

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2014

Thèse N° 092/14

CANCER DE LA VESICULE BILIAIRE

(A propos de 53 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/06/2014

PAR

Mme. EL MACHKOUR ZINEB

Née le 03 Janvier 1989 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer - Vésicule biliaire - Traitement

JURY

M. OUSADDEN ABDELMALEK.....	PRESIDENT
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
M. MOUAQIT OUADII.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
Mme. EL YOUSFI MOUNIA.....	} JUGES
Professeur agrégé de Gastro-entérologie	
Mme. CHBANI LAILA.....	
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	

PLAN

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	5
RAPPELS	7
I-Anatomie	8
A-vésicule biliaire	8
1-Anatomie descriptive	8
2-Anatomie topographique	14
B- foie	16
C- pédicule hépatique.....	19
II-facteurs de risque	26
III- anatomopathologie	32
A- Macroscopie	32
B-Microscopie	32
C-Etude immunohistochimique	36
D-Etude cytologique de la bile	37
E- Extension	37
F-Classification TNM	40
IV-CLINIQUE	42
V-PARACLINIQUE	44
VI-TRAITEMENT	58
VII-FACTEURS PRONOSTIQUES.....	78
MATERIELS ET METHODES.....	82
RESULTATS	87
I-Etude épidémiologique.....	88
1-Age	88
2-Sexe	90
3-Antécédents	90
II-Etude clinique	91
1-Délai de consultation	91
2-circonstances de découverte.....	92
3- signes fonctionnels	93
4- signes physiques.....	93
III-Examens complémentaires	94
1-Biologie :	94
2-Radiologie :	96
IV – traitement :.....	103
A-Bilan préthérapeutique	103
a-opérabilité	103
b-Résécabilité	104
B-Traitement médical.....	105

C-Traitement chirurgical.....	105
1-chirurgie à visée curative	105
2- chirurgie à visée palliative.....	107
3-Laparotomie exploratrice	107
4 – Résultats	107
a –Mortalité opératoire	107
b – Morbidité	107
D-Traitement radiologique.....	108
E-Traitement endoscopique	108
V – Données anatomo-pathologiques.....	109
A-Données macroscopiques.....	109
B-Données microscopiques	110
C-Classification TNM	112
D-stadification TNM.....	114
VI – recul	115
Discussion	116
I – Epidémiologie.....	117
II – Diagnostic positif.....	122
A – Etude clinique.....	122
B- Etude paraclinique	125
1 – Biologie	125
2 – Imagerie.....	128
III- Traitement	131
IV- Histologie.....	135
V- Classification.....	137
VI- Recul	138
CONCLUSION.....	143
RESUMES	148
BIBLIOGRAPHIE.....	154

ABREVIATIONS

5FU	: 5Fluorouracile
ACE	: Antigène carcino-embryonnaire
ADP	: Adénopathie
AH	: Artère hépatique ;
AJBP	: Anomalie de la jonction biliopancréatique
AJCC	: <i>American Joint Committee on Cancer</i>
AO	: Aorte ;
CA19-9	: Antigène carbo-hydrate 19-9
CDDP	: Sels de platine
CPRE	: La cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique
D	: Duodénum ;
DKC	: Dilatation kystique du cholédoque
DVBIH	: Dilatation des voies biliaires intra-hépatiques
EGFR	: Les inhibiteurs de l'epidermal growth factor receptor
EST	: Estomac ;
GT	: Gamma-transpeptidases
HCD	: Hypochondre droit
HER	: Human epidermal growth factor receptor
HTA	: Hypertension artérielle
IHC	: Immunohistochimie
IMC	: Indice de masse corporelle
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LMNH	: Lymphome malin non hodgkinien
LV	: Lithiase vésiculaire
NFS	: Numération Formule Sanguine

PAL	: Phosphatases alcalines
PDV	: Perdu de vue
PET	: Tomographie par émission de positon
RCRC	: Registre des cancers de la région du grand Casablanca
Réf	: Référence
SSP	: Survie sans progression
TDM	: Tomodensitométrie
TGF-a	: Transforming growth factor
TP	: Taux de prothrombine
UICC	: L'Union Internationale Contre le Cancer
UICC	: <i>Union Internationale Contre le Cancer</i>
VB	: Vésicule biliaire ;
VB	: Vésicule biliaire
VBIH	: Voies biliaires intra-hépatique
VBP	: Voie biliaire principale
VCI	: Veine cave inférieure
VP	: Veine porte ;
Vs	: Vitesse de sédimentation

INTRODUCTION

Le cancer de la vésicule biliaire fait partie des cancers des voies biliaires.

Rare, il se place au cinquième rang des cancers digestifs avec une fréquence de 3 à 4% avec une nette prédominance féminine.

Plusieurs facteurs de risque sont incriminés dans la survenue de cette tumeur maligne et dont le principal est la pathologie lithiasique.

Ce cancer pose un problème de diagnostic précoce à cause d'une symptomatologie vague et non spécifique représentée essentiellement par la douleur de l'hypochondre droit.

Le plus souvent, il se révèle à un stade avancé ne permettant plus un traitement curatif. Parfois, la symptomatologie peut prêter confusion avec certaines maladies biliaires bénignes, telle la cholécystite aigue ou chronique pour laquelle est posée l'indication d'une cholécystectomie.

Le diagnostic du cancer de la vésicule biliaire est alors fait de façon fortuite après l'examen anatomopathologique.

Les explorations radiologiques contribuent à l'amélioration du diagnostic préopératoire lorsqu'ils permettent de visualiser la tumeur. Ils reposent essentiellement sur l'échographie et le scanner abdominal. Ces examens permettent également d'évaluer l'extension locorégionale.

L'étude anatomopathologique reste le seul examen qui permet de confirmer le diagnostic de cancer de la vésicule biliaire.

L'adénocarcinome représente le type histologique le plus fréquemment rencontré.

Le traitement chirurgical qui demeure le seul traitement à visée curative a beaucoup évolué dernièrement avec la réalisation des exérèses de plus en plus élargies, mais dont le bénéfice sur la survie à long terme reste encore un sujet de controverse.

La place de la radiothérapie et de la chimiothérapie reste encore mal définie.

Le cancer de la vésicule biliaire est une tumeur de très mauvais pronostic, puisque la survie à 5 ans ne dépasse guère les 5 %.

OBJECTIFS DU TRAVAIL

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive du cancer de la vésicule biliaire colligés aux services de chirurgie viscérale A et B du CHU HASSAN II sur une période de cinq ans (Janvier 2009 – Décembre 2013).

Notre étude a pour objectifs :

- ✓ Apprécier le profil épidémiologique du cancer de la vésicule biliaire dans notre série.
- ✓ Mettre le point sur les manifestations cliniques, le mode de révélation de la maladie, les moyens diagnostiques, l'évolution et le pronostic, ainsi que les différents volets de la prise en charge thérapeutique.
- ✓ Montrer l'apport et les limites des différents examens d'imagerie : échographie, TDM et IRM dans le diagnostic positif, l'extension locorégionale et le diagnostic différentiel du cancer vésiculaire.
- ✓ Etablir une comparaison avec les différentes séries nationales et internationales et surtout faire une auto-évaluation en ce qui concerne la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Au terme de notre étude, nous espérons mieux comprendre la pathologie du cancer de la vésicule biliaire dans la région de Fès afin d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients.

HISTORIQUE

Le cancer de la vésicule biliaire a été décrit en 1777, pour la première fois par un professeur de médecine Viennois Maximilien Von Stoll à l'occasion de 2 constatations autopsiques publiées dans Ratio Medendi [1].

FARDEL a publié en 1840 la première description de l'ensemble de la maladie.

RIPPAL évoquait en 1849, la lithiase comme principale étiologie du cancer, puis CARNOT proposait le terme Calculo cancer en 1849.

PACK, en 1953 a réalisé la première hépatectomie droite pour cancer de la VB, puis en 1954 GLENN a proposé la cholécystectomie élargie au lit vésiculaire avec curage ganglionnaire.

En 1957, COUINAUD a proposé une trisegmentectomie hépatique emportant la partie antérieure des segments IV, V et VI alors que PACK proposait en 1961 une trisegmentectomie des segments IV, V et VIII [3].

Les travaux de FAHIM en 1962, ont permis une meilleure connaissance du mode d'envahissement de ce cancer [4].

Sur le plan anatomopathologique NEVIN et MORAN proposaient en 1976 leur classification et en 1987, l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) a établi la classification TNM qui présente en plus un intérêt pronostique [5].

RAPPELS

I- ANATOMIE :

La vésicule biliaire est un organe piriforme qui siège dans l'hypochondre droit, c'est le collecteur de la bile. Ses rapports étroits avec le foie, les voies biliaires et le cadre duodénal témoignent de la complexité de la chirurgie d'exérèse carcinologique.

A- Vésicule biliaire :

1- Anatomie descriptive [7,8] (figure 1) :

La vésicule biliaire a une forme piriforme, longue de 8 à 10 cm, large de 3 à 4 cm, elle se situe à la face inférieure du foie, dans la fosse cystique, entre le lobe carré à gauche, le foie droit à droite, le sillon transverse en arrière et le bord antérieur du foie en avant. Elle est maintenue en place par des adhérences conjonctives qui la fixent solidement au foie.

On lui décrit :

- ✦ un fond : situé à la partie antéro-externe qui répond à l'échancrure cystique du bord antérieur du foie.
- ✦ un corps : de forme cylindrique, diminuant progressivement de calibre d'avant en arrière.
- ✦ un collet : correspond à un entonnoir centré par le canal cystique. Il est situé à la partie la plus profonde de la fossette cystique, là où elle rejoint le hile du foie.

Le canal cystique qui prolonge le collet vésiculaire, forme un angle ouvert en arrière et décrit un trajet oblique en bas, à gauche et en arrière pour aller rejoindre la voie biliaire principale.

La zone anatomique comprise entre le canal cystique à droite, la voie biliaire principale à gauche, le foie en haut, définit le triangle de Calot. Dans l'aire de ce

triangle nait le plus souvent l'artère cystique. La longueur du canal cystique est extrêmement variable allant de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Sa muqueuse porte une valve en spirale (valve de Heister). Sa paroi comporte un sphincter (sphincter de Lutkens) .Il a souvent un trajet assez long, intra-péritonéal.

➤ **Vascularisation de la vésicule biliaire (figure 2):**

La vésicule biliaire reçoit sa vascularisation de l'artère cystique qui nait directement de l'artère hépatique ou de sa branche droite, se dirige à droite, croise le canal hépatique, le plus souvent en arrière et aborde la vésicule biliaire par son collet et se divise en 2 branches : superficielle et profonde.

Nombreuses sont les variations de nombre et d'origine de l'artère cystique (Figure 3).

Il n'existe pas de veine cystique, le retour veineux se fait par de multiples petites veines qui pénètrent dans le foie par le lit vésiculaire expliquant ainsi l'extension vers le parenchyme hépatique adjacent.

➤ **Drainage lymphatique (figure 4) :**

On distingue deux réseaux lymphatiques : le réseau superficiel provenant des régions postérieure et inférieure du foie qui se draine vers les ganglions rétrocaves et interaortocaves .Le réseau lymphatique profond se draine vers le pédicule hépatique en suivant le pédicule porte à l'intérieur de la capsule de Glisson .Dans le pédicule hépatique, il existe deux chaînes lymphatiques parallèles à la veine porte :

- L'une droite, est satellite à la voie biliaire, formant successivement la chaîne cystique puis la chaîne cholédocienne. A partir du ganglion cystique, elle passe par l'inconstant ganglion de Quénu intercystico-hépatique, puis par les ganglions rétro duodéno-pancréatiques supérieurs, avant de se drainer dans les ganglions périaortiques ;
- L'autre gauche, est satellite de l'artère hépatique .Deux à trois ganglions jalonnent son trajet latéroartériel jusqu'aux ganglions cœliaques.

Au terme de cette étude du drainage lymphatique de la vésicule biliaire, se dégagent deux notions importantes :

- Certains collecteurs de la vésicule biliaire traversent le parenchyme hépatique au niveau des segments IV et V ;
- D'autres aboutissent aux ganglions aortico-coeliaques d'une part et aux autres ganglions rétro-duodénaux-pancréatiques puis aortico-lombaires d'autre part.

Ces deux notions conditionnent l'exérèse curative du cancer de la vésicule biliaire.

➤ **Innervation :**

Le plexus cœliaque pour la plus grande part assure l'innervation de la vésicule biliaire. Les plexus nerveux cheminent par le pédicule hépatique et le pédicule cystique [10].

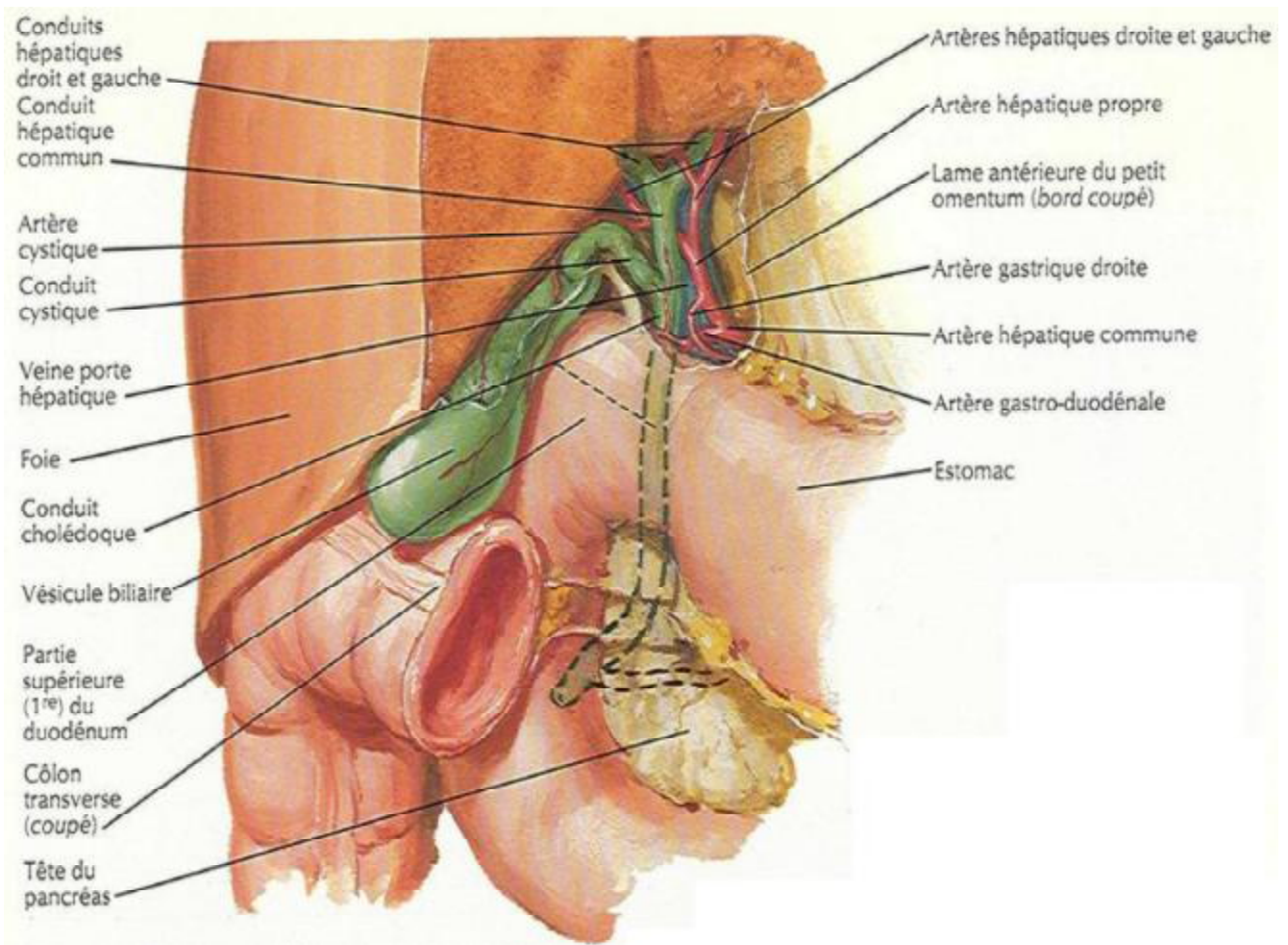


Figure 1 : Anatomie descriptive de la vésicule biliaire [6] :

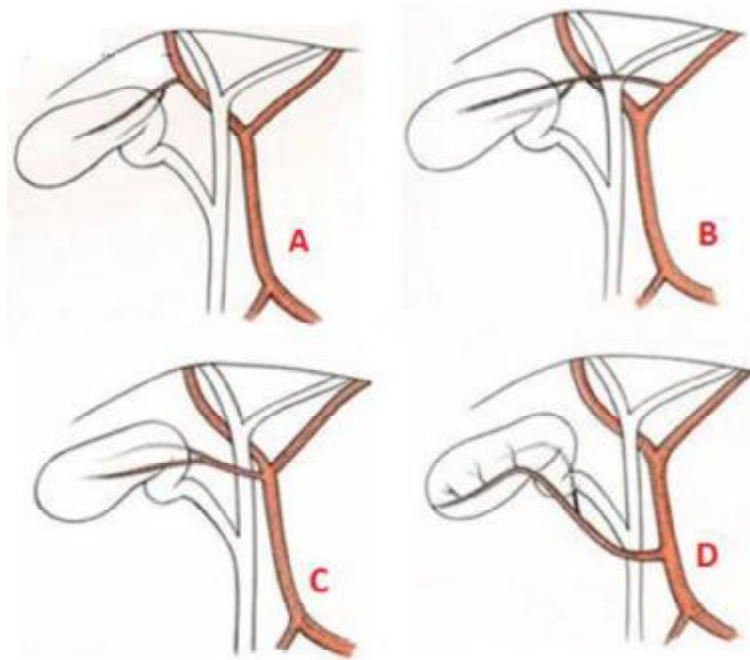


Figure2 : Artère cystique [8]

- A.** Artère cystique « courte » du rameau droit de l'artère hépatique propre.
- B.** Artère cystique «longue» du rameau gauche de l'artère hépatique propre.

- C.** De la terminaison de l'artère hépatique propre.
- D.** De l'artère hépatique propre.

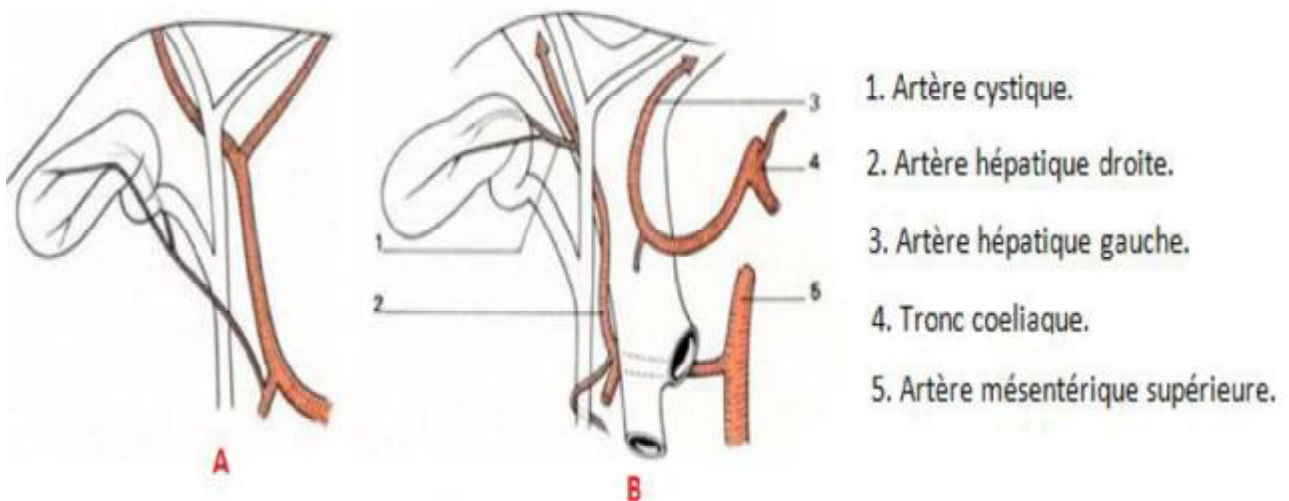


Figure 3 [8]:

- A.** Naissance de l'artère cystique de l'artère gastro-duodénale ou de l'artère pancréatico-duodénale supéro-postérieure.
- B.** Naissance de l'artère hépatique droite à partir de l'artère mésentérique supérieure.

