C. CONSIDERATION ETHIQUE :.....	13
D. COLLECTE DES DONNEES :.....	13
<b>Observations</b> .....	14
I. ÉPIDEMIOLOGIE GENERALE :.....	30
1. Répartition des malades selon l'âge :.....	30
2. Répartition des malades selon le sexe :.....	30
II. DONNEES CLINIQUES :.....	30
1. Les antécédents pathologiques personnels :.....	30
2. Les antécédents familiaux :.....	31
3. Les circonstances de découverte :.....	31
4. Les signes fonctionnels :.....	32
5. L'examen clinique :.....	32
5.1 L'indice de masse corporelle :.....	32
5.2 Les signes physiques :.....	32
III. DONNEES RADIOLOGIQUES :.....	33
IV. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES :.....	34
V. TRAITEMENT CHIRURGICAL :.....	34
VI. DONNEES EVOLUTIVES :.....	35
<b>Discussion</b> .....	38
I.ÉPIDEMIOLOGIE GENERALE.....	39
II. LES FACTEURS DE RISQUE :.....	44
III. LE DIAGNOSTIC POSITIF :.....	49
1. Eléments cliniques :.....	49

2. Eléments biologiques : .....	49
2.1 Les marqueurs tumoraux : .....	49
2.2 Perturbations du bilan hépatique : .....	50
2.3 Les biomarqueurs génétiques : .....	51
3. Eléments radiologiques : .....	51
4. Eléments histologiques : .....	55
a/ L'aspect macroscopique ; .....	55
b/ La localisation de la tumeur sur l'arbre biliaire dépendra de son développement : .....	55
d/ L'aspect du front tumoral à la périphérie de la lésion ; .....	55
e /L'aspect microscopique.....	55
4.1 Aspect macroscopique : .....	55
4.2 Aspect microscopique : .....	58
4.3 Profil immunophénotypique : .....	61
4.4 Modalités d'extension tumorale : .....	61
V. LE BILAN D'EXTENSION OU DE RESECABILITE : .....	66
VI.CLASSIFICATIONS : .....	67
V. TRAITEMENT : .....	71
1. Buts : .....	71
2. Moyens : .....	71
2.1 La chirurgie : .....	71
2.2 La chimiothérapie : .....	79
2.3 La radiothérapie : .....	80
2.4 La Chimioembolisation transartérielle (TACE), chimio- infusion transartérielle (TACI) et radioembolisation transartérielle (TARE) :	82
2.5 L'ablation par radiofréquence (ARF) : .....	84
2.6 La thérapie ciblée .....	86
2.7 L'immunothérapie] .....	88
3. Les indications : .....	90
VI. EVOLUTION ET FACTEURS PRONOSTIQUES : .....	91

<b>Conclusion</b> .....	94
<b>Résumés</b> .....	97
<b>Bibliographie</b> .....	101



Le cholangiocarcinome intrahépatique, anciennement appelé « cholangiocarcinome périphérique » correspond à une tumeur maligne rare développée aux dépens de l'épithélium biliaire intrahépatique, en amont de la convergence biliaire supérieure [1].

Le cholangiocarcinome intrahépatique représente 10 % à 20 % des cancers primitifs du foie, au deuxième rang après les carcinomes hépatocellulaires et 8 à 10 % de tous les cholangiocarcinomes, son incidence connaît une nette augmentation au cours de ces dernières décennies [2].

Les principaux facteurs de risque des cholangiocarcinomes intrahépatiques les plus récemment identifiés sont identiques à ceux connus pour le CHC : cirrhose, hépatite chronique B et C, obésité, diabète et consommation excessive d'alcool. Cependant, le cholangiocarcinome intrahépatique peut survenir en l'absence de toute prédisposition connue [3].

Le tableau clinique n'est pas spécifique et insuffisant pour établir le diagnostic. A un stade précoce, les patients sont généralement asymptomatiques et le diagnostic se fait donc de manière fortuite ou lors d'examen de dépistage dans le cadre d'une maladie chronique du foie [2].

L'imagerie permet de suspecter le diagnostic, mais seul l'examen anatomopathologique permet de l'affirmer avec certitude, en particulier chez les patients cirrhotiques chez qui le diagnostic différentiel avec un CHC est important.

À ce jour, la résection chirurgicale est le seul traitement potentiellement curatif, La chimiothérapie associant Cisplatine et Gemcitabine est le standard en situation palliative.

Le cholangiocarcinome intrahépatique a le pire pronostic de toute tumeur survenant dans le foie ; sa survie à 5 ans est médiocre, et s'accompagne d'un taux de récurrence élevé [1].

Notre travail s'intéressera aux particularités anatomocliniques du cholangiocarcinome intrahépatique et les différentes modalités de prise en charge thérapeutiques. Nous rapportons dans ce travail 3 observations de patients atteints de cholangiocarcinome intrahépatique pris en charge dans le service de chirurgie B de l'hôpital Ibn Sina de Rabat.

L'objectif de ce travail est de faire une mise au point sur cette tumeur rare grevée d'un mauvais pronostic, qui pose des problèmes de diagnostic différentiel, notamment avec le carcinome hépatocellulaire et les métastases d'adénocarcinome extra-hépatique à travers l'expérience du service de chirurgie B du CHU Ibn Sina de Rabat sur une période de 11 ans. Ainsi, notre travail va permettre de :

- Rappeler les données épidémiologiques et les facteurs de risque de cette tumeur.
- Rassembler les données cliniques, biologiques ainsi que radiologiques et anatomopathologiques du cholangiocarcinome intrahépatique.
- Étudier les méthodes de prise en charge thérapeutique en particulier chirurgicales, ainsi que l'évolution post-thérapeutique.
- Confronter nos résultats avec les données de la littérature.



## **RAPPEL :**

### **1/ Anatomique :**

- **Voies biliaires intrahépatiques :** [4]

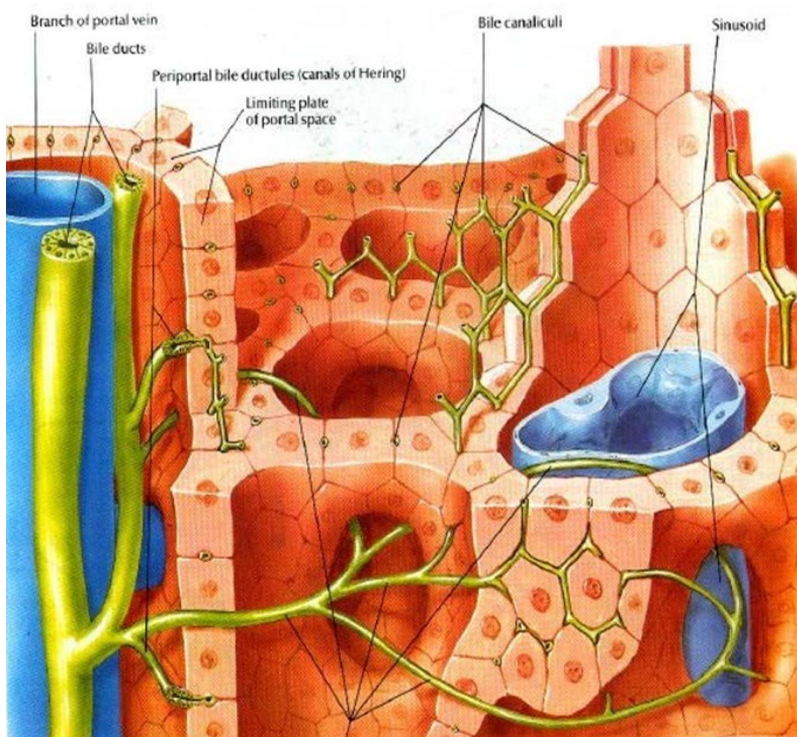
Les canalicules intra-lobulaires qui forment un maillage entre les travées hépatocytaires avant de se jeter dans les canaux biliaires péri-lobulaires circulant dans les espaces de Kiernan par l'intermédiaire des canaux de Hering.

Ces canalicules et ces canaux ont les mêmes divisions et les mêmes trajets que les branches terminales de la veine porte.

Ces canaux péri – lobulaires augmentent de calibre au fur et à mesure que l'on se rapproche du hile et se regroupe ensuite entre eux pour former le canal biliaire hépatique droit (qui draine le foie droit) et le canal biliaire hépatique gauche (qui draine le foie gauche). Ces canaux sont les branches d'origine du canal hépatique. ([5] ; [4])

Le canalicule biliaire est encadré entre deux hépatocytes et n'a pas de paroi propre contrairement aux canaux biliaires péri-lobulaires qui disposent d'une paroi propre composée de cholangiocytes.

# Voies Biliaires



## Synthèse et drainage de la bile :

- Hépatocyte
- Canalicules
- Canal de Hering
- Canal biliaire interlobulaire
- Canal segmentaire
- Canal hépatique

**Figure 1** : schéma expliquant le système biliaire intrahépatique [4].

## 2/ Physiopathologique :

La pathogenèse moléculaire du cholangiocarcinome intrahépatique est un problème complexe impliquant plusieurs voies de transduction du signal et événements moléculaires [6], [7] (Figure 2). Le CCI résulte probablement de la transformation maligne des cholangiocytes, et dans un sous-ensemble de cas, des cellules progénitrices bipotentes (pouvant se différencier en hépatocytes ou en cholangiocytes), bien que ce paradigme ait été remis en question. ([8], [9]).

Des données récentes indiquent des traits génomiques communs entre le CCI et le CHC, soutenant l'hypothèse d'ancêtres cellulaires communs dans des sous-classes moléculaires spécifiques : l'analyse du transcriptome suggère que la sous-classe de mauvais pronostic du CCI partage des traits génomiques et des signatures de mauvais pronostic du CHC ([10], [11]), qui sont associés à des signatures moléculaires en forme de tige ([12] [13]). Cela permet aussi d'expliquer la survenue de formes mixtes (hépato-Cholangiocarcinome) ou l'association de CHC et CCI de plus en plus souvent observées et décrites sur un foie pathologique [3].

Un nombre discret de mutations, d'aberrations chromosomiques, de voies de signalisation dérégulées et de changements épigénétiques ont été signalés dans le CCI [2] :

- Les mutations de KRAS sont fréquentes dans le CCI (5 à 54 %), ce qui en fait l'une des mutations génétiques les plus courantes dans cette maladie (14). Des études sur des modèles de souris génétiquement modifiées ont démontré que le gène KRAS est un oncogène authentique qui peut induire le CCI (15). Les mutations de KRAS ont également été associées à un phénotype de CCI plus agressif.

- Les mutations de perte de fonction de **TP53** surviennent dans 20 % ([16], [17]) des cas et se sont avérées oncogènes dans des modèles expérimentaux de CCI.
- Les mutations impliquant **l'EGFR, NRAS, PI3K, BRAF** sont des événements rares [18].
  - Récemment, des mutations de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) et 2 (IDH2) ont été identifiées dans 10 à 23 % [19].
  - Des gains chromosomiques fréquents sur 8q, 17q et 20q et des délétions sur 3p (60%), 4q, 9p et 17p ont été observés selon des études réalisées.
- Des fusions incluant le domaine kinase de **FGFR2** ont été récemment rapportées [21]. Cette observation a été confirmée par une étude récente du Japon couplée à des études fonctionnelles en culture cellulaire [21].
- Le silençage épigénétique par hyperméthylation du promoteur ainsi que la dérégulation des miARN ont été décrits dans quelques études [22].
- Plusieurs voies se sont avérées dérégulées dans le CCI, y compris les voies de signalisation inflammatoires, du cycle cellulaire et du facteur de croissance :

### **1/ Voie IL6-STAT3 :**

L'inflammation a été étroitement liée à un risque accru de CCI. Dans l'ensemble, l'activation de la signalisation **JAK/STAT** se produit dans 50 % des CCI et peut affecter plus de 70 % de la sous-classe inflammatoire des CCI. En particulier, l'IL-6 est un acteur oncogène important dans la croissance des

cholangiocytes malins ([23], [24], [25]) et sa surexpression peut être une conséquence du silençage épigénétique de **SOCS-3**, l'inhibiteur de la signalisation des cytokines [2].

### **2/Signalisation EGFR :**

Des membres de la famille EGFR ont été impliqués dans la pathogenèse du CCI, et une surexpression de l'EGFR (10 à 32 %) et de HER-2 a été signalée chez des patients atteints de CCI ([26],[27]) . La phosphorylation aberrante de l'EGFR active **MAPK/ERK** et **p38**, qui à son tour augmente la **COX-2**.

### **3/ Facteur de croissance des hépatocytes/signalisation Met :**

C-Met, le récepteur tyrosine kinase du facteur de croissance des hépatocytes (HGF), est surexprimé dans le CCI (12 à 58 %) ([28], [29]). La diaphonie entre l'activation des membres de la famille EGFR, en particulier HER-2, et les voies c-Met a été décrite dans des modèles expérimentaux et dans des études humaines ([29], [30]).

### **4/ Classification moléculaire des CCI :**

Des progrès récents ont été réalisés dans la définition des sous-classes moléculaires dans le CCI sur la base de l'analyse du transcriptome entier et d'autres paramètres biologiques ([31], [32]). L'analyse moléculaire a permis d'identifier 2 sous-classes de CCI :

- *La sous classe inflammatoire (40 %)* montrant un enrichissement des signatures de la voie de l'inflammation et des cytokines, une surexpression de l'IL6, de l'IL10 et de l'IL17 et une activation constitutive de **STAT3**.

- **La sous-classe de *prolifération* (60 %)** caractérisée par un enrichissement des voies oncogènes activées, notamment **RAS/MAPK** et **MET**, des amplifications d'ADN de haut niveau en 11q13, des délétions en 14q22.1 associée à un mauvais pronostic.

Cette classification moléculaire n'est pas encore prête pour une application clinique.

Les études futures devraient se concentrer sur des études d'analyse génomique intégrative combinant des altérations génétiques avec l'identification de voies, validant l'utilisation de biomarqueurs génétiques pour orienter le traitement et stratifiant davantage génétiquement les patients atteints de CCI[2].

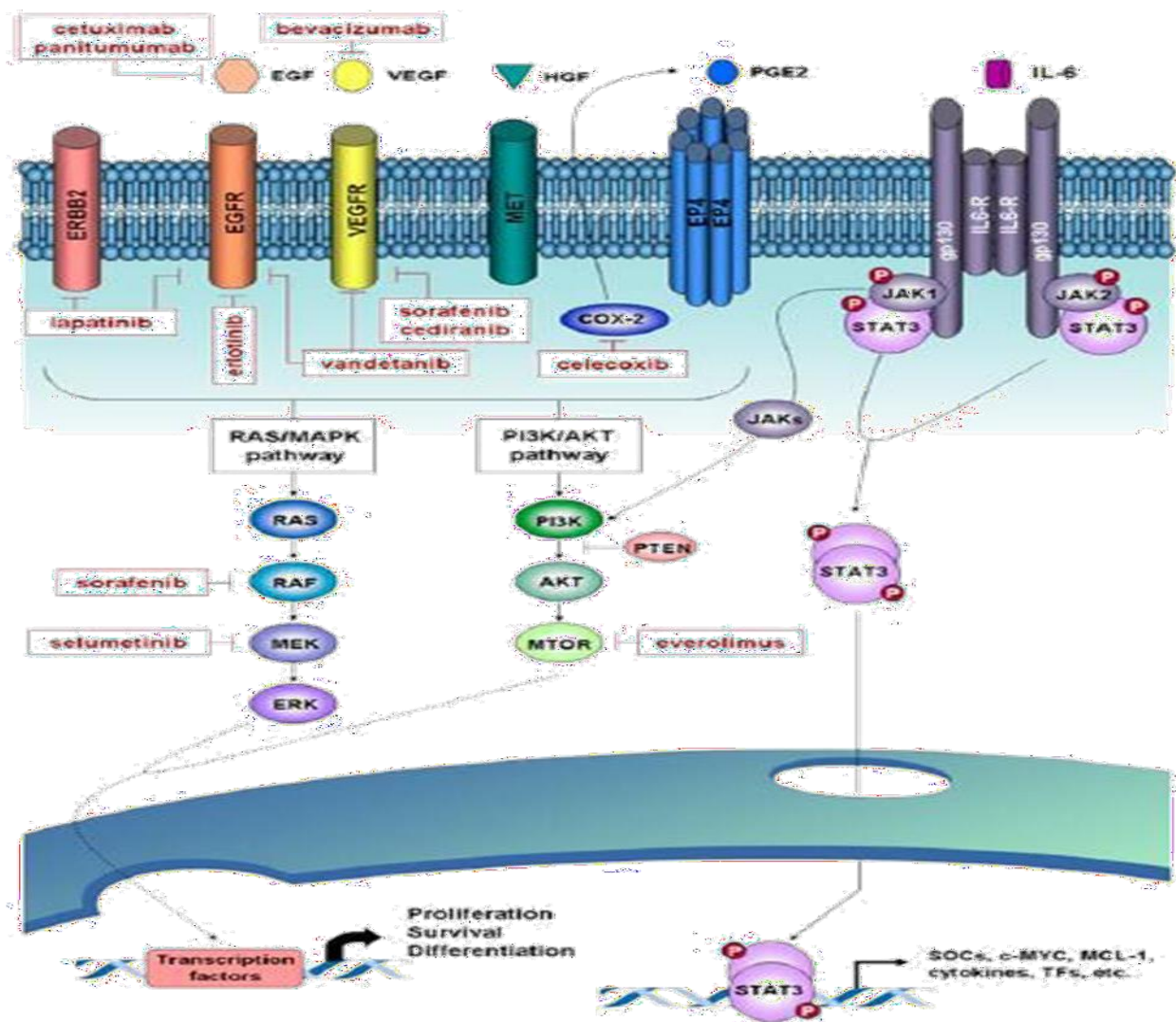


Figure 2 : voies de signalisation et thérapies moléculaires dans le CCI [2].



# *Matériels et Méthodes*

## **A. TYPE D'ETUDE :**

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service de chirurgie B du centre hospitalier universitaire Ibn Sina, portant sur trois cas de cholangiocarcinome intrahépatique, qui ont été sélectionnés sur une période de 11 ans, s'étendant de 2011 à 2022.

## **B. POPULATION CIBLE :**

- **Critères d'inclusion :**

Tous les patients présentant un cholangiocarcinome intrahépatique, quels que soit l'âge et le sexe.

## **C. CONSIDERATION ETHIQUE :**

Respect de l'anonymat.

## **D. COLLECTE DES DONNEES :**

Par rapport à l'imagerie, tous les malades ont bénéficié de l'échographie et de la TDM abdominale. Quant à l'imagerie par résonnance magnétique, elle n'a pas été réalisée que chez un seul patient.

Par rapport à la biologie, le bilan hépatique et l'hémogramme ont été réalisés chez tous les patients ainsi que les marqueurs tumoraux.

L'histologie a permis de poser le diagnostic de certitude.

L'analyse des dossiers des patients sera faite grâce à une fiche d'exploitation.

Notre travail se présente donc sous forme d'observations, suivies d'un tableau récapitulatif et comparatif des aspects épidémiologiques, cliniques, radiologiques, histologiques, thérapeutiques et évolutifs.



## CAS N°1 :

Il s'agit d'une femme âgée de 65 ans, mariée et mère de 3 enfants, retraitée, originaire d'El Jadida et habitant à Rabat, ayant comme antécédents un diabète sous régime seul , une HTA sous Ramipril , une hypercholestérolémie sous Simvastatine cp 40 mg, un début d'asthme en 2005 non documenté, un goitre suivi depuis 2 ans , une fistule anale opérée à 2 reprises en 1985 et un fibrome utérin opéré en 2010 .

Le début de sa symptomatologie remonte à deux mois et demi par la découverte fortuite lors d'une échographie abdominale d'une masse hépatique du segment VIII de 7 cm de diamètre.

L'examen clinique est sans particularité.

Sur le plan **biologique**, l'hémogramme et l'ionogramme sont sans particularités, le bilan hépatique est normal , la sérologie virale B et C est négative, les marqueurs tumoraux sont normaux.

Sur le plan **radiologique**, **l'échographie abdominale** initiale a retrouvé une masse hépatique d'échostructure homogène du segment VIII, **la TDM abdomino-pelvienne** réalisée a objectivé une masse unique du segment VIII du foie ,de contours bosselés de 78 mm de hauteur sur 70 mm d'axe transverse sur 54 mm d'axe Antéro-postérieur , bien limitée , se rehaussant de façon significative après injection de P.C.I et devient isodense au parenchyme hépatique de façon fugace dont l'aspect est compatible avec une hyperplasie nodulaire focale( HNF) . Par ailleurs, on note la présence d'un kyste simple du foie gauche de 35 mm de grand axe (figure 3).

- **l'IRM abdominale** réalisée en complément est revenue en faveur d'un foie siège de **2** processus lésionnels :

1/ Un kystique, hypointense en T1, hyperintense en, T2, non modifié par le produit de contraste , siégeant au niveau du lobe gauche du foie , comportant une fine cloison interne , mesurant 38x24mm en faveur **d'un kyste biliaire du foie gauche** .

2/ La deuxième lésion siège au niveau du segment VIII, elle est discrètement lobulée

. Elle est hypo-intense en T1, discrètement hyperintense hétérogène en T2. Elle est hyperintense discrètement hétérogène sur les séquences en diffusion. Elle se rehausse après injection de produit de contraste. Elle se rehausse de façon intense et hétérogène au temps artériel. Cette prise de contraste diminue sur la phase tardive avec un aspect de pseudo- capsule. Absence de cicatrice centrale qui se rehausse au temps tardif. Elle siège au niveau du segment VIII et déborde sur le segment VII. Elle adhère au bord droit de la VCI et à la veine sus-hépatique droite. Ces lésions ne sont pas en faveur d'une HNF, l'hypothèse d'une lésion tumorale type hépatocarcinome sur foie sain ne peut être éliminée **(figure 4)**.

- Un autre bilan radiologique a été réalisé à la recherche d'un cancer primitif :
- **Echographie pelvienne et endovaginale** : sans anomalies.
- **Echographie mammaire et mammographie** : sans anomalies.
- **Echographie thyroïdienne** : thyroïde siège de 3 nodules ayant bénéficié d'une **cytoponction** non concluante.

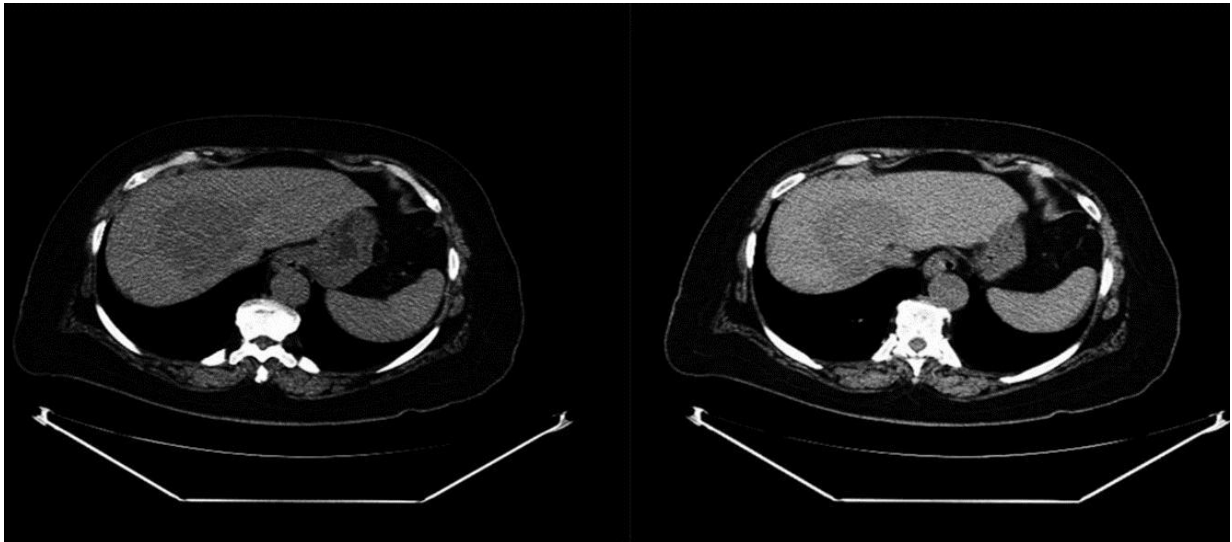
- **Radiographie standard du poumon et TDM thoracique:** sans anomalies.
- **Colonoscopie :** sans anomalies.
- **TEP-Scan au 18-FDG :** l'exploration n'a pas montré d'hypermétabolisme glucidique pathologique suspect au niveau de la masse hépatique du segment VIII ainsi qu'au niveau du reste du parenchyme hépatique (**figure 5**).

**La première Ponction biopsie du foie** portant sur la masse hépatique est revenue en faveur d'un adénocarcinome moyennement différencié. Les cellules tumorales sont positives à la CK7 et négatives à la CK20. **Une seconde ponction biopsie du foie** a été réalisée montrant un hépato-cholangiocarcinome sur foie sain.

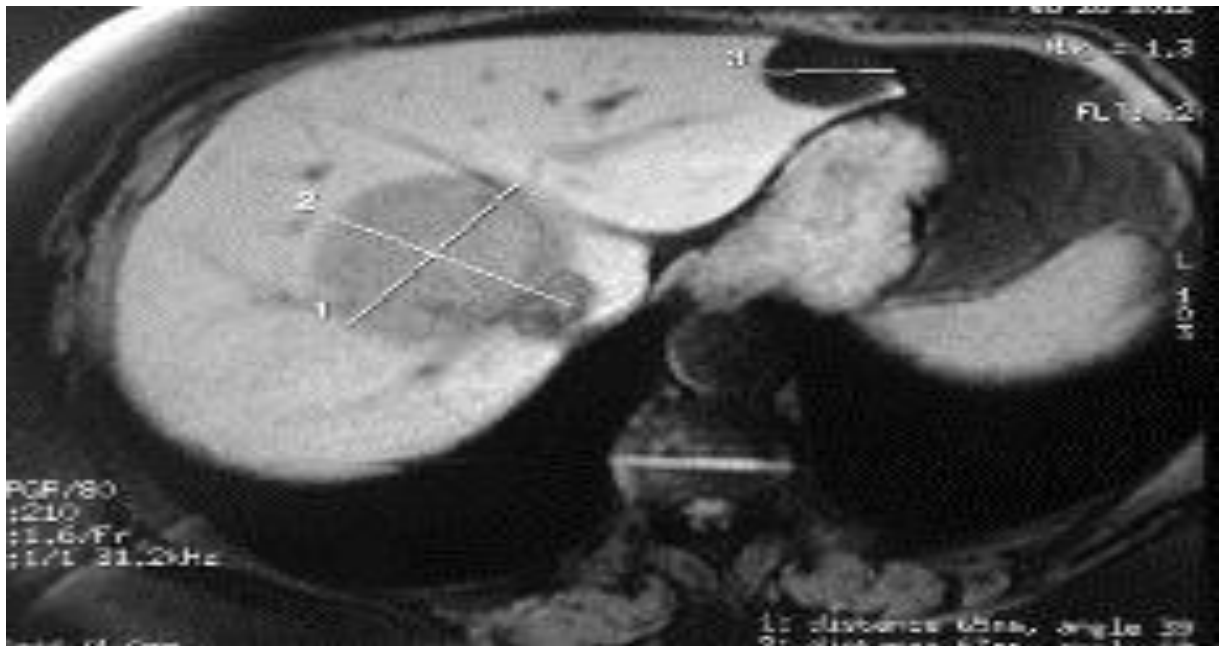
L'intervention chirurgicale a permis de réséquer les segments IVa,VII et VIII du foie associés à une cholécystectomie rétrograde .

Les suites post opératoires ont été simple et sans complications.

