



**HAL**  
open science

# La stéatose hépatique est-elle un facteur pronostique de survie à long terme chez les patients opérés d'un cholangiocarcinome intra hépatique

Mikaël Vinot

## ► To cite this version:

Mikaël Vinot. La stéatose hépatique est-elle un facteur pronostique de survie à long terme chez les patients opérés d'un cholangiocarcinome intra hépatique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02393230

**HAL Id: dumas-02393230**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02393230v1>**

Submitted on 4 Dec 2019

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

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

**La stéatose hépatique est-elle un facteur pronostique de survie à long terme  
chez les patients opérés d'un cholangiocarcinome intra hépatique ?**

# **T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 22 Octobre 2019**

**Par Monsieur Mikaël VINOT**

**Né le 1er juin 1990 à Cannes (06)**

**Élève de l'Ecole du Val-de-Grâce - Paris**

**Ancien élève de l'Ecole de Santé des Armées – Lyon-Bron**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur HARDWIGSEN Jean</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur TURRINI Olivier</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur GRANDVAL Philippe</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur GREGOIRE Emilie</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur agrégé du Val-de-Grâce BALANDRAUD Paul</b>	<b>Assesseur</b>



**La stéatose hépatique est-elle un facteur pronostique de survie à long terme  
chez les patients opérés d'un cholangiocarcinome intra hépatique ?**

# **T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 22 Octobre 2019**

**Par Monsieur Mikaël VINOT**

**Né le 1er juin 1990 à Cannes (06)**

**Élève de l'Ecole du Val-de-Grâce - Paris**

**Ancien élève de l'Ecole de Santé des Armées – Lyon-Bron**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur HARDWIGSEN Jean</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur TURRINI Olivier</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur GRANDVAL Philippe</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur GREGOIRE Emilie</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur agrégé du Val-de-Grâce BALANDRAUD Paul</b>	<b>Assesseur</b>

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**Administrateur provisoire**: Georges LEONETTI

**Affaires Générales** : Patrick DESSI  
**Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Assesseurs** :

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

**Chargés de mission** :

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

**Chef des services généraux** : Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service** :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

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

## PROFESSEURS HONORAIRES

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

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

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

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

### 1974

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

### 1975

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

### 1976

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

### 1977

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

### 1978

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

### 1980

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

### 1981

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

### 1982

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

### 1985

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

### 1986

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

### 1987

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

### 1988

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

### 1989

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

**1990**

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS EMERITE

### 2008

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

### 2009

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

### 2010

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

### 2011

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

### 2012

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

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

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

### 2015

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

**2016**

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

**2017**

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

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

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

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
 FILIPPI Simon

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	EBBO Mikael	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>dispo oct 2018</i> )	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMONOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

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

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion  
REVIS Joana

**ANATOMIE 4201**

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

DUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
MAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

HOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

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

MALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
MUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
MABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
MECQ Véronique (MCU-PH)

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

MALBANESE Jacques (PU-PH)  
MURDER Nicolas (PU-PH)  
MEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
MELLY Lionel (PU-PH)

MUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

MURANDENBURGER Chantal (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
MERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

MUEDJ Eric (PU-PH)  
MUYE Maxime (PU-PH)  
MUNDLER Olivier (PU-PH) *Surnombre*  
MAIEB David (PU-PH)

MELIN Pascal (PR) (69ème section)  
MANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

MAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
MION-DURY Jean (MCU-PH)

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

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

MALVERIE Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*  
MAUDART Jean (PU-PH)  
MGIORGI Roch (PU-PH)

MHAUDET Hervé (MCU-PH)  
MUFOR Jean-Charles (MCU-PH)  
MUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

MABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
MBOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

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

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

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

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité octobre 2018*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

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

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

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

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

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

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

**CARDIOLOGIE 5102**

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

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

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

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

**CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 BURVALE Georges (PU-PH)  
 LECHER Xavier (PU-PH)  
 ARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 SCHWERTGER Richard (PU-PH)  
 ROPIANO Patrick (PU-PH)

LLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 BINOT Olivier (PU-PH)  
 BOWEN Didier (PU-PH)  
 BUFFAUD Florence (PU-PH)  
 BONCALVES Anthony (PU-PH)  
 BOUVENAGHEL Gilles (PU-PH)  
 AMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 ALAS Sébastien (PU-PH)  
 IENS Patrice (PU-PH)

BABIATIER Renaud (MCU-PH)  
 BOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

BOLLART Frédéric (PU-PH)  
 BOURNO Xavier (PU-PH)  
 BODDOLI Christophe (PU-PH)  
 BRIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 ACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

BOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 BRISOLI Dominique (MCU-PH)  
 ROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

BLIMI Yves (PU-PH)  
 BMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 BQUET Philippe (PU-PH)  
 BRLON-BARTOLI Gabrielle (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

EPIDI Hubert (PU-PH)

BHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*  
 BAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BEBIS Philippe (PU-PH)  
 BAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 BBOB Jean-Jacques (PU-PH)  
 BICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

BOLSON Sébastien (MCF)

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

BRIE Thierry (PU-PH)  
 BASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 BUNY Thomas (MCU-PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

BQUIER Pascal (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 BENTILE Stéphanie (PU-PH)  
 BAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*  
 BHIRION Xavier (PU-PH)

BEBIS Julie (MCU-PH)  
 BAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 BESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

BINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 BANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**GENETIQUE (MCU-PH)****CHIRURGIE INFANTILE 5402**

BUIYS Jean-Michel (PU-PH)  
 BUIVE Jean-Luc (PU-PH)  
 BAUNAY Franck (PU-PH)  
 BERRROT Thierry (PU-PH)  
 BIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 BAURE Alice (MCU-PH)  
 BESIENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

BHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 BUIYOT Laurent (PU-PH)

BFOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE 5004**

BASANOVA Dominique (PU-PH)  
 BLEGRE Régis (PU-PH)

BBERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 BHAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

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

BGONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BBEROUD Christophe (PU-PH)  
 BKRAHN Martin (PU-PH)  
 BLEVY Nicolas (PU-PH)  
 BMONCLA Anne (PU-PH)  
 BSARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

BNGYUEN Karine (MCU-PH)  
 BTOGA Caroline (MCU-PH)  
 BZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

BAGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BBOUBLI Léon (PU-PH)  
 BBRETELLE Florence (PU-PH)  
 BCARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 BCOURBIERE Blandine (PU-PH)  
 BCRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 BDERCOLE Claude (PU-PH)

APLANSKI Gilles (PU-PH)  
 EGE Jean-Louis (PU-PH)  
 LIVE Daniel (PU-PH)  
 IVER Eric (PU-PH)  
 ERON François (PR) (69ème section)

OUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 HRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 EGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 ESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 OBERT Philippe (MCU-PH)  
 ELY Frédéric (MCU-PH)

OUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

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

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

ROUQUI Philippe (PU-PH)  
 AGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 AROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

ILLION Matthieu (MCU-PH)

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

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

ERBAUL François (PU-PH)  
 ICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

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

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

ONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 ISDIER Patrick (PU-PH)  
 URAND Jean-Marc (PU-PH)  
 RANCES Yves (PU-PH) *Surnombre*  
 RANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 ARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 OSSI Pascal (PU-PH)  
 CHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BBO Mikael (MCU-PH)

ENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

DNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 ILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

ARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 ONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 ALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 UIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 ANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

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

**NEPHROLOGIE 5203**

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

**NUTRITION 4404**

**NEUROCHIRURGIE 4902**

ARMON Patrice (PU-PH)  
 ACCAH Denis (PU-PH)  
 ALERO René (PU-PH)

TLAN Catherine (MCU-PH) *disponibilité*  
 ELIARD Sophie (MCU-PH)

ARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

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

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

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

**NEUROLOGIE 4901**

HABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 OBOL Hagay (PR) (65ème section)

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

DENIS Danièle (PU-PH)  
 OFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

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

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

JESSI Patrick (PU-PH)  
 AKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 AVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 RIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  
 VEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*  
 LEVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

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

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

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

LANQUE Stéphane (PU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 MARY Charles (MCU-PH)  
 ROGA Isabelle (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)  
 MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 SIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 SIMARATOS Michel (PU-PH)  
 SOZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 VAERT Caroline (MCU-PH)  
 SOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)  
 BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) *(disponibilité)*  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 REY Marc (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 MANCON Christophe (PU-PH)  
 MAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAMOITRE Kathia (PU-PH)  
 SIRAUD Nadine (PU-PH)  
 BORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
 ACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 ANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 AROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*  
 GREILLIER Laurent (PU PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)  
 MASCAUX Céline (MCU-PH)  
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

BAINNIER Marc (PU-PH)  
 BERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 APAZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

TRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

**UROLOGIE 5204**

SUIS Sandrine (PU-PH)  
 AFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 HAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

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

## **ÉCOLE DU VAL DE GRACE**



**A Monsieur le médecin général Humbert BOISSEAUX**

Directeur de l'École du Val-de-Grâce  
Professeur agrégé du Val-de-Grâce  
Officier de la Légion d'honneur  
Officier dans l'Ordre National du Mérite  
Chevalier de l'Ordre des Palmes académiques

## **HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES ALPHONSE LAVERAN**



**A Monsieur le Médecin Général Alain DROUET**  
Médecin-chef de l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran  
Professeur Agrégé du Val de Grâce  
Chevalier de la Légion d'Honneur  
Officier de l'Ordre National du Mérite

**A Monsieur le Médecin chef des services Philippe SOCKEEL**  
Chef du Pôle Formation Enseignement Recherche  
Professeur Agrégé du Val de Grâce  
Chevalier de la Légion d'Honneur  
Chevalier de l'Ordre National du Mérite  
Chevalier des Palmes Académiques

**AU PRESIDENT DE JURY  
ET  
DIRECTEUR DE THESE**

**Monsieur le Professeur Jean HARDWIGSEN**

Chef de service de chirurgie générale et transplantation hépatique  
Hôpital de la Timone  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de diriger mon travail de thèse. Je vous remercie pour vos conseils, votre disponibilité et votre encadrement. Soyez assuré de mon profond respect et de ma considération pour l'ensemble de votre travail. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez enseigné et pour la place d'assistant que vous m'avez accordé dans votre service.*

## **AUX ASSESSEURS**

**Monsieur le Professeur Olivier TURRINI**

Chef de service de chirurgie oncologique I  
Institut Paoli – Calmettes  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

*Vous me faites l'honneur de siéger dans le jury. Je vous prie de trouver l'expression de ma haute considération et de mes sincères remerciements pour votre bienveillance. Vos enseignements ont été précieux. Votre droiture et votre humilité font de vous un chirurgien admiré.*

**Monsieur le Professeur Philippe GRANDVAL**

Chef de l'unité endoscopie interventionnelle et oncogénétique digestive  
Hôpital de la Timone  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

*Vous me faites l'honneur de siéger dans le jury. Je vous adresse mes sincères remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.*

## **AUX ASSESSEURS**

**Madame le Docteur Emilie GREGOIRE**

Service de chirurgie générale et transplantation hépatique  
Hôpital de la Timone  
Praticien Hospitalier

*Tu me fais l'honneur de siéger dans le jury. Je t'adresse mes sincères remerciements pour ta confiance et l'intérêt que tu as porté à ce travail. Merci pour tout ce que tu m'as appris.*

**Monsieur le Médecin Chef des Services Paul BALANDRAUD**

Médecin Chef du service de chirurgie viscérale, digestive et oncologique  
Hôpital d'Instruction des Armées de Sainte-Anne  
Professeur agrégé du Val-de-Grâce  
Chevalier de la Légion d'Honneur  
Chevalier de l'Ordre National du Mérite  
Chevalier des Palmes Académiques

*Vous me faites l'honneur de siéger dans le jury et je vous en remercie sincèrement.  
Vous m'avez transmis les bases et la rigueur nécessaires au métier de chirurgien.  
Soyez assuré de mon profond respect et de ma haute considération.*

## **REMERCIEMENTS AUX SERVICES QUI ONT PARTICIPÉ A MA FORMATION**

### **Au service de chirurgie viscérale et digestive de l'HIA Laveran (Pr SOCKEEL)**

A Monsieur le Professeur SOCKEEL. Vous avez encadré ma formation chirurgicale depuis le début et m'avez permis d'avoir une maquette d'internat qui correspondait à mes attentes. Votre soutien a été d'un grand secours dans les démêlés de ce cursus. Fidèle à votre statut de professeur et excellent pédagogue, vous m'avez enseigné les bases et la nécessité de garder un sens clinique, si précieux à l'heure de la médecine technologique. Je vous en remercie.