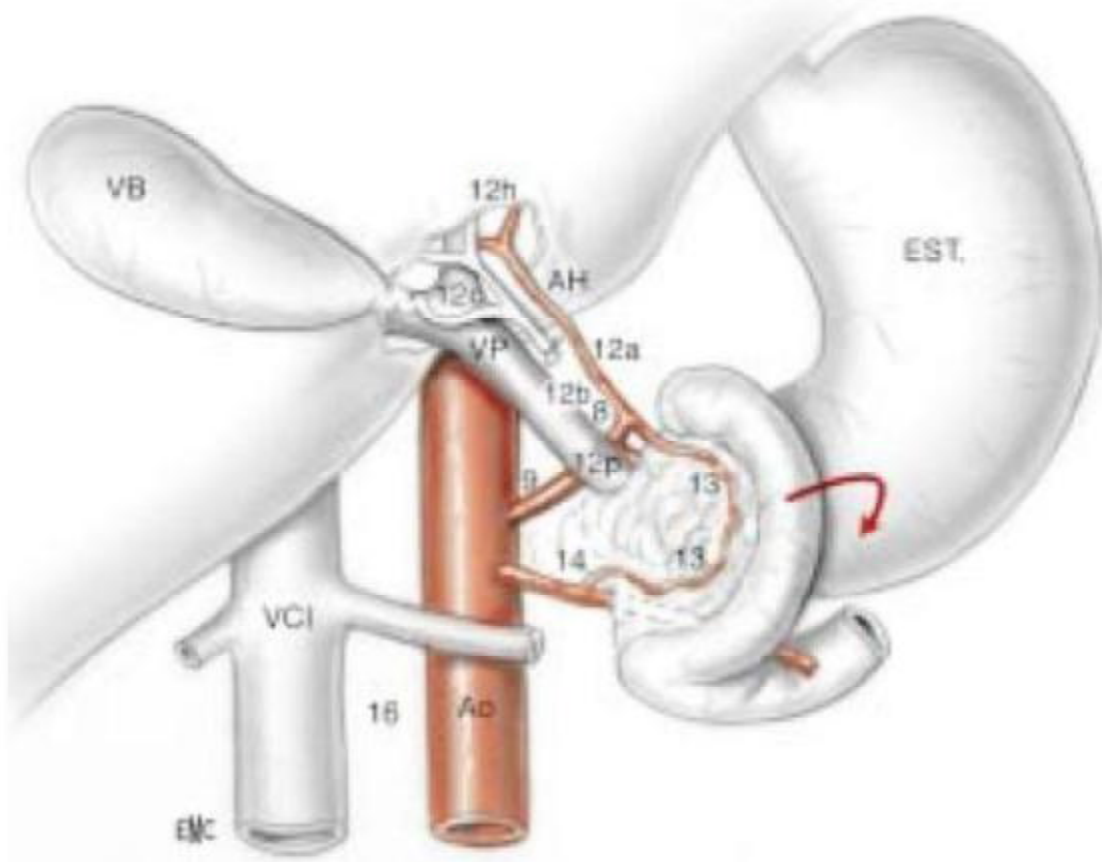


Figure 4 : Systématisation des relais lymphatiques des cancers de la vésicule biliaire [9].

EST	: estomac ;	12b	: chaîne péricholédocienne ou portocholédocienne externe ;
D	: duodénum ;	12p	: chaîne périportale ;
VCI	: veine cave inférieure	13	: chaîne pancréaticoduodénale postérieure ;
AO	: aorte ;	8	: chaîne hépatique commune ;
VP	: veine porte ;	9	: chaîne cœliaque ;
AH	: artère hépatique ;	14	: chaîne mésentérique supérieure ;
VB	: vésicule biliaire ;	16	: chaîne inter-aorticolombaire ou para-aortique.
12c	: ganglion cystique		
12h	: ganglion hilare ;		
12a	: chaîne de l'artère hépatique ou potocholédocienne interne ;		

2- Anatomie topographique (figure 5):

La vésicule biliaire se situe dans un carrefour ou ses rapports sont étroits avec plusieurs organes [8].

Le fond de la vésicule biliaire répond :

- En avant : à la paroi abdominale antérieure ;
- En bas : à la partie droite du colon transverse et au génu supérieur duodéнал ;
- En haut : à la face inférieure du foie.

Le corps répond :

- En haut : à la face inférieure du foie ;
- En bas : à la partie droite du colon transverse et au 2^{ème} duodénum, rapport important expliquant les fistules cholécysto-digestives.

Le col et le canal cystique logés dans le bord droit du petit épiploon, répondent :

- En haut : à la branche droite de l'artère hépatique et de la veine porte ainsi que le canal hépatique droit ;
- En dedans : à la voie biliaire principale ;
- En bas : à la région pyloro-duodéнаle ;
- En dehors : au bord droit du petit épiploon ;
- En arrière : à l'hiatus de Winslow et à la veine cave inférieure.

Ceci explique la multiplicité de dissémination aux organes de voisinage.

C'est ainsi que les cancers du collet se développent vers le pédicule hépatique, les cancers de la face inférieure vers le duodénum et ceux de la face supérieure vers le parenchyme hépatique.

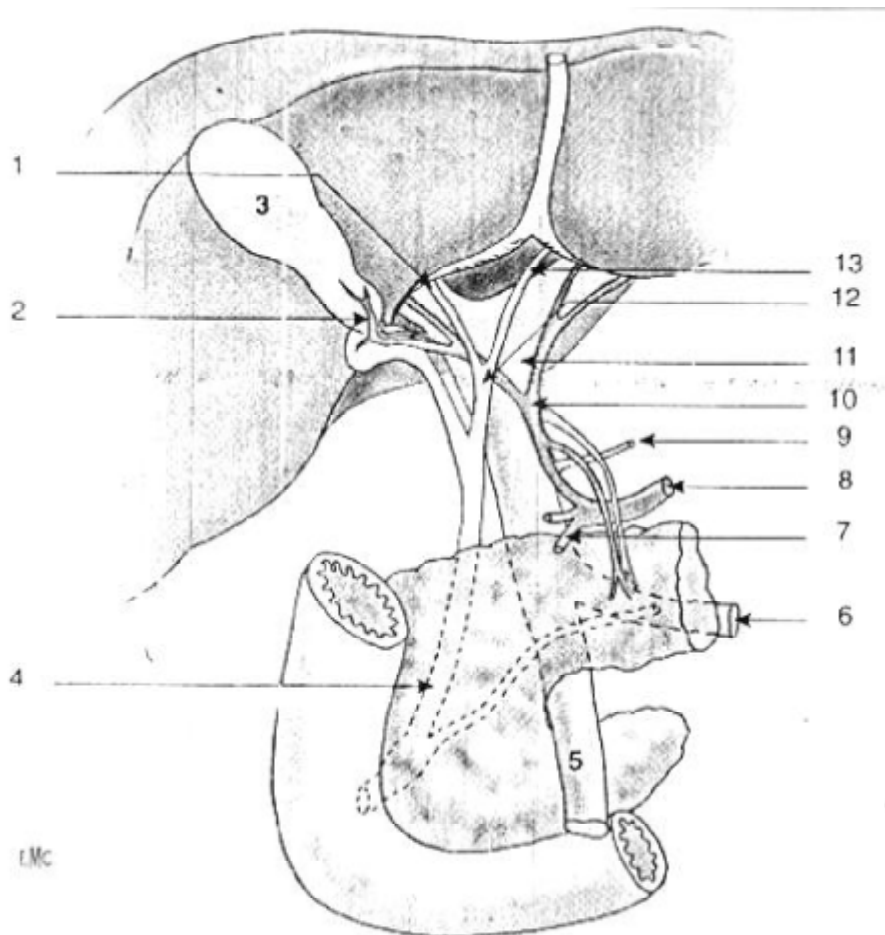


Figure 5 : Relations anatomiques de la vésicule biliaire dans le pédicule hépatique [11]

- | | |
|----------------------------------|--------------------------------|
| 1. Canal hépatique droit | 8. Artère hépatique moyenne |
| 2. Artère cystique | 9. Veine coronaire stomachique |
| 3. Vésicule biliaire | 10. Artère hépatique propre |
| 4. Canal hépatique commun | 11. Veine porte |
| 5. Veine mésentérique supérieure | 12. Canal hépatique commun |
| 6. Tronc spléno-mésaraïque | 13. Canal hépatique gauche |
| 7. Artère gastroduodénale | |

B- Foie [7] :

Vu les rapports étroits de la vésicule biliaire avec le foie, ainsi le traitement du cancer de la vésicule biliaire nécessite des résections hépatiques, l'étude de la segmentation hépatique s'avère nécessaire.

La segmentation fonctionnelle du foie est une segmentation vasculaire. On distingue une double segmentation :

- Segmentation portale : fondée sur la ramification du pédicule hépatique ;
- Segmentation sus hépatique : fondée sur la sectorisation du retour veineux hépatique.

La segmentation hépatique permet un véritable « éclatement » du foie en huit portions indépendantes appelées segments. La classification la plus utilisée est celle de Couinaud. La numérotation des segments se fait en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre, du centre vers la périphérie (figure 6).

- Le segment I est le segment le plus profond, en position centrale. Il correspond au lobe de Spiegel ;
- Le segment II correspond au secteur latéral gauche ;
- Les segments III et IV constituent le secteur paramédian gauche et siègent l'un à gauche (segment III) et l'autre à droite (segment IV) du sillon ombilical et du ligament rond ;
- Le segment V inférieur et le segment VIII supérieur constituent le secteur antérieur droit ;
- Le segment VI inférieur et le segment VII supérieur constituent le secteur postérieur droit.

Le foie gauche est constitué des segments II, III et IV et le foie droit des segments V, VI VII et VIII. Le lobe droit est constitué de cinq segments (IV, V, VI, VII, VIII), c'est-à-dire du foie droit plus le segment IV qui appartient au foie gauche. Le

lobe gauche est constitué de deux segments (II, III) et n'est qu'une partie du foie gauche.

Le segment I est très profond, en position centrale. Il a des pédicules vasculaires glissoniens provenant du foie droit et du foie gauche. Il est drainé directement dans la veine cave inférieure par plusieurs petites veines hépatiques (veines spiegheliennes). On a coutume de considérer le segment I à part, indépendant des foies droit et gauche.

Le lobe carré (ou segment IV antérieur ou segment IVb) ne correspond qu'à la partie antérieure et inférieure du segment IV. Il est classique de diviser le segment IV en deux sous-segments : le sous segment IVb, qui correspond à la partie haute du segment IV, au dessus du lobe carré (Figure 7).

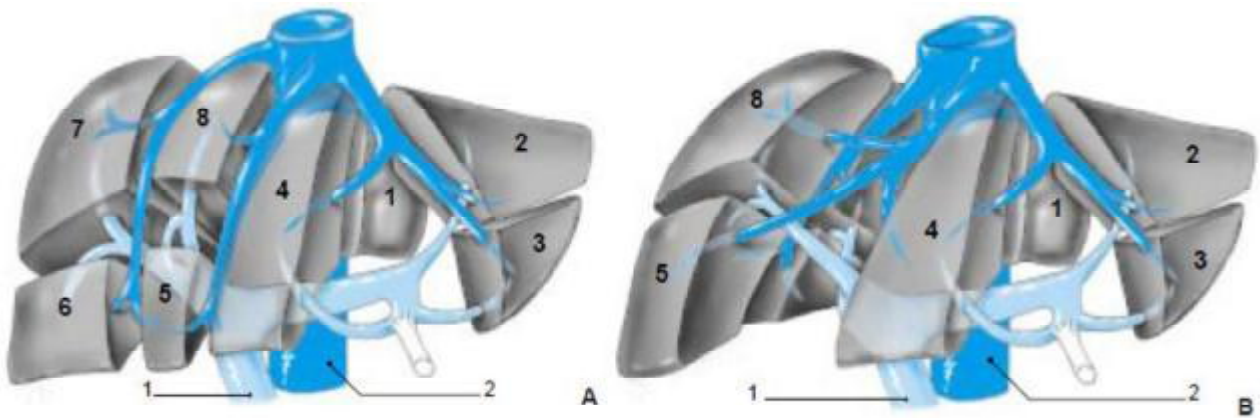


Figure 6 : Anatomie éclatée du foie « In vivo » et numérotation des différents segments hépatiques. Noter les modifications de l'axe de la veine sus-hépatique droite selon que le foie est disposé à plat (travaux d'anatomie) « ex vivo » ou figuré en position réelle « in vivo ». Les segments 6 et 7 deviennent alors réellement postérieurs et non pas postérolatéraux [7].

- | | | | |
|----|------------------|----|-----------------------|
| A. | Foie « ex vivo » | 1. | Veine cave inférieure |
| B. | foie « in vivo » | 2. | Veine porte |

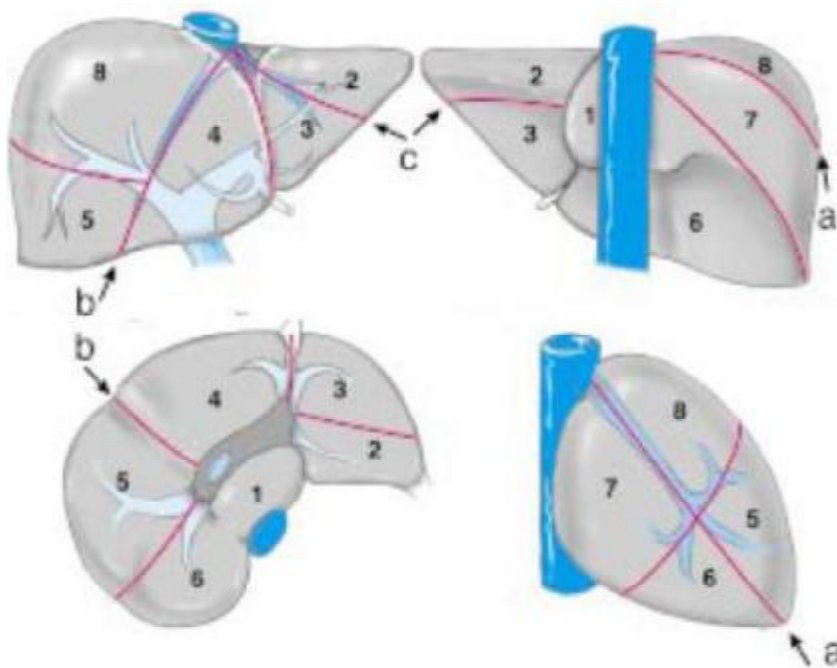


Figure 7: Emplacement respectif des huit segments hépatiques, à la surface du foie. Les flèches marquent les trois scissures à la surface du foie [7].

- a. Scissure porte droite
- b. Scissure porte principale
- c. Scissure porte gauche

C- Pédicule hépatique [7]:

Le pédicule hépatique (figure 8) est contenu dans la partie inférieure et droite du petit épiploon ou pars vasculosa. Il groupe les structures vasculaires qui apportent le sang au foie : la veine porte, la (ou les) artère(s) hépatique(s) et les voies biliaires extrahépatiques. A ces trois éléments principaux il faut ajouter des éléments « accessoires » : les nerfs et les vaisseaux lymphatiques hépatiques.

1- Veine porte et ses branches :

La veine porte (figure 9) amène au foie le sang veineux de la partie sous-diaphragmatique du tube digestif, du pancréas et de la rate. C'est une veine volumineuse de 8 à 10 cm de long et d'un diamètre de 15 à 20mm. La veine porte naît de la confluence (à angle droit), à la face postérieure de l'isthme pancréatique, de deux troncs veineux : la veine mésentérique supérieure et tronc splénomésaraïque, constitué lui-même par la réunion de la veine mésentérique inférieure et de la veine splénique.

La veine porte se dirige obliquement en haut, à droite et en avant. Elle est l'élément le plus postérieur du pédicule hépatique. Entre le pédicule hépatique en avant et la veine cave inférieure en arrière, se situe l'hiatus de Winslow qui donne accès à l'arrière cavité des épiploons.

Au niveau du hile hépatique, la veine porte se divise en deux branches qui pénètrent à l'intérieur du parenchyme hépatique et s'y ramifient :

- Une branche droite courte dont la direction continue celle du tronc principal.
- Une branche gauche longue qui s'en écarte presque à angle droit et chemine dans le hile avant de pénétrer dans le foie gauche, en se recourbant vers l'avant pour se terminer par le récessus de Rex.

Au cours de son trajet, la veine porte reçoit des collatérales : sur sa gauche la veine gastrique gauche (ancienne veine coronaire stomacique) et la veine gastrique droite (ancienne veine pylorique), sur sa droite la veine pancréatico-duodénale

supérieure droite et les veines cystiques. Il n'y'a pas une veine cystique (drainant le sang veineux de la vésicule biliaire), mais plusieurs veines, mal systématisées. Certaines se jettent directement dans le tronc porte, d'autres dans la branche droite. Certaines veines traversent le lit vésiculaire, le parenchyme hépatique et se jettent dans les branches portes ou sus-hépatiques adjacentes. Ceci explique la diffusion particulière des cancers de la vésicule et la nécessité, pour faire un curage complet, d'enlever le parenchyme hépatique correspondant à ce territoire (segment IV et V).

Les anomalies portales intra-hépatiques ne sont pas très fréquentes (figure 10), mais elles soulignent l'importance de la technique de Tung lors des hépatectomies, c'est-à-dire la nécessité de ne pas sectionner a priori les pédicules à l'extérieur du parenchyme hépatique, mais au contraire de sectionner les branches portales, dans la tranche de section, afin d'être sûr d'enlever tout le territoire dévascularisé et de ne laisser que du parenchyme hépatique viable.

2- Artères hépatiques :

La vascularisation artérielle hépatique (figure 11) est caractérisée par une extrême variabilité. Les variations anatomiques sont de deux ordres :

- D'une part, la triple vascularisation du foie primitif : artère hépatique gauche naissant de l'artère gastrique gauche (ancienne artère coronaire stomacique), artère hépatique moyenne née de l'artère hépatique commune (branche du tronc cœliaque) et artère hépatique droite née de l'artère mésentérique supérieure ;
- D'autre part, les possibles modifications d'origine de l'artère gastrique gauche, de l'hépatique moyenne (naissant le plus souvent du tronc cœliaque, mais parfois directement de l'aorte).

Ces variations sont très importantes à connaître en raison de leurs implications lors de l'étude de tous les examens morphologiques, en particulier d'une artériographie.

3- Voies biliaires :

Les deux canaux hépatiques, droit et gauche, forment la voie biliaire principale. La voie biliaire accessoire, vésicule et canal cystique, est un diverticule de la voie biliaire principale. Leurs variétés sont très fréquentes.