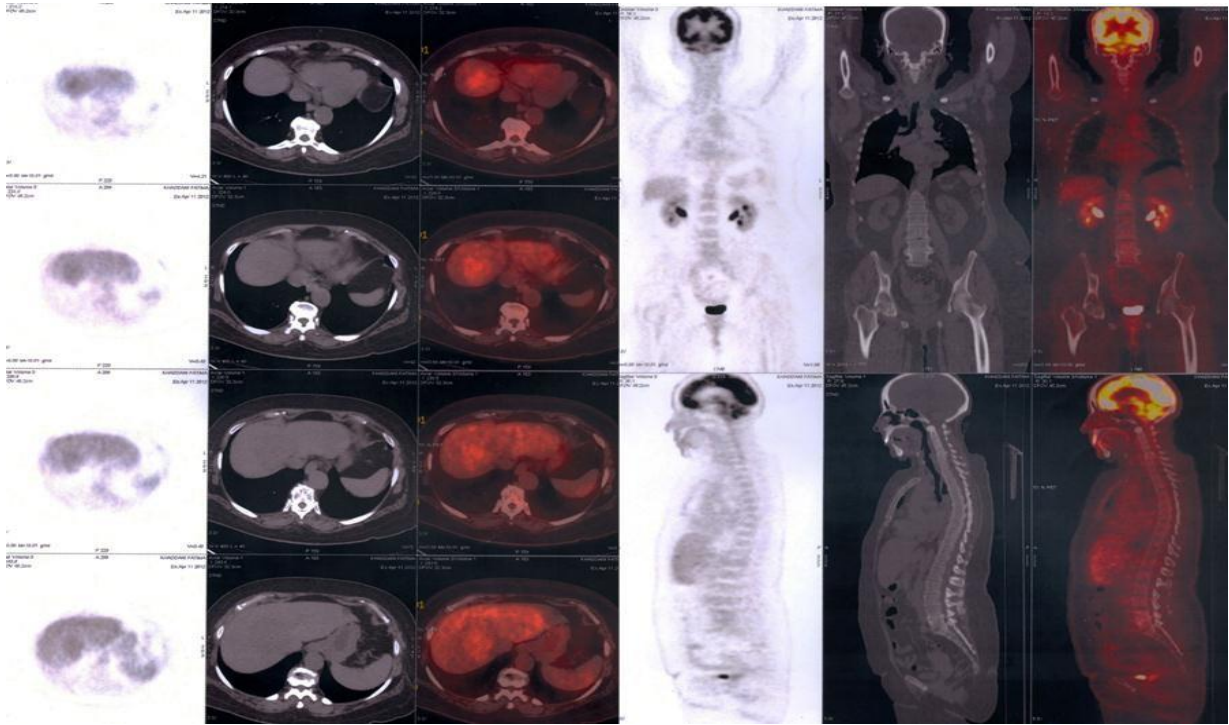
L'examen anatomopathologique a porté sur une pièce d'hépatectomie IVa,VII,VIII montrant **un cholangiocarcinome intrahépatique** moyennement différencié de type 'mass-forming' classée pT2, le parenchyme hépatique à distance de la tumeur ne présente pas d'anomalies histologiques .



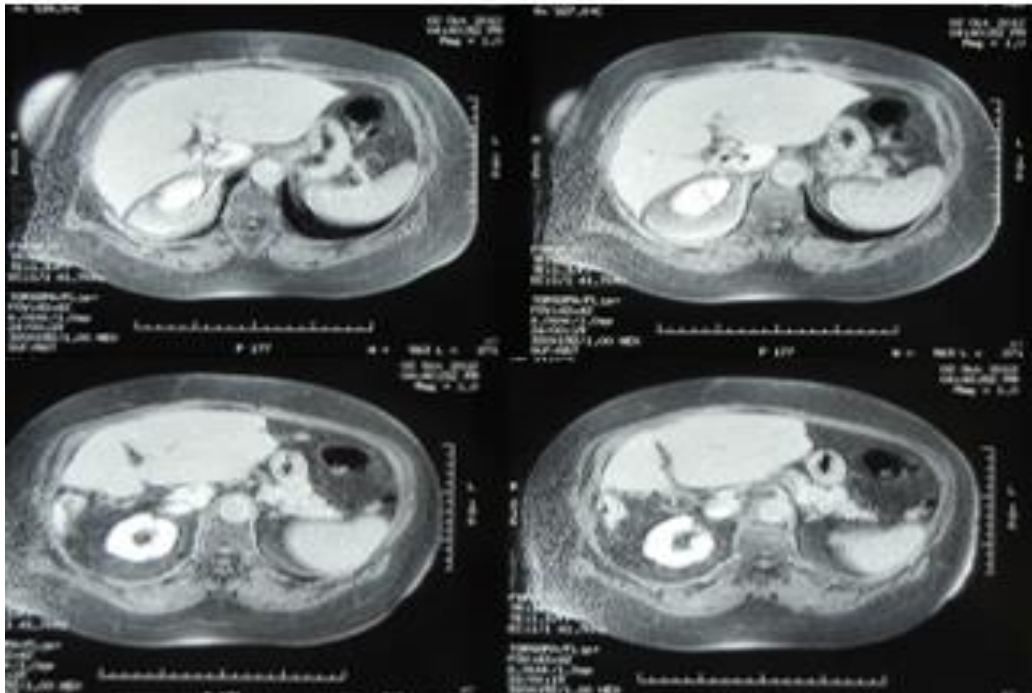
**Figure 3 : TDM abdomino-pelvienne coupe transversale C-, cas n°1.**



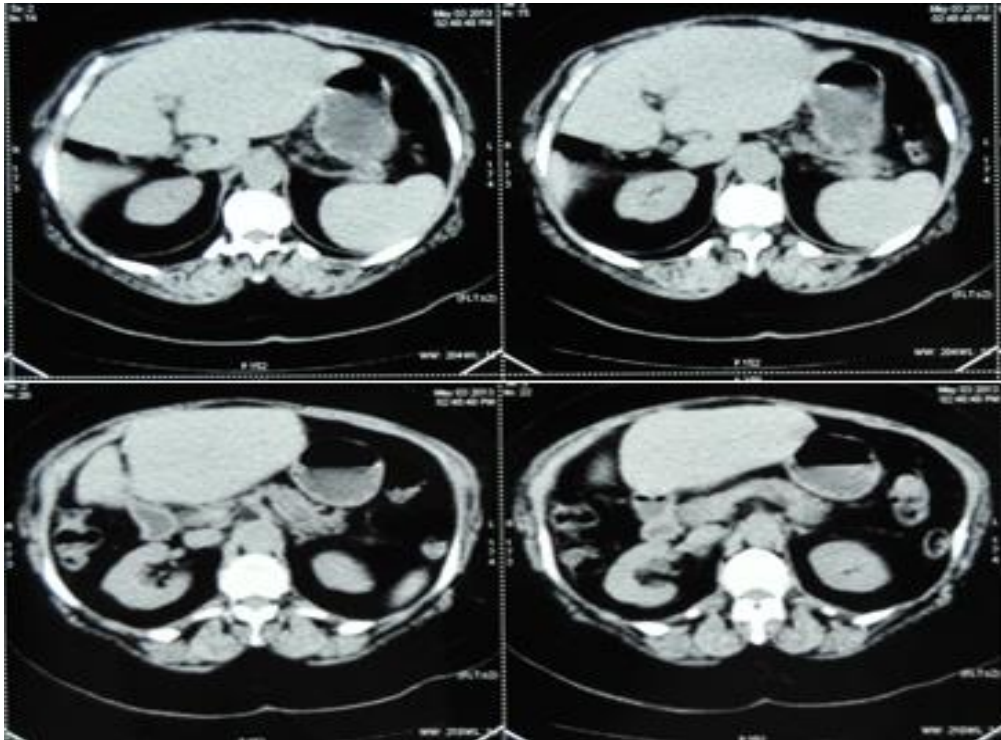
**Figure 4 : IRM abdominal coupe transversale, cas n°1.**



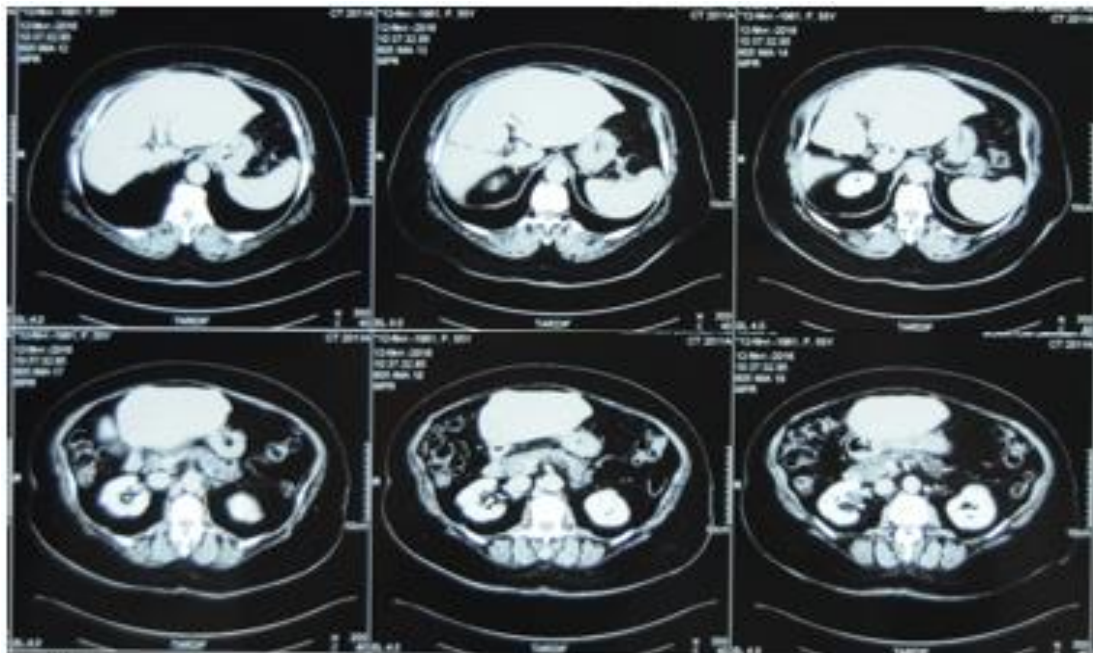
**Figure 5 : TEP-Scan au 18-FDG , cas n°1.**



**Figure 6 : IRM hépatique post-opératoire : absence d'anomalies décelables.**



**Figure 7 : TDM abdomino-pelvienne en coupe transversale à 1ans après la chirurgie : Absence de lésion évolutive décelable.**



**Figure 8 : TDM abdomino-pelvienne en coupe transversale à 3 ans après la chirurgie : Absence de lésion évolutive décelable.**

## CAS N°2 :

Il s'agit d'un homme de 87 ans, marié et père de huit enfants, retraité, originaire de Marrakech, habitant à Rabat, ayant comme antécédent une hernie inguino-scrotale opérée en 1985 .

Le début de sa symptomatologie remonte à 3 mois par la découverte fortuite d'une masse hépatique lors d'une échographie abdomino-pelvienne réalisée devant des brûlures mictionnelles sans symptomatologie digestive particulière.

L'examen clinique retrouve une hépatomégalie (FH= 14) à surface lisse et bord antérieur mou.

Sur le plan **biologique**, l'hémogramme est sans particularité, le bilan hépatique est normal, PAL et GGT à 3x normale, CA19-9 élevé à 1401 UI/ml, ACE et AFP sont normaux

Sur le plan **radiologique**, l'**échographie abdominale** refaite au service a montré un foie de taille normale d'échostructure homogène, siège au niveau du segment VII –VIII et arrivant jusqu'au segment I d'une masse hyperéchogène mal limitée avec présence de calcifications au centre.

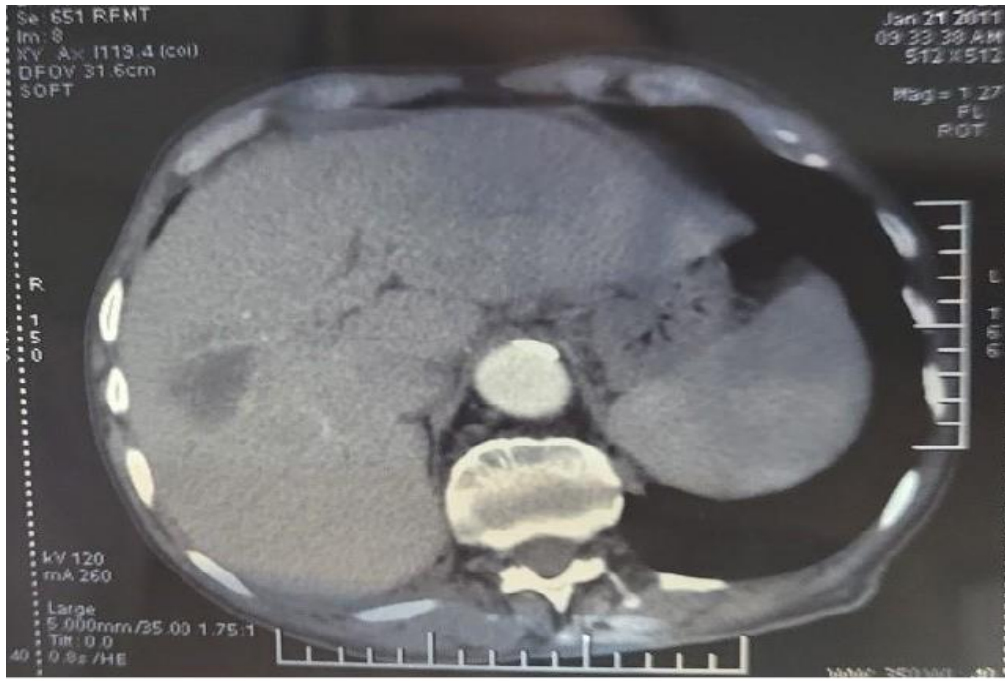
**La TDM abdominale** réalisée est revenue en faveur d'un foie augmenté de taille, siège au niveau des segments VII et VIII d'une lésion hypodense de contours irréguliers, siège de calcifications centrales. Cette lésion se rehausse de façon modérée après injection de P.C.I avec présence d'une zone hypodense de nécrose

**L'IRM abdominale** n'a pas été réalisée.

L'examen anatomopathologique portant sur la masse hépatique est revenu en faveur d'un cholangiocarcinome intrahépatique.

L'intervention chirurgicale a permis une hépatectomie droite par laparotomie souscostale droite.

Les suites post-opératoires ont été simple et sans complications.



**Figure 9 : TDM abdominal en coupe transversale C+, cas n°2**

### CAS N°3 :

Il s'agit d'une femme de 40 ans, mariée n'ayant pas eu d'enfants, sans profession, originaire et habitante à Salouane, ayant comme antécédents une cholécystectomie en 2011.

Le début de sa symptomatologie remonte à 7 mois par l'installation progressive d'une douleur au niveau de l'hypochondre droit à type de coup de poignard, d'intensité modérée, irradiant en inter-scapulaire et survenant sur un mode paroxystique, accompagnée de vomissements post prandiaux alimentaires le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'amaigrissement non chiffré.

L'examen clinique retrouve un foie de taille normale siège d'une masse bien limitée, indolore et ferme.

Sur le plan **biologique**, l'hémogramme est sans particularité, le bilan hépatique est normal, pas de cholestase, la sérologie hydatique est négative, les marqueurs tumoraux sont normaux.

Sur le plan **radiologique**, l'**échographie abdominale** réalisée a objectivé un foie de taille normale à contours réguliers avec présence d'une formation kystique de 98 mm de diamètre siégeant au niveau des segments IV et V entouré d'une capsule, avec un contenu tissulaire suspect

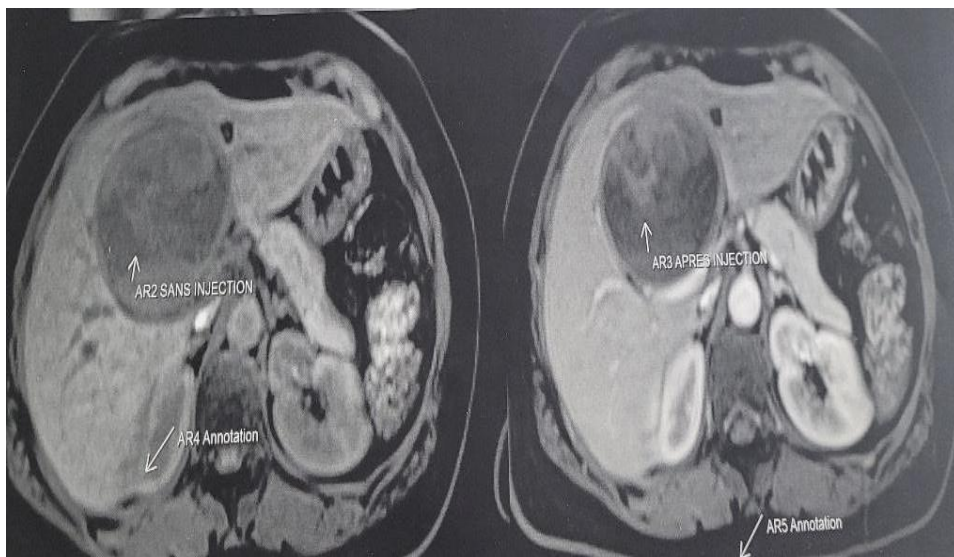
**La TDM abdominale** a objectivé l'existence d'un kyste hydatique volumineux de type II des segments VIII et V du foie de 17cm/10cm.

**L'IRM abdominale** réalisée en complément vu la discordance entre l'échographie et la TDM abdominale est revenue en faveur d'un processus lésionnel manifestement tumoral de siège médio-hépatique (segments IV et V en grande partie nécrosés) sans signes macroscopiques d'agressivité locorégionale. Compte tenu du caractère nécrosé de la lésion, du sexe et de l'âge, l'éventualité d'un adénome nécrosé est fort probable indiquant une exérèse chirurgicale.

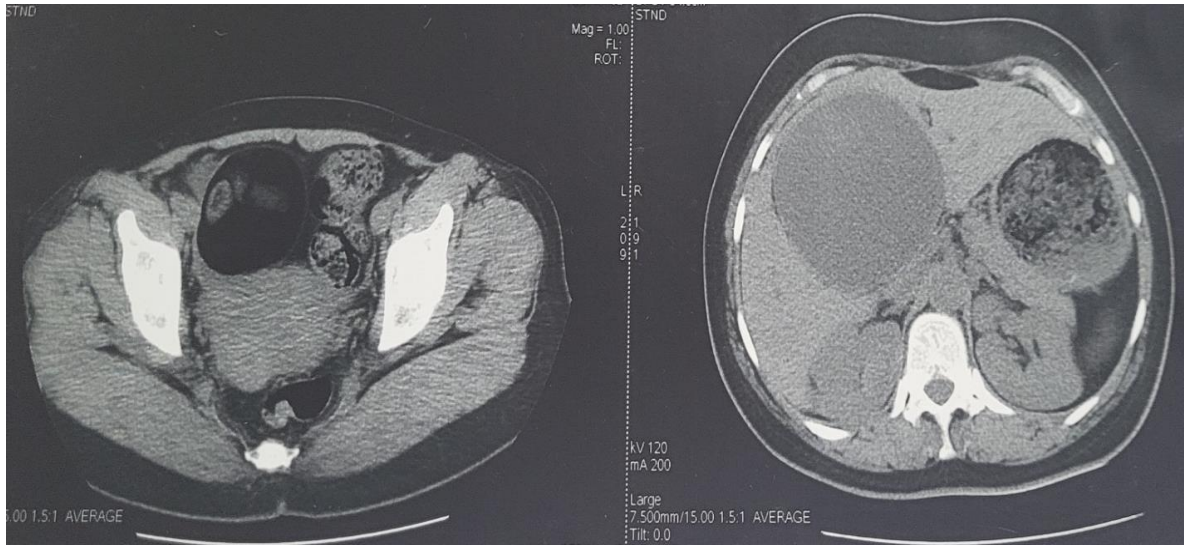
L'intervention chirurgicale a consisté en une hépatectomie centrale (résection des segments IV et V et I du foie) associée à une section de la VBP à hauteur de la tumeur et en sus tumoral au niveau de la convergence biliaire supérieure. L'artère hépatique droite est sacrifiée et la convergence biliaire réséquée en partie. L'intervention est clôturée par une anastomose hépato-jéjunale sur anse en Y.

Les suites post-opératoires ont été simples, une récurrence a été observée après 5 ans d'évolution sous forme d'une carcinose péritonéale. La patiente est décédée par la suite.

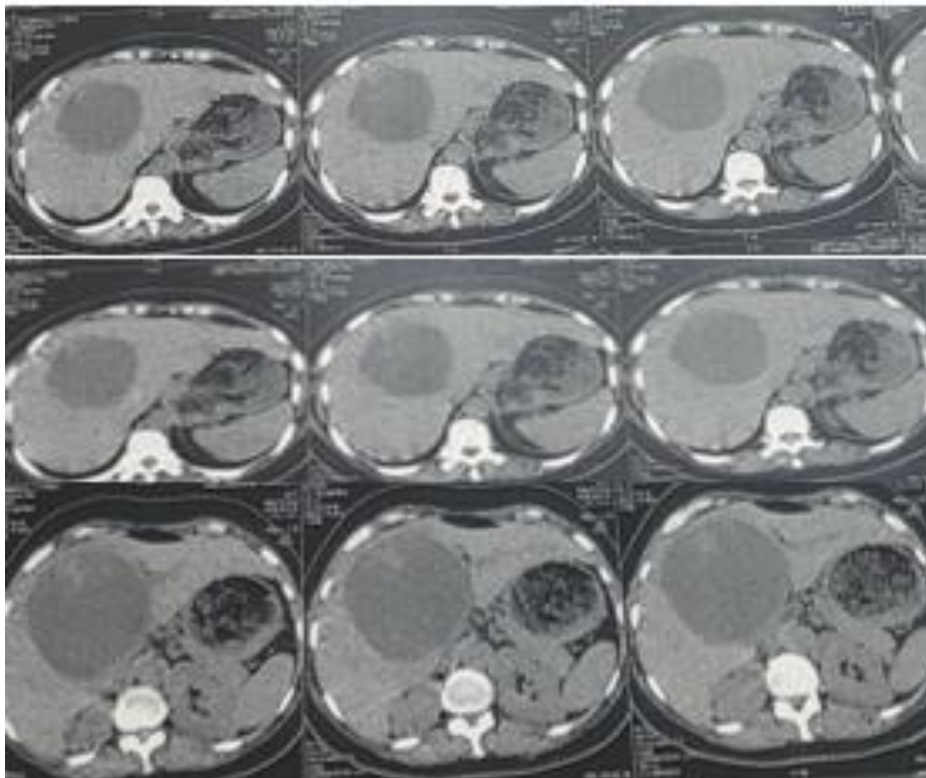
L'examen anatomopathologique a porté sur une pièce d'hépatectomie centrale et a objectivé un aspect histologique évoquant un cholangiocarcinome intrahépatique dont les cellules tumorales expriment la CK7 et la CK19. Cependant, elles sont négatives à la CK20 à l'immunohistochimie.



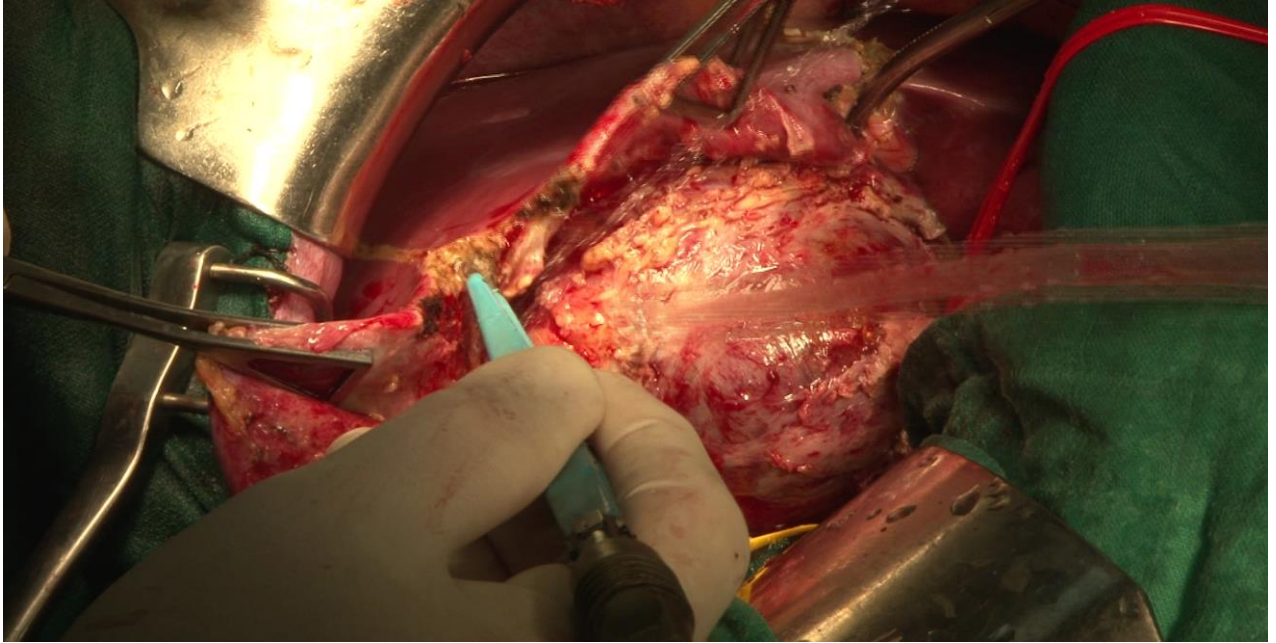
**Figure 10 : IRM abdominal en coupe transversale, cas n°3**



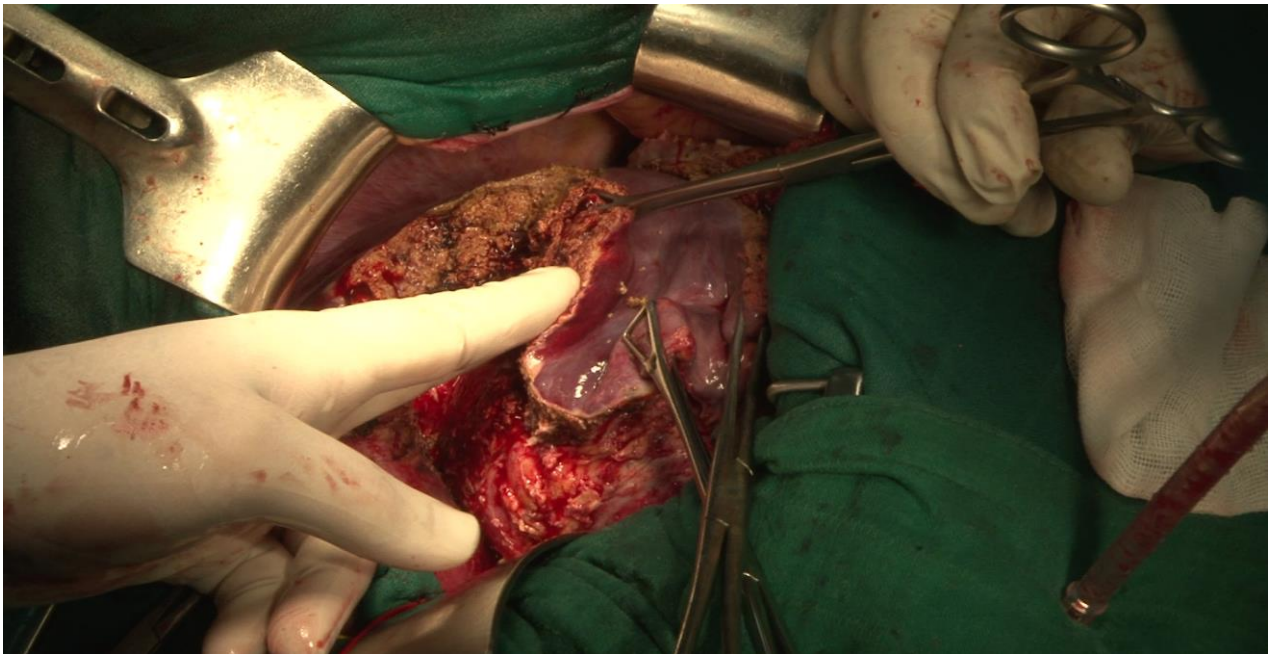
**Figure 11 : IRM abdominale en coupe sagittale, cas n°3**