Aux autres chirurgiens du service qui m'ont tant appris notamment : Ghislain PAULEAU, qui m'a montré comment simplifier les situations les plus complexes et comment rester d'un calme olympien dans l'urgence et l'agitation ; Yvain GOUDARD, qui a confirmé mon goût pour l'urgence et la traumatologie viscérale ; Géraldine GOIN, toujours attentive et présente depuis mes premiers pas d'interne et qui m'a montré l'investissement et l'entraide qu'on attend d'un chirurgien ; Bruno de La VILLEON, très pédagogue, qui m'a poussé à être systématique et rigoureux dans chaque geste, parfois au prix d'erreurs ; Myriam TREGAROT, dont le dynamisme et la joie m'ont montré que l'on peut vivre à fond malgré les exigences du métier de chirurgien.

### **Au service de chirurgie orthopédique de l'HIA Laveran (Dr LIMOUZIN)**

Aux docteurs LIMOUZIN, CANDONI, SOUCANYE de LANDEVOISIN, CHARPAIL, DELHOM. Je vous remercie de m'avoir apporté les bases de cette belle et difficile spécialité qu'est la chirurgie orthopédique. Vous n'aurez cependant pas réussi à me faire changer d'avis, la viscérale demeurera mon seul amour.

### **Aux autres membres de l'équipe du pôle chirurgical de l'HIA Laveran**

Aux infirmiers, aides-soignants, secrétaires, qui m'ont vu évoluer depuis mes débuts. Vous participez à l'âme des services de chirurgie. Sans vous, le temps passé n'aurait pas eu la même saveur. Merci pour tous ces moments mémorables partagés dans la joie comme dans la difficulté, de jour comme de nuit. Restez motivés et compétents, rien ne se peut sans vous !

A Laurence ROUX pour son soutien et sa patience durant mes 5 années d'internat. Vous m'avez aidé dans bien des situations. Merci pour votre travail !

**Aux services de chirurgies viscérale et digestive, thoracique et vasculaire de l'HIA Sainte-Anne (Pr BALANDRAUD)**

Aux docteurs PLATEL, de ROULHAC, CALVARY, MONCHAL, BOURGOIN et OTTOMANI qui m'ont beaucoup appris et qui ont parfait mes connaissances alors que j'étais encore au début de ma formation. Je vous en remercie.

Au professeur AVARO et aux docteurs BONNET, NATALE, MEYRAT, BERANGER qui m'ont enseigné les bases de la chirurgie thoracique et vasculaire. Merci pour tout ce que vous m'avez fait découvrir.

**Au service de chirurgie générale et transplantation hépatique de la Timone (Pr HARDWIGSEN)**

Au professeur Le TREUT et aux docteurs GREGOIRE, BOLLON, CHOPINET et HAMED. J'ai découvert le CHU en votre compagnie avec ses patients complexes et appris à repousser mes limites ainsi que le manque de sommeil. Vous m'avez ouvert à ces belles et grandes spécialités que sont la chirurgie et la transplantation hépatiques. Grâce à vous j'ai beaucoup progressé durant ce semestre et je vous en remercie.

A son équipe d'infirmiers et d'aides-soignants avec qui j'ai apprécié travailler et qui m'ont beaucoup aidé.

J'aurai grand plaisir à revenir dans quelques semaines en tant qu'assistant.

Au docteur DEL GRANDE, anatomopathologiste du CHU et travaillant avec le service du professeur HARDWIGSEN, pour sa gentillesse et le don de ton temps pour le travail de relecture de lames histologiques. Sans son aide précieuse ce travail n'aurait pas abouti.

**Au service de chirurgie vasculaire de la Timone (Pr PIQUET)**

Au professeur PIQUET et aux docteurs DE MASI-JACQUIER, GAUDRY, OMNES et VAILLANT. Merci de m'avoir plongé dans le grand bain de la chirurgie vasculaire du CHU et fait découvrir cette noble spécialité. Je me souviendrai de mes premières anastomoses vasculaires et de mes abords de carotide et de Scarpa. Vos enseignements me seront bien utiles lorsque je serai seul face à une plaie vasculaire. Au personnel paramédical qui réalise un énorme travail et qui contribue largement au fonctionnement de ce service dynamique. J'ai passé d'excellents moments en votre compagnie. Ne changez rien, vous êtes au top !

### **Au service de chirurgie viscérale et digestive de Rangueil (Pr SUC)**

Aux professeurs SUC et MUSCARI ainsi qu'aux docteurs DUFFAS, CUELLAR, TUYERAS, RAOUX, CHARRIERE. Ce semestre à Toulouse a été très bénéfique. J'ai découvert une pratique différente de la chirurgie viscérale et des personnes géniales. Vous m'avez énormément apporté durant ce stage et je vous en suis très reconnaissant. Merci également aux infirmiers du service qui m'ont aidé au quotidien. J'aurai grand plaisir à vous revoir tous un de ces jours.

J'adresse un remerciement particulier au professeur MUSCARI qui m'a aidé efficacement à trouver mon sujet de thèse et sans qui ce travail n'aurait pas vu le jour.

### **Au service de chirurgie oncologique I de l'Institut Paoli-Calmettes (Pr TURRINI)**

Au professeur DELPERO et aux docteurs de CHAISEMARTIN, LELONG, MEILLAT, GUIRAMAND, EWALD, MARCHESE, JOUFFRET, GARNIER et AL FARAI. Un grand merci à tous. Chacun de vous m'a transmis son savoir, ses astuces et son approche de la chirurgie carcinologique, notamment à travers des cours précieux. Ce bagage me sera d'un grand secours dans l'approche globale et chirurgicale des patients cancéreux.

A l'équipe paramédicale du service, toujours motivée, aimable et compétente. Merci pour votre aide et pour ces moments partagés ensemble. Je m'en souviendrai.

### **A la 6<sup>e</sup> Antenne Chirurgicale Aérotransportable (Dr SCHLIENGER)**

Merci à chacun et à chacune d'entre vous. Ces deux mois passés au Tchad à vos côtés en cette fin d'internat ont été en tout point bénéfiques. Vous m'avez ouvert aux OPEX et fait découvrir la vie en antenne chirurgicale avec ses contraintes. J'ai aidé à la prise en charge de mes premiers blessés de guerre et découvert, en même temps, l'aide médicale à la population, avec ses pathologies d'une autre époque. Enfin j'ai rencontré une super équipe dont je me souviendrai. Merci aux docteurs SCHLIENGER, CAUBERE et NOEL pour leurs précieux conseils, en particulier Ghislain, excellent chirurgien, qui m'a incroyablement fait progresser.

## **REMERCIEMENTS A MES COLLEGUES DE TRAVAIL ET AMIS**

### **HIA Laveran**

A Clara V, ma première co-interne aux côtés de qui j'ai appris à démystifier la chirurgie et qui sera une excellente endocrinologue. A Jean-Baptiste D, futur grand interniste, Emilie E et ses petits déjeuners, Dominique G et Nabila E avec qui j'ai refait le monde. A Claire D de L, la comtesse et Pierre-Marie V, le grognon avec qui je finis mon internat.

### **HIA Sainte-Anne**

A Florent D, Matthieu V et Alexandre E avec qui j'ai découvert le service « DTV-gardes-astreintes-polytrau sans fin ». A Clément J, Pierre-Yves (« P-Y »), Samir C, Florent A, Lilian G, Pauline P, Aurore S et Benoît C avec qui on a partagé les gardes.

### **Chirurgie générale et transplantation hépatique**

A Valentin J mon futur co-assistant, Nicolas G, Mathilde A, Valentina Z, Meghann E. J'ai passé un super semestre à côté de co-internes formidables.

### **Chirurgie vasculaire**

A Sonia B (« Soso ») à qui tout arrive, Joséphine C (« Jojo la patate ») et son rire contagieux et Bastien G-T le trublion grand consommateur de cafés-clopes, avec qui j'ai beaucoup rit. Je me souviendrai de nos premiers Quintons. « Quinton-caisse » !

### **Chirurgie viscérale Ranguel**

A Pierre B, Hughes R, Julien P et Blandine H. Ce semestre d'été est passé trop vite ! A nos parties de Mölkky et à nos soirées « préparation de RCP » interminables. J'aurais aimé partager plus de temps avec vous hors du CHU. A Matthieu L également que j'aurais voulu mieux connaître. J'espère avoir l'occasion de vous revoir.

### **Chirurgie oncologique IPC**

A Marie-Sophie A, Eddy T, Héloïse S, Matthieu R, Suzanne B et Caroline B. Excellents co-internes et excellent semestre, trop court, passé à vos côtés. J'espère avoir l'occasion de travailler à nouveau avec vous.

A la promotion Guéron et aux Navalais de la même année

A ma famille santarde, en particulier à Alexandre mon parrain.

A Marc, compagnon de promotion et ami, parti bien trop tôt.

A des amis chers, Valentin et Fanny, Lætitia et Quentin, Jean-Baptiste. C'est toujours une joie de vous retrouver.

A mes amis d'enfance, Isabelle, Sarah, Anaïs, Nicolas que je vois trop peu et que j'aurai grand plaisir à retrouver.

## **A MA FAMILLE**

A mes parents. Vous m'avez apporté tout l'amour et toute l'éducation dont un enfant a besoin. Vous m'avez toujours poussé à rechercher l'excellence et à dépasser mes limites. Vous m'avez appris à persévérer dans les épreuves et à ne jamais abandonner, à me relever après les échecs, à choisir la difficulté plutôt que la facilité. L'aboutissement de ces longues années d'étude, c'est à vous que je le dois. Je suis fier de vous et vous admire.

A Aleks. Je suis fier de t'avoir comme petite sœur et d'avoir grandi à tes côtés. Ton cursus n'a pas été simple mais tu as su faire face et j'espère que tu t'épanouiras dans cette nouvelle voie. Reste courageuse et ne renonce jamais. J'espère passer plus de temps avec toi à l'avenir. Prends soin de toi.

A Tonton Alex. Tu m'as donné la soif d'apprendre et la capacité à m'intéresser à tout. Tu as été mon modèle et c'est grâce à toi que j'ai emprunté cette voie. Me voici donc enfin arrivé au terme de cette formation de médecin. Je vais pouvoir porter d'ici peu ce galon de capitaine que tu m'as donné il y a 11 ans quand je suis rentré à l'Ecole du Service de Santé des Armées. C'est toujours un plaisir de pouvoir discuter avec toi. Merci pour tout.

A mes beaux-parents. Vous m'avez hébergé et supporté durant mon stage à Ranguéil et je vous remercie. J'ai appris à vous connaître mieux et je suis heureux de vous avoir pour beaux-parents. Vous êtes adorables.

A mon beau-frère et à mes belles-sœurs. Vous êtes des personnes formidables capables de transmettre la joie et le rire en particulier lors de retrouvailles. Merci pour votre soutien. Merci en particulier à Cécile qui m'a accueilli à l'occasion de certaines de mes formations. C'est une joie de vous connaître !