La voie biliaire principale comprend :

- Le canal hépatique commun (4 à 6cm de longueur, 5 mm de calibre), naît au niveau du hile par la réunion des 2 canaux hépatiques droit et gauche, reçoit sur son bord droit, le canal cystique et devient le canal cholédoque.
- Le cholédoque (6 à 8 cm de longueur, 5 mm de calibre), situé à droite de l'artère hépatique et en avant de la veine porte, quitte ensuite le pédicule hépatique et passe derrière la première portion du duodénum puis la tête du pancréas, pour se terminer à la face interne de la 2^{ème} portion du duodénum au niveau de l'ampoule de Vater avec le canal de Wirsung.

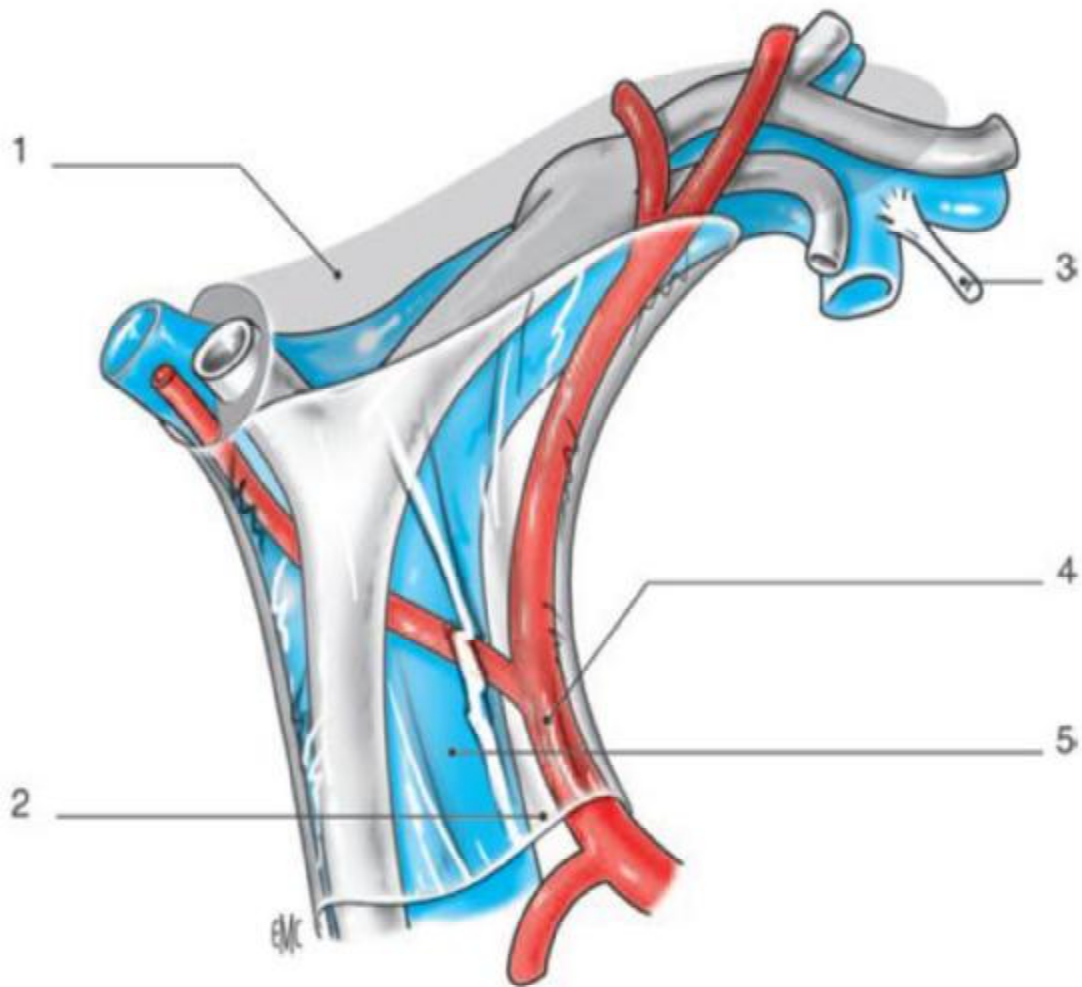


Figure 8 : Rapports anatomiques des éléments de la triade du pédicule hépatique. Le canal biliaire est inclus dans la plaque hilaire, alors que les branches portes y sont amarrées par un feutrage peu dense. 1. Plaque hilaire ; 2. Péritoine du pédicule hépatique ; 3. Ligament rond ; 4. Artère hépatique moyenne ; 5. Tronc porte. [7]

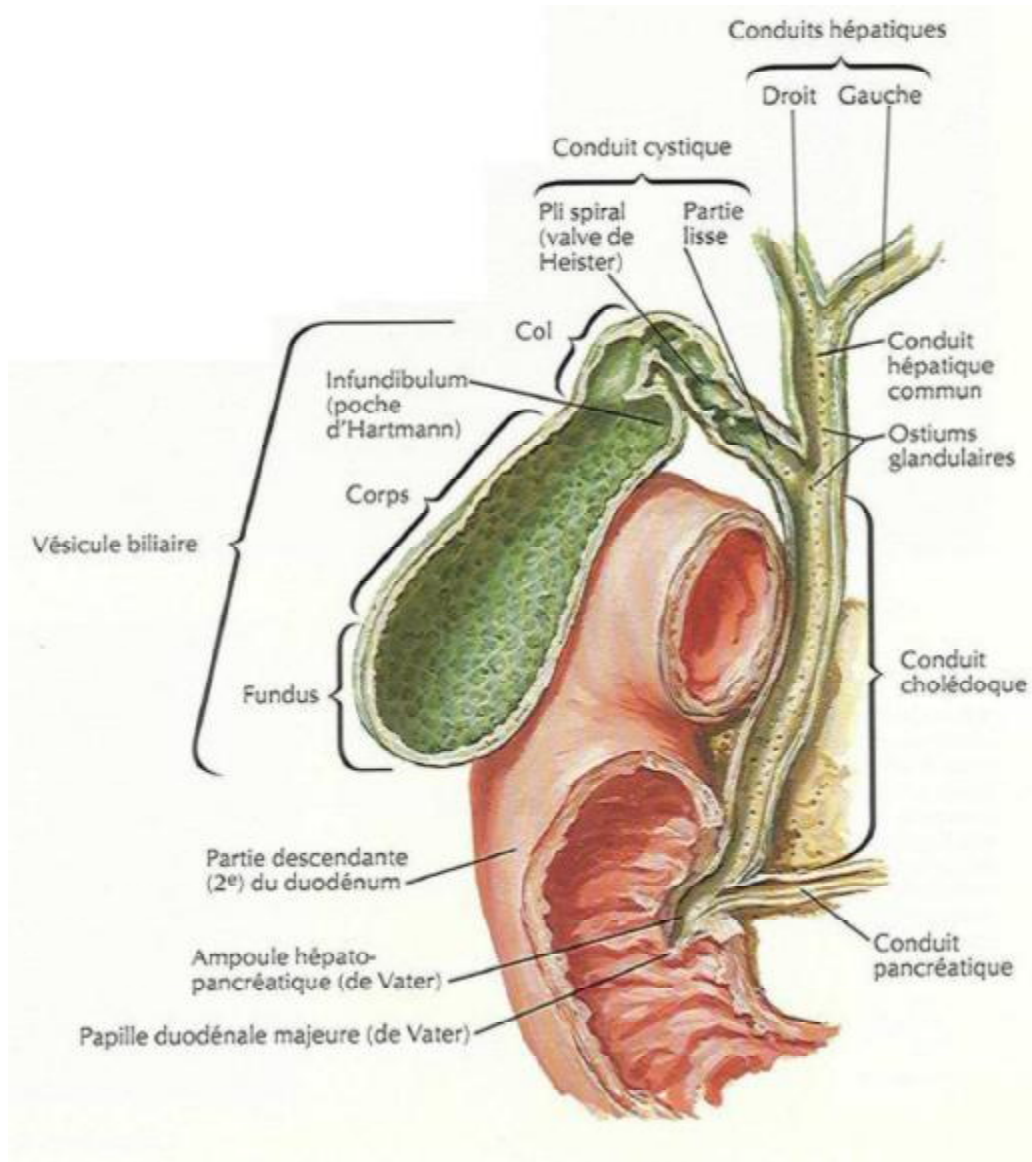


Figure9 : canaux biliaires externes [6]

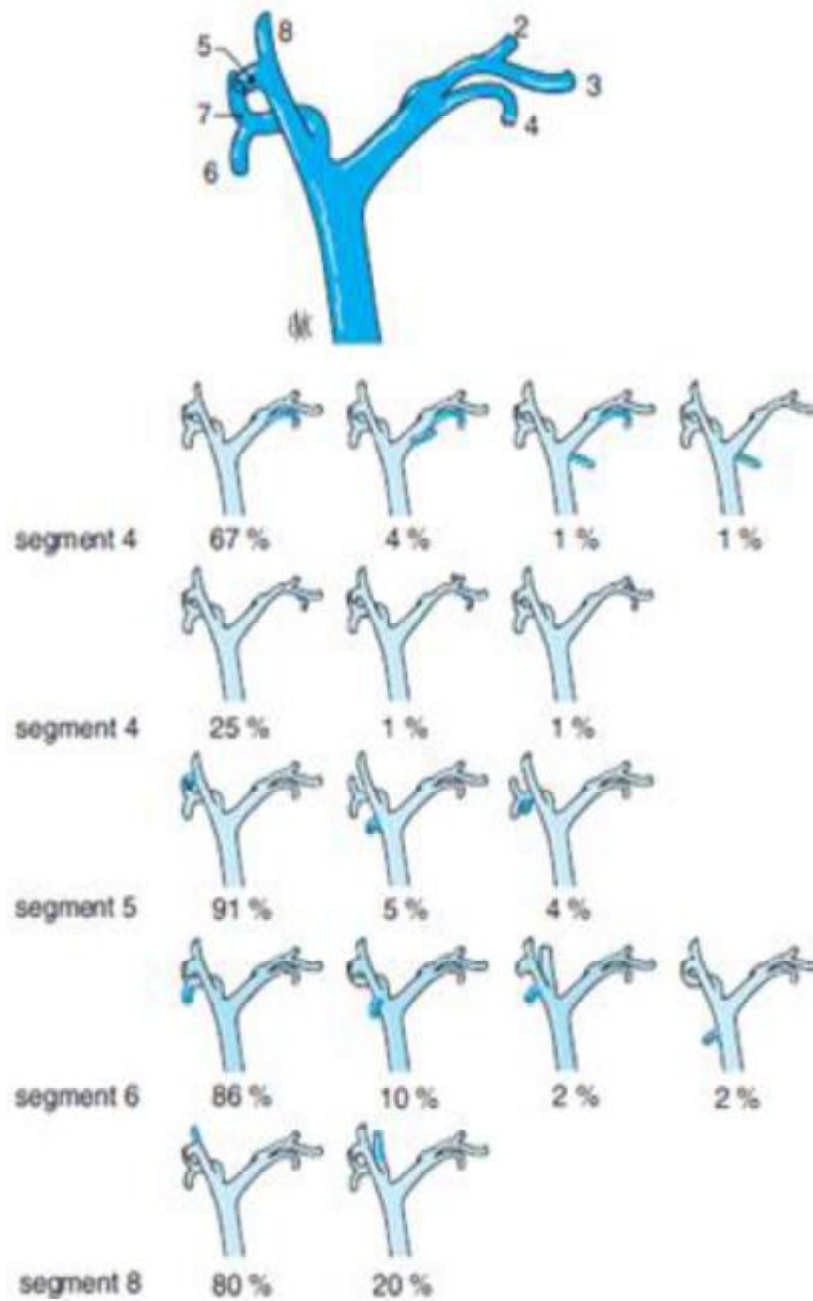


Figure 10: Variations d'origine des branches portales segmentaires [7]

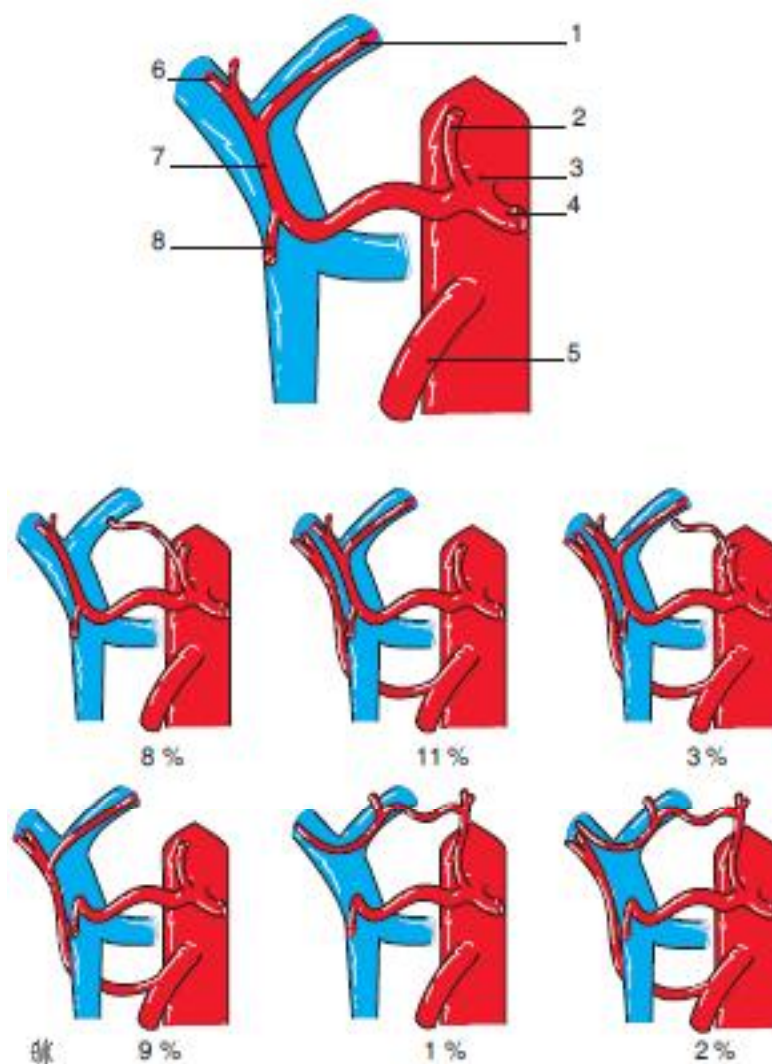


Figure 11 : Variations des artères hépatiques. La disposition modale, hépatique moyenne, vascularisant la totalité du foie, représentée sur la figure supérieure, est rencontrée dans 76% des cas [7].

- | | |
|---|---|
| 1. Branche gauche de l'artère hépatique moyenne | 5. Artère mésentérique supérieure |
| 2. Artère gastrique gauche | 6. Branche droite de l'artère hépatique moyenne |
| 3. Tronc cœliaque | 7. Artère hépatique moyenne |
| 4. Artère splénique | 8. Artère gastro-duodénale |

II- facteurs de risque :

A- La lithiase vésiculaire :

L'association fréquente de la lithiase vésiculaire au cancer de la vésicule biliaire en fait le facteur de risque essentiel. En effet, la lithiase est présente au moment du diagnostic dans 65 à 90% des cas [12]. Le risque de développer un cancer vésiculaire est multiplié par 2,8 à 4,4 chez les sujets porteurs de calculs vésiculaires par rapport aux autres [12].

On suggère que la présence d'un calcul vésiculaire peut entraîner une dysplasie de la muqueuse vésiculaire par 2 mécanismes: en entraînant une irritation chronique et en ralentissant la vidange vésiculaire. De ce fait, le cholestérol contenu dans la bile peut causer avec l'intervention d'autres facteurs, des dysplasies au niveau de l'épithélium de la paroi vésiculaire, avec une apparition des cellules en «Goblet», des cellules de « Paneth », d'une hypersécrétion du mucus avec une expression inhabituelle des lysozymes et l'apparition de cellules endocrines (argyrophiles). Ces lésions sont retrouvées dans près de 50% des cas de dégénérescence en adénocarcinome [15, 16, 17, 18].

B- Les anomalies de la jonction biliopancréatique et dilatations kystiques du cholédoque AJBP et DKC (figures 12, 13, 14) :

Les anomalies de la jonction bilio-pancréatique (AJBP) sont des anomalies congénitales dans lesquelles la jonction entre le cholédoque et le canal de wirsung se situe en amont du sphincter d'Oddi, soit par l'existence d'un canal commun ≥ 15 mm ou par l'abouchement perpendiculaire du cholédoque sur le canal pancréatique principal.

Ces anomalies peuvent être associées ou non à une dilatation kystique congénitale du cholédoque.

Les AJBP engendrent une régurgitation du suc pancréatique dans les voies biliaires ce qui provoque une inflammation et une stase de la bile au niveau de la VB, favorisant ainsi l'apparition d'une métaplasie, d'une dysplasie de la muqueuse et par la suite, un cancer infiltrant de la VB (ou de la paroi de la voie biliaire principale si elle est associée à un kyste du cholédoque) [19, 15, 20,21].

L'AJBP est présente dans 16% des cancers de la vésicule. Un cancer de la vésicule survient chez 25% des malades ayant une AJBP. Il survient plus significativement chez les malades qui n'ont pas de DKC (75% versus 10% en cas de présence de DKC). Cette filiation AJBP et cancer de la vésicule biliaire a été confirmée par des travaux plus récents [23, 24, 25, 26].

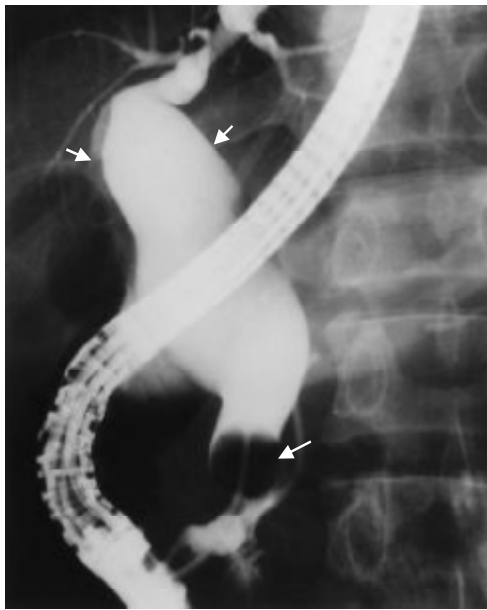


Figure 12

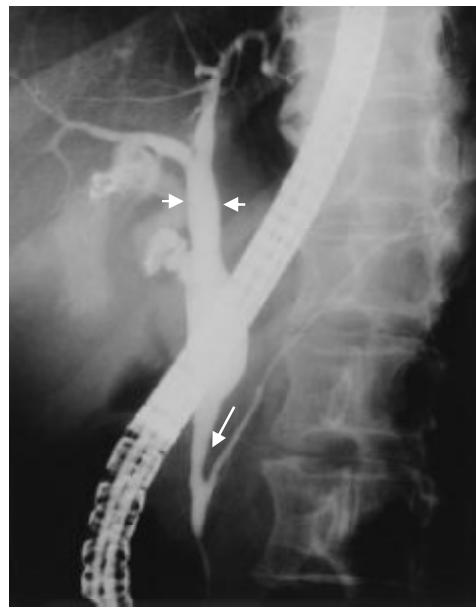


Figure 13



Figure 14

Figure 12 : Cholangio-pancréatographie montrant une AJBP avec une dilatation du canal cystique. (la jonction est de type B-P : le cholédoque rentre dans le canal pancréatique)[27].

Figure 13 : Cholangio-pancréatographie montrant une AJBP avec une dilatation fusiforme de la voie biliaire. La jonction est de type P-B : le canal pancréatique rentre dans le cholédoque) [27]

Figure 14: Cholangio-pancréatographie montrant une AJBP sans dilatation de la voie biliaire [27].

C- La vésicule porcelaine (figure 15) :

Elle correspond à une calcification intramurale totale de la paroi vésiculaire. Elle est associée à un carcinome vésiculaire chez 12,5% à 62% des patients [28].