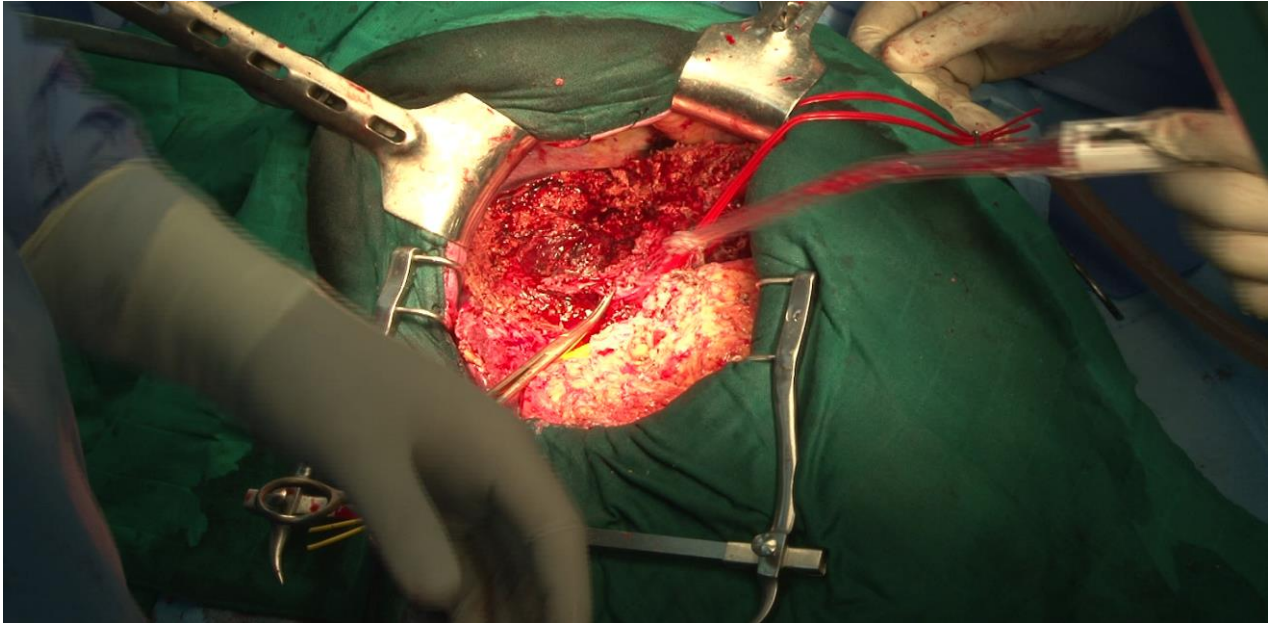
**Figure 12 : TDM abdominale en coupe transversale cas n° 3**



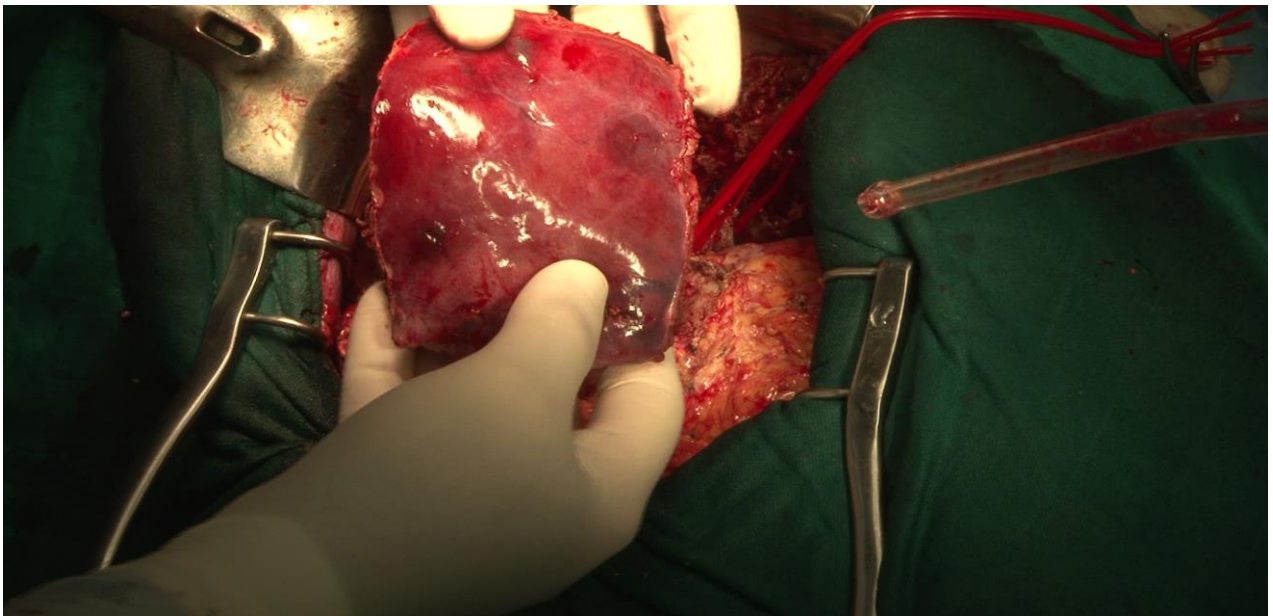
**Figure 13 : image peropératoire, cas n°3**



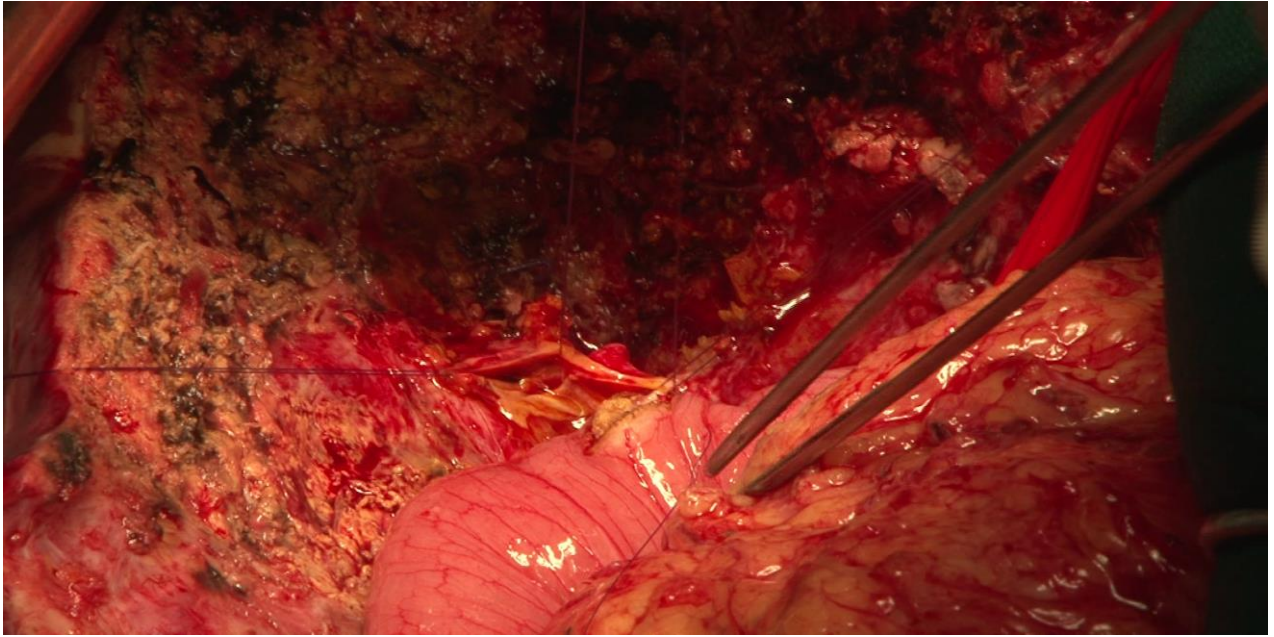
**Figure 14 : image peropératoire, cas n°3**



**Figure 15 : image peropératoire, cas n°3**



**Figure 16 : image peropératoire, cas n°3**



**Figure 17 : image peropératoire, cas n°3**



**Figure 18 : pièce opératoire du patient n°3**



## I. ÉPIDEMIOLOGIE GENERALE :

### 1. Répartition des malades selon l'âge :

L'âge moyen de nos malades à l'admission était de 64 ans avec des extrémités allant de 40 ans à 87 ans.

	Nombre de cas	Age moyen	Age minimal	Age maximal
Age	3	64ans	40 ans	87

Tableau 1: répartition de nos malades selon l'âge.

### 2. Répartition des malades selon le sexe :

Notre série comporte 2 femmes et 1 homme, soit un ratio H/F de 0.5.

## II. DONNEES CLINIQUES :

### 1. Les antécédents pathologiques personnels :

#### ❖ Médicaux :

Dans notre étude, nous avons trouvé comme antécédents médicaux :

- 1 cas était suivi pour un diabète, une HTA, une hypercholestérolémie soustraitemment.
- 1 cas présentait une pathologie respiratoire à type d'asthme bronchique.
- 1 cas était suivi pour un goitre.

### ❖ **Chirurgicaux :**

- 1 cas a été opéré pour une fistule anale à 2 reprises et un fibrome utérin.
- 1 cas a été opéré pour une hernie inguino-scrotale.
- 1 cas a été cholécystectomisé.

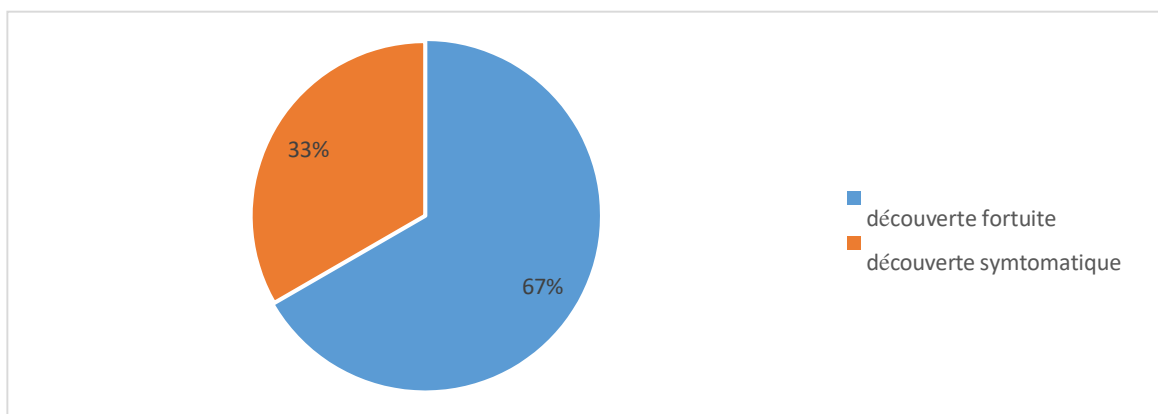
### **2. Les antécédents familiaux :**

- Aucun cas n'avait des antécédents familiaux de cirrhose ou d'hépatite virale B ou C

### **3. Les circonstances de découverte :**

Deux circonstances de découverte ont été retrouvées :

- Découverte fortuite d'une masse hépatique lors d'une échographie abdominale réalisée dans le cadre d'une pathologie non digestive chez 2 patients soit 66.6 % des cas.
- Découverte symptomatique chez un seul patient soit 33.3 % des cas.



**Graphique 1: répartition selon les circonstances de découverte.**

#### 4. Les signes fonctionnels :

Les signes fonctionnels décrits par nos 3 patients sont répartis comme suivant :

- 2 patients n'avaient aucun signe fonctionnel.
- 1 seul patient présentait des douleurs de l'hypochondre droit associées à des vomissements postprandiaux alimentaires et un amaigrissement non chiffré.

#### 5. L'examen clinique :

##### 5.1 L'indice de masse corporelle :

- 1 patient (soit 33.33 %) avait un indice de masse corporelle normal.
- 1 patient (soit 33.33 %) était en surpoids.
- 1 patient soit (33.33 %) était obèse.

IMC	<18.5k g/m <sup>2</sup>	18.5-25 kg/m <sup>2</sup>	25 -30 kg/m <sup>2</sup>	>30kg/ m <sup>2</sup>
Nombre de cas	0	1	1	1
Pourcentage	0%	33.33%	33.33%	33.33%

Tableau 2: répartition des cas en fonction de l'IMC.

##### 5.2 Les signes physiques :

- Une hépatomégalie à surface lisse et bord antérieur mousse a été retrouvé chez 1 seul patient.
- Une masse au niveau de l'hypochondre droit bien limitée ; ferme et indolore a été retrouvé chez 1 seul patient.
- L'examen clinique était normal chez 1 seul patient.

### III. DONNEES RADIOLOGIQUES :

#### ❖ Échographie abdominale :

Elle a été réalisée chez tous les patients (soit 100%).

#### ❖ TDM abdominale :

Elle a été réalisée chez tous les patients (soit 100)% et elle a révélé :

- Une lésion du segment VIII bien limitée se rehaussant de façon significative après l'injection de PCI puis devient isodense au foie de façon fugace (HNF ?) chez un seul patient.
- Un foie augmenté de taille, siège au niveau des segments VII et VIII d'une lésion hypodense de contours irréguliers, siège de calcifications centrales. Cette lésion se rehausse de façon modérée après injection de P.C.I avec présence d'une zone hypodense de nécrose chez un seul patient.
- Présence d'un kyste hydatique volumineux de type II aux segments VIII et V du foie de 17/10 cm chez un seul patient.

#### ❖ IRM abdominale :

Elle a été faite chez 2 patients (soit 66.66%) en complément de la TDM abdominale.

Explorations radiologiques	Nombre des cas	Pourcentage
Echographie abdominale	3	100%
TDM abdominale	3	100%
IRM abdominale	2	66.66%

Tableau 3: Répartition des explorations radiologiques.

#### **IV. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES :**

Le diagnostic histologique a été confirmé chez tous les patients et correspond à un :

- Cholangiocarcinome intrahépatique moyennement différenciée type « mass-forming » classée pT2 chez un seul patient
- Cholangiocarcinome intra-hépatique à profil immunohistochimique suivant CK7+,CK19+,CK20- chez un seul patient .
- 

#### **V. TRAITEMENT CHIRURGICAL :**

Nos 3 patients ont tous bénéficié d'un traitement chirurgical, potentiellement curatif représenté par :

- Une Tri segmentectomie (IVa ; VII et VIII) du foie associé à une cholécystectomie rétrograde chez un seul patient.
- Une hépatectomie droite par laparotomie sous costale droite chez un seul patient.
- Une hépatectomie centrale (résection des segments VI et V et I du foie) associée à une section de la VBP à hauteur de la tumeur et en sus tumoral au niveau de la convergence biliaire supérieure .L'artère hépatique droite est sacrifiée et la convergence biliaire réséquée en partie. L'intervention est clôturée par une anastomose hépatico-jéjunale suranse en Y chez un seul patient.

## **VI. DONNEES EVOLUTIVES :**

Chez tous nos patients, l'évolution était bonne avec la régression des signes cliniques et radiologiques.

Aucune complication post-opératoire n'a été reportée.

1 récurrence à 5 ans a été observée chez la patiente n° 3 sous forme d'une carcinose péritonéale.

	Cas N° 1	Cas N° 2	Cas N° 3
Age	65	87	40
Sexe	Féminin	Masculin	Féminin
<b>Antécédents pathologiques</b>	-Diabète sous régime seul -HTA sous Ramipril -Hypercholestérolémie sous Simvastatine cp 40 mg -Goitre suivi depuis 2 ans - Début d'asthme en 2005 non documenté - fistule anale opérée à 2 reprises en 1985 - fibrome utérin opéré en 2010	-hernie inguino-scrotale opérée en 1985	<b>-Cholécystectomie en 2011</b>
<b>Signes fonctionnels et circonstances de découverte</b>	-Asymptomatique -Découverte fortuite lors d'une échographie abdominale d'une masse hépatique du segment VIII de 7 cm de diamètre	-Asymptomatique -Découverte fortuite d'une masse hépatique lors d'une échographie abdomino-pelvienne réalisée devant des brûlures mictionnelles sans symptomatologie digestive.	<b>- Douleurs de l'hypochondre droit</b> <b>-Vomissements postprandiaux</b> <b>- Amaigrissement nonchiffré</b>
<b>Examen clinique</b>	Sans particularités	-. HMG (FH à 14) à surface lisse et bord antérieur mou	<b>Masse au niveau de l'hypochondre droit, bien limitée, ferme et indolore.</b> <b>.Pas d'hépatomégalie.</b>
Radiographie	<b>-L'échographie abdominale</b> : masse hépatique d'échostructure homogène du segment VIII de 7-6 cm de diamètre . <b>-TDM abdomino – pelvienne</b> : lésion du segment VIII bien limitée se rehaussant de façon significative après injection de PCI puis devient isodense au foie de façon fugace ( HNF ?) <b>-IRM abdominal</b> : Lésion hépatique à cheval sur les segments VII et VIII hypo-T1 et hyper T2, se rehausse fortement au temps artériel et diminue sur la phase tardive + kyste biliaire du foie gauche  <b>-TEP-SCAN au 18-FDG</b> : l'exploration n'a pas montré	<b>-L'échographie abdominale</b> : un foie de taille normale d'échostructure homogène, siège au niveau du segment VII – VIII et arrivant jusqu'au segment I d'une masse hyperéchogène mal limitée avec présence de calcifications au centre.  <b>-TDM abdominale</b> : un foie augmenté de taille, siège au niveau des segments VII et VIII d'une lésion hypodense de contours irréguliers, siège de calcifications centrales. Cette lésion se rehausse de façon modérée après injection de P.C.I avec	<b>l'échographie abdominale</b> réalisée a objectivé un foie de taille normale à contours réguliers avec présence d'une formation kystique de 98 mm de diamètre siégeant au niveau des segments IV et V entouré d'une capsule, avec un contenu tissulaire suspect <b>La TDM abdominale</b> a objectivé l'existence d'un kyste hydatique volumineux de type II des segments VIII et V du foie de 17cm/10cm. <b>L'IRM abdominale</b> réalisée en complément vu la discordance entre l'échographie et la TDM abdominale est revenue en faveur d'un processus lésionnel manifestement tumoral de siège médio-hépatique (segments IV et V en grande partie nécrosés) sans signes macroscopiques d'agressivité locorégionale. Compte tenu du caractère nécrosé de la

	d'hypermétabolisme glucidique pathologique suspect au niveau de la masse hépatique du segment VIII ainsi qu'au niveau du reste du parenchyme hépatique <b>-Les autres bilans radiologiques :</b> Sans anomalies	présence d'une zone hypodense de nécrose <b>-IRM abdominal : non faite</b>	lésion, du sexe et de l'âge, l'éventualité d'un adénome nécrosé est fort probable indiquant une exérèse chirurgicale
<b>Histologie</b>	-Cholangiocarcinome intra-hépatique moyennement différencié de type 'mass forming' classée pT2	-Cholangiocarcinome intra-hépatique	-Cholangiocarcinome intra-hépatique à profil immunohistochimique suivant CK7+ et CK19+CK20-
<b>Traitement chirurgical</b>	Tri segmentectomie IVa, VII et VIII + cholécystectomie rétrograde	-Hépatectomie droite par laparotomie sous-costale droite.	Hépatectomie centrale (résection des segments IV et V et I du foie) + section de la VBP à hauteur de la tumeur et en sus tumoral.. L'artère hépatique droite est sacrifiée et la convergence biliaire réséquée en partie. L'intervention est clôturée par une anastomose hépato-jéjunale sur anse en Y.
<b>Evolution et suites post-opératoires</b>	<b>Simple sans complications ni récidives.</b>	<b>-Simple sans complications, le patient a été perdu de vue.</b>	Simple avec une récurrence après 5 ans d'évolution sous forme d'une carcinose péritonéale. -La patiente est décédée par la suite.

**Tableau 4: récapitulatif de l'âge, du sexe, des antécédents, du diagnostic clinique, radiologique, du traitement chirurgical, de l'évolution post-opératoire et du suivi des patients.**



## **I.ÉPIDEMIOLOGIE GÉNÉRALE [2], [33]**

Le CCI est le deuxième cancer primitif du foie le plus fréquent chez l'homme, après le carcinome hépatocellulaire (CHC). Il s'agit d'une entité rare, représentant seulement 3% des tumeurs malignes gastro-intestinales dans le monde et 8 à 10 % de tous les cholangiocarcinomes. De plus, bien que le CCI ait eu une tendance historique à être diagnostiquée à tort comme un carcinome hépatocellulaire, il est désormais admis que les CCI représentent 10 à 20 % des cancers hépatiques primitifs.

Le CCI est peu fréquente chez les patients de moins de 40 ans, l'incidence maximale étant observée entre la cinquième et la septième décennie de la vie.

### **1. Augmentation de l'incidence du CCI et variation géographique : [2] [33]**

Bien que la fréquence du CCI dans le monde soit considérablement inférieure à celle du CHC, il convient de noter que plusieurs études récentes du monde entier ont signalé une augmentation rapide des taux du CCI au cours des dernières décennies [34]. Cette incidence plus élevée est indépendante de la taille ou du stade de la tumeur, et il est donc peu probable qu'elle soit secondaire à une détection précoce, mais peut être secondaire à l'augmentation de l'incidence des facteurs de risque du CCI .

Une augmentation des taux de mortalité due au CCI a été signalée simultanément dans des études menées aux États-Unis et au Royaume-Uni [35] [36]. L'étude du Royaume-Uni a analysé les taux de mortalité standardisés selon l'âge pour 100 000 habitants pour les tumeurs hépatopancréatobiliaires (HPB). Entre 1968 et 1996, les taux de mortalité par âge ont été multipliés par 15,

passant de 0,1 à 1,5 pour 100 000 habitants âgés de 45 ans et plus chez les deux sexes. Depuis le milieu des années 1990, le CCI est devenu la cause la plus fréquente de décès par tumeur primaire du foie en Angleterre et au Pays de Galles, dépassant le CHC. Des tendances similaires ont été trouvées dans les taux d'incidence de ce cancer en Angleterre et au Pays de Galles [37]. Une étude américaine a également signalé une augmentation marquée des taux d'incidence et de mortalité du CCI entre 1973 et 1997, avec un pourcentage de changement annuel estimé de 9,1 % et 9,4 % respectivement. Le taux d'incidence ajusté selon l'âge du CCI aux États-Unis a augmenté de 165 %, passant de 0,3 pour 100 000 en 1975-1979 à 0,9 pour 100 000 en 1995-1999[38]. Des études plus récentes en Italie et en Allemagne ont également signalé des augmentations du CCI. En Italie, les taux de mortalité par CCI sont passés de 0,2 à 5,9 par million entre 1980 et 2003[39] et en Allemagne, la mortalité par CCI a

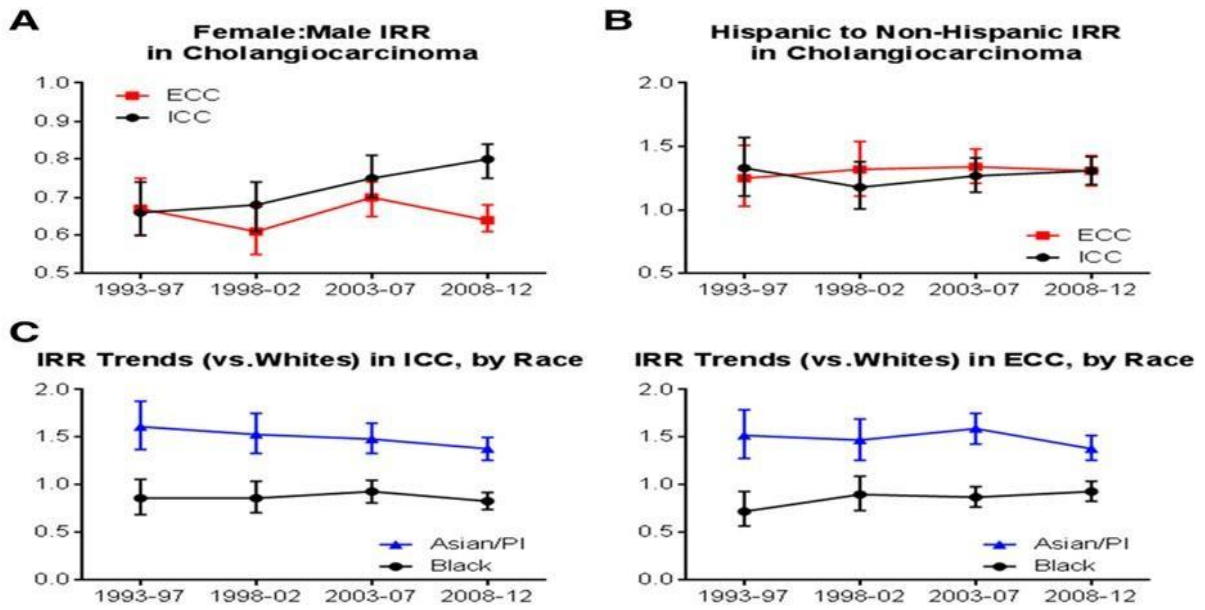
Plus que triplé entre 1998 et 2008[40]. Les taux d'incidence du CCI ont également récemment augmenté en Corée, avec une variation annuelle en pourcentage de 8 chez les hommes et de 11 % chez les femmes, entre 1999 et 2005. [41]

Les rapports décrits jusqu'à présent ont trouvé des tendances similaires dans les taux de CCI dans les deux sexes, avec une légère prédominance masculine dans l'ensemble (ratio hommes-femmes de 1,2 à 1,5.)[42]

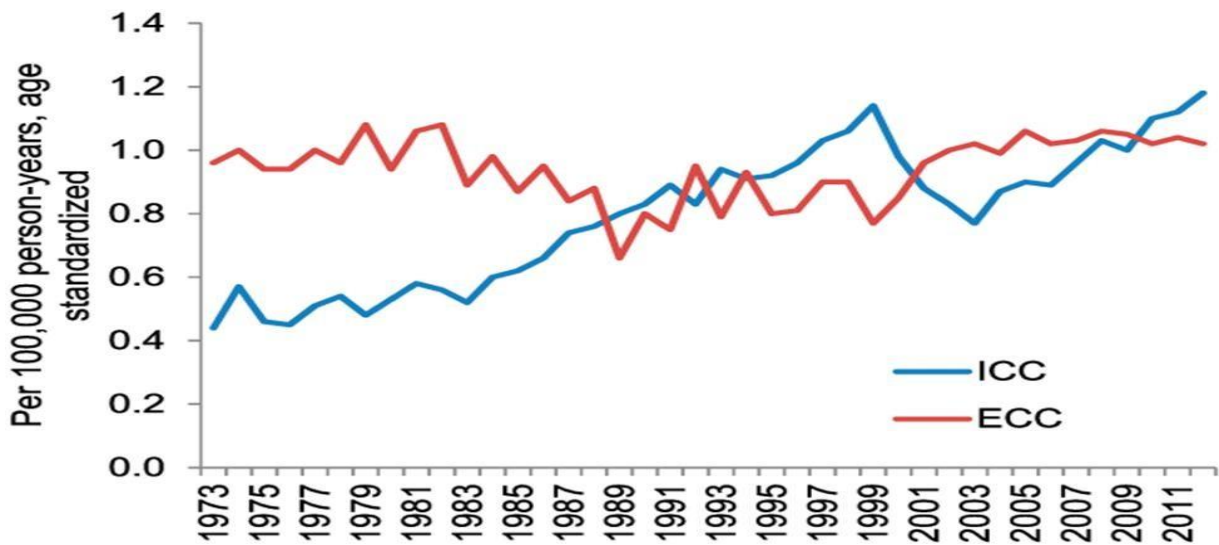
## **2. Variation ethnique : [2]**

Deux études, toutes deux américaines, ont examiné les tendances des taux de CCI en fonction de l'origine ethnique dans des régions géographiquement définies [43], [44]. Les deux enquêtes, ont noté des différences raciales et ethniques significatives dans les taux de CCI. La prévalence ajustée selon l'âge