A Madeleine. Te rencontrer est ce qui m'est arrivé de mieux. Tu as changé mon existence en bien des choses, me permettant de trouver un équilibre et sans toi je ne serais pas devenu ce que je suis aujourd'hui. Ton soutien inébranlable et ton amour sont une force qui me permettent de repousser mes limites. Patiente et toujours à l'écoute, tu as su m'accompagner dans les moments difficiles malgré mon humeur parfois labile. Ton aide précieuse m'a permis d'arriver au terme de ce travail. J'admire la battante et la jeune femme brillante et pétillante que tu es. Tu fais mon bonheur et je suis fier de t'avoir à mes côtés.

○...ALLEZ OU LA PATRIE ET L'HUMANITE ○  
VOUS APPELLENT SOYEZ Y TOUJOURS  
PRETS A SERVIR L'UNE ET L'AUTRE ET S'IL  
LE FAUT SACHEZ IMITER CEUX DE VOS  
GENEREUX COMPAGNONS QUI AU MEME POSTE  
SONT MORTS MARTYRS DE CE DEVOUEMENT  
INTREPIDE ET MAGNANIME  
QUI EST LE VERITABLE ACTE DE FOI  
DES HOMMES DE NOTRE ETAT.

---

**BARON PERCY**

CHIRURGIEN EN CHEF DE LA GRANDE ARMÉE  
○ AUX CHIRURGIENS SOUS-AIDES. 1811 ○

## **TABLE DES MATIERES**

LISTE DES ABREVIATIONS .....	2
INTRODUCTION .....	3
MATERIELS ET METHODES.....	6
<i>Sélection des patients</i> .....	7
<i>Recueil de données</i> .....	9
<i>Analyses statistiques</i> .....	10
RESULTATS .....	11
<i>Données démographiques et préopératoires</i> .....	12
<i>Données péri opératoires</i> .....	12
<i>Données anatomopathologiques</i> .....	14
<i>Influence de la NAFLD sur la survie à court et long terme</i> .....	17
<i>Autres facteurs pronostiques de survie à long terme</i> .....	19
DISCUSSION .....	21
CONCLUSION.....	26
BIBLIOGRAPHIE .....	27
RESUME .....	38

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

CCI	Cholangiocarcinome intra hépatique
CHC	Carcinome Hépatocellulaire
NAFLD	Non Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH	Non Alcoholic Steato Hepatitis
SMET	Syndrome métabolique
SAF	Steatosis Activity Fibrosis
IMC	Indice de Masse Corporelle
ASA	American Society of Anesthesiologists
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95 %

## INTRODUCTION

Les cholangiocarcinomes sont des tumeurs malignes ayant pour origine les canaux biliaires. Les facteurs de risque, les symptômes et le pronostic diffèrent selon leur siège. Trois types sont ainsi identifiés : les cholangiocarcinomes distaux, localisés sur le cholédoque, les cholangiocarcinomes péri-hilaires, situés entre le canal hépatique commun et les branches de division biliaires de deuxième ordre, les cholangiocarcinomes intra-hépatiques (CCI), situés au-delà des branches de division de deuxième ordre. A ces derniers s'ajoute le cholangiocarcinome vésiculaire<sup>(1)</sup>.

Le CCI est le deuxième cancer primitif du foie le plus fréquent après le carcinome hépatocellulaire (CHC)<sup>(2, 3)</sup>. Son incidence géographique varie considérablement de 0.3 pour 100000 habitants au Canada à plus de 80 pour 100000 habitants au nord-est de la Thaïlande. L'inflammation biliaire chronique est la principale cause reconnue, en particulier en Asie du sud-est. L'étiologie de cette inflammation chronique peut être la lithiase intra-hépatique, les parasitoses hépatiques et les dilatations kystiques des voies biliaires (maladie de Caroli)<sup>(4)</sup>. D'autres facteurs favorisants ont été identifiés : cirrhose, hépatites chroniques B et C, éthyliste chronique ; ils sont communs avec le CHC. Mais la majorité des CCI sont cryptogéniques<sup>(4)</sup>.

Le seul traitement à prétention curative du CCI est la résection chirurgicale carcinologique<sup>(1, 5, 6)</sup>. Il n'existe pas de consensus sur l'indication et les modalités des traitements néoadjuvants et adjuvants. Des études récentes ont montré un bénéfice à l'administration d'une chimiothérapie adjuvante chez des patients à haut risque de récurrence (envahissement ganglionnaire, résection R1, tumeur peu ou non différenciée, tumeurs multinodulaires)<sup>(7, 8, 9, 10)</sup>.

Le pronostic du CCI est médiocre. La survie globale à 5 ans ne dépasse pas 10% en l'absence de traitement et 35% après résection chirurgicale à prétention curative<sup>(5)</sup>. La survie globale moyenne est de 28 mois<sup>(11)</sup>. L'incidence du CCI

augmente depuis une trentaine d'années<sup>(3)</sup>. En absence de dépistage ciblé<sup>(2, 3, 12)</sup>, l'évolution asymptomatique du CCI est longue. Le diagnostic est donc porté à un stade avancé, ce qui limite les possibilités d'une prise en charge curative<sup>(1, 13)</sup>.

La Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) est définie par une stéatose macrovacuolaire touchant plus de 5% des hépatocytes et ses conséquences (stéato-hépatite, fibrose et cirrhose hépatique). Elle survient en l'absence de facteurs de stéatose tels que l'éthylisme chronique, les hépatites virales ou auto-immunes, certains traitements comme l'Amiodarone et le Tamoxifene, la maladie de Wilson ou encore l'hémochromatose<sup>(15)</sup>.

La stéato-hépatite (Non Alcoholic Steato Hepatitis ou NASH) est un sous-groupe de NAFLD évoluant progressivement vers une cirrhose qualifiée de métabolique. Aujourd'hui, la NAFLD représente la première hépatopathie chronique mondiale ; sa prévalence est de 20-25% chez les adultes<sup>(14, 15, 16)</sup>.

Depuis plus de trente ans l'incidence de la NAFLD est en augmentation<sup>(17)</sup> et son évolution se rapproche de celle de l'obésité et du syndrome métabolique (SMET). De plus, les cadres nosologiques de la NAFLD et du SMET sont proches<sup>(15, 18)</sup>.

La NAFLD est un facteur de risque indépendant de CHC<sup>(19, 20)</sup>. Son rôle dans l'apparition du CCI est suggéré mais aucune étude n'a pu en apporter la preuve formelle<sup>(21, 22, 23)</sup>.

D'autre part, les maladies cardiovasculaires sont les premières causes de décès chez les patients atteints par la NAFLD. De manière comparable, la NASH est la deuxième cause d'insuffisance hépatocellulaire et de transplantation hépatique après l'hépatite C. Cette dernière augmente également la morbidité postopératoire globale et spécifique (i.e. hépatique)<sup>(15, 22, 24, 25, 26)</sup>.

La NAFLD modifie-t-elle la survie à long terme après exérèse d'un CCI à prétention curative ? L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'influence de la NAFLD sur la survie globale et sans récurrence à long terme après résection à prétention curative d'un CCI. Notre objectif secondaire était d'évaluer les autres facteurs pronostiques postopératoires après résection à prétention curative d'un CCI.

## MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective de cohorte incluant tous les patients successifs traités à prétention curative d'un cholangiocarcinome intra-hépatique, dans le service de chirurgie générale et transplantation hépatique au CHU de Marseille, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 15 juillet 2018. Le recueil des données a été établi à partir d'une base de données prospective. Les patients ont été répartis en deux groupes, en fonction de la présence ou non d'une NAFLD (stéatose simple, NASH, cirrhose métabolique). Les facteurs étudiés étaient les survies postopératoires globale et sans récurrence ainsi que les facteurs influant sur les suites postopératoires. Le critère de jugement principal était la survenue d'un décès au-delà des 90 jours postopératoires ou d'une récurrence du CCI.

**Définitions :** nous proposons les rappels suivants, en accord avec la littérature.

Le cholangiocarcinome intra-hépatique (CCI) est défini par toute tumeur biliaire primitive adénocarcinomeuse, située au-delà des branches de division de 2<sup>e</sup> ordre, se développant aux dépens de l'épithélium biliaire depuis les branches biliaires segmentaires (pavées de cellules cylindriques muco-sécrétantes) jusqu'aux ductules biliaires (pavés de cholangiocytes cuboïdes non muco-sécrétants)<sup>(1,13)</sup>.

La Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) regroupe plusieurs entités : stéatose hépatique, NASH, cirrhose métabolique<sup>(27, 28, 29)</sup>.

La « stéatose hépatique macrovacuolaire » est définie par la présence de grandes inclusions lipidiques intra-cytoplasmiques dans plus de 5 % des hépatocytes, lors d'une évaluation macroscopique à un grossissement x10, sur des prélèvements histologiques de 4-5 µm d'épaisseur, après coloration par éosine et hématoxyline.

La Non Alcoholic Steato Hepatitis (NASH) est définie par l'existence d'une inflammation lobulaire et d'une ballonnisation hépatocytaire de localisation

centrolobulaire en présence de stéatose hépatique macrovacuolaire. D'autres éléments peuvent être observés dans la NASH mais ne sont pas nécessaires à son diagnostic : inflammation périportale, corps de Mallory-Denk, corps apoptotiques, stéatose microvésiculaire, mégamitochondries, noyaux clairs vacuolés). La NASH évolue vers une fibrose puis une cirrhose hépatique métabolique.

Le score SAF (Steatosis Activity Fibrosis)<sup>(29)</sup> utilisé dans cette étude pour caractériser la NAFLD, suivait les recommandations du NASH Clinical Research Network<sup>(30)</sup>. Il permet de quantifier la stéatose en évaluant le pourcentage d'hépatocytes contenant des vacuoles lipidiques intracytoplasmiques de taille moyenne à grande (S0 (< 5%), S1 (5-33%), S2 (34-66%), S3 (> 67%)). L'activité (à la recherche de NASH) est mesurée par évaluation de la ballonnisation hépatocytaire et de l'inflammation lobulaire, chacune étant classée de 0 à 2, permettant ainsi de calculer le stade d'inflammation (de A0 à A4). Enfin la fibrose est classée de F0 à F4 dans le score SAF selon l'importance de son extension péri-sinusoïdale et/ou périportale jusqu'à la cirrhose. L'utilisation de l'algorithme FLIP était utilisé pour attester de la présence de NASH<sup>(29)</sup>.

### **Sélection des patients**

Les patients inclus ont été traités d'un cholangiocarcinome intra-hépatique prouvé histologiquement sur le spécimen opératoire. L'origine biliaire était confirmée par la recherche d'un immunomarquage CK7+ CK20-. L'absence de tumeur primitive extra-hépatique était établie par fibroscopie oesogastroduodénale et coloscopie totale, ainsi que par un bilan radiologique (TDM thoraco-abdomino-pelvienne avec parfois PET-scan). Les patients porteurs d'un cholangiocarcinome extra-hépatique (tumeurs de Klatskin, de la vésicule biliaire et de la voie biliaire principale) ou d'une tumeur hépatique autre (hépto-cholangiocarcinomes, cystadénocarcinomes, cholangiocarcinomes intra-hépatiques sarcomateux...) n'ont pas été inclus dans

l'étude. Les patients dont le décès était survenu dans les 90 jours postopératoires n'ont pas été inclus dans l'analyse de survie à long terme.

De même, les patients transplantés hépatiques, ceux porteurs d'une autre néoplasie (toutes origines confondues) en évolution ou suivis depuis moins de 5 ans sans récurrence après traitement, ceux ayant eu une résection hépatique palliative (découverte d'extension tumorale extra hépatique en pré ou per opératoire ou résection R2), ceux présentant des facteurs de stéatose non dysmétaboliques (éthylisme chronique, infection active au VHC ou VHB, hémochromatose, traitements médicamenteux stéatogènes...) et enfin les patients pour lesquels les lames histologiques n'étaient pas disponibles pour une relecture, n'ont pas été inclus dans l'étude.