Selon des études récentes, la vésicule porcelaine «vraie» c'est-à-dire en présence d'une calcification complète, transmurale de la paroi vésiculaire ne s'accompagne pas d'un risque accru de cancer vésiculaire, le risque étant plus important quand il s'agit de calcifications focales, localisées à la muqueuse [29,30].



Figure 15 : Une échographie abdominale montrant des calcifications sélectives et dispersées de la muqueuse (flèches noires) et la présence de plusieurs calculs (flèches blanches) [30]

D- Les polypes de la vésicule

La présence de polype vésiculaire est un facteur prédisposant au carcinome de la vésicule biliaire. Des écrits récents suggèrent que les polypes de plus de 10 mm ont un potentiel de transformation maligne plus important [31].

E- Obésité :

Les personnes obèses (indice de masse corporelle [IMC]> 30 kg/m²) ont un risque accru de développer un cancer. Pour chaque augmentation de 5 points de l'IMC, le risque relatif de développer un cancer augmente pour la vésicule biliaire de 1,59 pour les femmes et de 1,09 pour les hommes.

L'obésité et le syndrome métabolique posent également d'autres problèmes de santé, dont certains pourraient prédisposer au cancer de la vésicule biliaire. Le diabète, par exemple, est un facteur de risque de développement de calculs. Le risque de développer un cancer de la vésicule biliaire chez les personnes atteintes de diabète sucré existe, même en l'absence de calculs biliaires. Il est difficile de savoir si le lien entre le diabète et l'obésité confond cette association apparente [155].

F- Sexe féminin :

L'incidence des lithiases vésiculaire et des cancers de la vésicule biliaire sont plus élevées chez la femme. Ceci peut être lié à une exposition prolongée aux oestrogènes. Toutefois, ce facteur ne peut pas à lui seul expliquer cette incidence élevée. La multiparité et la grossesse –période où le taux d'oestrogène est très réduit– représente également un autre facteur de risque des calculs et des cancers de la vésicule biliaire [31].

G- Facteurs familiaux et génétiques :

Les cas de cancer de la vésicule biliaire sont très élevés dans certaines familles à travers plusieurs générations. Une récente étude estime que 26% des cancers de la vésicule biliaire sont familiaux [38].

Sur le plan génétique, les études évoquent le rôle des mutations de plusieurs gènes pour expliquer la dégénérescence maligne chez certaines populations à risque [15].

H- Autres facteurs :

Il semble que l'exposition à certains carcinogènes tels que la méthylcholanthrène, O-aminoazotoluène et les nitrosamines soit incriminée dans la genèse du cancer vésiculaire.

L'infection chronique de la vésicule par Salmonella Typhi [39], les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et les polypes coliques ont été également associés à ce cancer.

EN RESUME :

Les données épidémiologiques soutiennent la possibilité de 2 principaux mécanismes de développement des cancers de la vésicule biliaire :

- Le premier mécanisme implique la formation de lithiases et de cholécystite chronique avec, comme facteurs contribuant : l'influence hormonale, l'obésité et les infections bactériennes chroniques. Cette situation affecte d'avantage les femmes et pourrait être liée à un facteur génétique ou ethnique.
- Le second mécanisme est plus fréquent dans les populations de l'est de l'Asie. Il est associé à la présence d'une AJBP et concerne à la fois les femmes et les hommes.

III- Anatomopathologie :

A- Macroscopie (figure 16, 17):

La topographie et les caractères macroscopiques du cancer de la vésicule biliaire sont très variables. Il peut s'agir de :

1 .Formes localisées :

Elles sont uniques ou plus rarement multiples siégeant en général sur le fond vésiculaire.

Elle se présente sous forme de :

- Petites végétations, sessiles ou pédiculées faisant saillie dans la lumière vésiculaire ;
- Ou de zones infiltrées localisées avec épaissement anormal de la paroi vésiculaire.

2 .Formes diffuses :

La vésicule est le plus souvent d'aspect néoplasique à paroi tendue, bosselée, de consistance indurée avec parfois présence de calculs réalisant le classique calculo-cancer.

B- Microscopie:

1 .Lésions dysplasiques et carcinome in situ :

Découvertes lors d'examens systématiques sur des pièces de cholécystectomie pour lithiase. Elles précèdent le carcinome invasif [43].

L'évolution d'une lésion dysplasique vers un carcinome in situ puis carcinome invasif se fait sur une durée de 15 ans environ [31, 45].



Figure 16: Carcinome de la vésicule biliaire. La vésicule biliaire est partiellement occupée par une tumeur papullo-infiltrante de couleur blanchâtre [40]

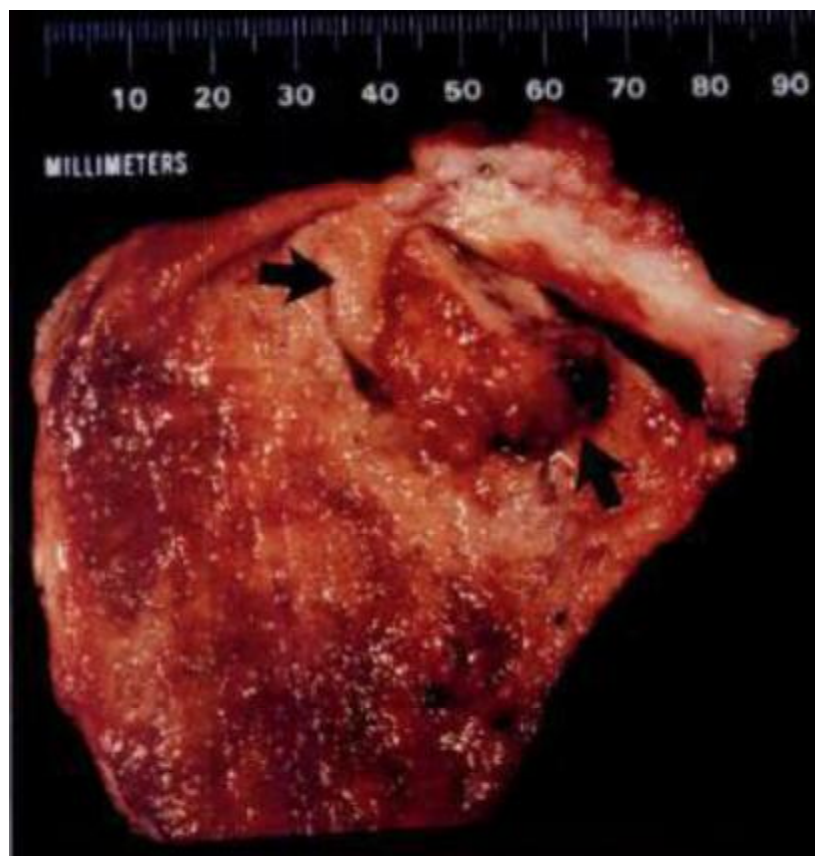


Figure 17 : Tumeur polypoïde infiltrant la paroi de la vésicule biliaire. L'étude histologique révèle un adénocarcinome papillaire invasif [41]

2 .Cancers primitifs de la vésicule biliaire :

a- Carcinome :

L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent, sa fréquence est de 80 à 95 %. C'est un cancer développé à partir du revêtement épithélial (figure 18).

Il peut s'agir d'adénocarcinome bien différencié, moyennement différencié, peu différencié ou anaplasique .On retrouve les adénocarcinomes papillaires, tubulaires, mucineux ou à cellules indépendantes.

Autres carcinomes sont retrouvés notamment le carcinome épidermoïde dont la fréquence varie entre 5 à 10% des cas [46]. Il peut être bien différencié nommé encore carcinome malpighien ou peu différencié.

Et plus rarement les carcinomes neuroendocrines.

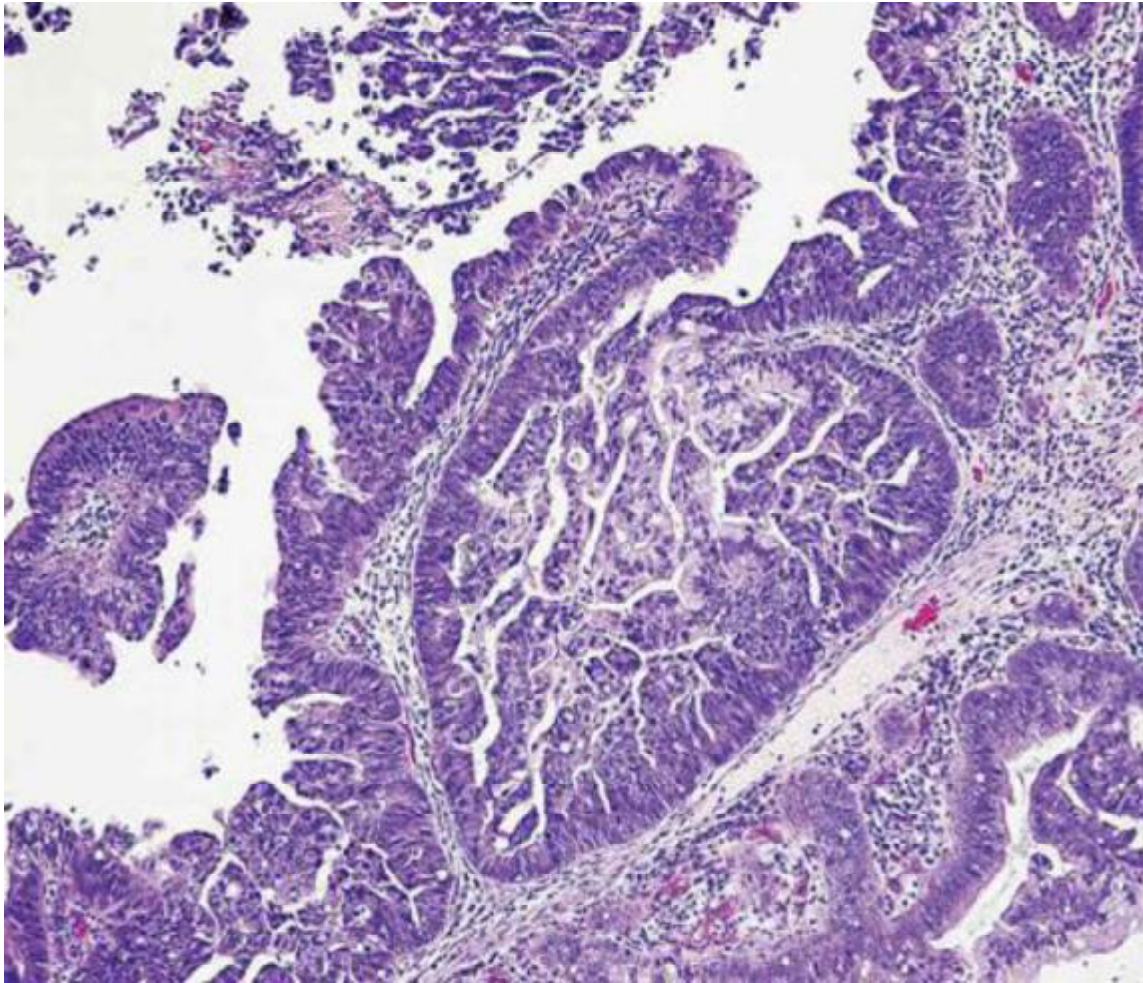


Figure 18: Adénocarcinome bien différencié de la vésicule biliaire [42]

b- Autres tumeurs rares :

➤ **Tumeurs conjonctives :**

Elles sont représentées par les sarcomes dont la fréquence est de 1,5 %.

Elles sont réduites à quelques observations isolées de léiomyosarcome, fibrosarcome, rhabdomyosarcome, angiosarcome, ostéosarcome et de chondrosarcome [47].

➤ **Tumeurs mixtes :**

Elles constituent une variante histologique rare, associant une double composante maligne épithéliale et mésenchymateuse [47].

➤ **Mélanome :**

C'est une tumeur rare, 19 cas sont rapportés dans la littérature, il survient vers la 4^{ème} et 5^{ème} décade [48]. La distinction entre mélanome primitif et secondaire peut être difficile à faire histologiquement.

➤ **Lymphome malin non hodgkinien (LMNH) :**

Il est rare, le siège primitif d'un LMNH au niveau de la vésicule biliaire ne peut être retenu qu'après avoir éliminé un LMNH dans d'autres localisations par un bilan complet [49].

3. Cancers secondaires de la vésicule biliaire:

Il s'agit essentiellement de métastase de mélanome, de cancer digestif, de cancer pulmonaire, mammaire, et rénal [46].

C - Etude immunohistochimique :

Sa place est limitée dans le cadre des cancers de la vésicule biliaire. Elle peut aider à préciser le type histologique dans les formes peu différenciées.

On peut avoir recours à la cytokératine, la vimentine et l'HMB45.

Cependant, certains marqueurs ont été étudiés :

- Alpha-foetoprotéine [51, 52] : elle est mise en évidence le plus souvent dans les carcinomes de type papillaire ;
- Antigène carcino-embryonnaire: c'est un marqueur souvent présent dans les cancers du tube digestif, plus spécifique des cancers de la vésicule biliaire ;
- Antigène carbo-hydrate 19-9 (CA19-9) : dans la série de KOMATSU, CA19-9 a été détecté dans l'adénocarcinome tubulaire [53];
- Cyclines : selon la série de JIM, la cycline E a été exprimée dans 33% des cas des adénocarcinomes vésiculaires [54].

L'expression de la cycline E était en corrélation avec l'activité proliférative de la tumeur, ceci suggère que cette expression est en rapport avec la progression des carcinomes de la vésicule biliaire [55].

D- Etude cytologique de la bile :

Le dépistage du cancer vésiculaire peut se faire à l'aide de l'étude des cellules qui normales, atypiques ou néoplasiques, desquament dans la bile où elles peuvent être identifiées. Le prélèvement de la bile se fait au cours d'une endoscopie digestive par cathétérisme transpapillaire.

Une étude réalisée par ITOI et al en 2006 [88] a démontré que l'étude cytologique de la bile permet la distinction entre les lésions bénignes et malignes chez les patients présentant un épaississement de la paroi vésiculaire. Selon le même travail, l'étude cytologique de la bile comparée à la TDM présente une sensibilité à 100% pour le diagnostic du cancer vésiculaire versus 92% de sensibilité pour la TDM.

E- Extension :

1- Extension locorégionale :

La propagation des cancers de la vésicule biliaire est facilitée par les caractéristiques anatomiques et histologiques de la vésicule biliaire [9].

L'invasion des organes de voisinage est favorisée par l'absence de musculature muqueuse [56, 57]. En plus, l'absence de séreuse en regard du lit vésiculaire met le tissu conjonctif périmusculaire directement au contact du parenchyme hépatique [9, 57].

Ainsi, les tumeurs du fond et du corps de la vésicule biliaire infiltrant le parenchyme hépatique, celles du collet envahissent le canal cystique et peuvent s'étendre au canal hépatique commun, l'artère hépatique droite et la branche droite de la veine porte [57].

2- Extension à distance :

➤ La dissémination lymphatique est la première étape de la diffusion à distance. C'est la voie d'extension la plus fréquente, l'envahissement ganglionnaire étant présent dans 54 à 64% des cas [60]. Cette fréquence s'explique par la richesse du réseau lymphatique.

La diffusion lymphatique commence par les ganglions cystiques puis vers les ganglions paracholédociens dont le ganglion de l'hiatus qui reçoit les lymphatiques du lobe droit et de la paroi vésiculaire, delà vers les ganglions pancréatico-duodénaux antérieurs et postérieurs puis dans les ganglions cœliaques pour se terminer dans les ganglions préaortiques [59].

A noter que certains collecteurs de la vésicule traversent le parenchyme hépatique des secteurs IV, V et parfois VI.

Les ganglions du hile du foie sont infiltrés par voie rétrograde [59, 31].

Cette diffusion lymphatique semble se faire sans saut ganglionnaire. En effet, YOKOYAMA a mis en évidence par immunohistochimie des histologies classiques [62] : ces techniques remettent en question l'hypothèse d'un envahissement N2 sans atteinte des ganglions N1 pédiculaires [63].

L'envahissement lymphatique semble très précoce, survenant avant l'envahissement hépatique [63]. Il est corrélé à l'envahissement pariétal [60]: absence de métastase ganglionnaire décelable par histologie classique [63, 66, 67] ou par immunohistochimie [62] pour les tumeurs pT1, alors que la fréquence de l'envahissement ganglionnaire des tumeurs pT2 et pT3/4 est estimée respectivement à 61,9% et 81,3% [63].

Ceci souligne l'importance du curage ganglionnaire au cours de la chirurgie à visée curative. Ce curage doit comprendre les relais les plus fréquemment atteints : cystiques, péricholédociens suivis par les ganglions rétro-portaux et pancréatico-duodénaux [57].

- L'extension vasculaire s'effectue par voie veineuse vers le système porte et sus hépatique [56].

Le cancer peut s'étendre directement par voie intra ou péricanalaire avec envahissement des voies biliaires extrahépatiques. Cet envahissement est présent dans 19% des carcinomes papillaires [31].

- L'extension nerveuse se fait par les nerfs du ganglion semi lunaire droit, nerf vague et du plexus hilaire droit. Cet envahissement est présent dans 42% des cas selon BOERMA [68].
- Les cellules tumorales biliaires ont un grand tropisme péritonéal, la carcinose péritonéale est notée dans 25 à 30% des cas. Elle se voit dans les stades avancées [59].

F- Classification TNM :

Plusieurs classifications ont été proposées pour apprécier et chiffrer l'extension tumorale. Actuellement la classification TNM est la plus utilisée (Tableau I).