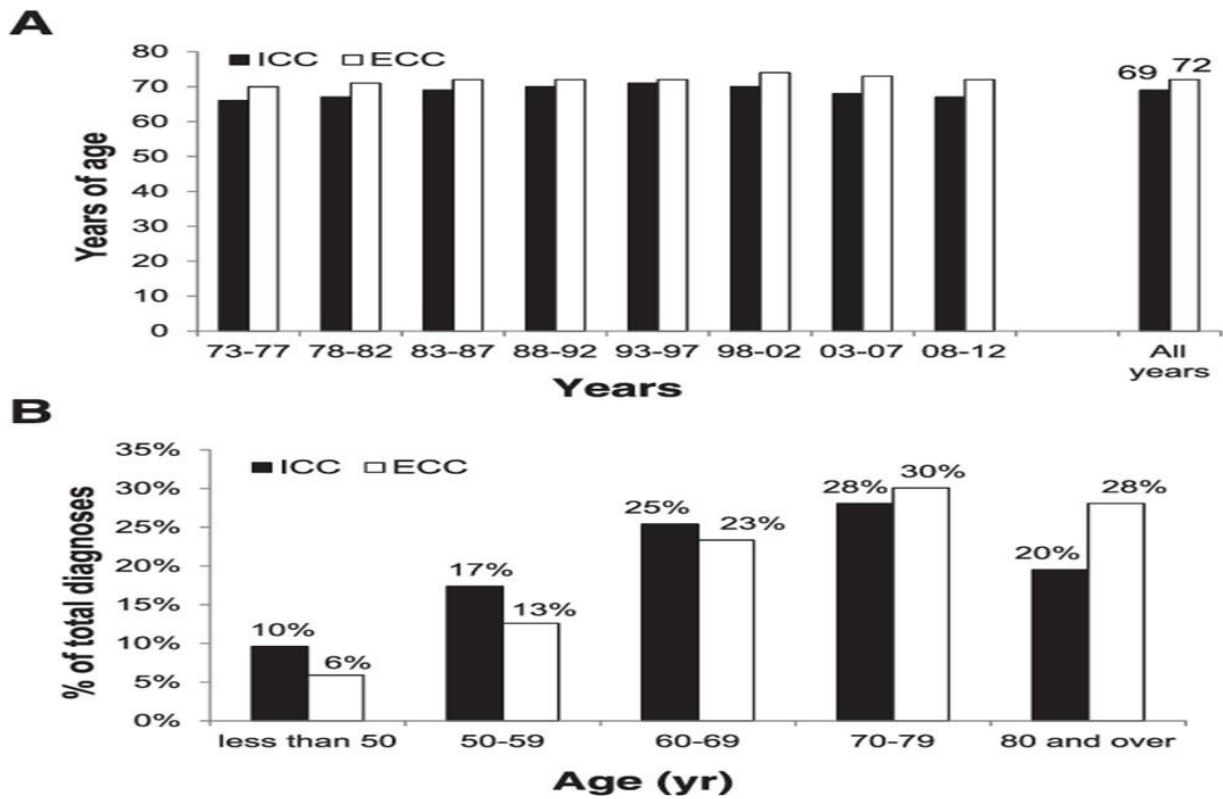
du CCI pour 100 000 pour les hommes et les femmes, respectivement, pour toutes les races était de 0,9 et 0,6 ; pour les Blancs, 0,9 et 0,6 ; pour les Noirs, 0,5 et 0,2 ; et pour les habitants de l'Asie/ du Pacifique était de 1,3 et 0,8. La prévalence du CCI était la plus élevée chez les Hispaniques (1,2 pour 100 000) et, contrairement à la prédominance masculine générale, la prévalence chez les Hispaniques était plus élevée chez les femmes que chez les hommes (1,5vs.0,9 pour 100 000). Les taux de mortalité ajustés selon l'âge pour les hommes et les femmes étaient plus élevés pour les groupes Amérindiens/ Autochtones de l'Alaska (1,3 pour 100 000) et Asie- Pacifique (1,4 pour 100 000) que pour les Blancs (0,8 pour 100 000) ou les Noirs (0,7 pour 100 000). Cependant, les taux de mortalité ont augmenté de plus de 3,5 % par an pour tous les groupes ethniques, à l'exception des Indiens d'Amérique et des îles du Pacifique, chez qui les taux de mortalité ont diminué de 0,2 % par an. L'augmentation des taux de mortalité était la plus importante pour les femmes hispaniques âgées de 40 à 49 ans. Dans une étude distincte, les taux d'incidence du CCI étaient similaires pour les hommes noirs et blancs (0,9/100 000), mais plus élevés pour les femmes blanches (0,6/100 000) que pour les femmes noires (0,4/100 000). Bien que l'incidence du CCI ait augmenté dans tous les groupes, doublant approximativement entre 1976 et 2000, l'augmentation était la plus importante pour les hommes noirs (138,5 %), suivis des hommes blancs (124,4 %), des femmes blanches (111,1%) et des femmes noires(85,7 %) [44].



Graphique 2: incidence relative du CCI et CCEH en fonction du sexe , de la race et de l'origine ethnique , 1993-2012 .[45]



Graphique 3: incidence du CCI et CCEH selon l'âge, 1973-2011[45]



Graphique 4: répartition par âge du CCI et CCEH. A/ Age moyen du diagnostic par années. B/ Pourcentage des patients diagnostiqués CCI ou CCEH par tranche d'âge [45].

## II. LES FACTEURS DE RISQUE : ( [3],[33])

Il existe plusieurs facteurs de risque qui prédisposent au CCI, dont beaucoup ont une prévalence géographique. Il convient également de mentionner que près de 40% des patients diagnostiqués comme CCI n'auront aucun facteur de risque actuellement identifiable et c'est le cas de nos 3 patients présentés préalablement, soulignant ainsi la nécessité de poursuivre les recherches dans ce domaine.

Cependant, les facteurs de risque plus récemment identifiés des CCI sont semblables à ceux connus pour le CHC dont les principaux :

### 1. La cirrhose :

La cirrhose a longtemps été identifiée comme un facteur de risque important dans le développement du CHC, et une pathogenèse similaire a été suggérée pour le CCI chez les cirrhotiques. La cirrhose non spécifique a été identifiée comme étant un facteur prédictif très puissant du développement du CCI. Il est intéressant de noter que la cirrhose est un facteur de risque commun dans le développement des ICC et des CHC. En fait, certains groupes ont suggéré une pathogénie commune pour ces cancers hépatiques primitifs notamment par le chevauchement des modèles d'expression génique trouvés dans certains échantillons de CCI et de CHC. De plus, l'identification d'un hépato-cholangiocarcinome, représentant moins de 1 % des cancers du foie, peut représenter un phénotype intermédiaire [33].

## 2. L'hépatite virale (VHB, VHC) :

Il a récemment été démontré que l'hépatite virale était associée au développement du Cci .Plusieurs études en Europe et en Asie ont démontré une relation entre l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de l'hépatite B (VHB) et le Cci. Dans une étude prospective Japonaise, le Cci s'est développée chez 2,3 % des patients atteints de VHC ; sensiblement plus élevé que les témoins sains. Un groupe Coréen a signalé des taux de VHC et de VHB de 13,8 % et 12,5 % chez les patients atteints de Cci, qui étaient significativement plus élevés que les taux observés chez les patients en bonne santé (3,5 % et 2,8 %, respectivement). Une étude Italienne a également démontré une relation entre l'hépatite virale et le Cci. Ces patients, atteints de Cci , avaient des taux de VHC et de VHB de 23,1 % et 11,5 %, respectivement, contre 6,1 % et 5,5 % chez les témoins .Par ailleurs, un groupe Américain a retrouvé l'acide nucléique du VHC ou du VHB dans 27 % des échantillons de Cci, suggérant un rôle possible de ces virus dans le développement du Cci .[33]

## 3. Les douves du foie ou parasites à tropisme hépatobiliaire :

L'infection parasitaire par les douves du foie **Clonorchis sinensis** et **Opisthorchis viverrini** est un facteur de risque bien établi du Cci. Ces organismes provoquent une inflammation des voies biliaires prédisposant au Cci et ont été désignés comme cancérogènes du groupe 1 par l'Organisation Mondiale de la Santé. On estime que 8 à 10 % des personnes infectées de manière chronique par ces douves du foie développeront un Cci. Ces parasites sont endémiques en Asie de l'Est, y compris en Thaïlande où l'incidence est aussi élevée que 100 pour 100 000 [33].

#### **4. Les maladies des voies biliaires :**

**La cholangite sclérosante primitive (CSP)** est un facteur de risque bien connu de développement du CCI. On pense que l'inflammation biliaire sous-jacente avec la prolifération des cellules progénitrices qui en résulte prédispose à la formation du CCI. Cependant, Les patients atteints de CSP ont tendance à présenter un CCI plus tôt, la plupart des cas étant diagnostiqués entre la troisième et la cinquième décennie de vie.

**Les calculs biliaires** ont été associés à une inflammation chronique des voies biliaires et à un risque accru de cancer en favorisant la stase de bile ; celle-ci est alors plus sujette aux infections et à l'inflammation des tissus environnants, ce qui participerait à la cholangiocarcinogénèse. Par ailleurs, la lithiase biliaire est également plus fréquente dans les pays asiatiques par rapport aux pays occidentaux.

Enfin, **Les maladies kystiques du cholédoque**, comme la **maladie de Caroli** sont à l'origine d'un reflux biliaire d'enzymes pancréatiques, d'une cholestase et d'une inflammation biliaire chronique constituant ainsi des facteurs du risque accrus de CCI observé chez ces patients. [33]

#### **5. Exposition aux produits chimiques :**

De nombreux facteurs de risque d'exposition environnementale, tels que le contraste au dioxyde de thorium, l'amiante et le radon, sont principalement d'importance historique et ne seront pas discutés plus en détail ici. Deux études distinctes ont identifié des liens entre l'exposition professionnelle au 1,2-dichloropropane (1,2-DCP) et au dichlorométhane (DCM) dans une imprimerie japonaise et le développement du cholangiocarcinome. En conséquence, le

Centre international de recherche sur le cancer a classé le 1,2-DCP comme cancérogène du groupe 1 de l'Organisation mondiale de la santé, ce qui indique qu'il existe suffisamment de preuves pour suggérer une cancérogénicité chez l'homme. De plus, dans la même monographie, le DCM a été classé comme cancérogène du groupe 2A, indiquant qu'il était probablement cancérogène pour l'homme [33].

## **6. Syndrome métabolique :**

Il existe à l'heure actuelle deux définitions principales, celle de l'OMS (publiée en 1998 puis amendée en 1999) et celle du National Cholesterol Education Program américain (NCEP- ATPIII), publiée en 2001 (2). Les deux définitions ont en commun la prise en compte d'une association de facteurs de risque : hypertension artérielle, hypertriglycémie, HDL- cholestérol bas, obésité androïde et élévation de la glycémie. La définition américaine est la plus utilisée en pratique clinique. Selon la « Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare », la présence du syndrome métabolique était un facteur de risque important pour le développement du CCI. Une méta-analyse récente a corroboré ces données en identifiant un risque plus élevé de développement du CCI chez les patients diabétiques et obèses [33].

## **7. Autres facteurs de risque :**

Il a été démontré que **le tabagisme** est associé à un risque accru de plusieurs tumeurs malignes différentes, et il en va de même pour le CCI. **L'hépatopathie alcoolique** a également été impliquée dans le développement du CCI. D'autres facteurs de risque sont suspectés comme **les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)** mais les études actuellement disponibles souffrent de différents biais [33].

<i>Facteurs de risque</i>	<i>Odd Ratio (OR)</i>
<b>Cirrhose (toute étiologie)</b>	<b>23</b>
<b>Hépatite chronique B</b>	<b>3.42</b>
<b>Hépatite chronique C</b>	<b>3.38</b>
<b>Les douves du foie Clonorchis sinensis et Opisthorchisviverrini</b>	<b>27</b>
<b>Kystes du cholédoque</b>	<b>36.9</b>
<b>Calculs biliaires intrahépatiques</b>	<b>OR de 7 (Italie) à 50 (Corée)</b>
<b>La cholangite sclérosante primitive (CSP)</b>	<b>35</b>
<b>syndrome métabolique : obésité, diabète ....</b>	<b>1.6</b>
<b>Alcool</b>	<b>2.8</b>

**Tableau 5: principaux facteurs de risque du CCI [3]**

### III. LE DIAGNOSTIC POSITIF :

#### 1. Eléments cliniques :

La présentation clinique du CCI n'est pas spécifique et insuffisante pour établir un diagnostic. Les patients atteints d'une maladie à un stade **précoce** sont généralement **asymptomatiques**, le diagnostic se fait alors de manière **fortuite lors d'un examen radiologique** notamment une échographie abdominale réalisée dans le cadre d'une autre pathologie (c'est le cas des 2 patients/3 présentés préalablement) ou lors **d'examen de dépistage** dans le cadre d'une maladie chronique du foie (HVC, HVB ...).

À des stades **avancés**, les patients peuvent présenter **une douleur de l'hypochondre droit** (46%), une altération de l'état général (35%) notamment une **perte de poids, une asthénie, une anorexie, une hépatomégalie** ou **une masse abdominale palpable** (29%) et plus rarement un ictère (9%). **La fièvre** liée à la tumeur peut rarement survenir, bien que les **sueurs nocturnes** soient courantes dans les cas avancés.

À un stade plus tardif, l'ascite apparaît par extension tumorale au péritoine.

#### 2. Eléments biologiques :

##### 2.1 Les marqueurs tumoraux : [2] [3] .

Les marqueurs tumoraux dans le sérum ou la bile ne sont pas spécifiques du CCI, mais peuvent avoir une valeur pronostic .

Les marqueurs tumoraux actuels tels que l'antigène glucidique **CA19-9** et **l'antigène carcinoembryonnaire (ACE)** présentent un chevauchement significatif avec d'autres maladies bénignes et une faible sensibilité aux stades

précoces de la maladie, ce qui limite leur utilisation pour le diagnostic. La sensibilité et la spécificité du CA 19-9 pour le CCI ne sont que de 62 % et 63 %, respectivement, et peuvent varier en cas de cholestase. Cependant, les patients avec un CCI non résécable ont généralement des niveaux de CA 19-9 significativement plus élevés que les patients avec un CCI résécable.[46] D'autres études ont noté que des valeurs préopératoires de CA 19-9 supérieures à **100 U/ml** étaient également associées à une survie sans récurrence plus faible après résection chirurgicale [47] . Une obstruction des voies biliaires ou une cholangite aiguë peut affecter les niveaux de CA 19-9. Dans le cadre d'une obstruction des voies biliaires, les taux de CA 19-9 doivent être réévalués après intervention/drainage biliaire car la demi-vie du CA 19-9 est de un à trois jours [2].

Par ailleurs, un taux **d'alpha-fœtoprotéine (AFP)** augmenté a été retrouvé chez 20 % des cas . [3]

D'autres marqueurs sériques, tels que le fragment sérique de **cytokératine-19 (CYFRA 21-1)** et le **CA-242**, ont été signalés comme ayant des spécificités plus élevées que le CA 19-9 pour le CCI dans un nombre limité d'études, mais ne sont pas utilisés en pratique courante [48].

## **2.2 Perturbations du bilan hépatique :**

Les différentes perturbations biologiques rencontrées au décours du CCI sont variables et non spécifiques, dont :

1. **Une cholestase anictérique** est présente chez 1 patient sur 3 de nos patients présentés : PAL et GGT à 3x la normale, bilirubine conjuguée et non conjuguée normale.

2. **une cytolysse hépatique** est présente chez 1 patient sur 3 de nos patients présentés :
3. **ASAT et ALAT** à 10x la normale.
4. 3/ **un bilan de crase (TP et TCA) et un taux d'albumine** normale chez les 3 patients présentés .
5. 4/ **Les sérologie virales HVB et HVC** sont négatives chez les 3 patients.

### 2.3 Les biomarqueurs génétiques :

Des études récentes ont identifié l'expression d'ARNm et d'ARN non codant associée au CCI[22]. À l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment de preuves pour soutenir l'utilisation des tests génétiques dans le sang ou les tissus pour ces gènes, seuls ou en combinaison, pour le diagnostic du CCI. [2]

### 3. Eléments radiologiques :

Le CCI peut être accidentellement détecté par une imagerie en coupe réalisée pour d'autres raisons. Les caractéristiques d'imagerie du CCI sont souvent évocatrices du diagnostic, mais pas suffisamment définitives pour éviter la biopsie. [2]

L'aspect radiologique du cholangiocarcinome intra hépatique dépend du type tumoral, de sa taille ainsi que de la proportion de la fibrose, de la nécrose et de son contenu en mucine. [49]

À l'échographie abdominale, le CCI apparaît comme une masse hypoéchogène et peut être associée à une dilatation canalaire périphérique. Ces fonctionnalités ne sont pas spécifiques. L'échographie avec produit de contraste est considérée comme peu contributive, car elle ne permet pas en cas de cirrhose de distinguer avec une bonne spécificité un CCI d'un CHC. ([3], [2], [50])

À la **TDM abdominale** et sur des coupes sans injection de produit de contraste iodée, l'aspect typique est celui d'une masse hépatique **hypo ou iso dense** à contours irréguliers et **une rétraction capsulaire** évocatrice du CCI [3]. Sur des coupes avec injection de produit de contraste, on note au début un rehaussement périphérique dit 'en couronne ' et une prise de contraste progressive de la phase artérielle vers la phase veineuse et surtout en phase tardive, compte tenu du caractère fibreux et hypovasculaire de la tumeur qui tarde à se rehausser mais conserve le produit de contraste intraveineux. [51] Cette cinétique de prise de contraste permet de le distinguer du CHC qui se caractérise par un rehaussement rapide à la phase artérielle et un lavage relatif (wash-out) au cours des phases veineuses ou tardives. Cependant, certains petits CCI se caractérisent par un rehaussement artériel majoritaire pouvant imiter radiologiquement l'aspect d'un CHC [52] , d'où l'importance d'une grande prudence dans le diagnostic non invasif de CHC sur cirrhose, en particulier en cas de lésions de petite taille (< 1 cm).([3],[49], [2])

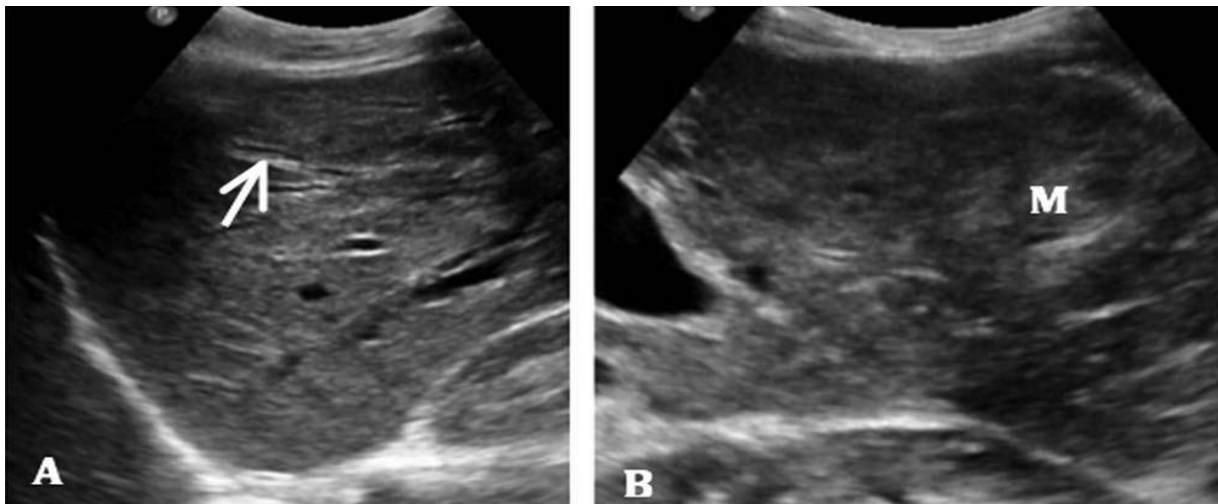
En **IRM abdominale**, le CCI apparaît **hypointense** sur les images pondérées en **T1** et **hyperintense** sur les images pondérées en **T2** .Les images pondérées en **T2** peuvent également montrer un **hyposignal central** correspondant à des zones de **fibrose**. [2]

Comme sur la TDM, après l'injection de produit de contraste, on note un rehaussement périphérique au temps artériel suivi d'un comblement progressif et concentrique de la tumeur par du produit de contraste en rapport avec la fibrose. [2]

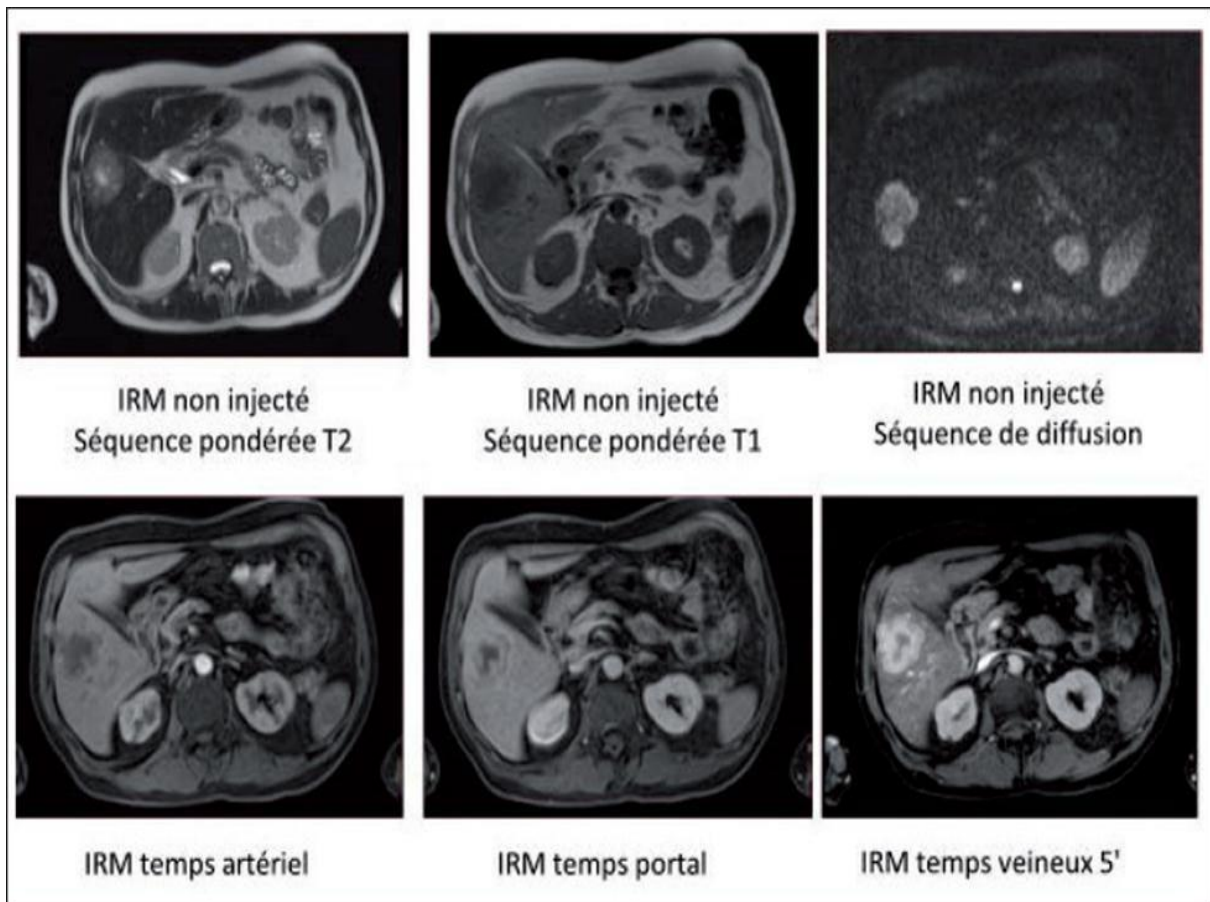
Comme observé avec le scanner, sur foie cirrhotique, les petits CCI peuvent avoir une cinétique de prise de contraste identique à celle d'un CHC( [53] ,[2]).

**La cholangiographie par IRM (cholangio-IRM)** peut être utile pour visualiser le système canalaire et les structures vasculaires et permet de déterminer ainsi l'étendue anatomique de la tumeur. ([2], [49])

**La tomographie par émission de positrons au 18 -fluorodésoxyglucose (TEP- Scan)** permet de détecter les lésions de CCI de petite taille de 1 cm avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 83 % [54]. L'utilité clinique du TEP-Scan pour le diagnostic du CCI est supplantée par l'excellente performance diagnostique de la TDM et l'IRM. [3]



**Figure 19 : l'échographie montre une dilatation de la voie biliaire intra-hépatique (A,B) associée à une masse échogène hétérogène occupant le lobe droit du foie ( M)[55].**



**Figure 20 : IRM abdominale en coupes transversales en différentes séquences montrant l'aspect du CCI[3].**

#### **4. Eléments histologiques :**

Les CCI sont des tumeurs morphologiquement et histologiquement hétérogènes en raison de : [56]

**a/ L'aspect macroscopique ;**

**b/ La localisation de la tumeur sur l'arbre biliaire dépendra de son développement :** si elle se développe à partir des canaux biliaires de petit calibre, elle sera située de manière parenchymateuse ou périphérique. En revanche, si elle se développe à partir des branches segmentaires, elle sera située de manière juxtahilaire ou centrale ;

**c/ le mode de croissance** (expansif ou infiltrant) ;

**d/ L'aspect du front tumoral à la périphérie de la lésion ;**

**e /L'aspect microscopique.**

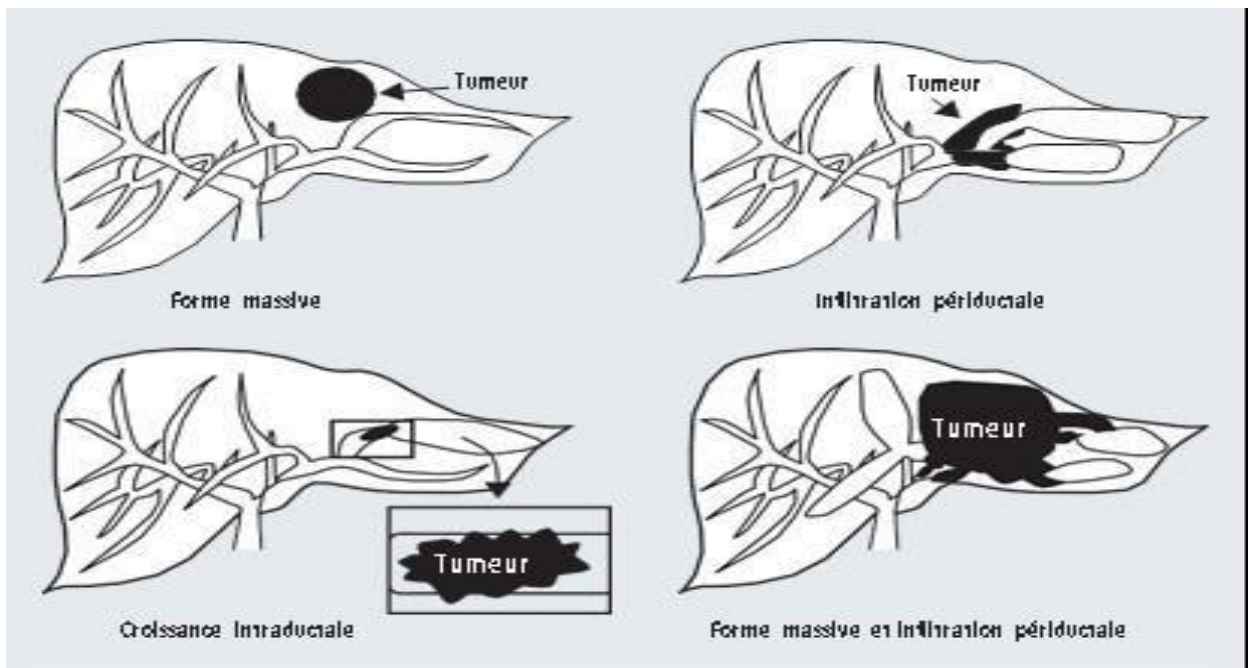
##### **4.1 Aspect macroscopique : [57]**

La classification macroscopique élaborée en 1992 par le Liver Study Group of Japan permet une étroite corrélation avec les caractéristiques radiologiques et décrit trois types principaux de CCI : **mass-forming (MF), periductal infiltrating (PI) et intraductal growth(IG) (figure20).**

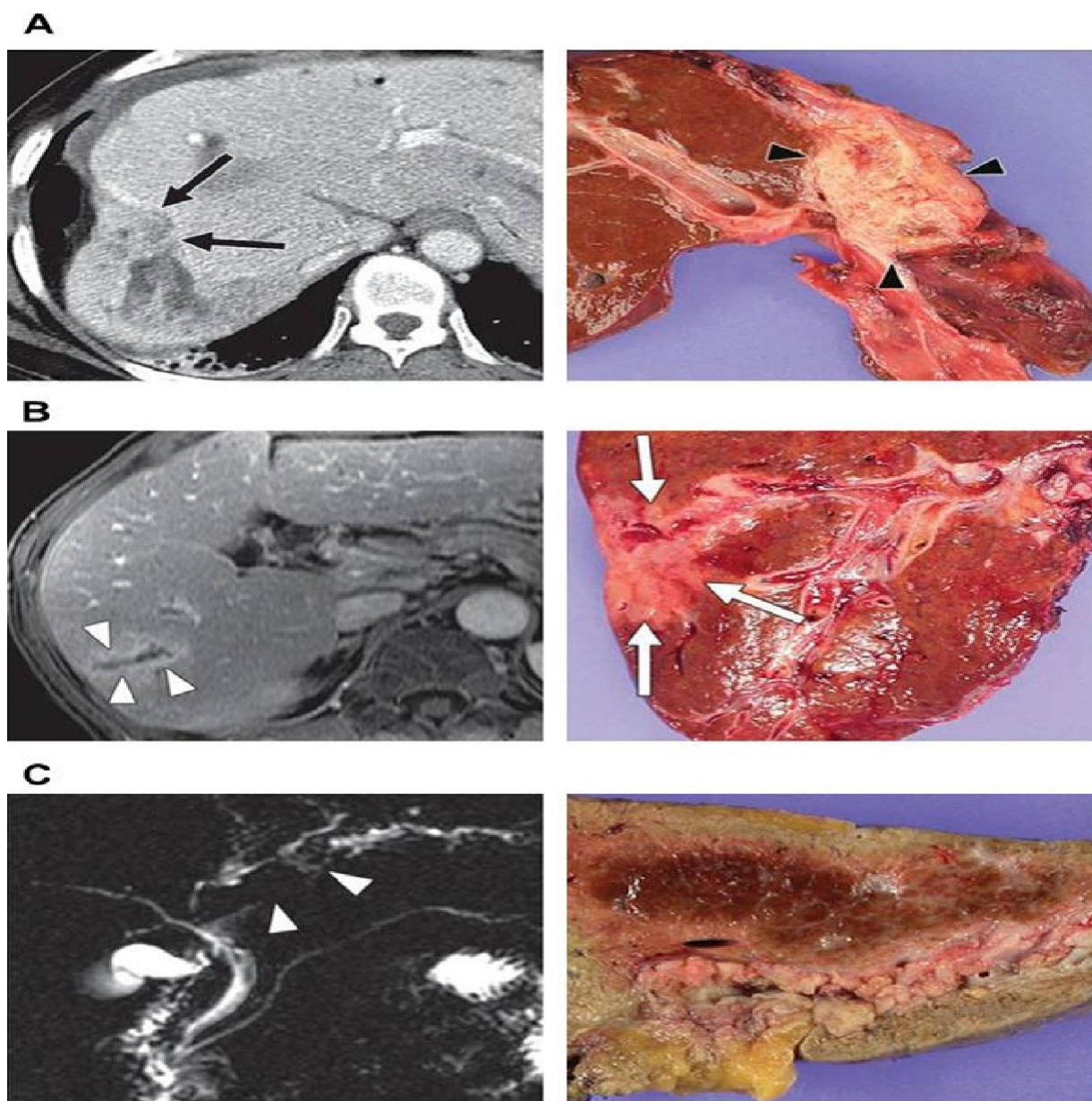
**Le type mass-forming (MF),** type le plus fréquent, correspond à une masse intra parenchymateuse bien circonscrite et arrondie mesurant le plus souvent 5 à 10 cm au moment du diagnostic et bien visible en imagerie (TDM/IRM). Ces tumeurs sont généralement blanchâtres, fermes, aux contours polylobés et dépourvues de capsule. La masse principale, s'associe fréquemment à des nodules tumoraux satellites centimétriques, considérés comme des métastases intrahépatiques. Ce type macroscopique est relativement de mauvais pronostic(**figure 21**) [57].