Toute consommation quotidienne d'alcool supérieure à 20 g par jour chez la femme et à 30 g chez l'homme était également considérée comme un critère de non inclusion<sup>(18, 28)</sup>.

Les résections hépatiques «anatomiques» ont été définies selon le nombre de segments retirés : hépatectomie mineure (< 3 segments) ou hépatectomie majeure (≥ 3 segments), d'après Couinaud<sup>(31)</sup>. Les résections ont été qualifiées d'atypiques si elles ne suivaient pas la segmentation hépatique de Couinaud. Toutes les résections hépatiques de cette étude ont été réalisées par des chirurgiens expérimentés. Une volumétrie hépatique a été réalisée avant toute hépatectomie majeure. Un clampage vasculaire pédiculaire a été pratiqué à la discrétion de l'opérateur. Une exclusion vasculaire du foie (clampage pédiculaire hépatique associé à un clampage de la veine cave inférieure sus et sous hépatique) a été mis en place si une résection de la veine cave inférieure a été réalisée. Les hépatectomies ont été menées sur la période d'étude au moyen d'une Kellyclase jusqu'en 2003 puis réalisée au moyen d'un appareil de dissection ultrasonique (de type Cavitron®).

## Recueil de données

La mortalité et la morbidité postopératoires ont été définies par la survenue d'un décès et d'une complication dans les 90 jours postopératoires en utilisant la classification de Dindo et Clavien<sup>(32)</sup>. Les complications sévères sont décrites par un score de Dindo et Clavien de III (nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radio-interventionnelle) ou IV (mettant en jeu le pronostic vital). Un score de Dindo et Clavien de V traduit une complication menant au décès du patient.

La survie globale correspondait à l'intervalle entre la date de première résection hépatique et la date de dernières nouvelles ou la date de décès. La survie sans récurrence correspondait à l'intervalle entre la date de première résection et la date de récurrence tumorale ou la date des dernières nouvelles ou la date de décès. Les données périopératoires ont été enregistrées prospectivement et complétées à partir des dossiers médicaux, d'appels téléphoniques (patients, médecins traitants ou spécialistes, mairies des villes de résidence) ainsi que par la consultation du registre national informatisé des décès. Les données manquantes ont été censurées et remplacées par la date des dernières nouvelles. Les patients ont été suivis régulièrement tous les 3 à 6 mois pendant au moins 5 ans sur les plans clinique et paraclinique (marqueurs tumoraux et scanners thoraco-abdomino-pelviens). L'administration d'un traitement adjuvant ou néoadjuvant a été décidé lors de réunions de concertation pluridisciplinaire.

Au total ont été colligées les caractéristiques démographiques des patients et leurs comorbidités, les facteurs de risque connus de CCI, les bilans biologiques pré opératoires, les données opératoires et postopératoires, ainsi que les caractéristiques anatomopathologiques des CCI et la présence de NAFLD sur le foie non tumoral.

Tous les prélèvements anatomopathologiques ont été relus en aveugle en un seul temps par un même anatomopathologiste du CHU de Marseille, afin de rechercher la présence de NAFLD (calcul du score SAF). La nouvelle classification AJCC (8<sup>e</sup>) a été utilisée. La classification des CCI selon le type de croissance tumorale

macroscopique (mass-forming, periductal infiltrating et intraductal growth) n'a pas pu être étudiée en raison du manque important de cette donnée.

Cette étude épidémiologique n'impliquant pas la personne humaine a été réalisée, à l'assistance publique hôpitaux de Marseille, en conformité avec le règlement général sur la protection des données, le code de santé publique, la modification de juillet 2018 de la loi informatique et libertés et les nouvelles méthodologies de référence publiées par la commission nationale de l'informatique et des libertés en juillet 2018.

### **Analyses statistiques**

Les variables quantitatives ont été exprimées en médianes. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs (pourcentages). Le test U de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les variables quantitatives, le test du Chi2 ou un test exact de Fisher a été utilisé pour comparer des données qualitatives. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer les probabilités de survie, qui ont été comparées à l'aide du test Log-rank. L'analyse multivariée des facteurs pronostiques de survie a été réalisée avec le modèle de Cox après avoir effectué une analyse univariée. Toutes les valeurs de p étaient basées sur une analyse statistique bilatérale,  $p < 0.05$  indiquant une signification statistique. Les variables présentant plus de 20% de données manquantes n'ont pas été introduites dans le modèle. Si une variable comportait moins de 5% de données manquantes, une imputation par la médiane pour les variables quantitatives et par le mode pour les variables qualitatives a été réalisée. Si une variable présentait entre 5% et 20% de données manquantes, une imputation multivariée par équations de chaînes (MICE) a été réalisée.

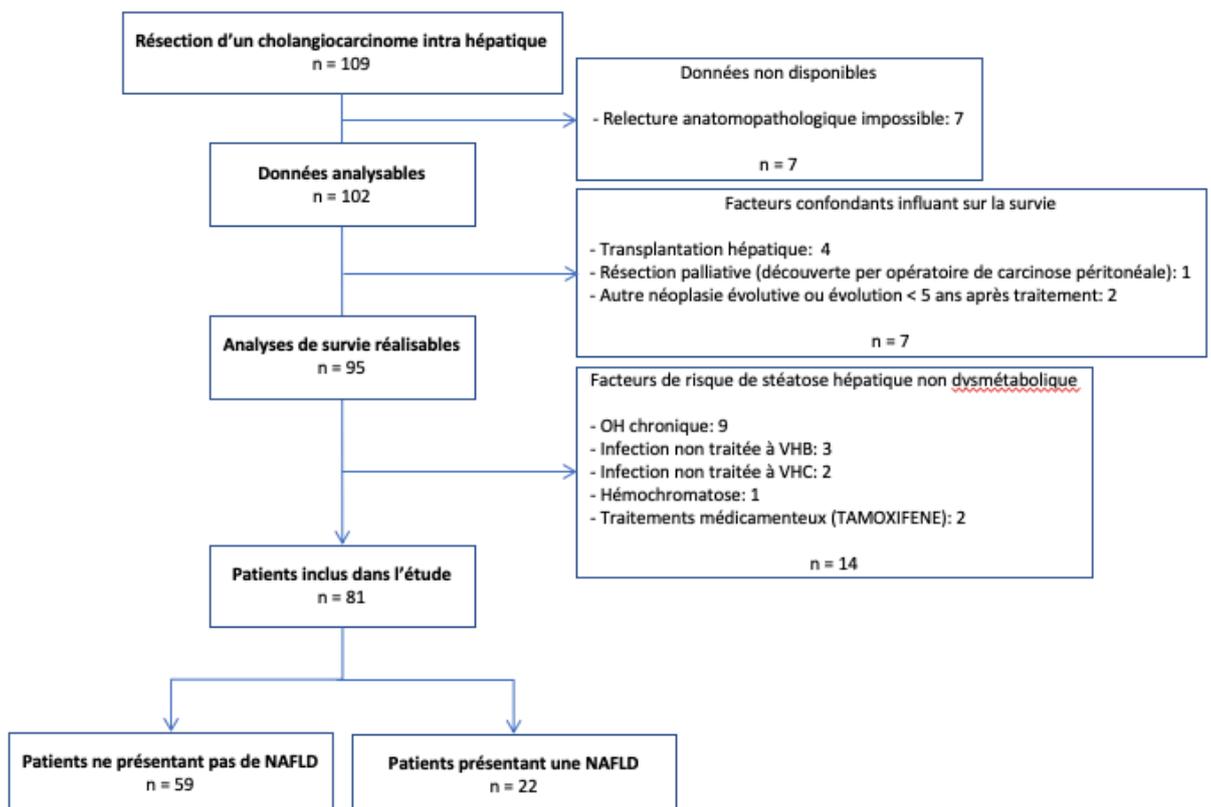
Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant Medistica (*pvalue.io, une interface graphique au logiciel de statistique R pour les publications scientifiques médicales.*, 2019. Disponible sur : <https://www.pvalue.io>).

## RESULTATS

Du 1<sup>er</sup> janvier 2005 au 15 juillet 2018, 109 patients ont été opérés d'un CCI dans le service de chirurgie générale et transplantation hépatique au CHU de Marseille.

Parmi les 109 patients, n'ont pas été inclus : 7 patients (6.4 %) sans données anatomopathologiques analysables et 7 patients (6.4 %) présentant des facteurs confondant influant sur la survie postopératoire. Enfin, 14 autres patients (12.8 %) avaient un facteur de risque de stéatose confondant et n'ont également pas été inclus. Donc, 81 patients, dont 22 présentant une NAFLD (27 %), ont été définitivement retenus. **Figure 1.**

**Figure 1** Diagramme de flux



## **Données démographiques et préopératoires**

L'âge médian de la population, qui comprenait 36 hommes (44 %), était de 69 ans [36 ; 89]. L'IMC pré opératoire médian était de 24.9 kg/m<sup>2</sup> [17.6 ; 42]. Parmi les autres facteurs de risque cardiovasculaire, 12 patients (15 %) étaient porteurs de diabète de type 2, 38 présentaient une hypertension artérielle (47 %) et 18 étaient fumeurs actifs ou sevrés depuis moins de 3 ans (22 %). Une dyslipidémie était présente chez 28 patients (35 %).

Le score ASA n'était pas différent entre les groupes ( $p = \text{NS}$ ), notamment concernant les scores élevés ( $\text{ASA} \geq 2$ ,  $p = \text{NS}$ ). Aucun patient n'avait un score ASA supérieur à 3. La prévalence du diabète de type 2 était plus élevée de manière non significative en présence de NAFLD (27 % vs 10 %) tout comme celle de la dyslipidémie (50 % vs 29 %).

La présence de NAFLD était associée à une hypertension artérielle plus fréquente (68 % vs 39 %,  $p = 0.036$ ), à un poids et à un IMC pré opératoires plus élevés (80 kg vs 65 kg,  $p = 0.013$  et 27.3 kg/m<sup>2</sup> vs 23.6 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.01$ , respectivement) (**Tableau 1**).

En ce qui concerne les paramètres biologiques les taux d'ALAT, de CA 19-9 et d'ACE étaient plus bas ( $p = \text{NS}$ ) en présence de NAFLD, alors que le taux médian d'AFP était plus élevé ( $p = \text{NS}$ ). Seul le taux de bilirubine totale était statistiquement plus bas dans le groupe de patients porteurs de NAFLD ( $p = 0.04$ ) (**Tableau 2**).

## **Données péri opératoires**

Aucun facteur analysé n'était significativement différent en fonction de la présence de NAFLD, notamment concernant l'étendue de la résection hépatique, la fréquence du curage ganglionnaire, la durée du clampage vasculaire, la durée opératoire et la nécessité d'une transfusion sanguine per opératoire. De manière non significative, les patients porteurs de NAFLD ont reçu plus fréquemment un traitement adjuvant (53 % vs 39 %) que de traitement néoadjuvant (4.8 % vs 11 %) (**Tableau 3**).

**Tableau 1** Données démographiques et comorbidités de la population d'étude selon la présence de NAFLD

	Effectif total (n = 81)	Absence de NAFLD (n = 59)	Présence de NAFLD (n = 22)	p
Age	69 [36; 89]	69 [36; 89]	68 [38; 89]	0.74
Hommes	36 (44%)	25 (42%)	11 (50%)	0.72
Poids (kg)	70.5 [39; 130]	65 [39; 130]	80 [52; 94]	<b>0.013</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.9 [17.6; 42]	23.6 [17.6; 42]	27.3 [22; 33.3]	<b>&lt;0.01</b>
Diabète de type 2	12 (15%)	6 (10%)	6 (27%)	0.078*
HTA	38 (47%)	23 (39%)	15 (68%)	<b>0.036</b>
Dyslipidémie	28 (35%)	17 (29%)	11 (50%)	0.13
Tabagisme actif ou sevré < 3ans	18 (22%)	12 (20%)	6 (27%)	0.55*
VHB traité/guéri	5 (6.2%)	3 (5.1%)	2 (9.1%)	0.61*
VHC traité/guéri	4 (4.9%)	3 (5.1%)	1 (4.5%)	1*
Score ASA				0.79*
1	25 (32%)	20 (34%)	5 (25%)	-
2	39 (49%)	28 (47%)	11 (55%)	-
3	15 (19%)	11 (19%)	4 (20%)	-
Score ASA ≥ 2	54 (68%)	39 (66%)	15 (75%)	0.64

Les variables continues sont représentées par des médianes et celles [] représentent leurs étendues. Les variables discontinues sont représentées par des effectifs rattachés à des pourcentages. Calcul p : variables continues par test U de Mann-Whitney, variables discontinues par test du Chi2 sauf \*test exact de Fischer. NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease).