Tableau I : Classification TNM selon UICC/AJCC (6^{ème} édition ; 2002) [69]

T : tumeur primitive	<p>Tis : carcinome in situ.</p> <p>T1 : atteinte de la muqueuse ou de la musculéuse.</p> <p> T1a : atteinte limitée à la muqueuse</p> <p> T1b : atteinte limitée à la musculéuse</p> <p>T2 : atteinte du tissu conjonctif périmusculaire, sans extension au-delà de la séreuse ni au foie</p> <p>T3 : tumeur étendue au-delà de la séreuse (péritoine viscéral) ou envahissement du foie et/ou un autre organe de voisinage (estomac, colon, duodénum, pancréas, épiploon, canaux biliaires).</p> <p>T4 : envahissement de la veine porte ou de l'artère hépatique ou deux organes extrahépatiques .</p>		
N : Adénopathies locorégionales	<p>N0 : pas d'atteinte ganglionnaire</p> <p>N1 : atteinte des ganglions régionaux (cystique, péricholédociens, hiliaires, péripancréatiques, périoduodénaux, périportaux, coeliaques et mésentériques).</p>		
M : Métastases à distance	<p>M0 : pas de métastase à distance</p> <p>M1 : présence de métastases à distance</p>		
Stade : Stade 0	Tis	N0	M0
Stade Ia	T1	N0	M0
Stade Ib	T2	N0	M0
Stade Iia	T3	N0	M0
Stade Iib	T1,T2,T3	N1	M0
Stade III	T4	Tout N	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

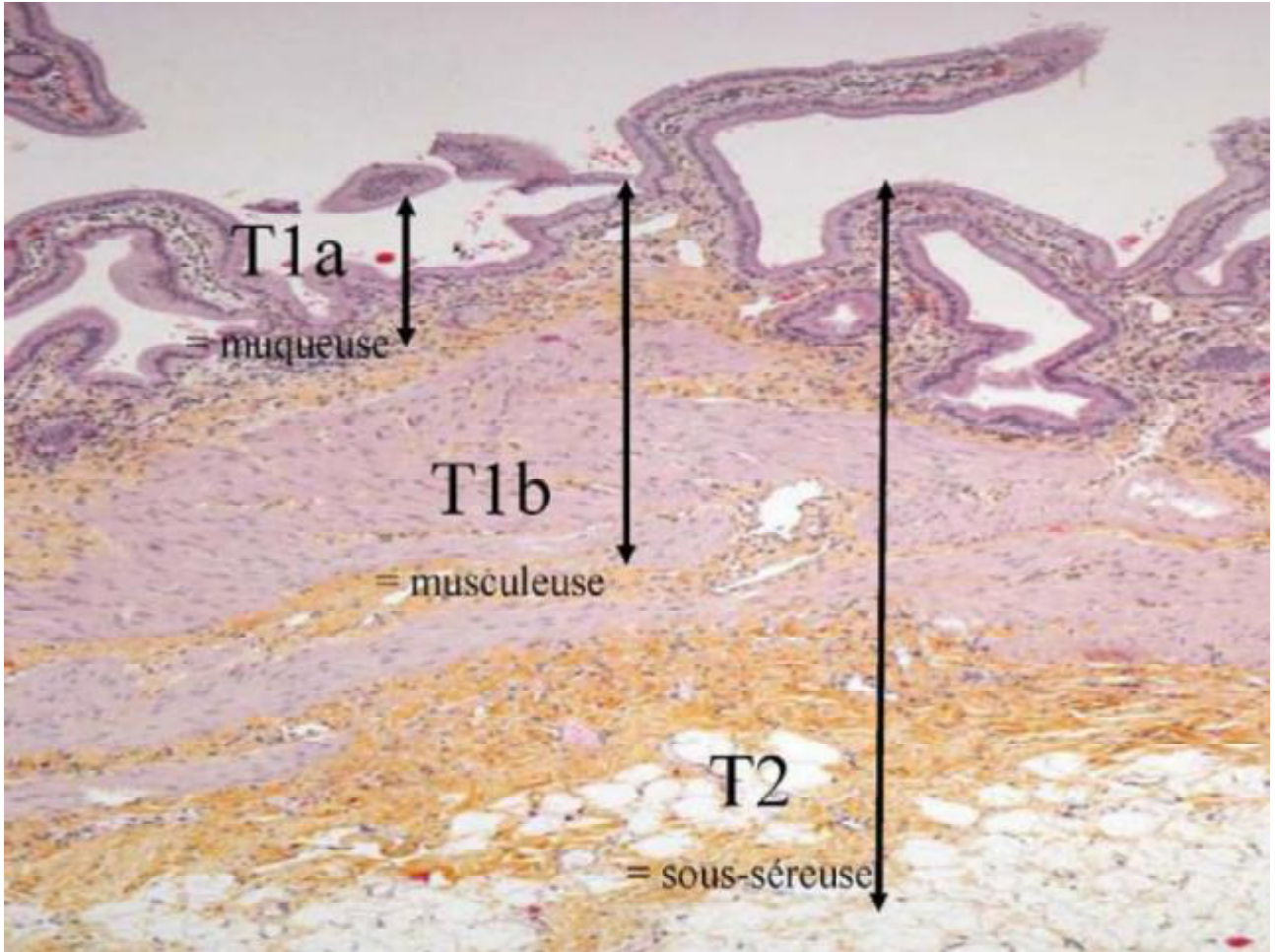


Figure19: Coupe histologique : représentation des stades T sur une paroi vésiculaire normale. [70]

IV- Clinique :

Le diagnostic clinique des cancers de la vésicule biliaires reste difficile à cause d'une symptomatologie vague et non spécifique. La majorité des patients ont une maladie évoluée au moment du diagnostic. Dans les formes de bon pronostic, la symptomatologie révélatrice est souvent en rapport avec une pathologie lithiasique bénigne.

A- les signes fonctionnels :

1- Douleur :

C'est le symptôme le plus constant. Elle est présente chez 75% des cas [76].

Elle réalise le plus souvent une douleur de type biliaire : coliques hépatiques.

Parfois des douleurs de l'hypochondre droit ou des épigastalgies atypiques, plus rarement des douleurs abdominales diffuses.

La douleur peut être d'apparition récente ou évoluant depuis plusieurs années.

2- Ictère :

Il est observé dans 34% des cas [76]. Il peut être secondaire soit à un envahissement tumoral ou une compression extrinsèque des voies biliaires par des adénopathies ou par la tumeur, soit par la présence de métastases hépatiques.

L'obstruction de la voie biliaire entraîne un ictère rétionnel d'évolution progressive.

3- Autres signes :

- Les nausées et les vomissements sont retrouvés dans 20 à 49% des cas [78, 79,80].
- Les troubles du transit : quelques cas de constipation ont été rapportés dans la littérature.
- Les hémorragies digestives à type de méléna ou hématomèse. Elles sont dues à un envahissement ou à la fistulisation du cancer dans le tube digestif.

B- les signes généraux :

L'amaigrissement est retrouvé dans 28,1 à 58,6% des cas [80]. Il est souvent associé à une asthénie et anorexie.

La fièvre est un signe inconstant, elle pourrait être due à la nécrose ou à la surinfection tumorale. Sa fréquence est de 10 à 51,5 % [81 ,80].

C- L'examen clinique :

L'examen clinique peut être strictement normal aux stades précoces. Les signes les plus fréquemment rencontrés témoignent d'une maladie très évoluée.

1- Masse de l'hypochondre droit :

Le cancer de la vésicule biliaire se manifeste dans 15 à 50% des cas par une masse de l'hypochondre droit. Elle est de consistance dure, à bord inférieur arrondi, en continuité avec le rebord hépatique. Elle est indolore et mobile avec la respiration [82,80]

2- Hépatomégalie :

Elle est secondaire à un envahissement tumoral ou à une obstruction des voies biliaires. Elle est retrouvée dans 37,5% à 46% des cas.

3- Ascite :

Sa fréquence est de 9,1% des cas. Elle est observée dans les formes avancées.

V- Examens paracliniques :

A- Biologie :

La biologie n'a aucun intérêt diagnostique. On peut retrouver :

- * Un syndrome de choléstase en cas d'obstruction des voies biliaires.
- * Une cytolyse hépatique en cas d'envahissement hépatique.
- * Un syndrome inflammatoire en rapport avec une cholécystite chronique qui

accompagne souvent les cancers de la vésicule biliaire :

- Une hyperleucocytose modérée $< 20000 / \text{mm}^3$,
- Une anémie,
- Une augmentation de la VS et du fibrinogène.
- * L'électrophorèse des protéines peut montrer :
 - Une hypoalbuminémie en cas d'insuffisance hépatocellulaire,
 - Une hyper α_2 globine reflétant la présence d'une inflammation,
 - Une hyper γ globuline secondaire à la réaction hépatique.

L'ACE (antigène carcino-embryonnaire) et le CA 19-9 (carbohydrate antigen 19-9) sont des marqueurs souvent positifs en présence de cancers du tube digestif. Un taux élevé de ces deux marqueurs doit soulever des soupçons de malignité.

Une concentration en ACE $> 4 \mu\text{g/l}$ est spécifique dans 93% des cas, mais ne représente que 50% de sensibilité.

Pour le CA 19-9, une concentration $> 20 \text{ U/ml}$ à 79,4% de sensibilité et 79,2% de spécificité. [35]

B- Radiologie :

1- Echographie :

L'échographie est le premier examen à réaliser devant un patient présentant une symptomatologie biliaire ou pour l'étude préopératoire d'une tumeur vésiculaire. Elle a une sensibilité de 85% et une spécificité de 80% dans le diagnostic des tumeurs de la vésicule biliaire [35].

Les images les plus fréquemment retrouvées sont:

- Image bourgeonnante : est la plus fréquente [72]. Elle donne un aspect de lésion végétante faisant saillie dans la lumière vésiculaire. Se manifeste par une image hypo ou iso-échogène sans cône d'ombre, à bord irrégulier et une base d'implantation sessile ou pédiculée. Immobile aux changements de position contrairement au sludge ou aux calculs. Sa dimension est un élément très important pour le diagnostic [35,89]. A un stade plus avancé, la lumière vésiculaire n'est plus visualisée. Il existe une masse au niveau du lit vésiculaire où on peut trouver des zones liquidiennes et des images hyperechogènes avec un cône d'ombre postérieur orientant vers un calculo-cancer [77]. Ces foyers hyperechogènes peuvent également être liés à la présence de débris nécrotiques ou de bulles d'air en cas de fistulisation avec les structures digestives [72].
- Epaissement pariétal : représente 20 à 30% des cas [72]. Il peut être localisé ou diffus, souvent supérieur à 5mm et très évocateur quand il dépasse 10mm. La paroi est irrégulière, asymétrique, sa limite avec le foie est généralement floue traduisant une extension locale. Les formes localisées représentent 7 à 31% des cas [80]. Cependant, cet aspect peut être également rencontré au cours des cholécystites aiguës, chroniques et des cholécystoses hyperplasiques [83,72].

L'échographie est moins performante pour apprécier l'extension tumorale, particulièrement dans le diagnostic des envahissements ganglionnaires et l'extension aux organes de voisinages.

Au niveau du foie, l'envahissement du lit vésiculaire et du parenchyme hépatique se traduit par des images de plages ou de nodules souvent hétérogènes, infiltrant plus ou moins le foie [89]. L'identification d'une lithiase dans la masse peut aider à confirmer l'origine vésiculaire. Les métastases hépatiques sont détectées par échographie dans 70% des cas [80].

L'envahissement des voies biliaires est retrouvé dans 50% des cas [72]. Il se traduit par une dilatation des voies biliaires intra hépatiques en amont d'un obstacle.

L'échodoppler couleur semble être plus spécifique pour le diagnostic des cancers de la vésicule biliaire. Selon une étude menée par KAMOTSUD et al [90], une élévation anormale du flux sanguin artériel dans une masse vésiculaire ou dans la paroi vésiculaire semble caractéristique du cancer primitif de la VB.

L'échodoppler couleur permet également de différencier les lésions métastatiques et les lésions vésiculaires bénignes.

L'échodoppler peut être associé à une ponction aspiration percutanée transhépatique échoguidée à l'aiguille fine pour étude cytologique des lésions polyploïdes. Mais les études sont controversées concernant l'intérêt de cette technique [85,91].



Figure 20 : une image échographique montrant une formation tissulaire endoluminale de 32x25mm d'aspect hétérogène associée à une lithiase vésiculaire de 22,6mm [89]

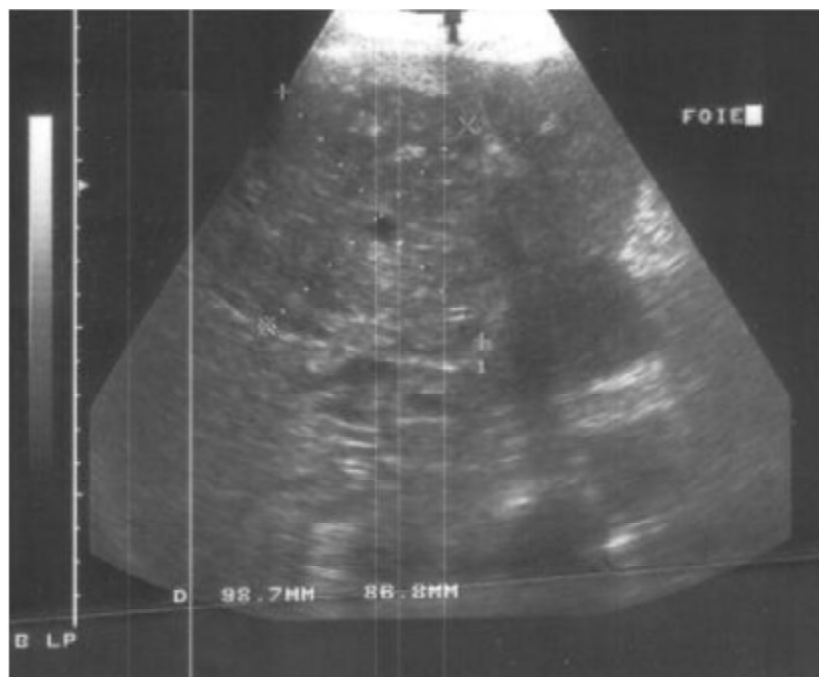


Figure 21 : Coupe échographique montrant une volumineuse masse tumorale hétérogène de 9cm occupant le lit vésiculaire et débordant sur les segments IV et V. Elle refoule le TP et comprime la VBP [89]

2- Tomodensitométrie

C'est le 2ème examen à réaliser après l'échographie. Elle permet de poser le diagnostic des cancers de la vésicule biliaire dans 60 à 74% des cas [80]. Mais son intérêt réside essentiellement dans l'établissement du bilan d'extension tumorale.

Les aspects scannographiques des cancers de la vésicule biliaire sont semblables à ceux détectés par l'échographie. On peut retrouver un épaississement pariétal ou une tumeur bourgeonnante se présentant comme une lésion hypodense, hétérogène, contenant des zones hypodenses et d'autres hyperdenses secondaires à la nécrose tumorale.

La prise de contraste par la tumeur peut être diffuse ou partielle, préférentiellement périphérique en cas de nécrose centrale.

Certains auteurs proposent l'utilisation du scanner hélicoïdale multicoupe et de la tomographie multidirectionnelle pour améliorer le rendement du diagnostic et augmenter les chances de détection des petites infiltrations périvésiculaire.

Sa sensibilité dans l'évaluation de l'envahissement loco-régional est supérieure à celle de l'échographie. Elle permet de détecter les extensions :

- Vers le foie : sa sensibilité dans la détection de l'envahissement hépatique est plus élevée pour les extensions hépatiques supérieures à 2cm (100 %) par rapport aux extensions inférieures à 2cm (65 %) [89].
- Vers les voies biliaires : se traduisant par une dilatation des voies biliaires intra hépatiques ou par une masse biliaire.
- Vers les organes digestifs : se manifestant par un épaississement de leurs parois au contact de la tumeur vésiculaire. Les organes les plus fréquemment concernés sont : l'estomac, le duodénum, le colon. L'étude de l'envahissement gastrique par la TDM semble être peu satisfaisante et doit être complétée en cas de doute par une fibroscopie ou mieux, une échoendoscopie [89].

La sensibilité de la TDM pour la détection des adénopathies serait de 36 % pour les ganglions N1 (ganglions cystiques et tissu cellulolympatique du ligament hépatoduodéal) et de 47 % pour les ganglions N2 (ganglions péricholédociens, rétroduodéno pancréatiques, coeliaques, mésentériques, para-aortiques).

La TDM semble également être sensible pour la détection des lésions de carcinose péritonéale évoluées qui se manifestent par des nodules hypodenses et/ou un épanchement intra péritonéal très dense. Elle est par contre peu performante dans les stades de début où l'épanchement est minime et les nodules de carcinose sont petits.

Le scanner hélicoïdale multicoupe semble intéressant pour l'étude des petites infiltrations périvésiculaires, de l'envahissement des voies biliaires intra et extra hépatiques, de l'envahissement vasculaire et des métastases péritonéales. Sa sensibilité pour le diagnostic des métastases péritonéales est de 85% à 93% versus 63% à 79% pour le scanner conventionnel [35].

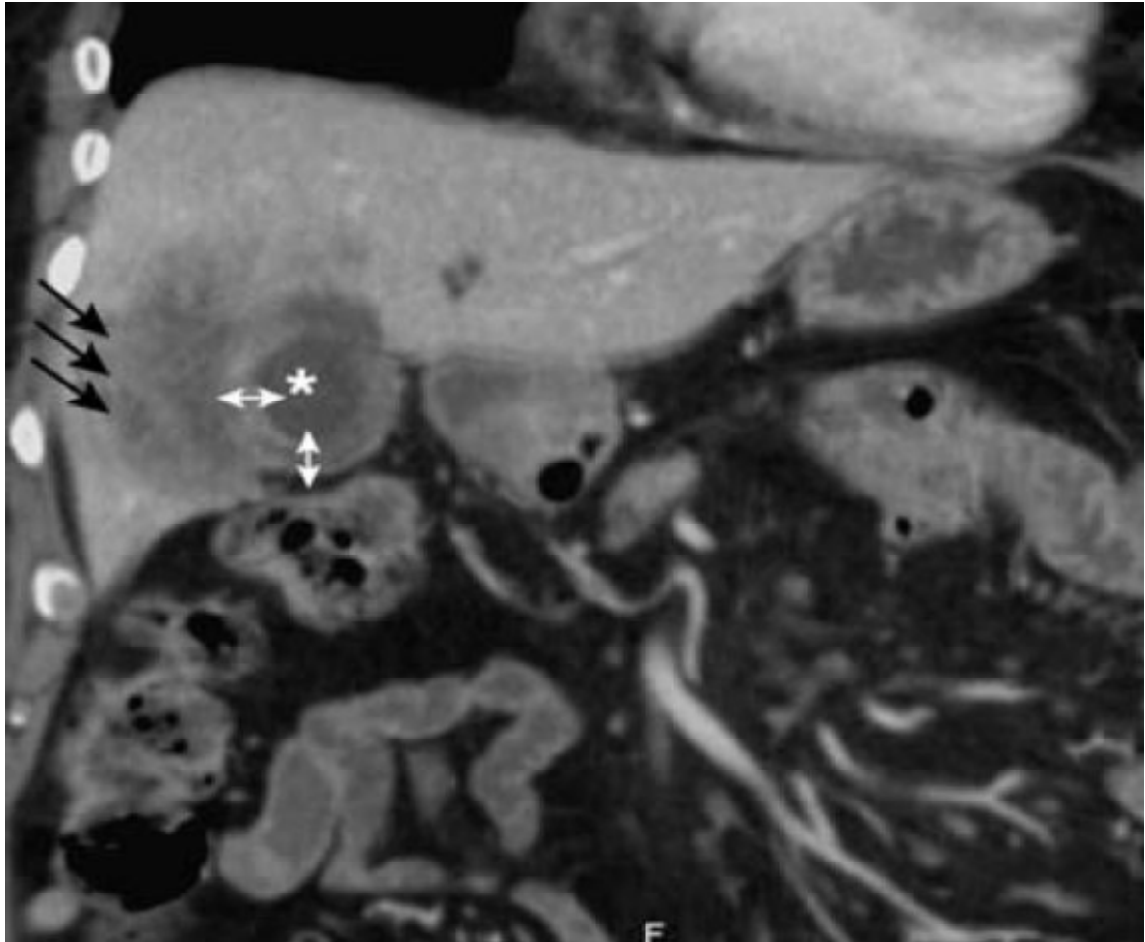


Figure 22 : TDM en coupe coronale après injection de produit de contraste. La vésicule (*) présente une paroi épaissie (flèches doubles). L'extension de la lésion vésiculaire au parenchyme hépatique adjacent est bien visible (flèches noires) [72]

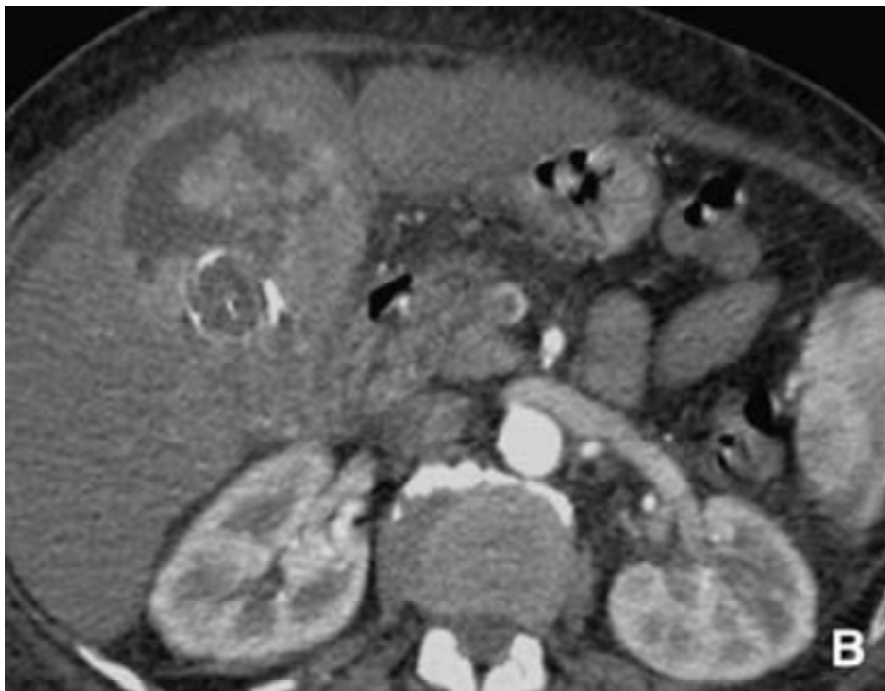


Figure 23 : Deux coupes TDM sans (A) et après injection de produit de contraste au temps artériel (B) montrant un adénocarcinome de la vésicule biliaire [72].