**Le type periductal infiltrating (PI)** est rare et de mauvais pronostic, il se caractérise par une extension tumorale qui infiltre la paroi biliaire réalisant un épaissement pariétal diffus et blanchâtre. Cette tumeur est responsable le plus souvent d'une sténose de la voie biliaire entraînant ainsi une dilatation des canaux biliaires en amont de l'obstacle. Ce type tumoral peut être associé au type MF (**figure21**) [57].

**Le type intraductal growth (IG)** est une tumeur de croissance lente et de meilleur pronostic qui se présente sous forme d'une prolifération tumorale de 1 à 2 cm se développant dans la lumière du canal biliaire. Il est le plus souvent révélé à un stade précoce alors que la tumeur reste localisée, polypoïde, limitée à la muqueuse, n'envahissant la paroi biliaire que dans les stades tardifs (**figure21**) [57].



**Figure 21 : classification macroscopique des CCI[56].**



**Figure 22 :** (A) CCI de type « mass-forming » : à la TDM C+ on note l'atrophie parenchymateuse environnante, une rétraction capsulaire et dilatation des voies biliaires. (B) CCI de type « periductal infiltrating » : image IRM pondérée en T1 montrant un rehaussement de la tumeur péricanalaire autour du canal intrahépatique irrégulièrement dilaté. (C) CCI de type « intraductal growth » : image de la chongio-IRM pondérée en T2 montrant le canal légèrement dilaté avec irrégularités qui imitent les pierres impactées. La photographie de l'échantillon brut révèle une voie biliaire dilatée avec d'innombrables petites lésions polypoïdes représentant des carcinomes tubulaires [58].

## 4.2 Aspect microscopique : [59] [57].

Le cholangiocarcinome intrahépatique est un adénocarcinome développé à partir de l'épithélium biliaire intrahépatique. Il se caractérise par une architecture essentiellement **glandulaire** dans les types **MF** et **PI**, et **papillaire** dans le type **IG**.

Le degré de différenciation tumorale repose sur la proportion de structures glandulaires et/ou papillaires au sein de la prolifération tumorale ainsi que sur les critères cytologiques de différenciation.

Le CCI présente **un stroma fibreux abondant caractéristique**, le plus souvent peu inflammatoire, siège de nombreux capillaires sanguins. Le centre de la tumeur est généralement plus fibreux que la périphérie représentant ainsi un des principaux critères diagnostiques de CCI en imagerie ([59], [57]).

Dans le CCI type **MF**, on note une architecture cordonale, plus rarement solide ou compacte. Les cellules sont le plus souvent de petite taille, cubiques, cylindriques ou pléomorphes. Le noyau est petit, pourvu d'un fin nucléole. La majorité des cellules ont un cytoplasme pâle, éosinophile, parfois vacuolisé. La coloration du bleu Alcian peut mettre en évidence une mucosécrétion

Dans le type **PI**, on note une architecture tubulo- glandulaire sous-tendue par un stroma fibro-hyalin plus ou moins abondant, parfois œdémateux. Ce type tumoral est généralement bien différencié ou les structures carcinomateuses s'insinuent entre les glandes péribiliaires normales constitutives des voies biliaires de grand calibre.

Dans le type **IG**, la prolifération tumorale s'arrange en papilles limitées par des cellules carcinomateuses plus ou moins différenciées, souvent de grande taille, cylindriques. Les axes papillaires sont fibro-congestifs, infiltrés de cellules inflammatoires. Ces lésions correspondent essentiellement à des proliférations endoluminales non invasives qui respecte la membrane basale. On peut également observer une architecture tubulo-papillaire si elles sont invasives, L'échantillonnage de la tumeur est indispensable dans ce type tumoral afin de mettre en évidence des foyers d'infiltration tumorale, le plus souvent microscopiques.

À côté de ces formes classiques de CCI, plusieurs variantes sont décrites en fonction de la différenciation des cellules tumorales : [60]

**-Le CCI conventionnel** peut être classé en deux sous-types histologiques principaux en fonction du niveau ou de la taille du canal biliaire affiché :

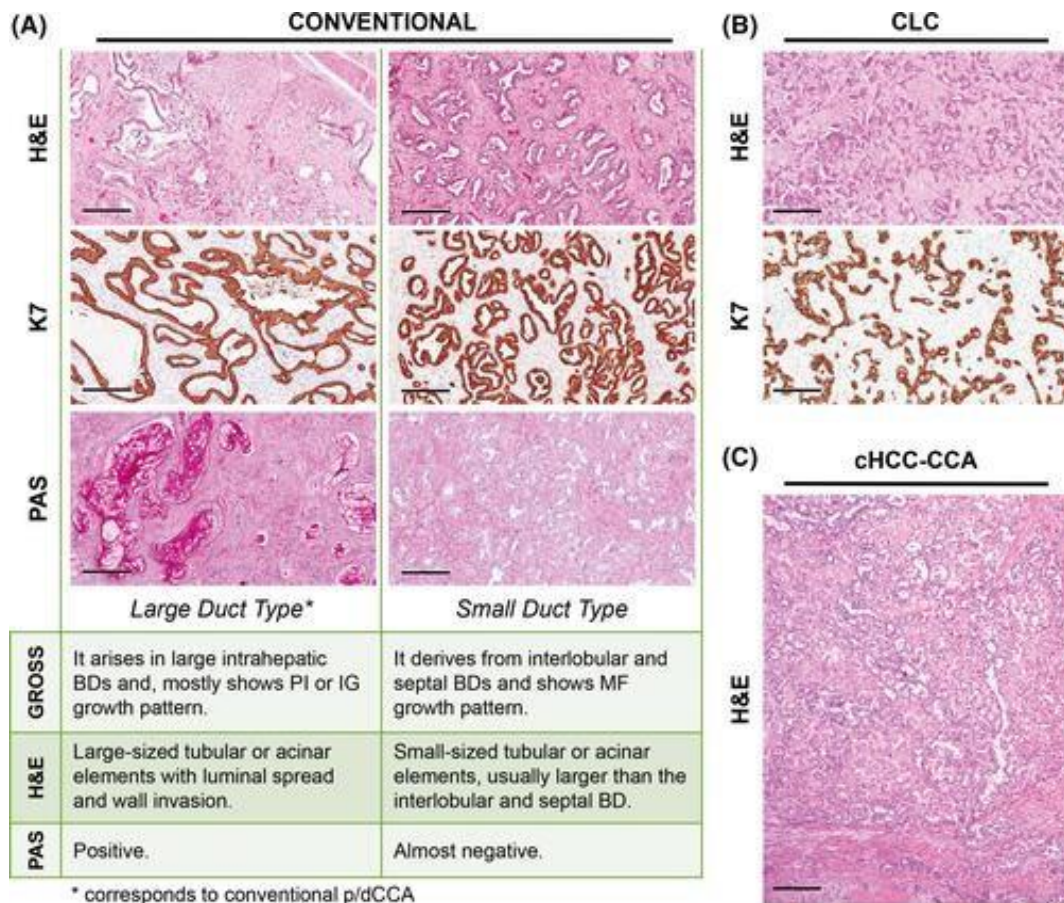
**- Le CCI de type petite voie biliaire** peut dériver de petites voies biliaires intrahépatiques, de cellules progénitrices et d'hépatocytes matures et se présente sous la forme d'un adénocarcinome tubulaire ou acineux de petite taille avec une croissance nodulaire et un parenchyme hépatique envahissant ; ces tumeurs ne montrent pas ou peu de production de mucine .En général, le CCI de type petite voie biliaire a un schéma de croissance MF et est située en périphérie.

**-Le CCI de type grande voie biliaire** provient de grandes voies biliaires intrahépatiques (c'est-à-dire segmentaires et régionales) ou des glandes péri-biliaires associées. Il est constitué de cellules tumorales cylindriques productrices de mucine disposées selon une architecture à gros canaux ou papillaire. Les éléments tumoraux se sont propagés le long du canal affecté avec des aspects de paroi du canal et d'invasion du parenchyme hépatique. En

générale Le CCI de type grande voie biliaire a généralement un schéma de croissance PI ou, moins fréquemment, IG et montre un emplacement plus central [60].

**2- Le cholangiolo-carcinome (CLC)** est une autre variante histologique du CCI et se compose de structures malignes de type canalaire dans un schéma anastomosé intégré dans un stroma dense et hyalinisé.

**3- c- HCC-CCA (Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma)** est composé de CHC typique et de CCI typique, qui peuvent être mélangés ou séparés [60].



**Figure 23 : Les principales variantes histologiques du CCI [60]**

### 4.3 Profil immunophénotypique :

Les cellules épithéliales biliaires de notre corps expriment des cytokératines (CK) à leur surface, qui sont des protéines du cytosquelette de poids moléculaire variable [57]. Ce profil d'expression particulier est utile pour les patients atteints de cirrhose, où il est important de différencier le cholangiocarcinome intra-hépatique du carcinome hépatocellulaire (CHC). Il permet également de distinguer le CCI des métastases d'adénocarcinome d'origine extra-hépatique, en particulier d'origine pulmonaire, pancréatique ou digestive. Ces métastases présentent un aspect histologique similaire au CCI [3].

L'expression de **CK7+ et CK20-** est généralement utile pour confirmer que la tumeur est d'origine intra-biliaire [61].

L'expression de la **CK19** permet de différencier le CCI du CHC. Cependant, la CK19 est une cytokératine très ubiquitaire, exprimée par toutes les métastases d'adénocarcinome (colique, gastrique, pancréatique, pulmonaire, mammaire). Par conséquent, il est difficile de différencier formellement en histologie un CCI des métastases d'adénocarcinomes d'origine extra-hépatique. Il est donc nécessaire de compléter l'analyse histologique par un bilan radiologique afin de s'assurer de l'absence de tumeur primitive extra-hépatique [3].

Le diagnostic du CCI est donc complexe et repose sur l'association de l'analyse anatomopathologique et radiologique [3].

### 4.4 Modalités d'extension tumorale : [56] [1]

Le cholangiocarcinome intra-hépatique se distingue par un indice mitotique élevé et tend à se propager de manière infiltrante, envahissant les éléments vasculobiliaires. Cette invasion s'étend souvent aux troncs vasculobiliaires principaux ainsi qu'aux chaînes lymphatiques [56]. La présence fréquente de nodules satellites et l'envahissement vasculobiliaire expliquent la difficulté à obtenir des exérèses R0 (chirurgie complète avec marges saines) :

#### **a/ Les nodules satellites** : [56]

Le type tumoral MF est souvent associé à des nodules tumoraux satellites centimétriques, ce qui rend difficile la distinction entre les nodules multiples dus à une carcinogenèse multifocale et ceux qui sont dus à une extension par contiguïté à partir d'une tumeur principale. Cependant, cette dernière possibilité est de loin la plus courante.

#### **b/ L'extension vasculaire** : [56]

Le CCI se propage généralement de manière infiltrante en engainant les pédicules veineux, en particulier les pédicules portes, les pédicules sus-hépatiques et la veine cave rétrohépatique, ce qui peut entraîner une interruption ou une réduction du flux sanguin.

Lors d'un examen radiologique, l'absence de visibilité d'un vaisseau est causée par cet engainement tumoral, contrairement au CHC qui a tendance à envahir les vaisseaux sous forme de thrombus tumoraux.

#### **c/ L'extension biliaire** : [56]

En raison de son origine biliaire, le cholangiocarcinome intrahépatique présente également une propension à envahir les voies biliaires dans le cadre de son extension

Cette extension peut revêtir essentiellement 3 formes :

- **péribiliaire infiltrante** similaire à celle observée pour l'atteinte vasculaire ;
- **bourgeonnante endobiliaire**, à partir d'une forme massive ou infiltrante;
- **endocanalaire linéaire**, à partir d'une tumeur intraductale papillaire.

#### **d/ L'extension capsulaire : [56]**

Le cholangiocarcinome intrahépatique est souvent caractérisé par une extension séreuse, notamment au niveau de la capsule de Glisson, ce qui se manifeste par une rétraction capsulaire. Ce critère est essentiel pour le diagnostic radiologique.

Environ 25% des cas présentent une extension par contiguïté aux organes voisins en plus de l'extension capsulaire. Cependant, la rupture péritonéale est rare.

#### **e/L'extension ganglionnaire :**

Le cholangiocarcinome intrahépatique est une tumeur très lymphophile en comparaison avec les autres tumeurs du foie [56]. Cette propagation précoce par les ganglions lymphatiques est un facteur pronostique important pour les patients subissant une résection hépatique [1].

Environ 50% des patients atteints de CCI développent des métastases aux ganglions lymphatiques hilaires [1].

Le ligament hépatoduodéal est le site le plus fréquent de métastases ganglionnaires, indépendamment de la localisation de la tumeur [1].

La majorité des patients présentent des ganglions lymphatiques positifs dans le ligament hépatoduodéal ou le long de l'artère hépatique commune [1].

## **IV. LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :**

**Les deux principaux diagnostics différentiels** des cholangiocarcinomes intrahépatiques sont :

### **1. Le carcinome hépatocellulaire :**

En particulier chez le sujet **cirrhotique**.

Le CHC est la tumeur maligne primitive hépatique la plus fréquente en cas de cirrhose (60 à 90 % des CHC) ou d'hépatopathie chronique virale ou liée à une stéatohépatite non alcoolique.

Dans la moitié des cas, le CHC se présente sous la forme d'une lésion unique d'environ 3 cm de diamètre, avec une préférence pour le foie droit, bien qu'il puisse également être infiltrant (25%) ou multinodulaire.

Le CHC est une tumeur "hypervasculaire", qui se remplit et se vide rapidement de sang artériel. Cette caractéristique se traduit par une cinétique de prise de contraste typique à la TDM abdominale : le nodule se rehausse fortement au temps artériel suivi d'un "wash-out" typique au temps portal ou tardif. La présence de graisse dans la tumeur est également une caractéristique de la tumeur

À un stade plus avancé, le CHC a la particularité de s'étendre aux gros vaisseaux hépatiques (veine porte droite ou gauche) en envoyant des "bourgeons" tumoraux qui obstruent et remontent "à contre-courant" l'axe vasculaire digestif principal.

## 2. Les métastases d'un adénocarcinome extra-hépatique :

L'immunohistochimie tumorale est une technique d'analyse histologique qui permet de détecter la présence et la distribution de différentes molécules spécifiques sur les cellules tumorales. Elle peut aider à déterminer l'origine d'une tumeur et à différencier les différents types de cancer.

Le panel de première intention en immunohistochimie comprend généralement des marqueurs de cytokératine, tels que **CK7** et **CK20**, ainsi que des marqueurs spécifiques à certains types de cancer, tels que **CDX2/SATB2** pour les cancers gastro-intestinaux, **TTF1** pour les cancers pulmonaires et **GATA3** pour les cancers mammaires. Les cholangiocarcinomes sont classiquement **CK7+** et **CK20-**.

Toutefois, la sensibilité et la spécificité de ces marqueurs de première intention reste imparfaite.

Dans les situations complexes, il peut être prudent de compléter le panel de base avec d'autres marqueurs plus spécifiques mais parfois moins sensibles (**poumon** : napsine A ; **sein** : gross cystic disease fluid protein 15 [GCDFFP15], mammaglobine et récepteurs aux œstrogènes ; **pancréas** : MUC5AC, Maspin, IMP-3).

En revanche, le diagnostic différentiel avec des métastases d'origine pancréatique, gastrique ou biliaire extra-hépatique peut être difficile, nécessitant la conjonction de plusieurs marqueurs immunohistochimiques. D'autres examens morphologiques peuvent être utiles en cas de doute diagnostique (TDM thoracique, mammographie, TEP, endoscopies digestives...), orientés par l'immunohistochimie.

Quant à la **CK19**, elle n'est pas un marqueur spécifique des cholangiocarcinomes intrahépatiques. En effet, elle est exprimée par toutes les métastases d'adénocarcinome extra-hépatique, qu'elles proviennent du côlon, de l'estomac, du pancréas, du poumon ou du sein. Son utilité se situe surtout dans le diagnostic différentiel entre **cholangiocarcinome intrahépatique et carcinome hépatocellulaire**, où elle est généralement **exprimée dans le premier et absente dans le second**.

## **V. LE BILAN D'EXTENSION OU DE RESECABILITE : [2]**

Des bilans radiologiques sont nécessaires pour évaluer l'extension locorégionale et à distance du cholangiocarcinome intrahépatique. L'invasion de la veine porte ou de l'artère hépatique et l'évaluation volumétrique du foie non atteint sont des déterminants importants de la résecabilité. Celle-ci est aussi conditionnée par la présence ou non d'une cirrhose sous-jacente.

Les études radiographiques ont une capacité limitée à déterminer l'étendue de la propagation et de la résecabilité de la tumeur intracanalair, en particulier pour le type infiltrant péricanalair du CCI.

Le bilan d'imagerie préopératoire est essentiellement fondé sur le **scanner thoracique et abdominal avec injection de contraste** précisant l'extension vasculaire artérielle, portale et sus-hépatique. Le scanner permet de mesurer les volumes hépatiques et de juger si une hypertrophie préalable du futur foie restant par embolisation portale doit être envisagée avant la réalisation d'une hépatectomie étendue (envisagée si le volume prévisible du foie restant est inférieur à 30 % sur foie sain et inférieur à 40 % sur foie pathologique).

L'IRM permet de mieux préciser l'atteinte des grosses voies biliaires en cas d'ictère par les séquences de **bili-IRM** et l'atteinte éventuelle de la veine cave en cas de tumeur volumineuse.

Le **TEP-scan** ne peut pas être utilisé pour diagnostiquer le CCI car tout adénocarcinome impliquant le foie peut être avide de FDG, plutôt le rôle du TEP-Scan est celui d'une modalité de stadification. Le rôle du TEP-Scan dans la prise en charge du CCI est cependant controversé. Les CCI formant une masse ont tendance à être plus avides de FDG que les autres sous-types morphologiques. Certaines données suggèrent que le bénéfice potentiel du TEP-scan réside en grande partie dans sa capacité à détecter des métastases autrement insoupçonnées. En fait, il a été constaté que le TEP-Scan modifiait la prise en charge chirurgicale chez jusqu'à 30 % des patients. Avant la résection chirurgicale, le TEP-Scan peut être envisagé pour aider à exclure un cancer primitif occulte ainsi qu'à exclure une maladie métastatique autrement occulte.

## **VI.CLASSIFICATIONS :**

### **1. Classification TNM-UICC-AJCC (7<sup>ème</sup> édition 2017) [2], [62]**

Avant 2010, la classification **TNM** de l'**AJCC/UICC** des cholangiocarcinomes intrahépatiques était identique à celle des carcinomes hépatocellulaires. En partie du fait de la relative rareté des cholangiocarcinomes, les 2 tumeurs étaient regroupées dans le cadre des tumeurs primitives du foie. L'utilisation du même système de stadification pour ces 2 tumeurs de comportement clinique et biologique manifestement différent posait à l'évidence un problème. **La 7<sup>e</sup> version** de la classification **TNM de l'AJCC/UICC** comprend maintenant une classification spécifique du cholangiocarcinome intra-hépatique et prenant en compte les caractéristiques de cette tumeur : le nombre de tumeurs, l'invasion vasculaire, les métastases intrahépatiques et l'invasion des structures adjacentes comme éléments définissant la catégorie T.

Plus précisément, les **tumeurs T1** sont solitaires sans invasion vasculaire.

Les **tumeurs T2** comprennent des tumeurs multiples (p. ex., maladie multifocale, satellitose, métastase intrahépatique), ainsi que des tumeurs associées à tout type d'invasion vasculaire (p. ex., microvasculaire ou invasion vasculaire majeure).

Les **tumeurs T3** envahissent directement les structures adjacentes

Les **tumeurs T4** comprennent les tumeurs avec n'importe quel composant d'infiltration péricanalaire. Comme pour la plupart des autres tumeurs malignes solides du foie, des voies biliaires et gastro-intestinales, la stadification AJCC/UICCA comprend également une sous-classification « N » et « M ». Les métastases ganglionnaires régionales dans les ganglions hilaires, périoduodénaux et péripancréatiques sont considérées comme des **tumeurs N1**, tandis que les maladies à distance sont considérées comme des **tumeurs M1**. [2] [62]

Extension		M0		M1
		N0	N1	
<b>Tis</b>	<i>In situ</i> (carcinome intraductal)	0	-	-
<b>T1</b>	Tumeur solitaire sans invasion vasculaire	I	IVA	IVB
<b>T2a</b>	Tumeur solitaire avec invasion vasculaire	II		
<b>T2b</b>	Tumeurs multiples			
<b>T3</b>	Péritoine viscéral (perforation) Organes extra-hépatiques adjacents	III		
<b>T4</b>	Péri-ductale	IVA		

**Tableau 6: Classification TNM – UICC – AJCC (7ème édition 2017) des cancers des voies biliaires intrahépatiques [62].**

## **2. Classification TNM-UICC-AJCC (8 ème édition 2017) : [62]**

Cette classification nouvellement révisée a subdivisé la catégorie **T1** en **T1a** et **T1b** sur la base d'un seuil de taille de **5 cm**, a supprimé l'invasion péricanalaire de la catégorie **T4** et a réduit les tumeurs **T4** et **les métastases ganglionnaires régionales** du **stade IV** au **stade IIIB**. Les efforts internationaux continus pour stratifier avec précision le pronostic sont importants pour conseiller les patients et guider les décisions de traitement.

<b>T</b>	<b>Critères</b>
TX	Non évaluable
T0	Pas de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ (tumeur intra-canalaire)
T1 T1aT1b	Tumeur unique, sans invasion vasculaire ≤ 5 cm de grand axe > 5 cm de grand axe
T2	Tumeur unique avec invasion vasculaire intra-hépatique, ou tumeurs multiples (avec ou sans invasion vasculaire)
T3	Tumeur avec perforation du péritoine viscéral
T4	Tumeur envahissant localement les structures extra-hépatiques via une invasion hépatique directe
<b>N</b>	
NX	Non évaluable
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s)
<b>M</b>	
M0	Pas de métastase à distance

**Tableau 7: Classification TNM – UICC – AJCC ((8ème édition 2017) des cancers des voies biliaires intra-hépatiques [62].**

<b>Stades</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>IA</b>	T1a	N0	M0
<b>IB</b>	T1b	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>IIIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIIB</b>	T4	N0	M0
	Tout T	N1	M0
<b>IV</b>	Tout T	Tout N	M1

**Tableau 8: Stades pronostiques de l’AJCC des cholangiocarcinomes intrahépatiques [62].**

## V. TRAITEMENT :

### 1. Buts :

- Effectuer une résection chirurgicale radicale à marge de résection microscopique négative (R0), seul traitement potentiellement curatif du CCI ;
- Conserver un volume hépatique résiduel fonctionnel ;
- Améliorer la survie en cas de traitement radicale ;
- Prolonger la survie en cas de traitement palliatif.

### 2. Moyens :

#### 2.1 La chirurgie : [58] [63]

La chirurgie représente le seul traitement potentiellement curatif du CCI. Cependant, la résection hépatique en constitue la pierre angulaire quoiqu'environ seulement 40 % seulement des patients atteints d'une maladie potentiellement opérable se voient proposer une résection chirurgicale. La raison en est, sans aucun doute, multifactorielle, mais peut être liée en partie au fait que les patients atteints de CCI présentent souvent des tumeurs avancées nécessitant des opérations techniquement complexes et difficiles.