**Tableau 2** Données biologiques pré opératoires de la population d'étude selon la présence de NAFLD

	Effectif total (n = 81)	Absence de NAFLD (n = 59)	Présence de NAFLD (n = 22)	p
Albumine (g/L)	39.5 [18; 48.2]	39 [18; 48.2]	40.5 [28.6; 47.6]	0.78
Bilirubine totale (micromol/L)	10 [2.5; 414]	12 [2.9; 414]	9 [2.5; 24]	<b>0.04</b>
TP (%)	100 [48; 132]	100 [48; 132]	98 [85; 132]	0.67
ALAT (UI/L)	31 [10; 727]	33 [10; 727]	30 [12; 123]	0.56
CA19-9 (UI/mL)	38 [0.5; 49380]	36 [1.7; 49380]	45.7 [0.5; 1420]	0.78
CA19,9 > 37 UI/mL	36 (50%)	26 (48%)	10 (56%)	0.79
ACE (ng/mL)	2.1 [0.2; 987]	2 [0.5; 987]	2.2 [0.2; 28]	0.68
AFP (ng/mL)	4.4 [1; 2234]	4.8 [1; 1829]	3.2 [1.1; 2234]	0.25
PNN (G/L)	5.6 [2.2; 15.7]	5.6 [2.2; 11]	5.8 [2.8; 15.7]	0.57
Lymphocytes (G/L)	1.7 [0.6; 4.8]	1.6 [0.6; 4.8]	1.9 [1; 3.6]	0.052
PNN/Lymphocytes	3 [1; 11.6]	3.3 [1; 7.1]	2.7 [1.2; 11.6]	0.33

Les variables continues sont représentées par des médianes et celles [] représentent leurs étendues. Les variables discontinues sont représentées par des effectifs rattachés à des pourcentages. Calcul p : variables continues par test U de Mann-Whitney, variables discontinues par test du Chi2 sauf \*test exact de Fischer. PNN (polynucléaires neutrophiles). NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease).

**Tableau 3** Données péri opératoires de la population d'étude selon la présence de NAFLD

	Effectif total (n = 81)	Absence de NAFLD (n = 59)	Présence de NAFLD (n = 22)	p
Chimiothérapie néoadjuvante	7 (9.1%)	6 (11%)	1 (4.8%)	0.67*
Traitement adjuvant	31 (42%)	22 (39%)	9 (53%)	0.47
Hépatectomie				
Mineure	13 (16%)	8 (14%)	5 (23%)	0.33*
Majeure	68 (84%)	51 (86%)	17 (77%)	-
Anatomique	79 (97.5%)	58 (98.3%)	21 (95.5%)	0.47*
Non anatomique	2 (2.5%)	1 (1.7%)	1 (4.5%)	-
Curage ganglionnaire	48 (60%)	36 (62%)	12 (55%)	0.72
Clampage pédiculaire	60 (90.9%)	45 (90%)	15 (93.8%)	1*
Durée de clampage pédiculaire (min)	31 [0; 67]	30.5 [0; 67]	33 [0; 54]	0.85
Clampage porte isolé	4 (6.1%)	3 (6%)	1 (6.2%)	1*
Durée de clampage porte isolé (min)	0 [0; 41]	0 [0; 41]	0 [0; 15]	1
Exclusion vasculaire foie	6 (9.1%)	4 (8%)	2 (12%)	0.63*
Durée d'exclusion vasculaire du foie (min)	0 [0; 22]	0 [0; 22]	0 [0; 8]	0.4
Durée opératoire (min)	180 [110; 480]	180 [110; 480]	180 [130; 430]	0.9
Transfusion de CGR per opératoire	20 (28%)	15 (28%)	5 (28%)	1
Nombre de CGR transfusés per opératoire	0 [0; 6]	0 [0; 6]	0 [0; 3]	0.87

Les variables continues sont représentées par des médianes et celles [] représentent leurs étendues. Les variables discontinues sont représentées par des effectifs rattachés à des pourcentages. Calcul p : variables continues par test U de Mann-Whitney, variables discontinues par test du Chi2 sauf \*test exact de Fischer. CGR (concentrés de globules rouges). NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease).

### Données anatomopathologiques

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes selon : le nombre de tumeurs (unique ou multiple), la taille tumorale ( $\leq$  ou  $>$  5 mm), la différenciation tumorale (bien, moyennement ou non différenciée), le stade T tumoral (classification TNM), la présence d'une capsule péri tumorale et l'invasion tumorale (vasculaire, péri nerveuse ou biliaire). Les marges de résection et le nombre de ganglions examinés n'étaient pas non plus significativement différents entre les deux groupes (**Tableau 4**).

La présence de NAFLD était significativement associée ( $p < 0.001$ ) à une stéatose, une inflammation lobulaire, une ballonnisation hépatocytaire et à une activité inflammatoire plus importantes. Alors qu'aucune stéatose microvacuolaire n'a été

repérée dans la population d'étude, la stéatose macrovacuolaire était plus fréquente en présence de NAFLD (76 % vs 9.1 %,  $p < 0.001$ ). Une fibrose avancée (F3-F4) était plus fréquente en cas de NAFLD ( $p = 0.031$ ). Au sein du groupe avec NAFLD, une stéato-hépatite (NASH) était présente chez 15 patients (68 %) (**Tableau 5**).

**Tableau 4** Données anatomopathologiques tumorales de la population d'étude selon la présence de NAFLD

	Effectif total (n = 81)	Absence de NAFLD (n = 59)	Présence de NAFLD (n = 22)	p
Tumeurs multiples	24 (30%)	19 (32%)	5 (23%)	0.58
Nombre de tumeurs hépatiques	1 [1; 20]	1 [1; 20]	1 [1; 15]	0.43
Tumeurs >50mm	62 (78%)	19 (32%)	5 (23%)	0.58*
Taille de la plus grosse tumeur (mm)	80 [27; 240]	93 [27; 240]	65 [27; 200]	0.11
Résection				1
R0	51 (63%)	37 (63%)	14 (64%)	-
R1	30 (37%)	22 (37%)	8 (36%)	-
Marges de résection (mm)	1 [0; 20]	1 [0; 16]	0.5 [0; 20]	0.52
Classification T (TNM)				0.16*
0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
1	2 (2.5%)	0 (0%)	2 (9.1%)	-
2	20 (25%)	15 (25%)	5 (23%)	-
3	24 (30%)	16 (27%)	8 (36%)	-
4	28 (35%)	23 (39%)	5 (23%)	-
5	7 (8.6%)	5 (8.5%)	2 (9.1%)	-
Différenciation tumorale				0.46*
Bonne	25 (35%)	16 (30%)	9 (47%)	-
Moyenne	29 (40%)	23 (43%)	6 (32%)	-
Peu/Indifférenciée	18 (25%)	14 (26%)	4 (21%)	-
Présence d'une capsule	3 (5.5%)	1 (2.5%)	2 (13%)	0.18*
Effraction capsulaire	2 (3.6%)	1 (2.5%)	1 (6.7%)	0.47*
Nombre de N+	0 [0; 10]	0 [0; 4]	0 [0; 10]	0.37
Nombre de N total	4 [1; 31]	4 [1; 25]	5 [1; 31]	0.84
LNR	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0.69
Invasion tumorale				
Biliaire	4 (5.2%)	2 (3.5%)	2 (10%)	0.28*
Péri nerveuse	38 (49%)	29 (51%)	9 (45%)	0.85
Vasculaire	38 (49%)	28 (49%)	10 (50%)	1

Les variables continues sont représentées par des médianes et celles [] représentent leurs étendues. Les variables discontinues sont représentées par des effectifs rattachés à des pourcentages. Calcul p : variables continues par test U de Mann-Whitney, variables discontinues par test du Chi2 sauf \*test exact de Fischer. NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease).

**Tableau 5** Données anatomopathologiques non tumorales de la population d'étude selon la présence de NAFLD

	Effectif total (n = 81)	Absence de NAFLD (n = 59)	Présence de NAFLD (n = 22)	p
Stade fibrose hépatique				<b>&lt;0.01*</b>
0	53 (65%)	45 (76%)	8 (36%)	-
1	18 (22%)	9 (15%)	9 (41%)	-
2	2 (2.5%)	2 (3.4%)	0 (0%)	-
3	4 (4.9%)	1 (1.7%)	3 (14%)	-
4	4 (4.9%)	2 (3.4%)	2 (9.1%)	-
Fibrose F3-F4	8 (9.9%)	3 (5.1%)	5 (23%)	<b>0.031*</b>
Stéatose (%)	1 [0; 50]	1 [0; 4]	15 [5; 50]	<b>&lt;0.001</b>
Stade de stéatose				<b>&lt;0.001*</b>
0	59 (73%)	59 (100%)	0 (0%)	-
1	18 (22%)	0 (0%)	18 (82%)	-
2	4 (4.9%)	0 (0%)	4 (18%)	-
3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Stéatose macrovacuolaire	16 (32%)	3 (9.1%)	13 (76%)	<b>&lt;0.001</b>
Stéatose mixte	5 (10%)	2 (6.1%)	3 (18%)	0.32*
Grades inflammation lobulaire				<b>&lt;0.001*</b>
0	42 (52%)	39 (66%)	3 (14%)	-
1	38 (47%)	19 (32%)	19 (86%)	-
2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Grades ballonnisation hépatocytaire				<b>&lt;0.001</b>
0	59 (74%)	54 (93.1%)	5 (23%)	-
1	21 (26%)	4 (6.9%)	17 (77%)	-
2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Score d'activité (A)				<b>&lt;0.001</b>
0	41 (51%)	39 (66%)	2 (9.1%)	-
1	20 (25%)	16 (27%)	4 (18%)	-
2	20 (25%)	4 (6.8%)	16 (73%)	-
3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Présence de NASH	15 (19%)	0 (0%)	15 (68%)	<b>&lt;0.001*</b>

Les variables continues sont représentées par des médianes et celles [] représentent leurs étendues. Les variables discontinues sont représentées par des effectifs rattachés à des pourcentages. Calcul p : variables continues par test U de Mann-Whitney, variables discontinues par test du Chi2 sauf \*test exact de Fischer. NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease), NASH (Non Alcoholic Stéato-Hépatitis).

## Influence de la NAFLD sur la survie à court et long terme :

### Morbidité postopératoire (Tableau 6)

La durée médiane d'hospitalisation était de 12 jours [1 ; 77], sans différence significative entre les deux groupes. Soixante-quinze pourcents des patients avec NAFLD (n = 15) ont été hospitalisés au moins un jour en réanimation en postopératoire immédiat, contre 47 % des patients sans NAFLD (n = 28, p = 0.06).