A : Un volumineux calcul spontanément hyperdense.

B : Un important épaissement de la paroi vésiculaire est visible. Il apparaît irrégulier, asymétrique et se rehausse progressivement.

3- Imagerie par résonance magnétique (IRM):

Les performances diagnostiques de l'IRM et ses limites sont proches de celles de la TDM. Les cancers de la vésicule biliaire apparaissent en hypo ou iso signal en T1 et en hypersignal T2, l'inflammation péri-lésionnelle en hyper signal T2 et les calculs sont en hyposignal.

L'administration intraveineuse du Gadolinium augmente la sensibilité et fournit des données supplémentaires sur la participation vasculaire [35,89].

L'IRM est très intéressante pour l'évaluation de l'extension tumorale au foie et les métastases hépatiques et pancréatiques. Elle est particulièrement utile pour chercher une atteinte du petit épiploon, de la veine porte et d'un éventuel envahissement ganglionnaire [35].

La Cholangio-IRM est un examen très utile en cas d'ictère. Elle permet de déterminer le niveau de l'atteinte et l'extension tumorale aux autres structures voisines. Elle pourrait être le seul examen à réaliser après l'échographie chez les patients ictériques.

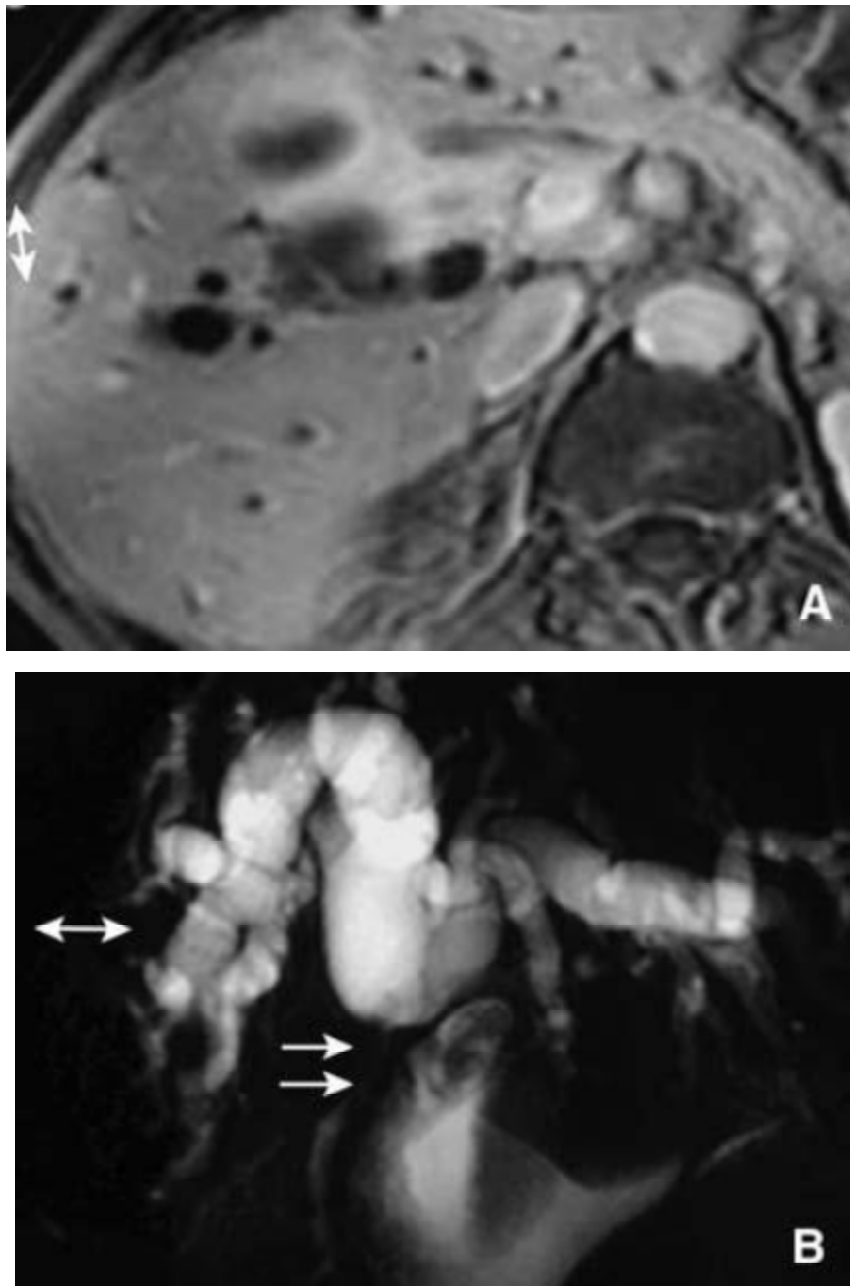


Figure 24 : IRM en coupe axiale après injection de gadolinium (A) et cholangio-IRM2D (B)

A : Prise de contraste marquée du collet vésiculaire et la région hilare en rapport avec le cancer de la vésicule biliaire.

B : La cholangio-IRM montre une importante dilatation des voies biliaires intrahépatiques en amont de la compression de la voie biliaire principale par la lésion vésiculaire [72].

4- Tomographie par émission de positon (PET) (figure 25) :

La tomographie par émission de positon (PET) au 18 fluoro-désoxyglucose (FDG) est utilisée pour détecter les tumeurs de la vésicule biliaire lorsque l'imagerie conventionnelle est suspecte ou douteuse. La lésion tumorale se manifeste par une zone de forte concentration du traceur. Il semble que la PET a une sensibilité de 78% pour l'évaluation des cancers de la vésicule biliaire localisés ou métastatiques. Koh et al. [92] rapportent que cette technique permet d'identifier un cancer de la vésicule biliaire avec une sensibilité de 75%, une spécificité de 87,5% et une exactitude de 81,3%.

L'association PET/Scanner a une valeur diagnostique plus importante car elle permet d'éviter les limitations de chacune des deux techniques. Ce couplage est également utile pour la détection des métastases à distance insoupçonnées par les techniques d'imagerie conventionnelle. Néanmoins son intérêt est très limité pour la mise en évidence des métastases lymphatiques [93].

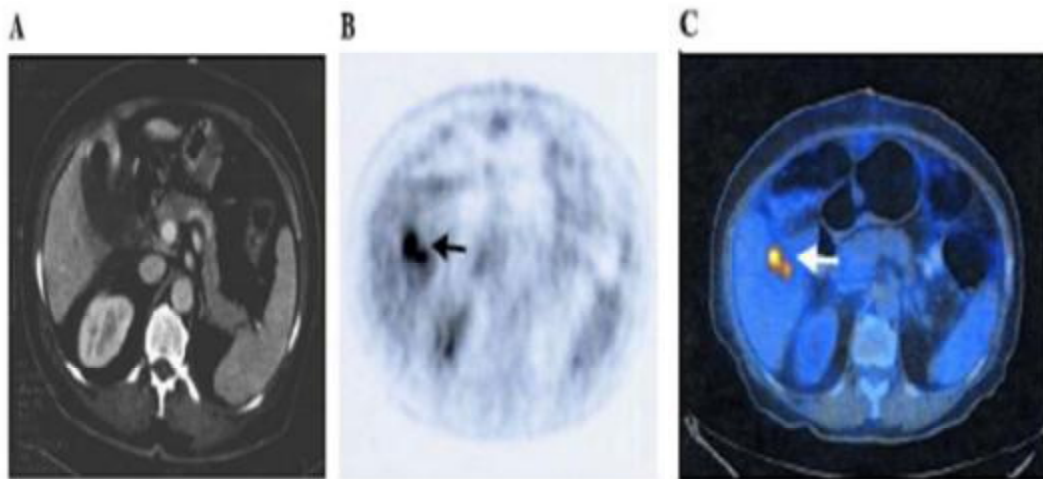


Figure 25 : (A) une coupe TDM, (B) un PET et (C) un PET/Scan d'un patient présentant un cancer de la vésicule biliaire de découverte fortuite après cholécystectomie. Le Pet/Scan montre une accumulation du 18-FDG au niveau du parenchyme hépatique au contact du lit vésiculaire. Cette lésion n'a pas été mise en évidence par TDM seule [93].

5- Cholangiographie transhépatique percutanée :

Est un examen invasif qui peut être réalisée en cas d'atteinte des voies biliaires si un geste chirurgical est envisagé. Elle permet de:

- Préciser l'extension proximale
- Préciser l'état de la convergence biliaire supérieure
- Evalue la longueur de la voie biliaire principale dans l'optique d'une anastomose
- Permet un traitement palliatif de décompression.

6- Endoscopie :

a- Echoendoscopie :

L'échoendoscopie est l'examen le plus performant pour déterminer l'extension du cancer vésiculaire en profondeur dans la paroi [94].

Selon FUJITA et al [95], l'échoendoscopie permet de décrire 4 types morphologiques de cancers :

- Type A : caractérisé par une lésion polypeuse, à surface nodulaire, n'altérant pas l'architecture de la paroi ;
- Type B : correspond à une lésion d'implantation large, avec présence d'irrégularités pariétales, mais sans atteinte de la tunique hyperéchogène la plus externe ;
- Type C et D : avec des lésions respectivement caractérisées par la présence de simples irrégularités ou d'une rupture manifeste de cette tunique hyperéchogène externe.

L'étude réalisée par SADAMOTO et al. [96], trouve une forte corrélation entre ses différents types et la classification histopathologique pT :

- ✦ Toutes les lésions de type A correspondent au carcinome in situ pTis ;
- ✦ 75% des lésions de type B correspondent au pT1 ;
- ✦ 85% des lésions de type C correspondent au pT2 ;

✦ Et 90% des lésions de type D correspondent au pT3–T4.

Même si YASUDA [97] dans son ouvrage publié en 2000, affirme que l'échoendoscopie n'est que très légèrement supérieure aux autres techniques d'imagerie dans le bilan d'extension des cancers vésiculaires, son utilisation se développe et semble prometteuse [97]. Ainsi, avec une précision diagnostique de plus de 80% [98–99], l'intérêt de l'échoendoscopie n'est plus contestable.

L'échoendoscopie avec cytoponction échoguidée a récemment été proposée dans le diagnostic des cancers de la vésicule biliaire [100], indication qui demande à être mieux évaluée [101].

b- La cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) :

Réalisée en absence d'une dilatation des voies biliaires intra hépatique. Les types d'anomalies radiologiques observées dans les cancers de la vésicule biliaire sont au nombre de 4 [102]:

- Type I : Rigidité des parois : totale ou limitée à une région particulière de la vésicule biliaire (Figure 26).

- Type II : Grignotage en virole : donnant un aspect en «trognon de pomme». C'est certainement l'aspect le plus évocateur (Figure 27).

- Type III : Aspect en cupule : lorsque le processus néoplasique se développe dans la lumière vésiculaire, le produit de contraste enveloppe la tumeur, sauf son pédicule et réalise un aspect cupuliforme (Figure28).

- Type IV : Vésicule exclue : souvent associée à un envahissement de la voie biliaire principale avec une dilatation en amont. Cet aspect est moins spécifique.

La CPRE a aussi un intérêt dans le bilan d'extension. Elle permet :

- De visualiser la limite inférieure de l'obstacle

- De rechercher des anomalies de la jonction pancréatico-biliaire

- De réaliser des prélèvements pour l'étude cytologique ou des biopsies

- En cas d'obstacle infranchissable, la CPRE ne permet pas d'étudier la sténose sur toute sa hauteur et ne permet pas l'opacification du reste des voies biliaires.



Figure 26



Figure 27

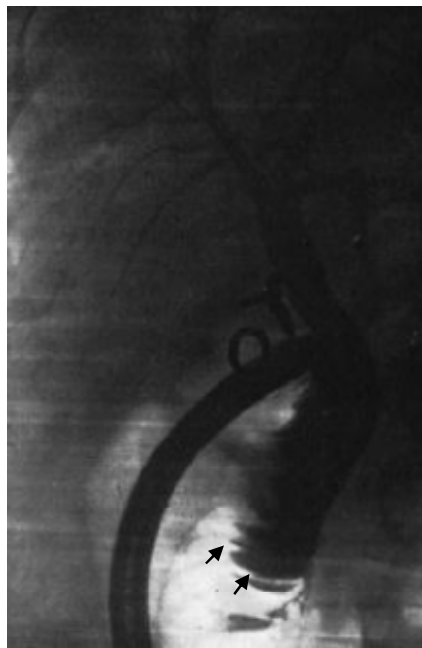


Figure 28

Figure 26: Cholangiographie rétrograde per endoscopique. Aspects de rigidité et de rétraction des parois de la vésicule [102]

Figure 27: CRPE. Aspect en « trognon de pomme » d'un cancer de la vésicule biliaire [102]

Figure 28: CRPE : Aspect en cupule d'un cancer de la vésicule biliaire [102]

VI- Traitement :

A- Buts :

Le cancer de la vésicule biliaire est une affection néoplasique rare, souvent diagnostiquée à un stade avancé contribuant à aggraver le pronostic ; Sa découverte pose deux perspectives :

- ✦ Assurer une exérèse chirurgicale radicale dans un but curatif chaque fois que possible, afin d'améliorer la survie globale et la survie sans récurrence ;
- ✦ Ou préconiser des gestes palliatifs dans le cas de tumeurs inextirpables, dans le but d'améliorer la qualité de vie.

B- Moyens :

1- Chirurgie :

1-1 Voies d'abord :

a- Voie sous costale droite :

Après la laparotomie médiane qui a été l'abord privilégié depuis 2 à 3 décennies, l'abord centré sur l'hypochondre droit est devenu prioritaire. Une incision sous-costale qui donne à l'aide de rétracteurs costaux une excellente exposition [156].

b- voie laparoscopique [35,9]:

La découverte d'un cancer de la vésicule biliaire au cours ou au décours d'une cholécystectomie laparoscopique constitue l'un des problèmes majeurs soulevés par cette technique.

La voie laparoscopique semble majorer le risque de dissémination péritonéale et d'envahissement pariétal au niveau des orifices des trocarts. Ces métastases seraient précoces, certaines ayant été diagnostiquées 47 jours après la cholécystectomie.

L'incidence des récurrences tumorales au niveau des orifices des trocarts a été évaluée à 14%. L'effraction de la paroi vésiculaire constitue un facteur favorisant la récurrence pariétale, pouvant atteindre jusqu'à 40% versus 9% en absence d'ouverture de la

vésicule biliaire. En revanche, le stade histologique des tumeurs ne semble pas être un facteur favorisant. Les récives s'étant produites avec la même fréquence pour les tumeurs T1 et T2 que pour les tumeurs T3 et T4.

1-2 Chirurgie à visée curative : [9]

La chirurgie est le seul traitement curatif du cancer de la vésicule biliaire, elle associe à l'exérèse tumorale, un curage ganglionnaire. Le but est d'effectuer une résection de type R0, c'est-à-dire sans résidu tumoral macro- (type R2) ou microscopique (type R1). Il est conditionné par l'extension locale et la dissémination à distance de la tumeur.

a- Techniques chirurgicales:

a-1 Cholécystectomie simple :

Sa technique est identique à celle préconisée pour le traitement d'une lithiase. Au cours de la cholécystectomie il faut éviter la perforation de la vésicule biliaire comme il faut la mettre dans un sac pendant son extraction afin d'éviter toute dissémination. La laparoscopie est contre indiquée en cas de suspicion de cancer de la vésicule biliaire.

a-2 Cholécystectomie élargie au parenchyme hépatique péri-vésiculaire :

➤ Cholécystectomie élargie au lit vésiculaire : (figure 29)

Préconisée par Glenn, elle emporte la vésicule biliaire, la totalité du canal cystique et le parenchyme hépatique du lit vésiculaire. Cette résection se fait aux dépens des segments IVb et V, sur une épaisseur d'environ 3cm. Un curage de type N1 lui est associé (exérèse en bloc du tissu cellulolympatique du ligament hépatoduodéal. La veine porte, l'artère hépatique et le cholédoque sont squelettisés).

L'épaisseur du parenchyme hépatique réséqué dépend en fait de la distance séparant la vésicule des éléments glissoniens, les distances les plus courtes se situant au niveau du collet : $1,6 \pm 0,7$ mm du collet au canal hépatique droit, $5,9 \pm 1,3$ mm du collet à la convergence des canaux sectoriels droits.

➤ Cholécystectomie avec bi-segmentectomie IVb-V : (figure 30)

C'est une exérèse hépatique péri-vésiculaire réglée, enlevant la totalité du segment V et la partie antérieure du segment IV (segment IVb). Elle est guidée par l'échographie per-opératoire qui permet de reconnaître les éléments glissoniens et veines sus-hépatiques.

➤ Cholécystectomie avec pluri-segmentectomies : (figure 31)

Ce sont des variantes plus extensives de l'intervention précédente :

- ✦ Tri-segmentectomie IV-V-VIII, proposée en raison des risques de propagation à la totalité du segment IV et des difficultés de repérage entre les segments V et VIII ;
- ✦ Tri-segmentectomie IVb-V-VI, proposée dès 1957 par Couinaud, en raison d'un possible drainage veineux de la vésicule biliaire dans le segment VI.

➤ Cholécystectomie avec hépatectomie droite élargie au segment IV (lobectomie droite) : (figure 32)

Préconisée dès 1955 par Pack, carcinologiquement très satisfaisante, elle ne peut être réalisée que si le lobe gauche représente plus de 15 à 20% du volume total du foie.

Cette technique paraît excessive chez un ictérique, certains auteurs japonais préconisent un drainage biliaire gauche associé à une embolisation portale droite de préférence sous échographie. L'exérèse aura lieu dans 3 semaines, après hypertrophie du lobe gauche restant.

➤ Cholécystectomie et bi- ou tri-segmentectomie élargie aux organes de voisinage :

Cette résection peut emporter en plus de la vésicule biliaire, et de plusieurs segments hépatiques, le bloc duodéno-pancréatique selon la technique de Whipple, le côlon droit ou transverse ou l'antre gastrique.

Elle a pour but d'effectuer une résection de type R0, c'est-à-dire sans résidu tumoral macro- ou microscopique.

a- Curage ganglionnaire :

Il débute par un curage N1 : exérèse en bloc du tissu cellulolympatique du ligament hépatoduodéal. La veine porte, l'artère hépatique et le cholédoque sont squelettisés.

La lymphadénectomie se poursuit en direction des relais N2 : la mobilisation du côlon droit et du bloc duodéno-pancréatique par manœuvre de Kocher permet d'aborder la veine cave et l'aorte abdominale. Sont ainsi réséqués de bas en haut, les relais ganglionnaires para-aortiques, mésentériques, coeliaques puis les relais rétroduodéno-pancréatiques et péricholédociens.

Certains auteurs tels Shimada et Shirai [9] proposant d'effectuer ce curage, des relais préaortiques au ganglion cystique, en systématisant chaque groupe ganglionnaire, l'atteinte des ganglions préaortiques ne permettant plus une chirurgie d'exérèse curative.