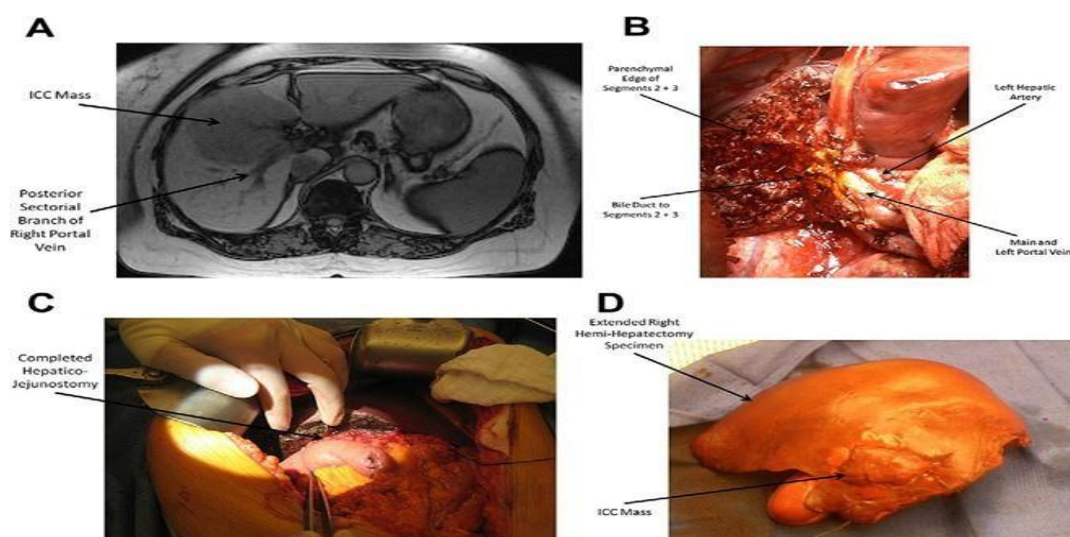
#### • La résection hépatique :

La résection hépatique consiste en une résection complète à marge microscopique négative (R0), tout en conservant un foie restant fonctionnel. Une résection anatomique avec de larges marges est recommandée pour le CCI s'il reste un volume hépatique fonctionnel adéquat.

Selon la taille , la localisation de la lésion et le degré de l'infiltration tumorale, des résections hépatiques majeures, telles qu'une hémi-hépatectomie voir une hépatectomie étendue (résection d'au moins 3 segments du foie ) sont souvent nécessaire, comprenant une résection en bloc avec résection du vaisseau, des voies biliaires et des tissus adjacents envahis par la tumeur chez une proportion considérable de patients atteints de CCI .[63]

Dans une étude, les enquêteurs ont noté qu'une hépatectomie étendue et/ou une résection de la bifurcation des voies biliaires extra-hépatiques étaient nécessaires dans 78 % et 29 % des cas d'ICC, respectivement, pour obtenir une résection R0. Dans un rapport séparé sur 82 patients subissant une résection de CCI, 49 % des patients ont nécessité une hépatectomie étendue tandis que 21 % ont nécessité une résection et une reconstruction biliaires concomitantes. Des résections étendues et une reconstruction biliaire sont donc fréquemment nécessaires pour les patients atteints de CCI afin d'obtenir des marges microscopiques négatives. [58]

Le CCI est fréquemment multifocale en raison de la tendance à une forte invasion, aux métastases ganglionnaires et à l'invasion vasculaire, qui sont les principales raisons de la faible survie à long terme des patients atteints de CCI après la résection. [63]



**Figure 24 : une hépatectomie étendue associée ou non à une résection de la voie biliaire extra-hépatique est parfois nécessaire pour obtenir une résection R0. (A) : à l'IRM : une énorme masse de CCI située au centre contigue à la veine porte. (B) : une image chirurgicale illustrant le foie restant après une hépatectomie étendue. (C) : une hépatico-jéjunostomie terminée aux conduits intrahépatiques des segments 2 et 3 du foie. (D) : une image d'un spécimen d'une hémi-hépatectomie droite étendue [58]**

- **Le rôle des marges de résection :** [63]

La directive de l'Association Européenne pour l'étude du foie (EASL) définit l'objectif du traitement chirurgical du CCI comme l'obtention d'une marge de résection microscopique sans tumeur (R0)[2].

La résection microscopiquement incomplète (**R1**) altère la survie globale ; Une méta- analyse de 2016 (712 cas cumulés) décrit un avantage de survie pour des marges de résection sans maladie > 10 mm[64]. Cependant des études publiées ont montré une relation linéaire entre la taille d'une marge nette et la survie [65] . Avec une marge de sécurité croissante, la survie a été améliorée (survie à 5 ans après R1 : 13 %, marge de 1 à 4 mm / marge de 5 à 9 mm : 27 %, marge >1 cm : 32 %). Il convient de noter que les analyses ont été effectuées quel que soit le statut des ganglions lymphatiques.

Des résections atypiques (**seule une partie d'un segment est retiré**) peuvent être réalisées pour des lésions relativement petites et périphériques, alors que des résections<sup>57</sup> anatomiques (**si tout un segment est réséqué**) sont généralement réalisées pour de grandes tumeurs, voire multifocales. La question de savoir si la résection anatomique est bénéfique pour la survie continue d'être étudiée, bien que cette considération soit plus limitée aux petites tumeurs périphériques, car la ligne de résection peut être choisie plus librement. Pour une cohorte rétrospective de 702 cas, un léger bénéfice oncologique a été montré pour les résections anatomiques par rapport aux résections épargnant le parenchyme (survie à 5 ans : 36 % contre 25,3 % ; survie sans maladie : 28 % contre 18 %,  $p < 0,05$ ). Cependant, d'autres n'ont pas été en mesure de confirmer ces résultats. [66]

En résumé, **une résection R0** doit toujours être visée, alors que dans les tumeurs volumineuses, ce n'est pas toujours possible. [63]

- **Le rôle de la lymphadénectomie :** [67] [63] -

L'intérêt de la lymphadénectomie au moment de la résection chirurgicale radicale a déjà été établi pour plusieurs tumeurs malignes gastro-intestinales telles que celles d'origine gastrique, pancréatique et colorectale [68]. La lymphadénectomie est également la norme de soins pour certaines tumeurs hépatobiliaires primitives telles que le CHC fibrolamellaire et le cancer de la vésicule biliaire [69] mais les bienfaits de la lymphadénectomie sont encore plus à souligner en cas de CCI.

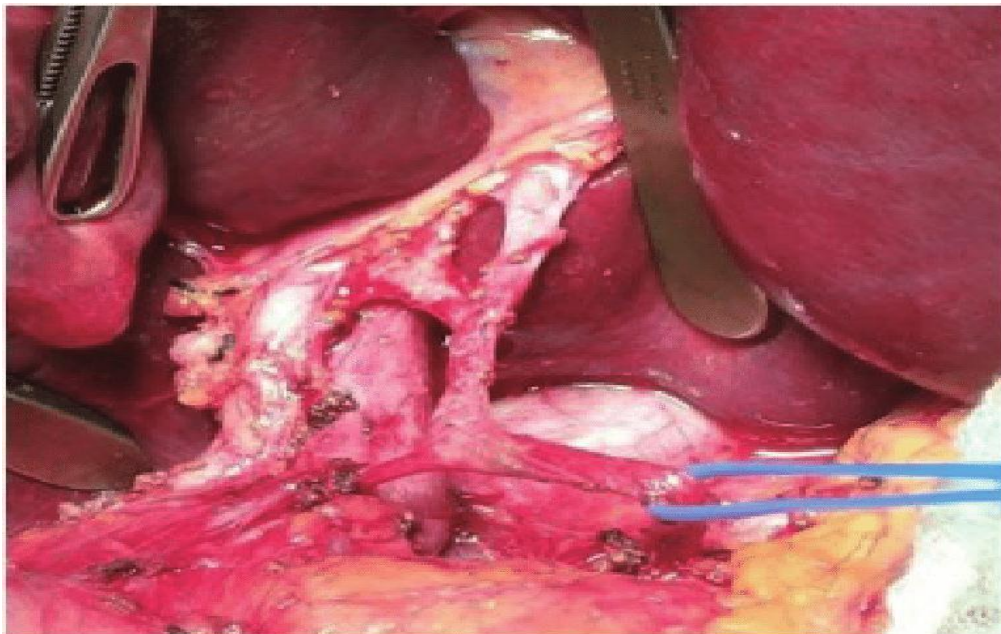
Cependant, la question de savoir si la lymphadénectomie peut améliorer la survie des patients atteints de CCI n'est pas claire et fait donc toujours l'objet d'un débat scientifique. [63]

Bien que certaines séries asiatiques aient décrit que la plupart des centres ne pratiquent pas régulièrement la lymphadénectomie, d'autres études occidentales suggèrent que la technique devient plus routinière([70] [71] [72]) . Une étude récente a démontré une adoption croissante de la lymphadénectomie partout dans le monde au cours des 16 dernières années.

Compte tenu du faible taux de détection à l'imagerie de l'envahissement ganglionnaire, l'examen histologique de routine avec lymphadénectomie reste la seule méthode précise pour diagnostiquer cette entité. Dans la lymphadénectomie idéale, toutes les stations nodales régionales doivent être incluses. Comme il a été dit précédemment, les données cliniques et anatomopathologiques ont montré que les premières stations impliquées dans le processus métastatique sont **les ganglions du ligament hépatoduodéal et de l'artère hépatique**, donc ces ganglions doivent être retiré chez tous les patients. Les **ganglions rétropancréatiques** sont toujours considérés comme des ganglions de premier échelon et leur ablation systématique est recommandée dans les CCI localisés dans l'hémi-foie droit.

Une autre voie lymphatique directe est reconnue comme allant de l'hémi-foie gauche au petit omentum. Ainsi, pour les tumeurs du côté gauche, l'ablation systématique des **nœuds de l'artère gastrique gauche** le long de la petite courbure et **des nœuds croisés œsophagiens droits** autour de la partie cardiaque de l'estomac est également recommandée.

À l'heure actuelle, la zone disséquée sélectionnée pour la lymphadénectomie dépend de la politique de l'établissement ou du chirurgien et n'est pas communément définie dans toutes les études. Le ligament hépatoduodéal (*Figure*), incluant parfois l'axe cœliaque ou les ganglions lymphatiques péripancréatiques, sont les zones disséquées les plus courantes dans la plupart des centres. En général, l'ablation de **6 ganglions lymphatiques** en présence d'un CCi est nécessaire pour une stadification (N) précise selon la 8e édition du système de stadification de l'American Joint Committee on Cancer [63].



**Figure 25 : lymphadénectomie hépato-duodénale [66]**

- La gestion du future foie restant : [63]

Si une résection hépatique étendue est nécessaire, l'induction de l'hypertrophie préopératoire doit être revue. Cela peut être fait en utilisant le volume du future foie restant (VFFR) et la fonction estimée du future foie restant. Le VFFR est déterminé par imagerie radiologique en coupe transversale, la fonction estimée du future foie restant peut être, par exemple, déterminée par le test de capacité de la fonction hépatique maximale (test LiMAx) ou le test de clairance au vert d'indocyanine (ICG-K) ([73], [74]). Les valeurs seuils pour le VFFR ou bien la fonction estimée du futur foie restant sont influencées par d'éventuelles lésions des cellules hépatiques. Un VFFR supérieur à 25% est généralement considéré comme suffisant pour les patients jeunes sans maladie hépatique [75]. Inversement, les patients souffrant d'une hépatopathie chronique nécessite un VFFR supérieur à 40% ([76], [77]).

Pour les patients non cirrhotiques dont le volume hépatique résiduel prédit après résection est inférieur à 25 % ou les patients cirrhotiques dont le volume hépatique résiduel est inférieur à 40 %, l'induction de l'hypertrophie préopératoire favorisera la prolifération du foie résiduel [63].

Plusieurs techniques peuvent être utilisées pour induire une hypertrophie dans le VFFR : l'embolisation de la veine porte (PVE) est réalisée par ponction percutanée ainsi que par embolisation du système de la veine porte droite et est maintenant largement acceptée comme norme de soins. Dans un foie sain, une hypertrophie suffisante peut être observée au bout de deux à quatre semaines, alors qu'il existe encore des abandons dus à une progression tumorale ou à une maladie hépatique sous-jacente avec absence d'hypertrophie [78]. Une méthode prometteuse pour améliorer l'hypertrophie consiste à combiner PVE avec embolisation de la veine hépatique droite (HVE). Cette méthode a été évaluée rétrospectivement et a pu montrer des avantages par rapport à la PVE seule [79].

- La transplantation hépatique : [63]

L'expérience de la transplantation hépatique dans le CCI est limitée, ce dernier constitue une contre-indication dans la plupart des centres du monde. Dans les CCI « très précoces » (diamètre maximum jusqu'à 2 cm), principalement transplantés avec le diagnostic de CHC et dont la pathologie finale corrigée en CCI, les résultats sont plus prometteurs et presque comparables à la transplantation pour le CHC dans les critères de Milan. Ces résultats étaient similaires à une analyse de la base de données nationale sur le cancer, qui a montré que la transplantation hépatique (n = 66) était comparable à la résection hépatique (n = 461) lorsque le stade de la tumeur et la marge de résection étaient pris en compte [63]. L'analyse de Kaplan-Meier a montré un taux de survie globale à 5 ans de **36,1 %** pour les patients ayant subi une transplantation hépatique, contre **34,7 %** pour la résection hépatique (p = 0,53). La transplantation hépatique est en effet une modalité [80] de traitement efficace chez des patients très sélectionnés avec un CCI localisé et susceptible d'être évaluée notamment en présence de fibrose septale ou de cirrhose.

Une étude prospective multicentrique, à un seul bras est actuellement en cours et recrute des patients pour une transplantation hépatique avec un seul CCI de taille  $\leq 2$  cm, une cirrhose du foie et un CA 19-9  $\leq 100$  ng/mL. Le critère de jugement principal est la survie des patients à 5 ans. En période de pénurie généralisée d'organes, le don de foie vivant pourrait être une option possible, bien que des considérations éthiques doivent être prises en compte, en évaluant le risque du donneur par rapport au mauvais pronostic global, même après une transplantation réussie. Une autre possibilité peut être l'utilisation accrue de greffons marginaux, en particulier en raison de la relance de la perfusion de la

machine, qui a montré des résultats significativement améliorés après la transplantation de greffons marginaux par rapport à la conservation classique en chambre froide [81]. Malgré la perfusion de la machine, plus récemment, de nouveaux scores, par exemple l'algorithme Liver Graft Assessment After Transplantation (L-GrAFT) ou le score Early Allograft Failure Simplified Estimation (EASE) pour l'estimation des greffes réussies avec des greffes marginales ont été proposés pour être utiles dans la réduction du risque d'échec précoce de l'allogreffe ([82], [83]).

En résumé, les données sur la transplantation hépatique en matière de CCI sont limitées, malgré des résultats prometteurs pour un très petit sous-groupe de patients. Les patients atteints de cirrhose et de CCI à un stade très précoce ou des patients hautement sélectionnés atteints de CCI avancé après un traitement néoadjuvant peuvent en bénéficier. Cependant, cela devient encore plus difficile à la lumière de la pénurie d'organes.

## **2.2 La chimiothérapie : [63]**

La chimiothérapie néoadjuvante peut réduire le stade tumoral et augmenter le taux de résection chirurgicale pour les CCI localement avancés et en cas de métastases ganglionnaires régionales. Les régimes de chimiothérapie comme le cisplatine plus la gemcitabine pour le traitement du cancer du pancréas ont un certain effet sur les patients métastatiques et peuvent prolonger le taux de survie postopératoire, bien qu'il n'y ait pas d'étude prospective pour vérifier son effet sur la chirurgie à un stade avancé.

Dans une étude multicentrique, 62 cas de CCI ont reçu une chimiothérapie préopératoire par rapport à 995 patients sans chimiothérapie, décrivant un résultat égal pour la survie globale (46,9 mois contre 37,4 mois) et la survie sans maladie (34,1 mois contre 29,1 mois), ( $p > 0,05$ )

Il convient de noter que les patients recevant une chimiothérapie préopératoire avaient un stade tumoral plus avancé avec des résultats comparables. Conformément à cela, une étude récente de 169 cas de CCI a décrit un résultat similaire dans les cas principalement réséqués ( $n = 137$ , survie globale de 32,3 mois) par rapport aux cas principalement non résécables après traitement néoadjuvant ( $n = 32$ , survie globale de 45,9 mois).

La chimiothérapie utilise souvent une combinaison de **gemcitabine-cisplatine**, bien que de nombreux autres protocoles soient possibles comme LV5FU2–cisplatine, capécitabine– cisplatine, cisplatine mono, gemcitabine-oxaliplatine, FOLFIRINOX, capécitabine . Peu de données sont disponibles sur le taux de réussite de conversion en résécabilité après traitement néoadjuvant, et les résultats sont très variables .Une étude de cohorte de 2018 montre un taux de résécabilité secondaire de 52 % après six mois de chimiothérapie néoadjuvante (39 patients sur 74) .D'autres études montrent des taux beaucoup plus faibles de résécabilité secondaire (8 cas sur 104 et 10 cas sur 45).

### **2.3 La radiothérapie :[2]**

La radiothérapie comprend **la RT externe** (EBRT), y compris la RT tridimensionnelle conforme (3D-CRT), la RT à modulation d'intensité (IMRT) et la radiothérapie corporelle stéréotaxique (SBRT), **la RT interne**, et **protonthérapie**.

Le rôle de l'EBRT chez les patients atteints de CCI non résecable n'est pas clair. À ce jour, aucune étude prospective randomisée n'a montré que l'EBRT profite à ces patients, bien que plusieurs études rétrospectives portant sur une seule institution aient suggéré que l'EBRT présente des avantages **palliatifs**, notamment une réduction de la charge tumorale et un effet positif anecdotique sur la survie ([84], [85]). Les taux de survie à **1an** des patients traités par EBRT se situent entre **36,1 %** et **73 %** [86]. Bien que le contrôle tumoral n'ait pas été généralement défini, son taux variait de 36 % à 100 %, et les toxicités de grade 3-4 étaient peu fréquentes dans ces études. L'EBRT peut soulager complètement ou partiellement la douleur et l'ictère obstructif chez les patients atteints de CCI non résecable. Bien qu'il n'y ait aucune preuve claire de l'EBRT dans le traitement des patients atteints de CCI, des méthodes telles que la SBRT pourraient être envisagées dans les approches multidisciplinaires et adjuvantes à l'avenir.

Une analyse rétrospective récente de 3839 patients atteints de CCI de la base de données de la « Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) » a montré que la radiothérapie adjuvante et définitive prolongeait la survie, même si les taux de guérison restaient faibles [87]. La survie globale médiane des patients traités par chirurgie et RT adjuvante, chirurgie seule, RT seule et soins de support seuls était de 11, 6, 7 et 3 mois, respectivement. D'autres études rétrospectives suggèrent également que la RT adjuvante après la résection a eu un avantage de survie chez les patients présentant des métastases ganglionnaires régionales [88] et qu'une EBRT concomitante avec une chimiothérapie systémique a prolongé la survie sans progression. De plus, la SBRT après la chimiothérapie était bien tolérée et le contrôle local précoce était prometteur [89]. Il n'y a pas de données sur l'utilisation de la curiethérapie et de la protonthérapie pour évaluer les résultats chez les patients atteints de CCI. [2]

## 2.4 La Chimioembolisation transartérielle (TACE), chimio- infusion transartérielle (TACI) et radioembolisation transartérielle (TARE) :[2]

La Chimioembolisation transartérielle (TACE) est la perfusion intra-artérielle d'un agent cytotoxique suivie d'une embolisation des vaisseaux sanguins alimentant la tumeur entraînant ainsi de puissants effets cytotoxiques et ischémiques [90]. Actuellement, il existe deux types de procédure de TACE, la **TACE conventionnelle (cTACE)** et la **TACE à élution médicamenteuse (DEB-TACE)**.

Bien que les CCI ne soient pas manifestement hypervasculaires, des rougeurs tumorales à l'angiographie sont fréquemment identifiées chez les patients atteints de CCI.[91] Néanmoins, il y a eu peu d'études sur la TACE chez les patients atteints de CCI et il n'y a pas d'essais évaluant systématiquement les résultats avec la TACE dans cette population.[92]

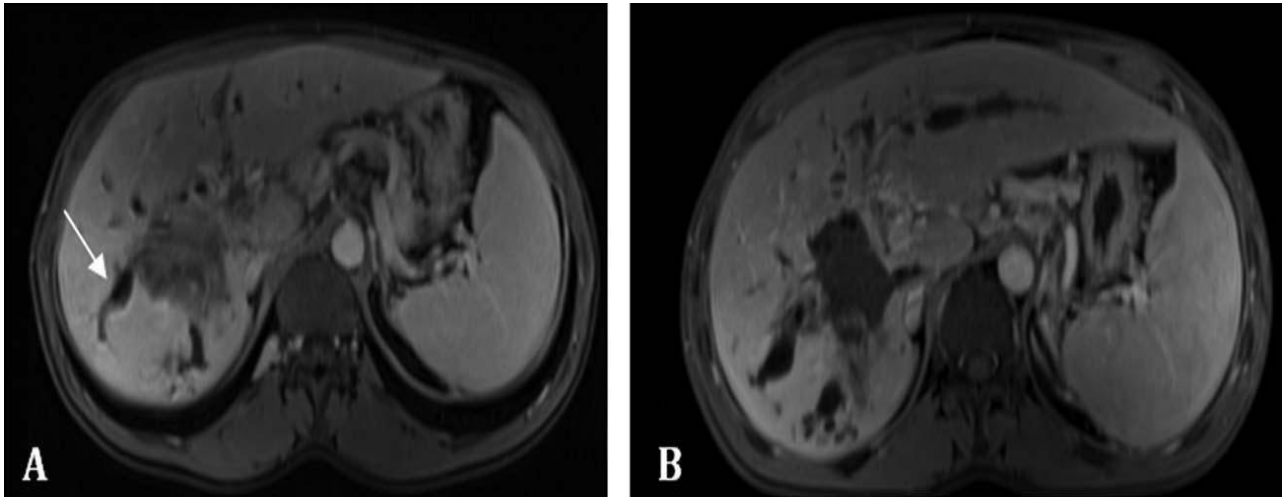
Une étude de cohorte rétrospective monocentrique de 155 patients atteints de CCI a rapporté une survie globale médiane significativement plus longue chez les patients traités avec le groupe cTACE (12,2 mois) que dans la cohorte non traitée par TACE (3,3 mois), et que le taux de contrôle de la tumeur dans le premier groupe était de 89 %, y compris des réponses partielles chez 23 % et une maladie stable chez 66 %.

Les résultats de survie de la cTACE peuvent être améliorés par une chimiothérapie systémique séquentielle ([93] ,[94]) . Une analyse rétrospective a révélé que la cTACE adjuvante après une chirurgie curative ne retardait pas la récurrence mais pouvait prolonger la survie globale des patients présentant une récurrence précoce. L'efficacité de DEB-TACE chez les patients atteints de CCI

n'est pas claire [95], bien qu'une étude comparative rétrospective ait rapporté une augmentation de la survie médiane en utilisant la combinaison de DEB-TACE et la chimiothérapie systémique (30 mois) par rapport aux patients traités avec la chimiothérapie systémique seule (12,7 mois)[96].

**La chimio-infusion transartérielle (TACI)** décrit une chimiothérapie intra-artérielle transcathéter sans embolisation, ce qui la différencie de la TACE et de la chimiothérapie systémique. L'efficacité de TACI n'est pas claire, mais des études rétrospectives ont rapporté des résultats de survie favorables chez un petit nombre de patients atteints de CCI non résecable ([97],[98]).

**La radioembolisation transartérielle (TARE)** est définie comme la perfusion de substances radioactives, telles que l'iode-131 marqué ou microsphères contenant de l'yttrium- 90 (90Y) ou des agents similaires, dans l'artère hépatique .Ces substances radioactives injectées par voie transartérielle sont délivrées aux zones hypervasculaires porteuses de tumeurs, où elles émettent un rayonnement à faible pénétration et à haute énergie (particules  $\beta$ ) vers les tumeurs. À ce jour, aucun essai contrôlé randomisé n'a comparé l'efficacité de la radioembolisation à la cTACE ou à un traitement systémique chez les patients atteints de CCI non résecable. Plusieurs essais cliniques de radioembolisation chez des patients atteints de CCI non résecable sont en cours et les résultats sont attendus. Des études rétrospectives ont rapporté que les taux de contrôle de la maladie par radioembolisation chez les patients atteints de CCI varient de 72 % à 95 % et que la survie globale médiane varie de 9,3 à 22 mois( [99] ; [100]).

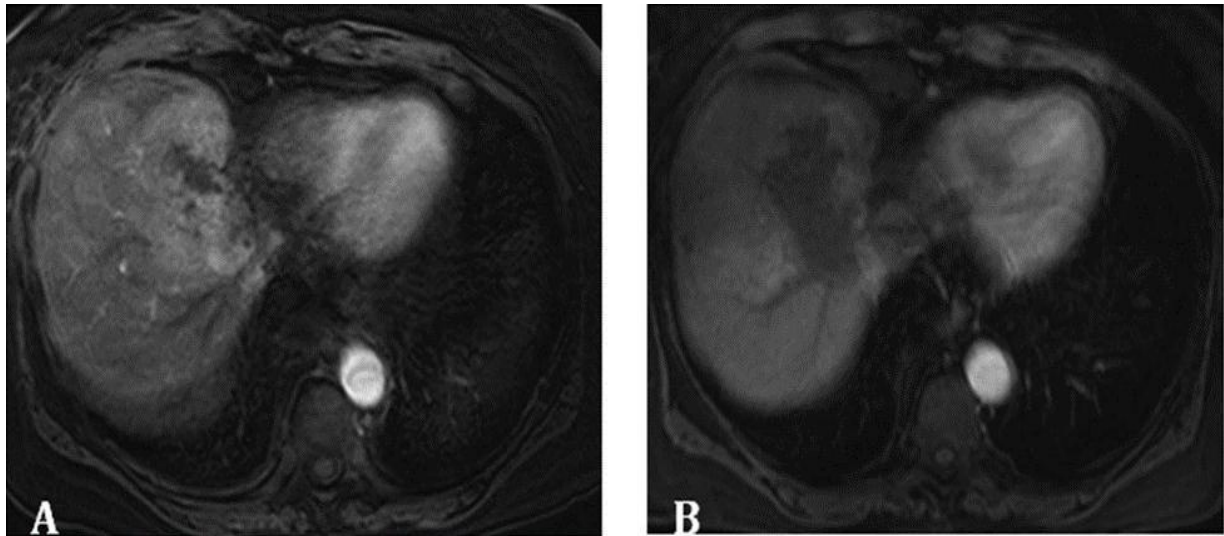


**Figure 26 : (A) Cette image, obtenue avant chimioembolisation transartérielle (TACE), révèle une lésion T1, hypointense, infiltrante avec rehaussement hétérogène sur le lobe hépatique droit associée à une dilatation des canaux biliaires intrahépatiques (flèche) . (B) Cette image post-TACE révèle une augmentation significative de la nécrose centrale de la lésion ciblée. [55]**

### **2.5 L'ablation par radiofréquence (ARF) :**

Bien que la résection chirurgicale reste la pierre angulaire du traitement du CCI, l'ablation locale, y compris l'ablation par radiofréquence (ARF), peut atteindre une bonne efficacité clinique dans le traitement des petites tumeurs ou des tumeurs multiples récurrentes. Jusqu'à présent, aucune étude prospective contrôlée n'a montré de différence significative dans le traitement du CCI entre les procédures mini-invasives et la résection hépatique de routine. L'ablation locale concerne principalement les tumeurs non résécables ou récidivantes et doit suivre l'indication de l'ablation percutanée échoguidée. Les facteurs pronostiques de l'ablation par radiofréquence comprennent la taille de la tumeur, l'invasion des ganglions lymphatiques et la différenciation tumorale. Un diamètre tumoral inférieur à 5 cm est un facteur important pour le taux effectif et le bon taux de survie de l'ablation [63].

Toutes les directives recommandent l'ablation par radiofréquence (ARF) comme traitement standard pour les patients atteints d'un petit CHC à un stade précoce qui ne convient pas aux traitements chirurgicaux [101]. Il y a eu peu d'études sur l'ARF chez les patients atteints de CCI et les résultats ont été moins optimaux que ceux observés avec le CHC. L'ARF peut fournir un contrôle local de petites lésions localisées non résecables sans signe de propagation extra-hépatique ([102], [103], [104], [105]). Le taux d'efficacité technique primaire et de nécrose précoce des petites tumeurs (environ 3,0 cm) était de 90 à 100 %. La survie globale médiane variait de 33 à 38,5 mois, les taux de survie à un an de 84,6 % à 100 % et les taux de survie à trois ans de 43,3 % à 83,3 %. Ces résultats suggèrent que l'ARF peut avoir des avantages en termes de survie par rapport à d'autres méthodes de traitement palliatif chez les patients présentant des petites lésions de CCI uniques. Chez les patients présentant une récurrence locale ou une tumeur résiduelle après une chirurgie à visée curative, l'ARF a entraîné une survie globale médiane de 27,4 à 51 mois ([51], [106]). Bien que l'ablation par radiofréquence ait été la plus étudiée, d'autres approches alternatives telles que l'ablation par micro-ondes sont également réalisables [107].