**Tableau 6** Données postopératoires et à long terme de la population d'étude selon la présence de NAFLD

	Effectif total (n = 81)	Absence de NAFLD (n = 59)	Présence de NAFLD (n = 22)	p
Séjour en réanimation	43 (54%)	28 (47%)	15 (75%)	0.06
Réanimation/USI (jours)	1 [0; 76]	0 [0; 76]	1.5 [0; 17]	0.081
Séjour hospitalier total (jours)	12 [1; 77]	12 [5; 77]	12 [1; 51]	0.71
Score de Dindo-Clavien				
0	29 (37%)	20 (34%)	9 (43%)	0.99*
I	11 (14%)	9 (16%)	2 (9.5%)	-
II	22 (28%)	16 (28%)	6 (29%)	-
III	8 (10%)	6 (10%)	2 (9.5%)	-
IV	2 (2.5%)	2 (3.4%)	0 (0%)	-
V	7 (8.9%)	5 (8.6%)	2 (9.5%)	-
Score de Dindo-Clavien III-IV	10 (13%)	8 (14%)	2 (9.5%)	1*
Complications postopératoires				
Cardio-respiratoires	5 (6.2%)	4 (6.8%)	1 (4.5%)	1*
Digestives	7 (8.6%)	7 (12%)	0 (0%)	0.18*
Hépatobiliaires	22 (27%)	19 (32%)	3 (14%)	0.16
Hémorragiques	8 (9.9%)	6 (10%)	2 (9.1%)	1*
Infectieuses	10 (12%)	4 (6.8%)	6 (27%)	<b>0.021*</b>
Thrombotiques	4 (4.9%)	4 (6.8%)	0 (0%)	0.57*
Urologiques	4 (4.9%)	2 (3.4%)	2 (9.1%)	0.3*
Réhospitalisation (< 90 jours)	11 (14%)	9 (15%)	2 (9.1%)	0.72*
Récidive tumorale	60 (75%)	46 (79%)	14 (64%)	0.25

Les variables continues sont représentées par des médianes et celles [] représentent leurs étendues. Les variables discontinues sont représentées par des effectifs rattachés à des pourcentages. Calcul p : variables continues par test U de Mann-Whitney, variables discontinues par test du Chi2 sauf \*test exact de Fischer. USI (unité de soins intensifs). NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease).

Les patients porteurs de NAFLD étaient plus à risque de complications infectieuses (27 % vs 6.8 %,  $p = 0.021$ ). Ils ont présenté de manière non significative plus de complications urinaires (9.1 % vs 3.4 %) et moins de complications hépatobiliaires (14 % vs 32 %). Seuls les patients sans NAFLD ont présenté des complications thrombotiques (6.8 %) et digestives (12 %).

Le taux moyen de complications postopératoires graves (Clavien III-IV) était de 13 % ( $n = 10$ ) et la mortalité était 8.9 % ( $n = 7$ ). Aucune différence significative n'existait entre les deux groupes.

Quatorze pourcents ( $n = 11$ ) des patients ont été réhospitalisés dans les 90 jours pour : biliome (45 %,  $n = 5$ ), abcès hépatique (18.2 %,  $n = 2$ ), décompensation oedémato-ascitique (9.1 %,  $n = 1$ ), hyperthermie inexplicée (9.1 %,  $n = 1$ ), fissure anale (9.1 %,  $n = 1$ ) et surdosage en anticoagulants (9.1 %,  $n = 1$ ).

### **Survie globale et sans récurrence à long terme (Figure 2, Figure 3)**

La survie globale à 1, 3 et 5 ans dans le groupe avec NAFLD était respectivement de 90 %, 54.7 % et 41.7 %, contre 87 %, 52.2 % et 21.4 % dans le groupe sans NAFLD (différences non significatives).

La survie sans récurrence à 1, 3 et 5 ans dans le groupe avec NAFLD était respectivement de 65 %, 40.2 % et 40.2 % contre 46.7 %, 19 % et 15.8 % dans le groupe sans NAFLD (différences non significatives).

La survie médiane globale à long terme était de 32.9 mois [3.0 ; 145.6]. La survie sans récurrence médiane à long terme était de 9.1 mois [1.3 ; 126.8]. Il n'existait pas de différence significative de survie globale à long terme entre les groupes avec et sans NAFLD (33.6 mois [6.5 ; 145.6] vs 29.2 mois [3.0 ; 145.3],  $p = 0.35$ ). Il n'existait pas non plus de différence significative de survie sans récurrence à long terme entre les groupes avec et sans NAFLD (18.8 mois [1.4 ; 126.8] vs 9.1 mois [1.3 ; 91.5],  $p = 0.081$ ).

La mortalité a été rapportée à : un choc septique pour 4 patients (57 %), une insuffisance hépato-cellulaire pour 2 patients (29 %) et un choc cardiogénique chez un patient (14.3 %).

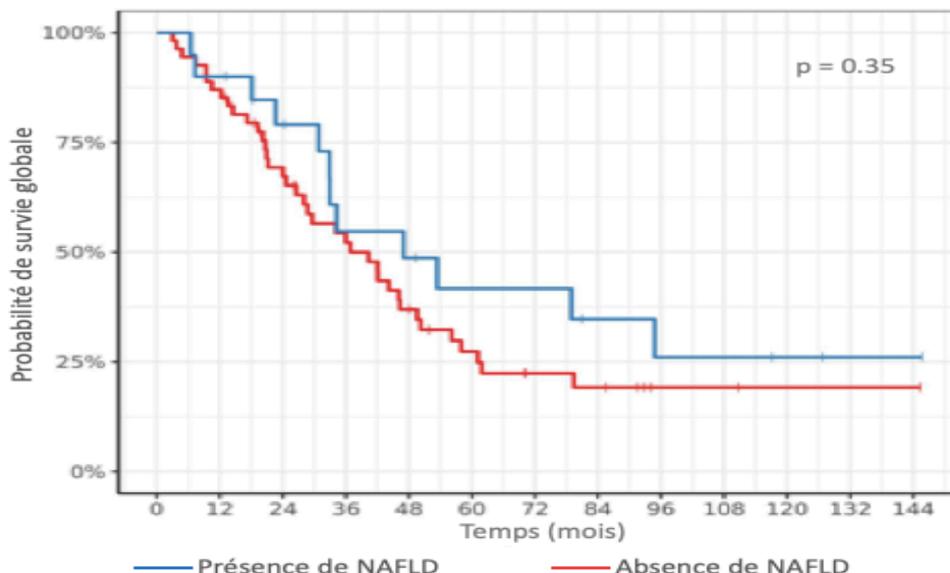
Le suivi médian était de 40.3 mois (IC 95 % [32.9 ; 53.4]).

**Autres facteurs pronostiques de survie à long terme (Tableau 7) :**

Les analyses multivariées d’autres facteurs pronostiques ont permis de montrer une influence favorable de l’âge sur la survie globale (HR = 0.97, IC 95 % [0.95 ; 0.99],  $p < 0.01$ ) et sans récurrence (HR = 0.97, IC 95 % [0.94 ; 0.99],  $p < 0.01$ ).

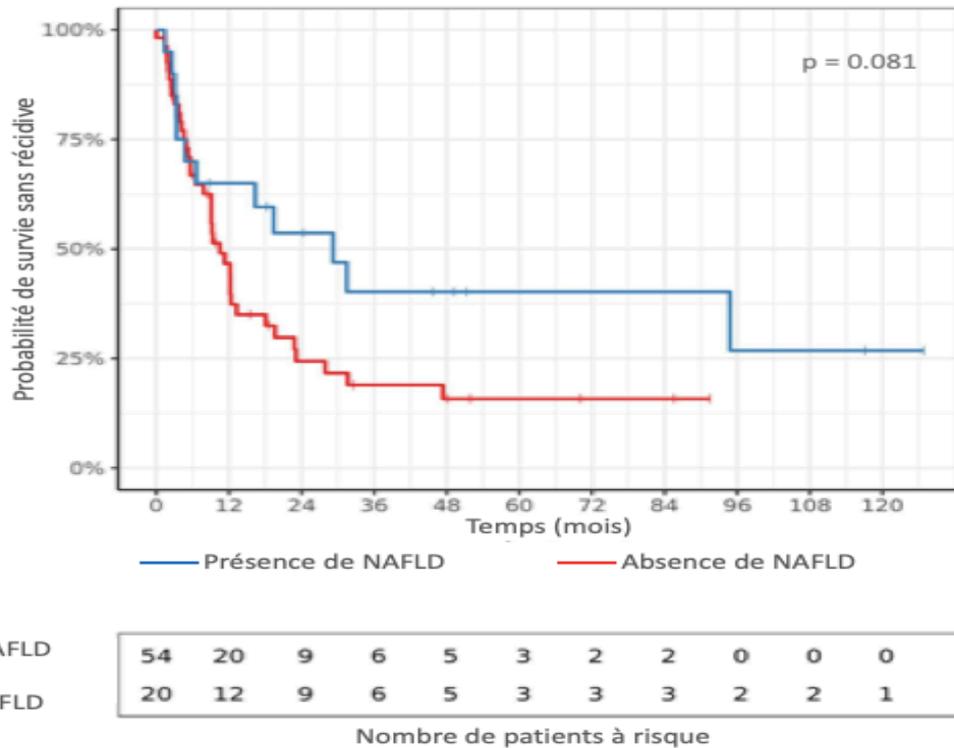
A l’inverse, la présence d’une invasion tumorale vasculaire et de tumeurs multiples était associée à une diminution de la survie globale (HR = 2.73, IC 95 % [1.50 ; 4.96],  $p < 0.001$  et HR = 2.42 [1.25 ; 4.67],  $p < 0.01$ , respectivement) et de la survie sans récurrence (HR = 2.95, IC 95 % [1.63 ; 5.33],  $p < 0.001$  et HR = 2.54, IC 95 % [1.4 ; 4.6],  $p < 0.01$ , respectivement).

**Figure 2** Influence de la présence de NAFLD sur la survie globale à long terme postopératoire d’un CCI (méthode de Kaplan-Meier)



Présence de NAFLD	54	47	34	24	17	11	7	6	2	2	1	1	1
Absence de NAFLD	20	18	14	9	8	6	6	4	3	3	2	1	1
	Nombre de patients à risque												

**Figure 3** Influence de la présence de NAFLD sur la survie sans récurrence à long terme postopératoire d'un CCI (méthode de Kaplan-Meier)



**Tableau 7** Analyses multivariées des facteurs pronostiques de survies globale et sans récurrence à long terme (modèle de Cox)

	Survie globale		Survie sans récurrence	
	Hazard Ratio	p	Hazard Ratio	p
Présence de NAFLD	0.83 [0.42; 1.65]	0.6	0.58 [0.29; 1.16]	0.13
Age	0.97 [0.95; 0.99]	<0.01	0.97 [0.94; 0.99]	<0.01
Dindo-Clavien 3 - 4	0.48 [0.2; 1.15]	0.099	0.55 [0.23; 1.3]	0.17
CA 19-9 > 37 UI/mL	1.51 [0.861; 2.63]	0.15	1.75 [0.995; 3.08]	0.052
Invasion tumorale vasculaire	2.73 [1.50; 4.96]	<0.001	2.95 [1.63; 5.33]	<0.001
Résection R1	1.32 [0.71; 2.45]	0.38	0.84 [0.46; 1.53]	0.58
Tumeurs >50mm	0.85 [0.39; 1.82]	0.67	1.68 [0.84; 3.36]	0.14
Tumeurs multiples	2.42 [1.25; 4.67]	<0.01	2.54 [1.4; 4.6]	<0.01
Transfusion per opératoire	0.73 [0.39; 1.4]	0.35	1.31 [0.68; 2.51]	0.42

Les valeurs [] sont les intervalles de confiance à 95 %. NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease)

## DISCUSSION

Peu d'études dans la littérature ont étudié la NAFLD dans sa globalité et son impact sur la survie à long terme après résection à prétention curative d'un CCI. Dans cette étude monocentrique rétrospective de cohorte, les survies globales à long terme et sans récurrence n'étaient pas significativement différentes entre les patients porteurs ou non de NAFLD.