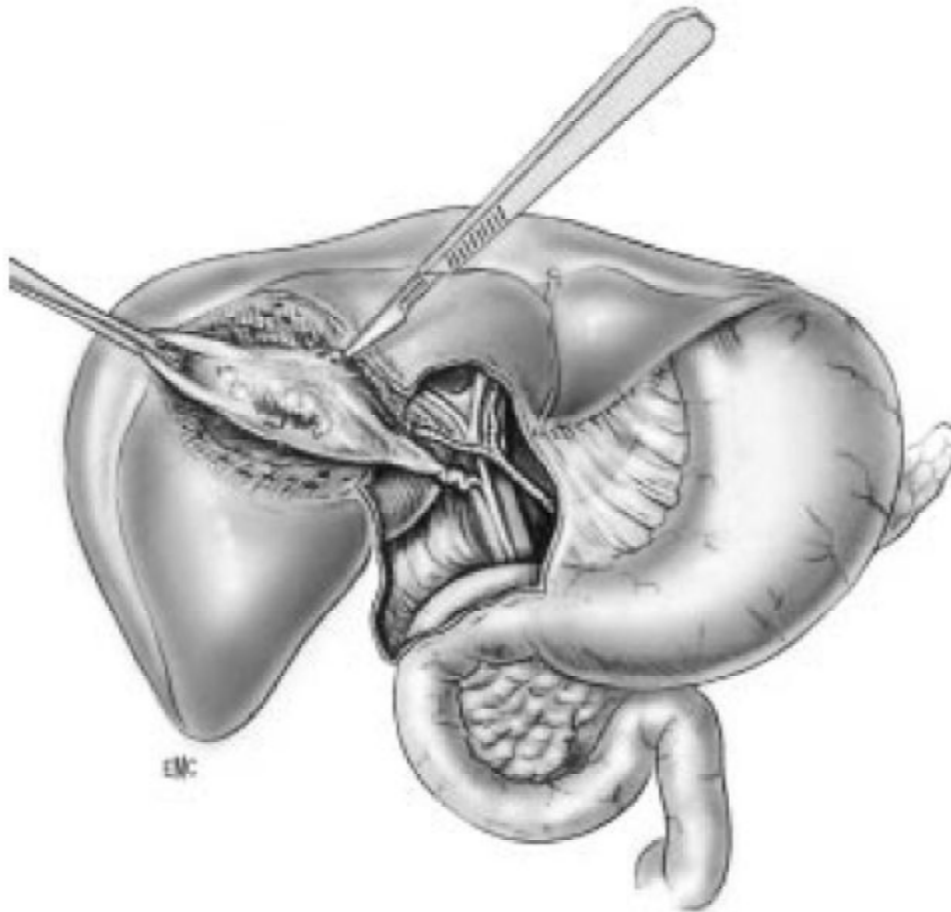


Figure 29 : cholécystectomie selon Glenn [9].

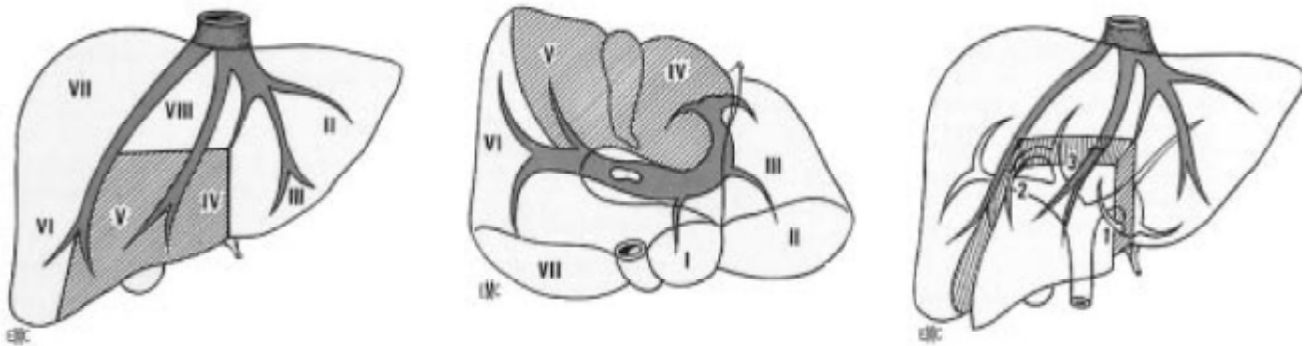


Figure 30 : cholécystectomie avec bi-segmentectomie antérieure IVb-V [9].

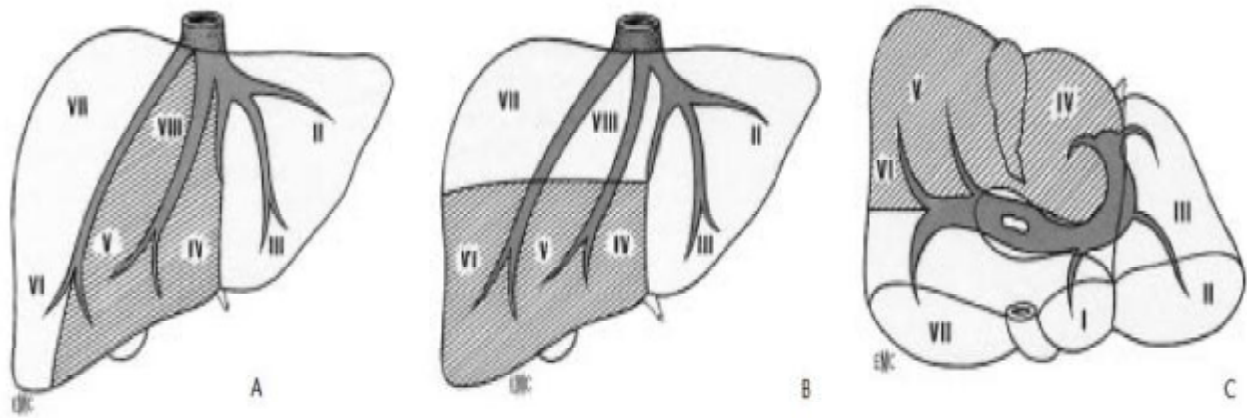


Figure 31 : Cholécystectomie avec résections plurisegmentaires [9].

A. Selon Pack et Stalport

B, C. Selon Couinaud.

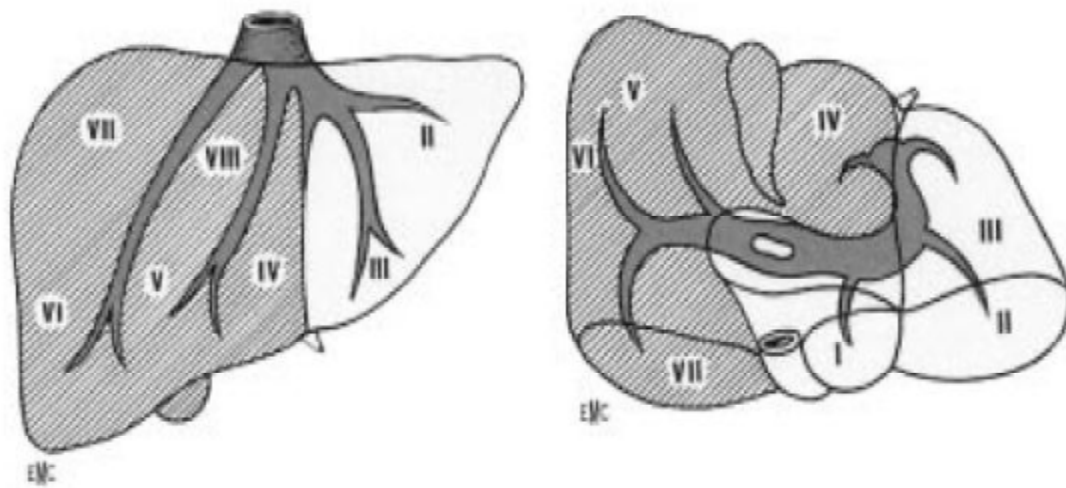


Figure 32 : Cholécystectomie avec hépatectomie droite élargie au segment IV [9].

b- Résection de la voie biliaire principale :

La résection systématique (en dehors d'un envahissement tumoral) de la voie biliaire principale (VBP) au cours de la chirurgie radicale du cancer de la vésicule biliaire reste controversée. Elle a l'avantage théorique d'une meilleure lymphadénectomie et l'absence de risque de nécrose de la VBP. Mais elle n'apporte pas d'avantages en termes de suites postopératoires et de survie à distance. Une extension de l'exérèse ne semble donc justifiée que par une extension de la tumeur au canal cystique ou à la voie biliaire principale elle-même [104].

1-3 Chirurgie à visée palliative :

La place des techniques chirurgicales palliatives a nettement diminué au profit des méthodes endoscopiques et de radiologie interventionnelle. Ces techniques ont pour but de permettre l'écoulement de la bile dans le tube digestif. Deux techniques peuvent être employées : les drainages prothétiques et les dérivations bilio-digestives. Elles sont identiques aux techniques de dérivations proposées pour les cancers de la portion supérieure des canaux biliaires. Elles sont employées si l'envahissement locorégional contre-indique l'exérèse de la lésion au cours d'une laparotomie ou s'il existe une contre-indication d'ordre local ou général à une méthode endoscopique ou de radiologie interventionnelle.

a- Drainages prothétiques :

a-1. Drainage interne-externe par intubation trans-tumorale (technique de Praderi) figure33 :

Par une cholédocotomie effectuée sur une portion libre, la masse tumorale obstruant le cholédoque est forée par un tuteur métallique, malléable, boutonné, type Béniqué. Après franchissement de la zone tumorale, le tuteur, poussé dans les voies biliaires intrahépatiques dilatées, passe à travers le parenchyme hépatique et perfore la capsule de Glisson. Cette tunnellation est effectuée sous contrôle manuel. La perforation de la capsule de Glisson doit se situer sur la face supérieure du foie, loin

des pédicules portes et sus-hépatiques. Un drain plastique multi perforé est alors introduit dans ce tunnel; une extrémité est sous-sténotique de préférence sortie par une anastomose bilio-digestive sur une anse en Y tunnelisant le drain, l'autre extériorisée en transcutanée. Le drain peut ainsi être changé en cas d'obstruction, mais les risques de surinfection biliaire sont majorés.

a-2. Intubation trans-tumorale à drain perdu (figure 34) :

Après cholédocotomie sous-sténotique, la zone tumorale intracanalair est forée par l'intermédiaire d'une pince de Bengoléa ou d'un dilataleur. L'issue d'un flot de bile blanche signe le franchissement de l'obstacle. Un drain de Redon (diamètre 5 ou 6mm) est introduit en trans-tumoral; la cholédocotomie est refermée sur celui-ci. Dans la mesure du possible, il est préférable de drainer les deux foies.

a-3. Prothèse de Kron : (figure 35)

Ce sont des prothèses siliconées à extrémité supérieure conique. Il existe des prothèses courtes pour intubation trans-tumorale et réimplantation cholédocienne, des prothèses en «Y» pour drainer les deux foies, des prothèses longues pour ponter les voies biliaires.

Lors d'intubation trans-tumorale et réimplantation cholédocienne l'étanchéité est assurée par des ligatures circulaires sans chercher à refermer la cholédocotomie. Lors de pontage biliaire, l'extrémité supérieure de la prothèse est placée dans la portion canalaire dilatée sus-anastomotique, et son extrémité inférieure réintroduite à la Witzel dans l'estomac, le duodénum ou le grêle.

a-4. Drainage biliaire externe par drain de Kehr :

Le drain de Kehr est placé au niveau du canal hépatique commun en amont de l'abouchement du canal cystique et de la sténose tumorale.

b- Anastomoses bilio-digestives :

Elles sont réalisées entre une portion dilatée de l'arbre biliaire et un segment digestif, le plus souvent une anse jéjunale montée en «Y».

b-1. Anastomose extrahépatique :

Elles sont rarement réalisables du fait de l'envahissement pédiculaire et hilair de contiguïté fréquent. Ces anastomoses hépatico-jéjunales, latéro-latérales ou de préférence termino-latérales, doivent être réalisées à distance de la masse tumorale afin de retarder leur envahissement.

b-2. Anastomose intrahépatique :

Le drainage de 30% du parenchyme hépatique suffit pour obtenir la régression de l'ictère et la disparition du prurit.

- Anastomose intra-hépatique gauche : C'est la plus utilisée. Le canal biliaire du segment III, situé au-dessus et en avant du bord supérieur de la veine porte du segment III, est abordé par ouverture de la scissure ombilicale. Ayant été repéré par ponction à l'aiguille fine, il est ouvert longitudinalement sur 1 à 2 cm. L'anastomose sur anse en « Y » est en général latéro-latérale.
- Anastomoses intra-hépatiques droites : Elles sont utilisées lorsqu'il existe une atrophie du lobe gauche et portent alors sur le canal hépatique du segment V ou du segment VI.

Les anastomoses intra-hépatiques droite et gauche sont confectionnées sur les segments III d'une part, et IV-V d'autre part.

Ces hépato-jéjunostomies, simples ou doubles, peuvent compléter un drainage endoscopique incomplet ou inefficace ou être elles-mêmes complétées par un drainage endoscopique ou extra-hépatique.

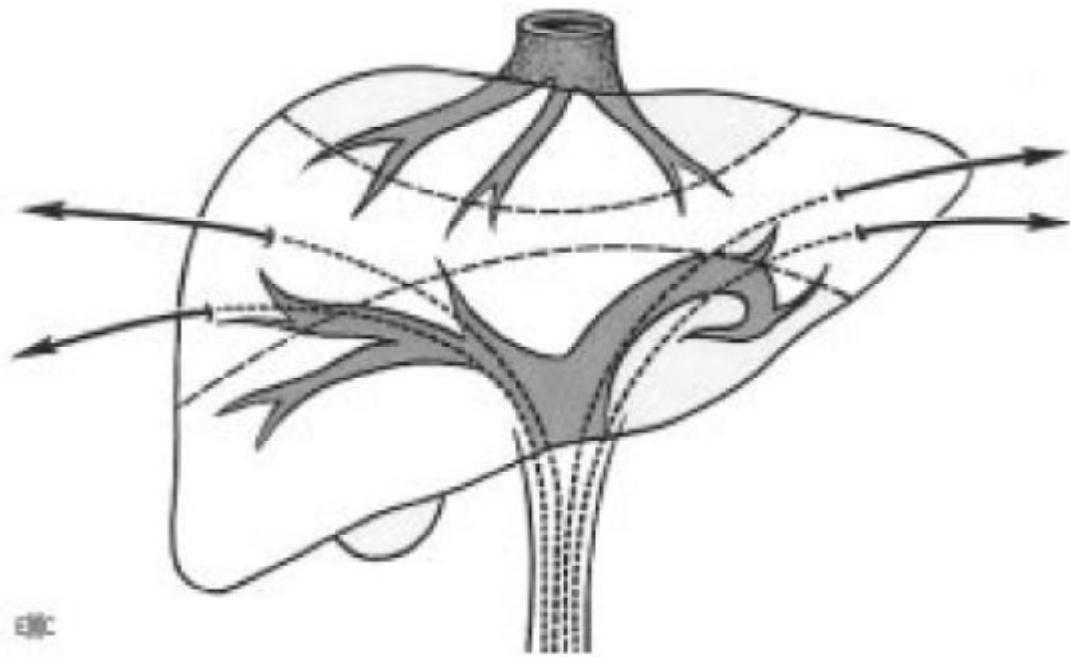


Figure 33 : intubation transtumorale selon Praderi [9].

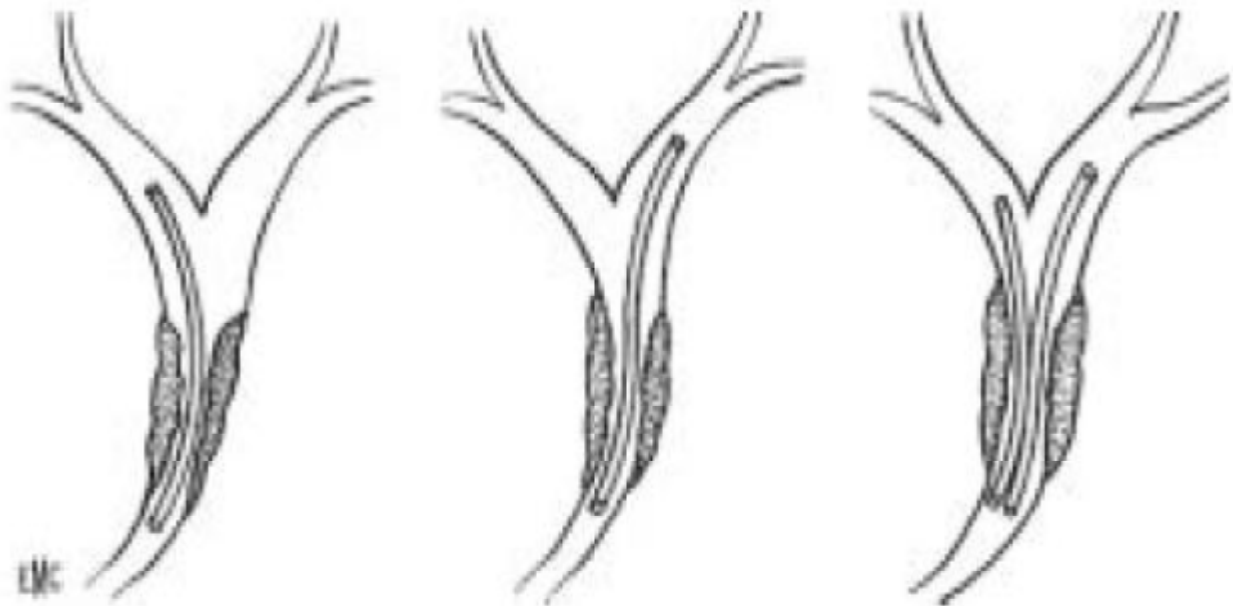


Figure 34 : Intubation transtumorale à drain perdu selon Huguet [9].