**Figure 27 : (A) cette image, obtenue avant l’ablation par radiofréquence (ARF), révèle une masse irrégulière avec un rehaussement hétérogène et une nécrose centrale. (B) :cette image post-ARF révèle une nécrose significativement accrue et une amélioration résiduelle minimale après l’administration de contraste [55].**

### **2.6 La thérapie ciblée :[63]**

Au fil des ans, plusieurs études ont exploré les profils moléculaires du CCI, conduisant à un développement florissant de médicaments dans ce domaine. Les deux sous-types histologiques de CCI de type « petite voie biliaire » et « grande voie biliaire » peuvent être non seulement différenciés par l'étiologie et les caractéristiques macroscopiques, mais également par les profils moléculaires. En particulier, le CCI à petite voie biliaire montre une prévalence élevée pour les marqueurs, par exemple, **IDH1/2Mut ; FGFR-2- Fusions** pouvant être traitées par des thérapies ciblées. L'aberration génétique la plus importante est la fusion du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (**FGFR2**)[108] .

**Le Pemigatinib** cible cette fusion spécifique ; il a été approuvé pour le traitement de deuxième ligne en **2021** en obtenant les résultats de l'essai FIGHT202 (phase II)[109] . La survie globale médiane était de 21,1 mois avec le pemigatinib contre 6,9 mois avec le placebo.

D'autres projets visant le FGFR2 sont en cours, par exemple l'essai de phase III pour l'**Infigratinib** ; les résultats ne sont pas encore disponibles [110]. Une autre cible prometteuse est l'**isocitrate déshydrogénase (IDH)** Dans une étude de phase III récemment publiée, l'**ivosidenib** (AG-120), un inhibiteur de l'**IDH1 mutant**, a été comparé à un placebo chez des patients atteints de cholangiocarcinome non résecable ou métastatique avec mutation IDH1[110] .La médiane de survie globale était de 10,3 mois avec l'ivosidenib versus 7 mois, 5mois avec placebo (risque relatif 0,79, p = 0,09)[63].

**L'ivosidenib** a été approuvé par la FDA (the Food and Drug Association) en 2021 pour le traitement de deuxième ligne chez les patients atteints de mutation IDH1. Dans l'extension en ouvert de phase II de l'**infigratinib**, un taux de réponse objective de 23,1 % a été observé après un suivi médian de 10,6 mois (25 patients sur 108), avec une seule réponse complète confirmée chez un patient. D'autres inhibiteurs du **FGFR2** à l'étude dans des essais de phase III en cours comprennent **le dérazantinib** et **le futibatib** .De plus, des **inhibiteurs des récepteurs kinases de la tropomyosine (TRK)** tels que **le larotrectinib** ou d'autres cibles telles que les **mutations BRAF**, les **fusions du gène NTRK** ou l'**amplification HER2** sont à l'étude [63].

## 2.7 L'immunothérapie [63]

Divers médicaments immunothérapeutiques continuent d'être étudiés dans des essais cliniques et n'ont pas encore été clarifiés de manière concluante [111]. Dans le développement de vaccins contre le cancer, l'objectif n'est pas de prévenir la tumeur mais de traiter activement la tumeur par une réponse immunitaire spécifique à l'antigène. Cela a déjà été étudié dans des essais cliniques, mais avec peu de succès jusqu'à présent. L'immunothérapie basée sur les cellules dendritiques (DC) ciblant les peptides synthétisés, la tumeur de Wilms 1 (WT1) et la mucine 1, associée à la surface cellulaire (MUC1) a été étudiée chez 65 patients atteints de cholangiocarcinome non résecable, récurrent ou métastatique [112].

Dans l'ensemble, 0 des 65 patients ont montré une réponse complète selon les critères RECIST trois mois après la première vaccination, avec un taux de maladie évolutive de 6 % et une maladie stable de 23 %. Dans une autre étude, l'utilisation clinique d'un vaccin à base de cellules dendritiques et d'un transfert de lymphocytes T activés après résection hépatique du CCI a été étudiée. Un total de 36 patients ont été inoculés avec des cellules dendritiques autologues puisées à partir de lysat tumoral plus un transfert de lymphocytes T activés ex vivo [113].

En effet, la survie sans progression et la survie globale ont été améliorées avec 18,3 et 31,9 mois chez les patients recevant une immunothérapie adjuvante versus 7,7 et 17,4 mois dans le groupe chirurgie seule ( $p < 0,05$ ). L'utilisation de la thérapie par cellules T du récepteur d'antigène chimérique (CAR) est également à l'étude pour le CCI, mais la toxicité nécessite une enquête plus approfondie et actuellement seuls les résultats de phase I/II sont disponibles

([114], [115]). Le potentiel du traitement par les cellules CAR T est évident, mais d'autres études sont nécessaires pour développer de nouvelles preuves du CCI. Le blocage du point de contrôle immunitaire avec des anticorps monoclonaux a conduit à un changement de paradigme dans une variété de thérapies contre la malignité [115]. Une étude de phase 2 a évalué l'activité clinique du **Pembrolizumab** qui est anticorps monoclonal humanisé (*IgG4 isotype kappa avec altération stabilisatrice de séquence dans la région Fc*) contre la protéine de mort cellulaire programmée1 anti-PD-1 (*programmed cell death-1*) chez 41 patients atteints d'un adénocarcinome métastatique avec ou sans déficit de réparation des mésappariements, un nombre d'entre eux ayant un cholangiocarcinome [116]. Le taux de réponse objective et la survie sans progression liée au système immunitaire étaient de 40 % et 78 %, respectivement, démontrant que le statut de réparation des mésappariements prédisait le bénéfice clinique du blocage du point de contrôle immunitaire avec le pembrolizumab. Le pembrolizumab a également été étudié pour le cancer avancé des voies biliaires dans les essais KEYNOTE-028 et KEYNOTE-158 [117]. Le pembrolizumab a montré une activité antitumorale durable et peu d'effets secondaires chez 6 % à 13 % des patients, quelle que soit l'expression de PD- L1[63].

### 3. Les indications : [2]

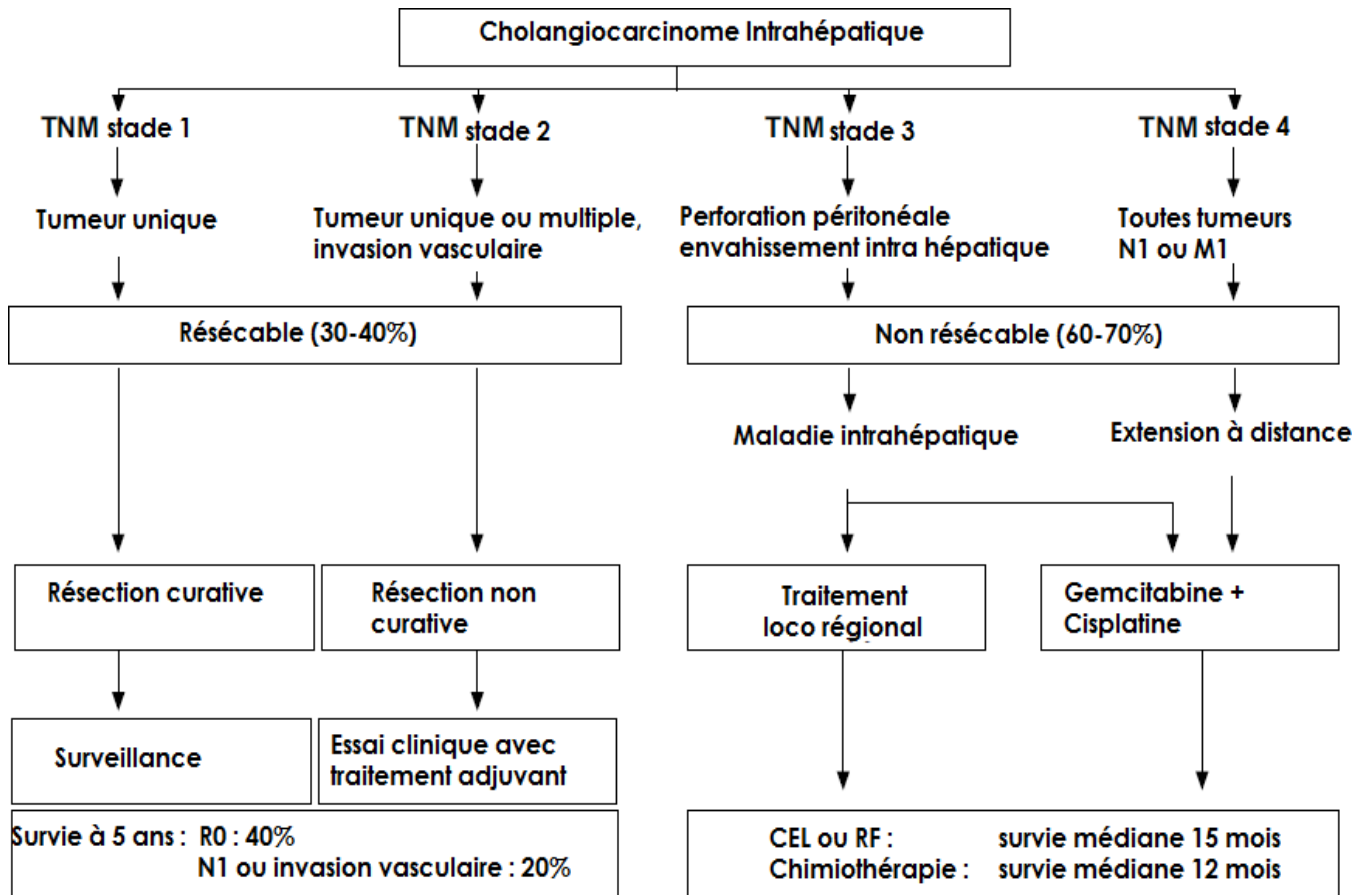


Figure 28 : un algorithme de prise en charge des CCI en fonction du stade TNM selon les recommandations de l'EASL [2]

## VI. EVOLUTION ET FACTEURS-PRONOSTIQUES :[2] [55]

[118]

La médiane de survie dans les cholangiocarcinomes intrahépatiques en l'absence de traitement est de l'ordre de **3 à 6 mois**. Un traitement chirurgical agressif permet à lui seul d'améliorer la survie pour atteindre environ 2 ans.

Malgré les avancées en matière de techniques chirurgicales, de sélection des patients et de soins périopératoires, la survie à 5 ans pour les cholangiocarcinomes reste malheureusement faible. Selon la plupart des séries, le taux de survie à 5 ans pour les patients ayant subi une résection serait comprise entre 25 % et 35 %. Les récurrences de la maladie sont fréquentes chez la plupart des patients, et la majorité d'entre elles se produisent dans le foie. Bien que certains patients puissent avoir une récurrence à la fois hépatique et extra-hépatique, seuls 20 à 30 % des patients développent une récurrence en dehors du foie. Ces données ont des implications importantes pour la façon dont les thérapies adjuvantes sont développées et orientées dans les futurs essais. En effet, l'incidence élevée de récurrence après une chirurgie curative souligne la nécessité d'une thérapie systémique plus efficace [55].

D'après les études décrivant le devenir des patients atteints de cholangiocarcinomes ayant subi une intervention chirurgicale, les principaux facteurs pronostiques identifiés sont la taille de la tumeur, le nombre de lésions, l'atteinte des marges, l'extension ganglionnaire, l'envahissement périnerveux ainsi que le recours à la transfusion [119]. Par ailleurs, un taux élevé de l'antigène glucidique 19-9 avant le traitement est un marqueur de l'agressivité tumorale et l'un des principaux facteurs de risque de récurrence [118].

Le risque élevé de récurrence et le mauvais pronostic du cholangiocarcinome intra-hépatique sont en grande partie dus au fait que la maladie est souvent diagnostiquée tardivement, à un stade localement avancé. Les tumeurs sont souvent de grande taille et la réalisation d'une résection complète est souvent techniquement difficile. La récurrence du cholangiocarcinome après une résection chirurgicale curative peut survenir au niveau de la marge de résection, d'un site intra-hépatique éloigné de la marge et/ou d'organes extra-hépatiques, chacune ayant une biologie et des schémas de progression uniques. De plus, le moment de la récurrence varie également. Il est donc essentiel de comprendre les différents schémas de récurrence, leur évolution temporelle et les facteurs de risque de récurrence précoce pour adapter la surveillance postopératoire et sélectionner les stratégies de traitement, y compris le traitement adjuvant.[118]

□ [Le lieu de récurrence par organe :](#)

Une étude multi-institutionnelle de 920 patients atteints de CCI a révélé que 607 (66,0%) patients ont développé une récurrence après une résection curative. Cent quarante-cinq patients (23,9 %) ont récidivé à la marge de résection, 178 (29,3 %) ont récidivé intra-hépatique loin de la marge, 90 (14,8 %) ont eu une récurrence extra-hépatique uniquement et 194 (32,0 %) ont eu à la fois une récurrence intra et extra-hépatique. Les principaux sites de récurrence extra-hépatique comprennent les poumons, les ganglions lymphatiques, le péritoine, les os et les surrénales. Les différents schémas de récurrence avaient des évolutions temporelles différentes : la récurrence de la marge intra-hépatique et la récurrence extra-hépatique uniquement étaient couramment observées dans les 6 mois, tandis que la récurrence intra-hépatique en dehors de la marge se produisait progressivement dans les 2 ans[118].

#### □ Le moment de récurrence :

La majorité des récurrences du CCI apparaissent dans les deux ans suivant la résection, ce qui est communément défini comme une récurrence précoce. Des études ont démontré que les schémas de récurrence, les facteurs de risque et les résultats diffèrent significativement entre les patients. Sans surprise, une récurrence précoce est associée à un pronostic plus sombre.

La récurrence très précoce (VER) est définie comme une récurrence dans les **6 mois** suivant la résection initiale en fonction de caractéristiques cliniques distinctes et d'un comportement plus agressif observé dans ce groupe. Environ un quart des patients atteints de CCI dans leur série avaient une VER, et leur survie était lamentable par rapport à ceux sans VER.

Bien que la prise en charge du CCI récurrente soit difficile et que la thérapie systémique reste la pierre angulaire, similaire aux patients qui présentent principalement une maladie avancée, plusieurs études ont rapporté les avantages de l'incorporation d'un traitement locorégional agressif de la maladie récurrente par rapport à la thérapie systémique seule [118].



Le cholangiocarcinome intrahépatique constitue une entité spécifique au sein des tumeurs des voies biliaires.

Le présent travail fait le point sur les particularités anatomocliniques et les méthodes de prise en charge thérapeutiques du CCI à travers une étude sur une série de 3 cas colligés et pris en charge au service de Chirurgie B du CHU Ibn Sina entre l'année 2011 et 2022.

Plusieurs facteurs de risque ont été incriminés dans la survenue du CCI : la cirrhose, l'hépatite chronique B et C, l'obésité, le diabète et la consommation excessive d'alcool. Dans notre étude, on a remarqué qu'aucun patient n'a présenté un facteur de risque parmi ceux cités préalablement. Le cholangiocarcinome intrahépatique peut donc survenir en l'absence de toute prédisposition connue.

Sur le plan clinique, les patients de cette étude étaient généralement asymptomatiques et le diagnostic de CCI a été fait donc de manière fortuite à l'occasion d'une imagerie, dans le cadre d'une pathologie non digestive.

Sur le plan radiologique, la TDM abdominale complétée par l'IRM abdominale a permis de suspecter le diagnostic, l'analyse anatomopathologique chez les patients de notre étude l'a confirmé avec certitude.

Sur le plan thérapeutique, Tous nos patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale radicale, seule traitement potentiellement curatif.

Sur le plan évolutif, une récurrence à 5 ans a été observée chez un seul patient sous forme d'une carcinose péritonéale et a décédé par la suite.

Le pronostic de cet affection redoutable reste malheureusement sombre malgré les avancées des techniques majeures et les approches thérapeutiques multimodales. Les progrès récents dans la prise en charge thérapeutique du CCI comprennent le raffinement de la stadification, l'amélioration des thérapies dirigées vers le foie et la clarification du rôle des stratégies néoadjuvantes basées sur de nouveaux essais contrôlés randomisés.

Cependant, les taux de récurrence restent élevés et des thérapies systémiques plus efficaces sont encore nécessaires pour améliorer la survie sans récurrence et la survie globale. Les thérapies locorégionales sont devenues de plus en plus importantes. Ces stratégies vont de l'ablation par radiofréquence à la chimioembolisation transartérielle en passant par la radiothérapie interne sélective et peuvent être utilisées en association avec la résection hépatique.

De plus, des chimiothérapies adjuvantes et néoadjuvantes ainsi que des thérapies ciblées et des immunothérapies basées sur des profils moléculaires restent à valider, mais peuvent déjà faire l'objet de discussions dans des RCP comportant des chirurgiens hépatiques et des radiologues interventionnels.



## **RESUME :**

**Titre :** le cholangiocarcinome intrahépatique : particularité anatomoclinique et attitude thérapeutique. (À propos de 3 cas).

**Directeur de thèse :** Pr. Abdellatif Settaf

**Auteur :** Tbez Soukaina

**Mots-clés :** cholangiocarcinome intrahépatique ; diagnostic ; imagerie ; histologie ; chirurgie radicale .

**Introduction :** le cholangiocarcinome intrahépatique représente 10 % à 20 % des cancers primitifs du foie, soit le deuxième cancer après les carcinomes hépatocellulaires et 8 à 10 % de tous les cholangiocarcinomes.

**Objectif :** notre étude apporte une mise au point sur une tumeur qui pose des problèmes de diagnostics différentiels, de rappeler ses données épidémiologiques, cliniques et paracliniques, d'étudier son traitement et son évolution, puis de confronter nos résultats avec la littérature.

**Matériel et méthode :** nous présentons une étude rétrospective réalisée au service de Chirurgie B du CHU Ibn Sina, Rabat-Salé, portant sur trois cas de cholangiocarcinome intrahépatique de 2011 à 2022.

**Résultats et discussion :** il s'agit de 3 patients âgés de 40 ans, 65 ans et 87 ans, chez 2 patients la tumeur a été découverte fortuitement lors d'une échographie abdominale ; Le 3<sup>ème</sup> présentait une symptomatologie digestive et une perte de poids. La TDM abdominale a été réalisée dans tous les cas, l'IRM abdominale n'a été réalisée que chez 2 patients et était contributive.

Dans tous les cas, l'histologie a établi le diagnostic et tous les patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale curative. Les suites opératoires étaient simples, une récurrence a été observée après 5 ans d'évolution. Une patiente est vivante sans récurrence avec 11 ans de recul.

**Conclusion :** notre étude a colligé 3 cas de cholangiocarcinomes intrahépatiques hospitalisés au service de Chirurgie B, ayant permis de préciser les particularités anatomocliniques de ce cancer dont le diagnostic est difficile et nécessite l'implication des examens morphologiques et anatomopathologiques. Le traitement curatif est chirurgical. Le pronostic reste sombre : la survie à 5 ans est médiocre, et les récurrences sont élevées.

## **ABSTRACT :**

**Title:** the intrahepatic cholangiocarcinoma: anatomo-clinical particularity and therapeutic attitude. (About 3 cases.)

**Thesis supervisor:** Pr. Abdellatif Settaf

**Author:** Tbez Soukaina

**Keywords:** intrahepatic cholangiocarcinoma; diagnosis; imagery; histology; radical surgery.

**Introduction:** the intrahepatic cholangiocarcinoma accounts for 10% to 20% of primary liver cancers, second only to hepatocellular carcinomas and 8 % to 10% of all the cholangiocarcinomas.

**Objective:** our study provides a focus on a tumor that poses problems of differential diagnosis, to recall its epidemiological, clinical and paraclinical data, to study its treatment and its evolution, then to compare our results with the literature.

**Equipment and method:** we present a retrospective study carried out at the department of Surgery B of the Ibn Sina University Hospital, Rabat-Salé, on three cases of intrahepatic cholangiocarcinoma from 2011 to 2022.

**Results and discussion:** Three patients aged 40, 65 and 87 years, in two patients the tumor was discovered incidentally during an abdominal ultrasound; the third had a digestive symptomatology and a weight loss. The Abdominal CT was performed in all cases; the abdominal MRI was performed in only two patients and was contributive.

In all cases, the histology established the diagnosis, and all the patients underwent a curative surgical resection. The postoperative follow-up was simple, a recurrence was observed after 5 years of evolution. A patient is alive without recurrence with 11 years of hindsight.

**Conclusion:** our study collected 3 cases of intrahepatic cholangiocarcinoma hospitalized in the Surgery B department, which made it possible to specify the anatomo-clinical particularities of this cancer whose diagnosis is difficult, and requires the involvement of morphological and anatomopathological examinations. The curative treatment is surgical. The prognosis remains bleak: the survival at 5 years is poor, and the recurrences are high.

## ملخص:

**عنوان:** سرطان القنوات الصفراوية داخل الكبد: خصوصية تشريحية ونهج علاجي (حوالي 3 حالات).

**مشرف الرسالة:** عبد اللطيف صطاف

**تأليف:** اطبز سكيينة

**الكلمات المفتاحية:** سرطان القنوات الصفراوية؛ تشخيص؛ تصوير؛ علم الانسجة؛ جراحة جذرية.

**مقدمة:** يمثل سرطان القنوات الصفراوية داخل الكبد 10% إلى 20% من سرطانات الكبد الأولية، أي السرطان الثاني بعد سرطان الخلايا الكبدية و 8% إلى 10% من جميع سرطانات القنوات الصفراوية.

**هدف:** تقدم دراستنا تحدياً للورم الذي يطرح مشاكل في التشخيص التفريقي، لاستدعاء بياناته الوبائية والسريرية وشبه السريرية، لدراسة علاجه وتطوره، ثم لمقارنة نتائجنا مع الأدبيات.

**مواد وطريقة:** نقدم دراسة بأثر رجعي تم إجراؤها في قسم الجراحة 'ب' بالمستشفى الجامعي ابن سينا بالرباط-سلا، على ثلاث حالات من سرطان القنوات الصفراوية داخل الكبد من عام 2011 إلى عام 2022.

**نتائج ومناقشة:** هؤلاء هم 3 مرضى تتراوح أعمارهم بين 40 و 65 و 87 عامًا، لدى مريضان تم اكتشاف الورم بالمصادفة أثناء الموجات فوق الصوتية في البطن؛ كان الثالث يعاني من أعراض في الجهاز الهضمي ونقص في الوزن. تم إجراء التصوير المقطعي المحوسب على البطن في جميع الحالات، وتم إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي للبطن لدى مريضين فقط وكان مساهما في ذلك.

في جميع الحالات، اثبت علم الأنسجة التشخيص وخضع جميع المرضى للاستئصال الجراحي العلاجي. كانت متابعة ما بعد الجراحة بسيطة، وقد لوحظ تكرار الإصابة بعد 5 سنوات من التطور. مريض واحد على قيد الحياة دون أي تكرار في الإصابة بعد 11 عامًا.

**خاتمة:** جمعت دراستنا 3 حالات سرطان القنوات الصفراوية داخل الكبد داخل المستشفى بقسم الجراحة 'ب'، بعد ان جعلت من الممكن تحديد الخصائص التشريحية السريرية لهذا السرطان، والذي يصعب تشخيصه ويتطلب إجراء فحوصات مورفولوجية و تشريحية. الاستئصال الجراحي هو العلاج. لا يزال المصير قائمًا: البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات متواضع، وتكرار الإصابة مرتفع.



- [1] J. Yang et L.-N. Yan, « Current status of intrahepatic cholangiocarcinoma », *World J. Gastroenterol. WJG*, vol. 14, n° 41, p. 6289- 6297, nov. 2008, doi:10.3748/wjg.14.6289.
- [2] J. Bridgewater *et al.*, « Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma », *J. Hepatol.*, vol. 60, n° 6, p. 1268-1289, juin 2014, doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.021.
- [3] « Prise en charge du cholangiocarcinome intra-hépatique », *FMC-HGE*. [https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu\\_year/prise-en-charge-du-cholangiocarcinome-intra-hepatique/](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/prise-en-charge-du-cholangiocarcinome-intra-hepatique/) (consulté le 8 décembre 2022).
- [4] *Atlas d'anatomie humaine 4e édition - Frank Henry Netter*. Consulté le: 4 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/livres/atlas-d-anatomie-humaine-9782294080425.html>
- [5] « Histologie des voies biliaires ». <http://coproweb.free.fr/histo/vb.htm> (consulté le 4 janvier 2023).
- [6] D. Sia, V. Tovar, A. Moeini, et J. M. Llovet, « Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis and rationale for molecular therapies », *Oncogene*, vol. 32, n° 41, Art. n° 41, oct. 2013, doi: 10.1038/onc.2012.617.
- [7] D. Sia *et al.*, « Integrative Molecular Analysis of Intrahepatic Cholangiocarcinoma Reveals 2 Classes That Have Different Outcomes », *Gastroenterology*, vol. 144, n° 4, p. 829- 840, avr. 2013, doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.001.

- [8] B. Fan *et al.*, « Cholangiocarcinomas can originate from hepatocytes in mice », *J. Clin. Invest.*, vol. 122, n° 8, p. 2911- 2915, août 2012, doi: 10.1172/JCI63212.
- [9] S. Sekiya et A. Suzuki, « Intrahepatic cholangiocarcinoma can arise from Notch-mediated conversion of hepatocytes », *J. Clin. Invest.*, vol. 122, n° 11, p. 3914- 3918, nov. 2012, doi: 10.1172/JCI63065.
- [10] « Andersen: Genomic and genetic characterization of... - Google Scholar ». [https:// scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Genomic%20and%20genetic%20characterization%20of%20cholangiocarcinoma%20identifies%20therapeutic%20targets%20for%20tyrosine%20kinase%20inhibitors&author=J.B.%20Andersen&publication\\_year=2012](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Genomic%20and%20genetic%20characterization%20of%20cholangiocarcinoma%20identifies%20therapeutic%20targets%20for%20tyrosine%20kinase%20inhibitors&author=J.B.%20Andersen&publication_year=2012) (consulté le 14 février 2023).
- [11] [11] J. B. Andersen et S. S. Thorgeirsson, « Genetic profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma », *Curr. Opin. Gastroenterol.*, vol. 28, n° 3, p. 266- 272, mai 2012, doi: 10.1097/MOG.0b013e3283523c7e.
- [12] H. G. Woo *et al.*, « Identification of a cholangiocarcinoma-like gene expression trait in hepatocellular carcinoma », *Cancer Res.*, vol. 70, n° 8, p.3034- 3041, avr. 2010, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2823.
- [13] N. Oishi *et al.*, « Transcriptomic profiling reveals hepatic stem-like gene signatures and interplay of miR-200c and epithelial-mesenchymal transition in intrahepatic cholangiocarcinoma », *Hepatology*, vol. 56, n° 5, p. 1792- 1803, 2012, doi: 10.1002/hep.25890.