Depuis plusieurs dizaines d'années une augmentation mondiale de l'incidence du CCI<sup>(12)</sup> et de la NAFLD<sup>(17)</sup> est constatée. Il s'agit d'un problème de santé publique<sup>(33)</sup>. S'il est établi que la NAFLD est un facteur favorisant indépendant de CHC<sup>(19)</sup>, son rôle dans la survenue du CCI n'est que fortement suspecté<sup>(21, 23)</sup>.

Ainsi, notre cohorte de patients opérés d'un CCI a corroboré ces données : la proportion de patients atteints de NAFLD était de 27 %, taux comparable à celui des autres publications<sup>(14, 15, 16)</sup>. Par analogie au CHC, pouvant survenir en l'absence de cirrhose ou de fibrose hépatique<sup>(19, 34)</sup>, 68 % des patients du groupe NAFLD étaient atteints par une NASH et 23 % présentaient une fibrose avancée (F3-F4). Ces données suggéraient un développement préférentiel du CCI sur un foie pathologique. De plus, la fibrose était statistiquement plus sévère en présence de NAFLD.

Le CCI est cryptogénique dans la majorité des cas<sup>(2)</sup> ; seuls 10 % des patients de cette cohorte présentaient un facteur favorisant connu (lithiase intra-hépatique, maladie de Caroli, exposition au long cours au chlorure de Vinyle, antécédent de sphinctérotomie endoscopique, adénomes biliaires et cholangite sclérosante primitive). Aucun des patients ne présentait les facteurs de risque suivants : antécédent de chirurgie bariatrique, parasitose hépato-biliaire, dérivation bilio-digestive ou anomalie de la jonction bilio-pancréatique.

Etudier l'influence de la NAFLD sur la survie implique l'analyse de l'impact que cette pathologie a sur les complications postopératoires et sur l'évolution du CCI.

Tout d'abord, la NAFLD est fortement liée au syndrome métabolique, dont elle est considérée comme l'expression hépatique<sup>(18)</sup>. Elle est également connue pour être associée à une morbidité cardiovasculaire globale plus importante, notamment via l'existence d'une insulino-résistance, d'une dyslipidémie pro-athérogène, d'une augmentation de cytokines pro-inflammatoires, d'une athérosclérose et d'une diminution d'adiponectine<sup>(35, 36)</sup>.

L'HTA et le surpoids étaient significativement plus fréquents en présence de NAFLD. De même, la dyslipidémie et le diabète de type 2 avaient tendance à y être plus fréquemment associés. Les patients atteints d'une NAFLD avaient un score ASA plus élevé de manière non significative. Ces données corroboraient un risque cardiovasculaire plus important chez les patients atteints de NAFLD. Dans notre étude, la NAFLD était statistiquement associée à un taux plus important de complications infectieuses postopératoires. Cette donnée a déjà été rapportée par *Kurmann et al.*<sup>(37)</sup>. Plusieurs explications ont été proposées, notamment une immunodépression relative induite par un diabète de type 2, plus fréquent dans le groupe NAFLD.

Notre étude n'a pas permis de constater d'autres impacts significatifs de la NAFLD sur la prise en charge (en particulier sur les complications cardio-pulmonaires et hépatobiliaires). Ce constat était différemment rapporté dans la littérature<sup>(22, 38, 39, 40)</sup>. Plusieurs données périopératoires étaient comparables dans notre étude (durée d'intervention, durée de clampage pédiculaire et fréquence des transfusions sanguines), tout comme l'étaient les durées d'hospitalisations et le nombre de réhospitalisations dans les 90 jours postopératoires. Deux faits pourraient expliquer ces constatations. Premièrement, les patients porteurs de NAFLD ont reçu moins fréquemment de chimiothérapie néoadjuvante et donc potentiellement moins d'altération iatrogène du parenchyme hépatique restant après résection<sup>(41)</sup>. Deuxièmement, il y a eu proportionnellement plus d'hépatectomies mineures dans le

groupe NAFLD suggérant une épargne du foie non tumoral plus importante<sup>(24, 42)</sup>. Cependant, aucun de ces faits n'était statistiquement significatif ; ces tendances devraient être confirmées par des études de plus grande ampleur.

En absence de NAFLD les patients présentaient un taux de bilirubine totale significativement plus élevé. Ce résultat peut être expliqué par le caractère antioxydant et anti-inflammatoire de la bilirubine protégeant de l'insulino-résistance du syndrome métabolique et de la NAFLD<sup>(43, 44, 45)</sup>.

La NAFLD n'était pas significativement associée à une différence de survie globale et sans récurrence. Cependant, sa présence semblait accroître la survie sans récurrence médiane par rapport au groupe sans NAFLD : 18.8 mois [1.4 ; 126.8] vs 9.1 mois [1.3 ; 91.5], respectivement ( $p = 0.081$ ). Des résultats similaires ont été rapportés dans d'autres études sur le CCI<sup>(46)</sup> et le CHC<sup>(25, 40)</sup>. Une première hypothèse est que la détection du CCI, développé sur un foie pathologique, serait plus précoce. En effet, les patients porteurs d'un syndrome métabolique ont fréquemment une perturbation du bilan hépatique<sup>(47)</sup> et un suivi rapproché<sup>(48)</sup>. Les CCI sont fréquemment détectés par les imageries systématiques de dépistage de CHC chez les patients cirrhotiques<sup>(6)</sup>. Dans notre étude, les CCI développés sur un foie de NAFLD avaient ainsi tendance à être de taille inférieure à 50 mm de diamètre et à être plus souvent unique (résultats non significatifs)<sup>(46)</sup>. La deuxième hypothèse est que les CCI développés sur un foie porteur de fibrose sont plus hypervascularisés et de meilleur pronostic<sup>(49, 50, 51, 52)</sup>. Dans le groupe NAFLD, les CCI se développaient sur une fibrose hépatique statistiquement plus sévère. La troisième hypothèse est qu'un traitement adjuvant était plus fréquemment administré aux patients présentant un CCI sur NAFLD (non significatif). En théorie, la résection hépatique carcinologique aurait pu être alors potentialisée par l'action d'une chimiothérapie. Aucun consensus n'existe sur l'indication d'un traitement adjuvant<sup>(6)</sup> bien que deux grands essais cliniques de phase

III ont été réalisés pour le traitement adjuvant de cholangiocarcinomes réséqués à prétention curative. Le traitement par Capecitabine améliorait significativement la survie par rapport à la simple surveillance postopératoire<sup>(53)</sup> mais l'association Gemcitabine et Oxaliplatine ne semblait apporter aucun bénéfice sur la survie<sup>(54)</sup>. Toutefois, notre étude n'a pas permis de justifier formellement cette tendance de la NAFLD à améliorer la survie sans récurrence, du fait de l'absence de donnée statistiquement significative, notamment sur les analyses anatomopathologiques.

En ce qui concerne les facteurs pronostiques, l'âge influait favorablement sur la survie à long terme globale (HR = 0.97, IC 95 % [0.95 ; 0.99],  $p < 0.01$ ) et sans récurrence (HR = 0.97, IC 95 % [0.94 ; 0.99],  $p < 0.01$ ). Cette observation souligne que plus les patients atteints par un CCI sont jeunes, moins bonne est leur survie à long terme. Il a été ainsi suggéré que les patients jeunes sont atteints par des tumeurs plus agressives<sup>(55, 56)</sup>. A l'inverse, une invasion vasculaire tumorale et des tumeurs multiples étaient associées à un mauvais pronostic, comme retrouvé dans la littérature<sup>(5, 57, 58, 59, 60)</sup>. Contrairement à d'autres publications les autres facteurs n'ont pas montré d'impact significatif sur la survie à long terme. Il s'agissait de la survenue de complications graves postopératoires<sup>(55)</sup>, de la présence d'un taux élevé de CA 19-9 pré opératoire<sup>(59, 60, 61)</sup>, de marges de résection R1<sup>(62, 63)</sup>, de l'existence de tumeurs de plus de 50 mm<sup>(57, 58, 59)</sup> et de la transfusion sanguine per opératoire<sup>(64)</sup>.

Un curage ganglionnaire pédiculaire était pratiqué en cas de suspicion d'invasion ganglionnaire. Soixante pourcents des patients ont eu un curage ganglionnaire pédiculaire (aucune différence significative entre les deux groupes). Un curage systématique est pratiqué dans seulement 45 à 50 % des résections à prétention curative de CCI publiées<sup>(65, 66)</sup>. Bien que cette pratique ne modifie pas la survie postopératoire<sup>(67, 68, 69)</sup>, l'invasion ganglionnaire est un facteur pronostique majeur<sup>(62, 63, 66)</sup>.

Notre étude présentait plusieurs limites.

Premièrement, le caractère rétrospectif a conduit à un manque de données, non répertoriées, imprécises ou perdues, en particulier pour les plus anciennes (dossiers papiers, lames anatomopathologiques égarées, patients décédés). De plus, l'étude de la NAFLD a nécessité la relecture de lames anatomopathologiques issues de pièces de résection tumorale. Il est donc possible que le foie sain contigu au CCI ait été modifié par la tumeur (inflammation cholestase, fibrose)<sup>(70)</sup>. La réalisation de prélèvements systématiques sur foie à distance de la tumeur aurait permis de s'affranchir de ce problème potentiel.

Deuxièmement, le cholangiocarcinome intrahépatique est une tumeur rare, expliquant le faible nombre de patients inclus sur la longue période d'étude. Le recours à un recueil multicentrique des données est nécessaire.

Troisièmement, certaines données analysées étaient imprécises. L'évaluation de la consommation d'alcool était réalisée par interrogatoire associé aux bilans clinique et paraclinique. De ce fait, une sous-estimation de l'éthylisme chronique est probable.

Enfin, la NAFLD est une entité regroupant plusieurs pathologies au pronostic potentiellement différent, notamment la NASH et la cirrhose métabolique. Ceci a pu diminuer la significativité des résultats.

## **CONCLUSION**

En conclusion, cette étude suggère que la NAFLD pourrait améliorer la survie sans récurrence à long terme après résection d'un CCI à prétention curative. Cependant, aucun impact statistiquement significatif sur la survie globale et sans récurrence à long terme n'a été montré. Les suites postopératoires en lien avec la NAFLD ne sont significativement marquées que par une augmentation des complications infectieuses. Une prise en charge des comorbidités cardiovasculaires et hépatobiliaires doit également encadrer une résection hépatique dans ce contexte. Les facteurs pronostiques de survie à long terme après exérèse carcinologique d'un CCI étaient l'âge au diagnostic (effet protecteur), l'invasion vasculaire tumorale et le nombre de tumeurs (effet délétère). Une étude multicentrique prospective avec prélèvement histologique sur foie non tumoral est requise. Une analyse spécifique de la NASH pourrait faire également l'objet d'une étude ultérieure.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* sept 2011;8(9):512-22.
2. Maithel SK, Gamblin TC, Kamel I, Corona-Villalobos CP, Thomas M, Pawlik TM. Multidisciplinary approaches to intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer.* 15 nov 2013;119(22):3929-42.
3. Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, El-Serag HB. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol.* mars 2004;40(3):472-7.
4. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park J-W, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 1 juin 2014;60(6):1268-89.
5. Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, Pawlik TM. Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg.* juin 2014;149(6):565-74.
6. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(2):95-111.
7. Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, Kokudo N, Miyazaki M, Pawlik TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB.* août 2015;17(8):669-80.
8. Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juin 2012;30(16):1934-40.
9. Miura JT, Johnston FM, Tsai S, George B, Thomas J, Eastwood D, et al. Chemotherapy for Surgically Resected Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* oct 2015;22(11):3716-23.

10. Waisberg DR, Pinheiro RS, Nacif LS, Rocha-Santos V, Martino RB, Arantes RM, et al. Resection for intrahepatic cholangiocellular cancer: new advances. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:60.
11. Spolverato G, Kim Y, Alexandrescu S, Marques HP, Lamelas J, Aldrighetti L, et al. Management and Outcomes of Patients with Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma Following Previous Curative-Intent Surgical Resection. *Ann Surg Oncol.* janv 2016;23(1):235-43.
12. Dodson RM, Weiss MJ, Cosgrove D, Herman JM, Kamel I, Anders R, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: management options and emerging therapies. *J Am Coll Surg.* oct 2013;217(4):736-750.e4.
13. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P, et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(5):261-80.
14. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatol Baltim Md.* févr 2006;43(2 Suppl 1):S99-112.
15. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatol Baltim Md.* 2016;64(1):73-84.
16. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA.* 9 juin 2015;313(22):2263-73.
17. Farrell GC, Wong VW-S, Chitturi S. NAFLD in Asia--as common and important as in the West. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* mai 2013;10(5):307-18.
18. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* nov 2014;2(11):901-10.
19. Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* nov 2013;10(11):656-65.

20. Mohamad B, Shah V, Onyshchenko M, Elshamy M, Aucejo F, Lopez R, et al. Characterization of hepatocellular carcinoma (HCC) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients without cirrhosis. *Hepatol Int.* juill 2016;10(4):632-9.
21. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatol Baltim Md.* août 2011;54(2):463-71.
22. Reddy SK, Marsh JW, Varley PR, Mock BK, Chopra KB, Geller DA, et al. Underlying steatohepatitis, but not simple hepatic steatosis, increases morbidity after liver resection: a case-control study. *Hepatol Baltim Md.* déc 2012;56(6):2221-30.
23. Wongjarupong N, Assavapongpaiboon B, Susantitaphong P, Cheungpasitporn W, Treeprasertsuk S, Rerknimitr R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 8 déc 2017;17(1):149.
24. Cauchy F, Fuks D, Zarzavadjian Le Bian A, Belghiti J, Costi R. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in liver surgery: The new scourges? *World J Hepatol.* 27 mai 2014;6(5):306-14.
25. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Korita PV, Ajioka Y, Hatakeyama K. Surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* août 2011;15(8):1450-8.
26. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatol Baltim Md.* 2018;67(1):328-57.
27. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity

- (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
28. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Baltim Md*. juill 2011;54(1):344-53.
  29. Bedossa P, FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md*. août 2014;60(2):565-75.
  30. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md*. juin 2005;41(6):1313-21.
  31. Couinaud C. Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Dig Surg*. 1999;16(6):459-67.
  32. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. août 2004;240(2):205-13.
  33. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatol Baltim Md*. 2018;67(1):123-33.
  34. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatol Baltim Md*. mars 2009;49(3):851-9.
  35. Mikolasevic I, Milic S, Turk Wensveen T, Grgic I, Jakopcic I, Stimac D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease? *World J Gastroenterol*. 21 nov 2016;22(43):9488-505.

36. Fotbolcu H, Zorlu E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. *World J Gastroenterol*. 28 avr 2016;22(16):4079-90.
37. Kurmann A, Wanner B, Martens F, Klasen J, Stickel F, Montani M, et al. Hepatic steatosis is associated with surgical-site infection after hepatic and colorectal surgery. *Surgery*. juill 2014;156(1):109-16.
38. Neal CP, Mann CD, Pointen E, McGregor A, Garcea G, Metcalfe MS, et al. Influence of hepatic parenchymal histology on outcome following right hepatic trisectionectomy. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. nov 2012;16(11):2064-73.
39. Agrawal S, Daruwala C. Metabolic syndrome and hepatic resection: improving outcome. *HPB*. déc 2011;13(12):846-59.
40. Koh YX, Tan HJ, Liew YX, Syn N, Teo JY, Lee SY, et al. Liver Resection for Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Associated Hepatocellular Carcinoma. *J Am Coll Surg*. 6 août 2019;
41. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 22 mars 2008;371(9617):1007-16.
42. Clavien P-A, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med*. 12 avr 2007;356(15):1545-59.
43. Lin L-Y, Kuo H-K, Hwang J-J, Lai L-P, Chiang F-T, Tseng C-D, et al. Serum bilirubin is inversely associated with insulin resistance and metabolic syndrome among children and adolescents. *Atherosclerosis*. avr 2009;203(2):563-8.
44. Chang Y, Ryu S, Zhang Y, Son HJ, Kim J-Y, Cho J, et al. A cohort study of serum bilirubin levels and incident non-alcoholic fatty liver disease in middle aged Korean workers. *PloS One*. 2012;7(5):e37241.

45. Kwak M-S, Kim D, Chung GE, Kang SJ, Park MJ, Kim YJ, et al. Serum bilirubin levels are inversely associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* déc 2012;18(4):383-90.
46. Hobeika C, Cauchy F, Poté N, Rautou P-E, Durand F, Farges O, et al. Short- and Long-Term Outcomes of Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma Associated with the Metabolic Syndrome. *World J Surg.* 2019;43(8):2048-60.
47. Kwok R, Choi KC, Wong GL-H, Zhang Y, Chan HL-Y, Luk AO-Y, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut.* 2016;65(8):1359-68.
48. Nishioka T, Kubo S, Tanaka S, Wakasa K, Takemura S, Kinoshita M, et al. Outcomes of Hepatic Resection in Intrahepatic Cholangiocarcinoma Patients with Diabetes, Hypertension, and Dyslipidemia: Significance of Routine Follow-Up. *Liver Cancer.* avr 2016;5(2):107-20.
49. Türkoğlu MA, Yamamoto Y, Sugiura T, Okamura Y, Ito T, Ashida R, et al. The favorable prognosis after operative resection of hypervascular intrahepatic cholangiocarcinoma: A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Surgery.* 2016;160(3):683-90.
50. Ariizumi S-I, Kotera Y, Takahashi Y, Katagiri S, Chen I-P, Ota T, et al. Mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma with marked enhancement on arterial-phase computed tomography reflects favorable surgical outcomes. *J Surg Oncol.* 1 août 2011;104(2):130-9.
51. Aishima S, Iguchi T, Nishihara Y, Fujita N, Taguchi K, Taketomi A, et al. Decreased intratumoral arteries reflect portal tract destruction and aggressive characteristics in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Histopathology.* mars 2009;54(4):452-61.

52. Xu J, Igarashi S, Sasaki M, Matsubara T, Yoneda N, Kozaka K, et al. Intrahepatic cholangiocarcinomas in cirrhosis are hypervascular in comparison with those in normal livers. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. août 2012;32(7):1156-64.
53. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. mai 2019;20(5):663-73.
54. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, Watelet J, Hammel P, Joly J-P, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mars 2019;37(8):658-67.
55. Doussot A, Lim C, Gómez-Gavara C, Fuks D, Farges O, Regimbeau JM, et al. Multicentre study of the impact of morbidity on long-term survival following hepatectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2016;103(13):1887-94.
56. Lieu CH, Renfro LA, de Gramont A, Meyers JP, Maughan TS, Seymour MT, et al. Association of age with survival in patients with metastatic colorectal cancer: analysis from the ARCAD Clinical Trials Program. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2014;32(27):2975-84.
57. Hyder O, Marques H, Pulitano C, Marsh JW, Alexandrescu S, Bauer TW, et al. A nomogram to predict long-term survival after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: an Eastern and Western experience. *JAMA Surg*. mai 2014;149(5):432-8.
58. Hyder O, Hatzaras I, Sotiropoulos GC, Paul A, Alexandrescu S, Marques H, et al. Recurrence after operative management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery*. juin 2013;153(6):811-8.

59. Wang Y, Li J, Xia Y, Gong R, Wang K, Yan Z, et al. Prognostic nomogram for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mars 2013;31(9):1188-95.
60. Ribero D, Pinna AD, Guglielmi A, Ponti A, Nuzzo G, Giulini SM, et al. Surgical Approach for Long-term Survival of Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multi-institutional Analysis of 434 Patients. *Arch Surg Chic Ill 1960*. déc 2012;147(12):1107-13.
61. Jiang W, Zeng Z-C, Tang Z-Y, Fan J, Sun H-C, Zhou J, et al. A prognostic scoring system based on clinical features of intrahepatic cholangiocarcinoma: the Fudan score. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. juill 2011;22(7):1644-52.
62. Farges O, Fuks D, Boleslawski E, Le Treut Y-P, Castaing D, Laurent A, et al. Influence of surgical margins on outcome in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study by the AFC-IHCC-2009 study group. *Ann Surg*. nov 2011;254(5):824-9; discussion 830.
63. de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, Paul A, Alexandrescu S, Marques H, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2011;29(23):3140-5.
64. Bennett S, Baker L, Shorr R, Martel G, Fergusson D. The impact of perioperative red blood cell transfusions in patients undergoing liver resection: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 29 févr 2016;5:38.
65. Zhang X-F, Chen Q, Kimbrough CW, Beal EW, Lv Y, Chakedis J, 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*. 2018;22(4):668-75.
66. Bagante F, Spolverato G, Weiss M, Alexandrescu S, Marques HP, Aldrighetti L, et al. Assessment of the Lymph Node Status in Patients Undergoing Liver

- Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: the New Eighth Edition AJCC Staging System. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2018;22(1):52-9.
67. Vitale A, Moustafa M, Spolverato G, Gani F, Cillo U, Pawlik TM. Defining the possible therapeutic benefit of lymphadenectomy among patients undergoing hepatic resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol.* mai 2016;113(6):685-91.
68. Kim DH, Choi DW, Choi SH, Heo JS, Kow AW-C. Is there a role for systematic hepatic pedicle lymphadenectomy in intrahepatic cholangiocarcinoma? A review of 17 years of experience in a tertiary institution. *Surgery.* avr 2015;157(4):666-75.
69. Hu J, Chen F-Y, Zhou K-Q, Zhou C, Cao Y, Sun H-C, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma patients without indications of lymph node metastasis not benefit from lymph node dissection. *Oncotarget.* 26 déc 2017;8(69):113817-27.
70. Nkontchou G, Tran Van Nhieu J, Ziol M, Tengher I, Mahmoudi A, Roulot D, et al. Peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma occurring in patients without cirrhosis or chronic bile duct diseases: epidemiology and histopathology of distant nontumoral liver in 57 White patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* janv 2013;25(1):94-8.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

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



## **RESUME**

Introduction : Les incidences mondiales de la Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) et du cholangiocarcinome intra-hépatique (CCI) sont en augmentation. Le rôle de la NAFLD comme facteur favorisant de CCI est suspecté mais peu de données évaluent son impact pronostique sur la survie postopératoire des CCI. L'objectif principal était d'analyser l'influence de la NAFLD sur la survie après résection à prétention curative d'un CCI.

Méthodes : Tous les patients opérés à prétention curative d'un CCI dans le service de chirurgie générale et transplantation hépatique au CHU de Marseille, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 15 juillet 2018, ont été inclus dans cette cohorte monocentrique rétrospective. Les patients étaient répartis en deux groupes selon la présence de NAFLD. Le critère de jugement principal était la survie.

Résultats : Parmi les 81 patients, 22 présentaient une NAFLD (27 %). L'âge médian était de 69 ans [36 ; 89]. Le groupe NAFLD+ présentait des complications infectieuses et une fibrose avancée (F3-F4) plus fréquentes ( $p = 0.021$  et  $p = 0.031$ ). Il n'existait pas de différence significative de survie globale et sans récurrence à long terme entre les groupes avec et sans NAFLD (33.6 mois [6.5 ; 145.6] vs 29.2 mois [3.0 ; 145.3],  $p = 0.35$  et 18.8 mois [1.3 ; 126.8] vs 9.1 mois [1.3 ; 91.5],  $p = 0.081$ , respectivement).

Conclusion : Si la NAFLD n'était pas significativement associée à une différence de survie globale et sans récurrence, sa présence semblait améliorer cette dernière.

**Mots clés** : NAFLD, cholangiocarcinome intra-hépatique, survie, facteur pronostique