- [14] M. Weihrauch, M. Benicke, G. Lehnert, C. Wittekind, R. Wrbitzky, et A. Tannapfel, « Frequent k-ras-2 mutations and p16INK4A methylation in hepatocellular carcinomas in workers exposed to vinyl chloride », *Br. J. Cancer*, vol. 84, n° 7, Art. n° 7, avr. 2001, doi: 10.1054/bjoc.2000.1675.
- [15] M. R. O'Dell *et al.*, « Kras(G12D) and p53 mutation cause primary intrahepatic cholangiocarcinoma », *Cancer Res.*, vol. 72, n° 6, p. 1557- 1567, mars 2012, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3596.
- [16] A. F. Hezel, V. Deshpande, et A. X. Zhu, « Genetics of biliary tract cancers and emerging targeted therapies », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 28, n° 21, p. 3531- 3540, juill. 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.27.4787.
- [17] P. A. Farazi, M. Zeisberg, J. Glickman, Y. Zhang, R. Kalluri, et R. A. DePinho, « Chronic bile duct injury associated with fibrotic matrix microenvironment provokes cholangiocarcinoma in p53-deficient mice », *Cancer Res.*, vol. 66, n° 13, p. 6622- 6627, juill. 2006, doi: 10.1158/0008- 5472.CAN-05-4609.
- [18] A. Tannapfel *et al.*, « Mutations of the BRAF gene in cholangiocarcinoma but not in hepatocellular carcinoma », *Gut*, vol. 52, n° 5, p. 706- 712, mai 2003, doi: 10.1136/gut.52.5.706.
- [19] P. Wang *et al.*, « Mutations in Isocitrate Dehydrogenase 1 and 2 Occur Frequently in Intrahepatic Cholangiocarcinomas and Share Hypermethylation Targets with Glioblastomas », *Oncogene*, vol. 32, n° 25, p. 3091- 3100, juin 2013, doi: 10.1038/onc.2012.315.

- [20] Y.-M. Wu *et al.*, « Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers », *Cancer Discov.*, vol. 3, n° 6, p. 636- 647, juin 2013, doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0050.
- [21] Y. Arai *et al.*, « Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 59, n° 4, p. 1427- 1434, avr. 2014, doi: 10.1002/hep.26890.
- [22] L. Chen *et al.*, « The role of microRNA expression pattern in human intrahepatic cholangiocarcinoma », *J. Hepatol.*, vol. 50, n° 2, p. 358-369, févr. 2009, doi: 10.1016/j.jhep.2008.09.015.
- [23] H. Isomoto *et al.*, « Sustained IL-6/STAT-3 Signaling in Cholangiocarcinoma Cells due to SOCS-3 Epigenetic Silencing », *Gastroenterology*, vol. 132, n° 1, p. 384- 396, janv. 2007, doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.037.
- [24] J. Park, L. Tadlock, G. J. Gores, et T. Patel, « Inhibition of interleukin 6-mediated mitogen-activated protein kinase activation attenuates growth of a cholangiocarcinoma cell line », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 30, no 5, p. 1128- 1133, nov. 1999, doi: 10.1002/hep.510300522.
- [25] H. Isomoto *et al.*, « Interleukin 6 upregulates myeloid cell leukemia-1 expression through a STAT3 pathway in cholangiocarcinoma cells », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 42, no 6, p. 1329- 1338, déc. 2005, doi: 10.1002/hep.20966.

- [26] D. Yoshikawa et al., « Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma », *Br. J. Cancer*, vol. 98, no 2, p. 418- 425, janv. 2008, doi: 10.1038/sj.bjc.6604129.
- [27] K. Nakazawa, Y. Dobashi, S. Suzuki, H. Fujii, Y. Takeda, et A. Ooi, « Amplification and overexpression of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, and c-met in biliary tract cancers », *J. Pathol.*, vol. 206, no 3, p. 356- 365, juill. 2005, doi: 10.1002/path.1779.
- [28] T. Terada, Y. Nakanuma, et A. E. Sirica, « Immunohistochemical demonstration of MET overexpression in human intrahepatic cholangiocarcinoma and in hepatolithiasis », *Hum. Pathol.*, vol. 29, no 2, p. 175- 180, févr. 1998, doi: 10.1016/s0046-8177(98)90229-5.
- [29] M. Miyamoto et al., « Prognostic significance of overexpression of c-Met oncoprotein in cholangiocarcinoma », *Br. J. Cancer*, vol. 105, no 1, p. 131- 138, juin 2011, doi: 10.1038/bjc.2011.199.
- [30] S. Radaeva, A. Ferreira-Gonzalez, et A. E. Sirica, « Overexpression of C-NEU and C-MET during rat liver cholangiocarcinogenesis: A link between biliary intestinal metaplasia and mucin-producing cholangiocarcinoma », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 29, no 5, p. 1453- 1462, mai 1999, doi: 10.1002/hep.510290524.
- [31] K. Obama et al., « Genome-wide analysis of gene expression in human intrahepatic cholangiocarcinoma », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 41, no 6, p. 1339- 1348, juin 2005, doi: 10.1002/hep.20718.

- [32] N. Jinawath et al., « Comparison of gene expression profiles between *Opisthorchis viverrini* and non-*Opisthorchis viverrini* associated human intrahepatic cholangiocarcinoma », *Hepatology*, vol. 44, no 4, p. 1025-1038, 2006, doi: 10.1002/hep.21330.
- [33] A. Gupta et E. Dixon, « Epidemiology and risk factors: intrahepatic cholangiocarcinoma », *Hepatobiliary Surg. Nutr.*, vol. 6, no 2, p. 101-104, avr. 2017, doi: 10.21037/hbsn.2017.01.02.
- [34] Y. H. Shaib, J. A. Davila, K. McGlynn, et H. B. El-Serag, « Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? », *J. Hepatol.*, vol. 40, no 3, p. 472- 477, mars 2004, doi: 10.1016/j.jhep.2003.11.030.
- [35] T. Patel, « Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States », *Hepatology*, vol. 33, no 6, p. 1353- 1357, juin 2001, doi: 10.1053/jhep.2001.25087.
- [36] S. D. Taylor-Robinson et al., « Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968-1998 », *Gut*, vol. 48, no 6, p. 816- 820, juin 2001, doi: 10.1136/gut.48.6.816.
- [37] J. West, H. Wood, R. F. A. Logan, M. Quinn, et G. P. Aithal, « Trends in the incidence of primary liver and biliary tract cancers in England and Wales 1971-2001 », *Br. J. Cancer*, vol. 94, no 11, p. 1751- 1758, juin 2006, doi: 10.1038/sj.bjc.6603127.
- [38] Y. Shaib et H. B. El-Serag, « The epidemiology of cholangiocarcinoma », *Semin. Liver Dis.*, vol. 24, no 2, p. 115- 125, mai 2004, doi: 10.1055/s-2004- 828889.

- [39] D. Alvaro, E. Crocetti, S. Ferretti, M. C. Bragazzi, R. Capocaccia, et AISF Cholangiocarcinoma committee, « Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma in Italy », *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver*, vol. 42, no 7, p. 490- 495, juill. 2010, doi: 10.1016/j.dld.2009.10.009.
- [40] T. von Hahn et al., « Epidemiological trends in incidence and mortality of hepatobiliary cancers in Germany », *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 46, no 9, p. 1092- 1098, sept. 2011, doi: 10.3109/00365521.2011.589472.
- [41] H.-R. Shin et al., « Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma and clonorchiasis in Korea », *J. Korean Med. Sci.*, vol. 25, no 7, p. 1011- 1016, juill. 2010, doi: 10.3346/jkms.2010.25.7.1011.
- [42] G. L. Tyson et H. B. El-Serag, « Risk factors for cholangiocarcinoma », *Hepatology*, vol. 54, n° 1, p. 173- 184, 2011, doi: 10.1002/hep.24351.
- [43] [43] L. McLean et T. Patel, « Racial and ethnic variations in the epidemiology of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States », *Liver Int.*, vol. 26, no 9, p. 1047- 1053, 2006, doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01350.x.
- [44] K. A. McGlynn, R. E. Tarone, et H. B. El-Serag, « A comparison of trends in the incidence of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States », *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 15, no 6, p. 1198- 1203, juin 2006, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0811.

- [45] S. K. Saha, A. X. Zhu, C. S. Fuchs, et G. A. Brooks, « Forty-Year Trends in Cholangiocarcinoma Incidence in the U.S.: Intrahepatic Disease on the Rise », *The Oncologist*, vol. 21, no 5, p. 594- 599, mai 2016, doi: 10.1634/theoncologist.2015-0446.
- [46] A. H. Patel, D. M. Harnois, G. G. Klee, N. F. LaRusso, et G. J. Gores, « The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 95, no 1, p. 204- 207, janv. 2000, doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01685.x.
- [47] D. Tamandl, B. Herberger, B. Gruenberger, H. Puhalla, M. Klinger, et T.Gruenberger, « Influence of hepatic resection margin on recurrence and survival in intrahepatic cholangiocarcinoma », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 15, no 10, p. 2787- 2794, oct. 2008, doi: 10.1245/s10434-008-0081-1.
- [48] T. Uenishi et al., « Serum cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) as a prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 15, no 2, p. 583- 589, févr. 2008, doi: 10.1245/s10434-007-9650-y.
- [49] ]« Cholangiocarcinome intrahépatique ». <https://www.inforadiologie.ch/cholangiocarcinome-foie.php> (consulté le 13 janvier 2023).
- [50] R. Vilana et al., « Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound », *Hepatology*, vol. 51, no 6, p. 2020- 2029, juin 2010, doi: 10.1002/hep.23600.

- [51] Admin, « Enhancement patterns of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma at multiphase computed tomography and magnetic resonance imaging and correlation with clinicopathologic features », *European Review*, 28 juillet 2015.  
<https://www.europeanreview.org/article/9291> (consulté le 14 février 2023).
- [52] M. Mendiratta-Lala, H. Park, N. Kolicaj, V. Mendiratta, et D. Bassi, « Small intrahepatic peripheral cholangiocarcinomas as mimics of hepatocellular carcinoma in multiphase CT », *Abdom. Radiol. N. Y.*, vol. 42, no 1, p. 171- 178, janv. 2017, doi: 10.1007/s00261-016-0840-6.
- [53] B. Huang et al., « Small Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Livers May Share Similar Enhancement Patterns at Multiphase Dynamic MR Imaging », *Radiology*, vol. 281, no 1, p. 150- 157, oct. 2016, doi: 10.1148/radiol.2016151205.
- [54] S. Annunziata et al., « Diagnostic accuracy of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of the primary tumor in patients with cholangiocarcinoma: a meta-analysis », *BioMed Res. Int.*, vol. 2014, p. 247693, 2014, doi: 10.1155/2014/247693.
- [55] S. K. Maithel, T. C. Gamblin, I. Kamel, C. P. Corona-Villalobos, M. Thomas, et T. M. Pawlik, « Multidisciplinary approaches to intrahepatic cholangiocarcinoma », *Cancer*, vol. 119, no 22, p. 3929- 3942, 2013, doi: 10.1002/cncr.28312.

- [56] D. Fuks et O. Farges, « Le cholangiocarcinome intrahépatique : les limites de l'utile... », p. 5.
- [57] N. Guedj, P. Bedossa, et V. Paradis, « Anatomopathologie des cholangiocarcinomes », *Ann. Pathol.*, vol. 30, no 6, p. 455- 463, déc. 2010, doi: 10.1016/j.annpat.2010.10.004.
- [58] G. A. Poultsides, A. X. Zhu, M. A. Choti, et T. M. Pawlik, « Intrahepatic Cholangiocarcinoma », *Surg. Clin. North Am.*, vol. 90, no 4, p. 817- 837, août 2010, doi: 10.1016/j.suc.2010.04.011.
- [59] T. Chung et Y. N. Park, « Up-to-Date Pathologic Classification and Molecular Characteristics of Intrahepatic Cholangiocarcinoma », *Front. Med.*, vol. 9, 2022, Consulté le: 14 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.857140>
- [60] T. Kendall et al., « Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma », *Liver Int.*, vol. 39, no S1, p. 7- 18, 2019, doi: 10.1111/liv.14093.
- [61] A. Rullier, B. Le Bail, R. Fawaz, J. F. Blanc, J. Saric, et P. Bioulac-Sage, « Cytokeratin 7 and 20 expression in cholangiocarcinomas varies along the biliary tract but still differs from that in colorectal carcinoma metastasis », *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 24, no 6, p. 870- 876, juin 2000, doi: 10.1097/00000478-200006000-00014.
- [62] A. J. Lee et Y. S. Chun, « Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8 th edition updates », *Chin. Clin. Oncol.*, vol. 7, no 5, Art. no 5, oct. 2018, doi: 10.21037/cco.2018.07.03.

- [63] F. Krenzien et al., « Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma—A Multidisciplinary Approach », *Cancers*, vol. 14, no 2, p. 362, janv. 2022, doi: 10.3390/cancers14020362.
- [64] H. Tang, W. Lu, B. Li, X. Meng, et J. Dong, « Influence of surgical margins on overall survival after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: A meta-analysis », *Medicine (Baltimore)*, vol. 95, no 35, p. e4621, août 2016, doi: 10.1097/MD.0000000000004621.
- [65] G. Spolverato et al., « The Impact of Surgical Margin Status on Long-Term Outcome After Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 22, no 12, p. 4020- 4028, nov. 2015, doi: 10.1245/s10434-015- 4472-9.
- [66] B. Li, J. L. Song, Y. Aierken, Y. Chen, J. L. Zheng, et J. Y. Yang, « Nonanatomic resection is not inferior to anatomic resection for primary intrahepatic cholangiocarcinoma: A propensity score analysis », *Sci. Rep.*, vol. 8, no 1, p. 17799, déc. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-35911-5.
- [67] J. C. Lendoire, L. Gil, et O. Imventarza, « Intrahepatic cholangiocarcinoma surgery: the impact of lymphadenectomy », *Chin. Clin. Oncol.*, vol. 7, no 5, Art. no 5, oct. 2018, doi: 10.21037/cco.2018.07.02.

- [68] X.-F. Zhang et al., « Lymphadenectomy for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Has Nodal Evaluation Been Increasingly Adopted by Surgeons over Time? A National Database Analysis », *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract*, vol. 22, no 4, p. 668- 675, avr. 2018, doi: 10.1007/s11605-017-3652-2.
- [69] N. Amini et al., « Prognostic Implications of Lymph Node Status for Patients With Gallbladder Cancer: A Multi-Institutional Study », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 23, no 9, p. 3016- 3023, sept. 2016, doi: 10.1245/s10434-016-5243-y.
- [70] D. H. Kim, D. W. Choi, S. H. Choi, J. S. Heo, et A. W.-C. Kow, « Is there a role for systematic hepatic pedicle lymphadenectomy in intrahepatic cholangiocarcinoma? A review of 17 years of experience in a tertiary institution », *Surgery*, vol. 157, n° 4, p. 666- 675, avr. 2015, doi: 10.1016/j.surg.2014.11.006.
- [71] A. Vitale, M. Moustafa, G. Spolverato, F. Gani, U. Cillo, et T. M. Pawlik, « Defining the possible therapeutic benefit of lymphadenectomy among patients undergoing hepatic resection for intrahepatic cholangiocarcinoma », *J. Surg. Oncol.*, vol. 113, n° 6, p. 685- 691, mai 2016, doi: 10.1002/jso.24213.
- [72] T. Miyata *et al.*, « Clinical Benefits of Lymph Node Dissection in Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Retrospective Single-institution Study », *Anticancer Res.*, vol. 37, n° 5, p. 2673- 2677, mai 2017, doi: 10.21873/anticancer.11615.

- [73] Y. Sunagawa *et al.*, « Perioperative assessment of indocyanine green elimination rate accurately predicts postoperative liver failure in patients undergoing hepatectomy », *J. Hepato-Biliary-Pancreat. Sci.*, vol. 28, n° 1, p.86- 94, janv. 2021, doi: 10.1002/jhbp.833.
- [74] M. Stockmann, J. F. Lock, M. Malinowski, S. M. Niehues, D. Seehofer, et P. Neuhaus, « The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery », *HPB*, vol. 12, n° 2, p. 139- 146, mars 2010, doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00151.x.
- [75] D. Kim, J. Cornman-Homonoff, et D. C. Madoff, « Preparing for liver surgery with “Alphabet Soup”: PVE, ALPPS, TAE-PVE, LVD and RL », *Hepatobiliary Surg. Nutr.*, vol. 9, n° 2, p. 136- 151, avr. 2020, doi: 10.21037/hbsn.2019.09.10.
- [76] D. Azoulay *et al.*, « Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver », *Ann. Surg.*, vol. 232, n° 5, p. 665- 672, nov. 2000, doi: 10.1097/00000658-200011000-00008.
- [77] R. Adam *et al.*, « Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? », *Ann. Surg.*, vol. 240, n° 6, p. 1052- 1061; discussion 1061-1064, déc. 2004, doi: 10.1097/01.sla.0000145964.08365.01.

- [78] H. Petrowsky, R. Fritsch, M. Guckenberger, M. L. De Oliveira, P. Dutkowski, et P.-A. Clavien, « Modern therapeutic approaches for the treatment of malignant liver tumours », *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 17, n° 12, p. 755- 772, déc. 2020, doi: 10.1038/s41575-020-0314-8.
- [79] C. Laurent *et al.*, « Radiological Simultaneous Portohepatic Vein Embolization (RASPE) Before Major Hepatectomy: A Better Way to Optimize Liver Hypertrophy Compared to Portal Vein Embolization », *Ann. Surg.*, vol. 272, n° 2, p. 199- 205, août 2020, doi: 10.1097/SLA.0000000000003905.
- [80] N. Razumilava et G. J. Gores, « Cholangiocarcinoma », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 383, no 9935, p. 2168- 2179, juin 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(13)61903-0.
- [81] Z. Czigány *et al.*, « Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion Reduces Early Allograft Injury and Improves Post-transplant Outcomes in Extended Criteria Donation Liver Transplantation From Donation After Brain Death: Results From a Multicenter Randomized Controlled Trial (HOPE ECD- DBD) », *Ann. Surg.*, août 2021, doi: 10.1097/SLA.0000000000005110.
- [82] A. W. Avolio *et al.*, « Development and Validation of a Comprehensive Model to Estimate Early Allograft Failure Among Patients Requiring Early Liver Retransplant », *JAMA Surg.*, vol. 155, no 12, p. e204095, déc. 2020, doi: 10.1001/jamasurg.2020.4095.

- [83] A. W. Avolio, Q. Lai, U. Cillo, R. Romagnoli, et P. De Simone, « L-GrAFT and EASE scores in liver transplantation: Need for reciprocal external validation and comparison with other scores », *J. Hepatol.*, vol. 75, no 3, p. 729- 731, sept. 2021, doi: 10.1016/j.jhep.2020.12.009.
- [84] Y.-X. Chen et al., « Determining the role of external beam radiotherapy in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective analysis of 84 patients », *BMC Cancer*, vol. 10, no 1, p. 492, sept. 2010, doi: 10.1186/1471- 2407-10-492.
- [85] B. M. Barney, K. R. Olivier, R. C. Miller, et M. G. Haddock, « Clinical outcomes and toxicity using Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for advanced cholangiocarcinoma », *Radiat. Oncol.*, vol. 7, no 1, p. 67, mai 2012, doi: 10.1186/1748-717X-7-67.
- [86] R. A. Ibarra et al., « Multicenter results of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for non-resectable primary liver tumors », *Acta Oncol. Stockh. Swed.*, vol. 51, no 5, p. 575- 583, mai 2012, doi: 10.3109/0284186X.2011.652736.
- [87] E. T. Shinohara, N. Mitra, M. Guo, et J. M. Metz, « Radiation therapy is associated with improved survival in the adjuvant and definitive treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 72, no 5, p. 1495- 1501, déc. 2008, doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.018.

- [88] W. Jiang et al., « Benefit of radiotherapy for 90 patients with resected intrahepatic cholangiocarcinoma and concurrent lymph node metastases », *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, vol. 136, no 9, p. 1323- 1331, sept. 2010, doi: 10.1007/s00432-010-0783-1.
- [89] R. Frakulli et al., « Stereotactic body radiation therapy in cholangiocarcinoma: a systematic review », *Br. J. Radiol.*, vol. 92, no 1097, p. 20180688, mai 2019, doi: 10.1259/bjr.20180688.
- [90] European Association for the Study of the Liver et European Organisation for Research and Treatment of Cancer, « EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma », *J. Hepatol.*, vol. 56, no 4, p. 908- 943, avr. 2012, doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.
- [91] J. Y. Kim et al., « Clinical role of 18F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: a prospective study compared with conventional imaging », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 103, no 5, p. 1145- 1151, mai 2008, doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01710.x.
- [92] K. Hong et J.-F. H. Geschwind, « Locoregional intra-arterial therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma », *Semin. Oncol.*, vol. 37, no 2, p. 110- 117, avr. 2010, doi: 10.1053/j.seminoncol.2010.03.002.
- [93] M. V. Kiefer et al., « Chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: a 2-center study », *Cancer*, vol. 117, no 7, p. 1498- 1505, avr. 2011, doi: 10.1002/cncr.25625.

- [94] G. K. Abou-Alfa et al., « Advances in cholangiocarcinoma research: report from the third Cholangiocarcinoma Foundation Annual Conference », *J. Gastrointest. Oncol.*, vol. 7, no 6, p. 819- 827, déc. 2016, doi: 10.21037/jgo.2016.11.11.
- [95] C. Aliberti, G. Benea, M. Tilli, et G. Fiorentini, « Chemoembolization (TACE) of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with slow-release doxorubicin-eluting beads: preliminary results », *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 31, no 5, p. 883- 888, 2008, doi: 10.1007/s00270-008-9336-2.
- [96] G. Poggi et al., « OEM-TACE: a new therapeutic approach in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma », *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 32, no 6, p. 1187- 1192, nov. 2009, doi: 10.1007/s00270-009-9694-4.
- [97] N. Tanaka, K. Yamakado, A. Nakatsuka, A. Fujii, K. Matsumura, et K. Takeda, « Arterial chemoinfusion therapy through an implanted port system for patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma--initial experience », *Eur. J. Radiol.*, vol. 41, no 1, p. 42- 48, janv. 2002, doi: 10.1016/s0720-048x(01)00414-4.
- [98] K. Shitara, I. Ikami, M. Munakata, O. Muto, et Y. Sakata, « Hepatic arterial infusion of mitomycin C with degradable starch microspheres for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma », *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. G. B.*, vol. 20, no 3, p. 241- 246, avr. 2008, doi: 10.1016/j.clon.2007.12.007.

- [99] R.-T. Hoffmann et al., « Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival », *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 35, no 1, p. 105- 116, févr. 2012, doi: 10.1007/s00270-011-0142-x.
- [100] S. M. Ibrahim et al., « Treatment of unresectable cholangiocarcinoma
- [101] using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study », *Cancer*, vol. 113, no 8, p. 2119- 2128, oct. 2008, doi: 10.1002/cncr.23818.
- [102] J. Bruix et M. Sherman, « Management of hepatocellular carcinoma »,
- [103] *Hepatology*, vol. 42, no 5, p. 1208- 1236, 2005, doi: 10.1002/hep.20933.
- [104] J. H. Kim, H. J. Won, Y. M. Shin, K.-A. Kim, et P. N. Kim,
- [105] « Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma », *AJR Am. J. Roentgenol.*, vol. 196, no 2, p. W205-209, févr. 2011, doi: 10.2214/AJR.10.4937.
- [106] J. H. Kim, H. J. Won, Y. M. Shin, P. N. Kim, S.-G. Lee, et S. Hwang,
- [107] « Radiofrequency ablation for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection », *Eur. J. Radiol.*, vol. 80, no 3, p. e221-225, déc. 2011, doi: 10.1016/j.ejrad.2010.09.019.
- [108] Y. Fu, W. Yang, W. Wu, K. Yan, B. C. Xing, et M. H. Chen,
- [109] « Radiofrequency ablation in the management of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma », *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR*, vol. 23, no 5, p. 642- 649, mai 2012, doi: 10.1016/j.jvir.2012.01.081.
- [110] Y.-Y. Chiou, J.-I. Hwang, Y.-H. Chou, H.-K. Wang, J.-H. Chiang, et C.-

- [111] Y. Chang, « Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma », *Kaohsiung J. Med. Sci.*, vol. 21, no 7, p. 304- 309, juill. 2005, doi: 10.1016/S1607-551X(09)70125-1.
- [112] C. Kamphues et al., « Recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: single-
- [113] center experience using repeated hepatectomy and radiofrequency ablation », *J. Hepato-Biliary-Pancreat. Sci.*, vol. 17, no 4, p. 509- 515, juill. 2010, doi: 10.1007/s00534-009-0256-6.
- [114] T. Livraghi, F. Meloni, L. Solbiati, G. Zanusi, et Collaborative Italian Group using AMICA system, « Complications of microwave ablation for liver tumors: results of a multicenter study », *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 35, no 4, p. 868- 874, août 2012, doi: 10.1007/s00270-011-0241-8.
- [115] A. Rizzo, A. D. Ricci, et G. Brandi, « IDH inhibitors in advanced
- [116] cholangiocarcinoma: Another arrow in the quiver? », *Cancer Treat. Res. Commun.*, vol. 27, p. 100356, 2021, doi: 10.1016/j.ctarc.2021.100356.
- [117] G. K. Abou-Alfa et al., « Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase
- [118] 2 study », *Lancet Oncol.*, vol. 21, no 5, p. 671- 684, mai 2020, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1.
- [119] A. X. Zhu et al., « Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial », *JAMA Oncol.*, vol. 7, no 11, p. 1669- 1677, nov. 2021, doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3836.

- [120] A. Rizzo, A. D. Ricci, et G. Brandi, « Recent advances of immunotherapy for biliary tract cancer », *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 15, no 5, p. 527- 536, mai 2021, doi: 10.1080/17474124.2021.1853527.
- [121] M. Kobayashi et al., « Dendritic cell-based immunotherapy targeting
- [122] synthesized peptides for advanced biliary tract cancer », *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract*, vol. 17, no 9, p. 1609- 1617, sept. 2013, doi: 10.1007/s11605-013-2286-2.
- [123] K. Shimizu, Y. Kotera, A. Aruga, N. Takeshita, K. Takasaki, et M. Yamamoto, « Clinical utilization of postoperative dendritic cell vaccine plus activated T-cell transfer in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma »,
- [124] *J. Hepato-Biliary-Pancreat. Sci.*, vol. 19, no 2, p. 171- 178, mars 2012, doi: 10.1007/s00534-011-0437-y.
- [125] Y. Liu et al., « Anti-EGFR chimeric antigen receptor-modified T cells in metastatic pancreatic carcinoma: A phase I clinical trial », *Cytotherapy*, vol. 22, no 10, p. 573- 580, oct. 2020, doi: 10.1016/j.jcyt.2020.04.088.
- [126] R. K. Vaddepally, P. Kharel, R. Pandey, R. Garje, et A. B. Chandra,
- [127] « Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence », *Cancers*, vol. 12, no 3, p. 738, mars 2020, doi: 10.3390/cancers12030738.
- [128] D. T. Le et al., « PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency », *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no 26, p. 2509- 2520, juin 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1500596.

- [129] S. A. Piha-Paul et al., « Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: Results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies », *Int. J. Cancer*, vol. 147, no 8, p. 2190-2198, oct. 2020, doi: 10.1002/ijc.33013.
- [130] Y. Bekki, D. Von Ahrens, H. Takahashi, M. Schwartz, et G. Gunasekaran,
- [131] « Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma – Review », *Front. Oncol.*, vol. 11, 2021, Consulté le: 21 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.776863>
- [132] M. N. Mavros, K. P. Economopoulos, V. G. Alexiou, et T. M. Pawlik,
- [133] « Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis », *JAMA Surg.*, vol. 149, no 6, p. 565- 574, juin 2014, doi: 10.1001/jamasurg.2013.5137.

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,  
je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- ❖ *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- ❖ *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- ❖ *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- ❖ *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- ❖ *Les médecins seront mes frères.*
- ❖ *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- ❖ *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- ❖ *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*





بسم الله الرحمن الرحيم

## أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ❖ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ❖ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ❖ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضمير يهش في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- ❖ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ❖ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ❖ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ❖ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ❖ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ❖ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ❖ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 133

سنة : 2023

# سرطان القنوات الصفراوية داخل الكبد: خصوصية تشريحية ونهج علاجي (حوالي 3 حالات)

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2023/ /

## من طرف

السيدة سكيينة اطبز  
المزداة في 27 يونيو 1997 بالقتيطرة

## لنيل شهادة

## دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : سرطان القنوات الصفراوية؛ تشخيص؛ تصوير؛ علم الأنسجة؛  
جراحة جذرية

## أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة و مدير الأطروحة

عضو

عضو

عضو

السيد عبد اللطيف صطاف

أستاذ في جراحة الكبد و القنوات الصفراوية والجهاز الهضمي

السيدة اعتماد نصار

أستاذة في طب الأشعة

السيد أحمد جهيد

أستاذ في علم التشريح الدقيق

السيدة إكرام الراجح

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي و الشرج