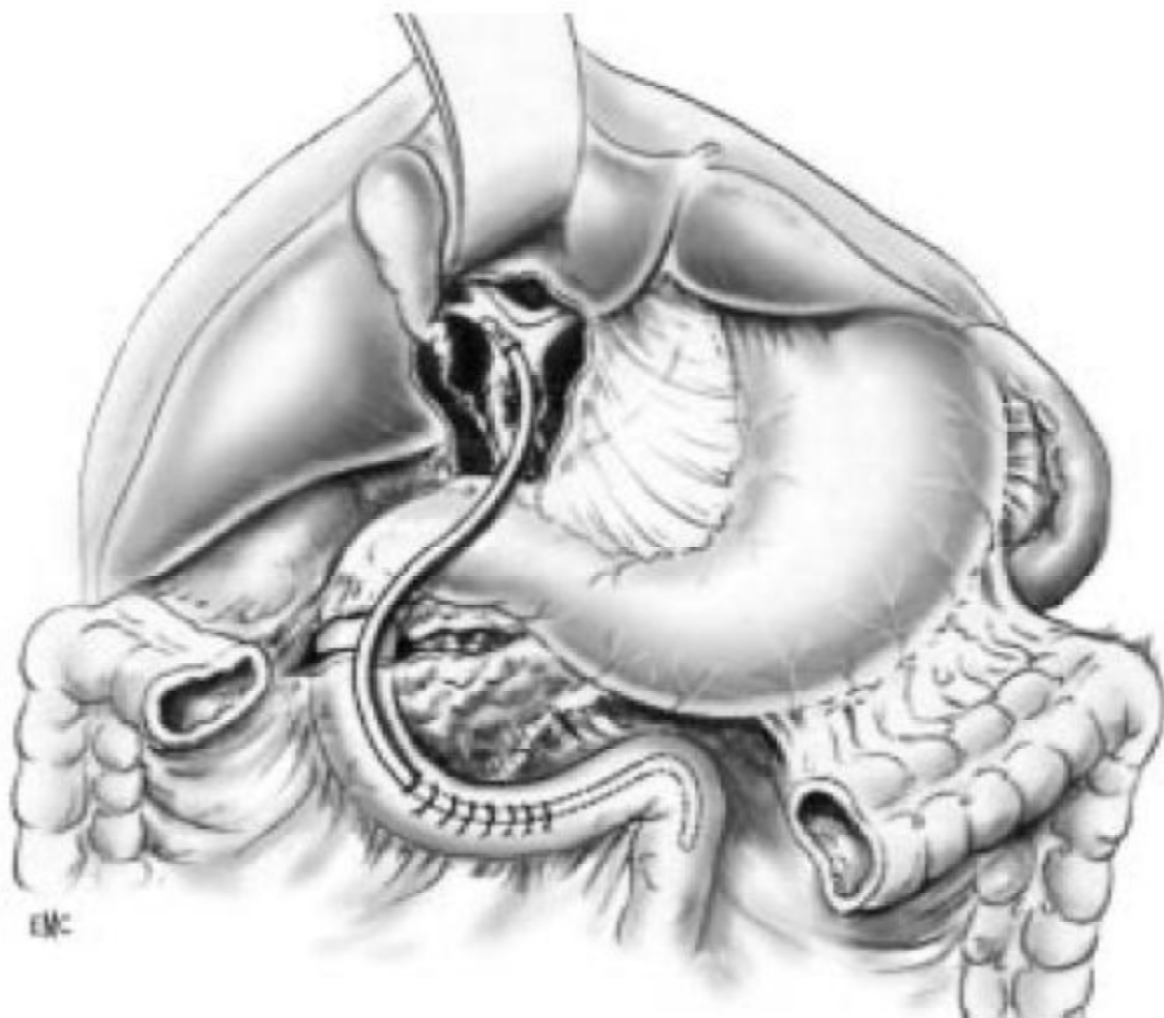


Figure 35: Prothèse de Kron [9].

2- Traitement radiologique :

Le traitement palliatif des sténoses malignes des voies biliaires extrahépatiques a connu de profonds bouleversements avec le développement de la radiologie et de l'endoscopie interventionnelle.

a- Drainage biliaire transhépatique percutané [107]:

Le drainage biliaire percutané consiste à ponctionner les voies biliaires par voie trans-hépatique sous contrôle le plus souvent scannographique et/ou échographique avec mise en place d'un drain. Le taux de succès est voisin de 100% lorsque les voies biliaires sont dilatées. Il varie de 50 à 95% lorsque les voies biliaires ne sont pas dilatées.

La ponction à l'aide d'une aiguille fine 22 ou 21 Gauges est habituellement réalisée sur les voies biliaires droites par un abord intercostal, plus rarement au niveau de l'épigastre sous contrôle échographique particulièrement en cas d'exclusion de l'arbre biliaire gauche.

Après avoir opacifié l'arbre biliaire, un guide est introduit soit au niveau du même site de ponction soit en changeant la voie d'abord, en fonction de la disposition des canaux biliaires, en choisissant le canal dont la morphologie est la plus adaptée à la manipulation (figure 35). Les différents types de drainages sont le drainage externe, le drainage interne-externe et l'endoprothèse.

- Le drainage externe : où le cathéter est placé en amont de l'obstacle, permet de drainer la bile vers l'extérieur. Ce type de drainage est indiqué lorsqu'il s'agit d'un contexte d'urgence avec angiocholite, où on préfère limiter les manipulations et drainer vers l'extérieur la bile infectée.
- Le drainage interne-externe : où le cathéter est placé à travers la zone d'obstruction, permet de faire communiquer les voies biliaires en aval de l'obstacle avec les voies biliaires en amont de celui-ci et avec le milieu extérieur.

- Le drainage interne ou endoprothèse : consiste en la mise en place au niveau du site d'obstruction d'un stent métallique ou d'une prothèse en plastique qui assure la béance du canal biliaire et par conséquent permet l'écoulement de la bile vers les voies naturelles. Ce type de drainage a l'avantage d'être moins douloureux et moins contraignant pour le patient.
- Les endoprothèses sont indiquées chez les patients ayant une espérance de vie de plus de trois mois pour les obstacles malins. Les prothèses en plastique sont le plus souvent utilisées par voie endoscopique car bien que rapidement obstruées, leur emplacement est facile. Leur calibre important les rend difficiles à manipuler par voie trans-hépatique.
- Les prothèses métalliques auto expansibles (figure 37) sont moins déformables par la poussée tumorale et sont donc moins souvent obstruées, elles adhèrent mieux à la paroi canalaire et leur technique de mise en place est plus facile du moment qu'elles peuvent être introduites à travers un drain de petit calibre et dilatées par la suite. Elles ont l'inconvénient d'être plus coûteuses. Elles sont associées à une morbidité plus faible, mais il n'y a pas de différence avec les prothèses en plastique en terme de survie.

b- Embolisation portale :

La réalisation de l'embolisation portale a été rapportée chez un certain nombre de patients ayant un cancer de la vésicule biliaire et candidat à une résection hépatique étendue et complexe [105].

Elle a pour but d'hypertrophier le futur foie restant lorsque le volume de celui-ci est inférieur à 30% à la volumétrie TDM. Associé à un drainage biliaire du futur foie restant, elle permet d'intervenir en l'absence de choléstase et d'augmenter les réserves hépatiques fonctionnelles, avec pour objectif de diminuer la mortalité et la morbidité postopératoire liée à l'insuffisance hépatocellulaire [106].



Figure 36



Figure 37

Figure 36 [107] :

A : Drainage externe : 1a-ponction des voies biliaires par une aiguille fine et opacification des voies biliaires dilatées

B : introduction d'un guide métallique avant la mise en place du drain

Figure 37: Endoprothèse métallique dans la voie biliaire principale [107]

3- Traitement endoscopique :

Le drainage biliaire endoscopique transpapillaire réalisé grâce au développement des duodénoscopes à large canal opérateur, permettant la mise en place d'une endoprothèse après opacification des voies biliaires et réalisation d'une courte sphinctérotomie.

Le choix de la voie d'abord percutanée ou endoscopique varie selon les équipes. Une seule étude prospective randomisée a comparé les deux voies d'abord [108]. Elle a démontré que la voie endoscopique était significativement supérieure à la voie percutanée pour le drainage (81% versus 61%) et la survie à 30 jours (85% versus 67%). Dès lors, la pose de prothèse par voie endoscopique a été considérée comme la méthode de référence. Cependant, le problème majeur posé par les prothèses plastiques souvent utilisées est leur obstruction quasi-inéluctable dans un délai moyen de 4 mois, ceci a amené au développement des prothèses métalliques. Des études randomisées, incluant au total plus de 300 malades [109,110] et ayant comparé les prothèses métalliques et plastiques, ont montré une très nette amélioration de la perméabilité (9 mois versus 4 mois) et une diminution de la fréquence de ré intervention lors de la mise en place de prothèses métalliques, sans modification significative de la survie des malades. Pour ces raisons, malgré un coût plus élevé, les prothèses métalliques ont supplanté les prothèses plastiques dans le traitement palliatif des sténoses malignes des voies biliaires extra-hépatiques chez les malades ayant une survie estimée supérieure à 6 mois.

4- Chimiothérapie :

Elle est généralement réservée au traitement palliatif des cancers de la vésicule biliaire en complément post-opératoire ou pour des formes dépassées chirurgicalement [77].

Le 5-Fluoro-Uracile (5-FU) est la chimiothérapie la plus utilisée. Les taux de réponse sont faibles, de l'ordre 10% en monothérapie comme en polychimiothérapie [111].

L'association 5-FU-cisplatine semble être plus efficace. Le taux de réponse est de 19 à 32% selon les schémas et les doses utilisées [111,112]. Mais les rémissions complètes restent exceptionnelles [77].

De nouveaux agents anticancéreux ont été étudiés notamment les taxanes ou la gemcitabine.

Une chimiothérapie néoadjuvante à base de gemcitabine permet, dans les stades avancés des cancers de la vésicule biliaire associés à des métastases hépatiques une réduction significative du volume tumoral en induisant une apoptose des cellules tumorales permettant par la suite de réaliser une exérèse à visé curative [113,114].

La chimiothérapie intra-artérielle à base de mitomycine semble avoir des résultats plus encourageants. Une étude [115] rapporte un taux de réponse de 48%. Les répondeurs au traitement ont une moyenne de survie sensiblement meilleure (34mois) par rapport aux non répondeurs (8 mois).

Cependant, la toxicité des drogues limite l'utilisation de ces traitements et exige une surveillance stricte pour empêcher les réactions toxiques.

5- Radiothérapie :

a- Radiothérapie externe

Elle est associée à une résection tumorale ou à un des différents procédés de décompression biliaire, seule ou combinée à une chimiothérapie.

La radiothérapie peropératoire (RPO) est délivrée immédiatement après la résection tumorale et avant la fermeture de la cavité abdominale. Elle permet un gain significatif de survie avec une bonne tolérance par rapport à une résection curative seule [116,117].

La radiothérapie post-opératoire externe semble également apporter un gain de survie après une exérèse incomplète de la tumeur [118]. Elle permet également de réduire l'ictère (20 à 80% des cas) et d'atténuer les douleurs secondaires aux métastases osseuses ou des parties molles ainsi que de réduire le saignement des tumeurs localement avancées [85].

b- Radiothérapie localisée par voie endoscopique

Cette technique permet de mieux protéger les tissus normaux adjacents en réduisant la dose irradiante sur plusieurs centimètres de la source de rayonnement.

Cependant, les irradiations qu'elle délivre ne sont pas homogènes sur l'ensemble de la tumeur et elle expose à un risque plus important de surinfection comparé aux autres techniques [119].

6- Thérapies ciblées dans les cancers de la vésicule biliaire :

a- Les inhibiteurs de l'epidermal growth factor receptor (EGFR)

La famille des récepteurs tyrosine kinase comprend l'EGFR, human epidermal growth factor receptor (HER)2, HER3, HER4 [124,125].

L'EGFR et HER2/neu sont dérégulés dans les cancers des voies biliaires. La fréquence de la surexpression de l'EGFR par immunohistochimie (IHC) varie entre 21 et 100% [126]. Plus de 67% des tumeurs biliaires avec une surexpression d'EGFR par IHC ont une amplification de l'EGFR par hybridation fluorescente in situ (FISH) [127]. Le transforming growth factor (TGF- α) a été trouvé également élevé dans le cancer vésiculaire. Les acides biliaires activent l'EGFR et la prolifération cellulaire par l'intermédiaire du TGF- α [128]. Sur la base de ces résultats, les essais évaluant les anti-EGFR ont été lancés.

L'erlotinib (Tarceva®)[129] en monothérapie avait montré un taux de survie sans progression (SSP) à 6 mois de 17% chez 42 patients avec un cancer des voies biliaires avancé dans une étude phase II, 16 patients avaient un cancer vésiculaire. La mutation de l'EGFR n'a pas été cherchée.

Le lapatinib (Tyverb®), un anti EGFR-1 et anti HER2, a été étudié dans une étude phase II incluant les cancers des voies biliaires et des carcinomes hépatocellulaires chez 17 patients. Aucune réponse n'a été obtenue [130].

Le cétuximab (Erbix®) a été l'objet d'une étude franco-allemande de phase II randomisée multicentrique rapportée par Malka et al, ayant porté sur 101 patients avec un cancer des voies biliaires avancé, traité par une chimiothérapie à base de gemcitabine et oxaliplatine seule ou en association avec le cétuximab.

La randomisation était stratifiée sur le stade et sur la localisation tumorale (vésicule vs autre). Les résultats de survie sans progression à 4 mois étaient supérieurs dans les cas associant le cétuximab (44% versus 61%, respectivement) [131].

b- Les thérapies anti-angiogéniques :

L'angiogenèse est nécessaire pour la croissance tumorale. Elle est médiée par un facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Le VEGF a été détecté dans les tumeurs des voies biliaires. Son expression est corrélée à un stade avancé de la maladie et à un mauvais pronostic [132].

Le bévacizumab (Avastin®), un anti-VEGF, a été testé dans une étude phase II en association avec gemcitabine et oxaliplatine chez 35 patients avec un cancer des voies biliaires. Le taux de réponse partielle était de 40%, la médiane de survie globale était de 12,7 mois (IC à 95%, 7,3 - 18,1 mois) et la médiane de survie sans progression était de 7 mois (IC à 95%-5,3- 10,3 mois) [133].

Le sorafénib (Nexavar®) inhibe la tyrosine kinase qui cible le c-Raf/b-Raf, le récepteur du VEGF 2/3 et le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) [134]. Des mutations activatrices de Ras [135,136] et Raf [137,138] sont présents dans le cancer des voies biliaires. Une phase II de 31 patients avec cancer des voies biliaires avait testé le sorafénib en monothérapie. Plus de 66% des patients avaient une toxicité grade 3-4, 6% avaient une réponse partielle non confirmée, 29% avaient une stabilisation de la maladie. La médiane de survie sans progression était

de 2 mois (IC à 95%, 2–4 mois) et la médiane de survie était de 6 mois (IC à 95%, 4–10 mois) [139].

D'autres nouvelles molécules sont en cours d'essai dans les cancers des voies biliaires notamment l'AZD6244 qui est un inhibiteur sélectif de MEK, bortezomib, un inhibiteur du protéasome, AZD2171 qui est un inhibiteur de tyrosine kinase pan-VEGFR, PDGFR–b et c–Kit [132].

C– **Indications :**

1– **Les interventions curatives:**

Les indications chirurgicales dépendent essentiellement du stade tumoral.

Elles tiennent également compte de l'âge, de l'état général des patients et des tares associées. Environ 20% des malades sont inopérables [119].

- Cancer in situ : Le diagnostic est exclusivement histologique. Le traitement chirurgical consiste en une cholécystectomie simple. Le taux de survie à 5ans est de 100% [56,119].
- Tumeurs T1 : Il est souvent découvert fortuitement en post opératoire. Une cholécystectomie simple semble être un geste carcinologiquement suffisant (survie à 5ans proche de 100%). Pour les tumeurs T1b, la décision d'une réintervention pour élargir l'exérèse est prise selon les équipes.
- Tumeurs T2 : Le traitement chirurgical consiste en une cholécystectomie avec bisegmentectomie IV et V, associée à une lymphadénectomie pédiculaire, retroduodéno–pancréatique et coeliaque. [83, 85, 56, 119].

Une résection de la voie biliaire est préconisée à chaque fois que [112] le cancer envahit le canal cystique ou la voie biliaire extrahépatique ou les ganglions du ligament hépatoduodéal, ou quand le cancer dépasse la musculature de la vésicule biliaire.

- Tumeurs T3 : certains auteurs [118] les considèrent comme dépassés et préconisent une exérèse palliative. D'autres proposent des gestes chirurgicaux plus agressifs avec une hépatectomie et une duodéno-pancréatectomie céphalique, avec un gain de survie de 10% à deux ans mais au prix d'une mortalité postopératoire importante [120].
- Les tumeurs T4 : L'exérèse ne peut être réalisée que chez les sujets jeunes au prix d'une hépatectomie élargie et d'une résection des organes voisins envahis [9]. La survie à 5ans est de l'ordre de 15,4% [121].

2- Les interventions palliatives :

Les traitements palliatifs sont appropriés pour les stades chez qui une résection curative ne peut pas être réalisée [122].

Les formes inopérables de la maladie découvertes au moment de l'exploration peuvent être traitées avec un contournement du segment III (par anastomoses bilio-digestives) afin de soulager les symptômes liés à l'obstruction biliaire, mais la morbidité de cette procédure est élevée et les patients peuvent être mieux servis en procédant à un drainage biliaire percutané postopératoire [123].

VII- Facteurs pronostics :

A- Cliniques :

1- Age :

L'âge est un critère à prendre en considération pour la prise en charge thérapeutique. Le grand risque de morbi-mortalité post-opératoire peut contre indiquer une chirurgie agressive à but curatif pour les stades avancés T3 et T4.

Un âge supérieur à 60 ans est considéré comme un facteur de mauvais pronostic.

2- Ictère :

L'ictère est un facteur de mauvais pronostic. Il témoigne le plus souvent d'un envahissement loco-régional important. La tumeur est irrésécable dans 85% des cas, ce qui oriente le plus souvent vers une prise en charge palliative [80].

3- Masse palpable :

La masse est souvent révélatrice d'une maladie avancée. La survie est de 4,8 mois chez les patients présentant une masse palpable versus 12,6 mois chez les patients dont l'examen clinique est normal [79].

B- Thérapeutiques :

1- Type de chirurgie :

Dans les stades I et II, la chirurgie radicale est généralement satisfaisante et de bon pronostic. Les stades III et IV sont classiquement considérés comme dépassés et bénéficient généralement d'un traitement palliatif. Cependant, les études récentes proposent des traitements plus agressifs qui permettent un gain de survie (10% à 2 ans pour les T3) [56].

2- Résidu tumoral :

La présence d'un résidu tumoral est un facteur de mauvais pronostic. Le diagnostic se fait sur la pièce de cholécystectomie en étudiant les marges de la résection.

Certaines études estiment que la survie à 5 ans est de 32-50% lorsque les marges sont saines (R0) et de 5,8-10% lorsqu'elles sont envahies (R1 ou R2) [80].

C- Anatomopathologiques :

1- Aspect macroscopique :

Les tumeurs polypoïdes (qui s'avèrent histologiquement des carcinomes papillaires) sont un critère de bon pronostic. La survie à long terme est plus significative que pour les formes infiltrantes [42].

2- Type histologique :

Les adénocarcinomes de la VB sont généralement de mauvais pronostic.

Cependant, les adénocarcinomes papillaires non invasifs ont un bon pronostic par rapport aux autres types histologiques vu qu'ils se développent au début au dépend de la lumière vésiculaire avant d'envahir le mur vésiculaire. Ils sont moins invasifs que les autres types de cancers.

Les tumeurs carcinoïdes sont de moins bon pronostic. Ils présentent un risque de métastases régionales et distales de 44% et 11% respectivement. Lorsque la tumeur dépasse 2cm, le risque d'envahissement hépatique et ganglionnaire est très élevé. Cependant, lorsque ces tumeurs sont de petite taille, une résection complète est souvent curable [42].

Les carcinomes à petites cellules sont de très mauvais pronostic. D'après une étude sur une série de 18 cas de carcinomes à petites cellules, seul un cas a pu survivre à 11 mois après cholécystectomie, radio et chimiothérapie [42].

Tableau II : La survie à 5 ans des carcinomes de la vésicule biliaire en fonction du type histologique et l'envahissement tumoral [140,80]

Type histologique	nombre	Extension (%)			Survie à 5 ans tous stades (%)
		Loc	Rég	Dist	
Adénocarcinome	2138	41,9	3,8	0,7	12,1
• non spécifique	1774	37,5	4,6	0,7	11,3
• Papillaire	119	63,4	-	-	40,5
• Mucineux	117	-	0,0	-	7,8
• Autres	128	44,9	2,3	-	13,0
Carcinome adénosquameux	42	-	-	-	8,8
Carcinome non spécifié	138	-	00		2,0

3- Stade d'extension :

Le degré d'envahissement tumoral est un facteur pronostic majeur des cancers de la vésicule biliaire.

La survie relative à 5 ans est de 60 à 100% chez les sujets atteints d'un cancer T1 limité à la muqueuse ou à la musculuse. 60 à 80% pour les cancers T2, ayant bénéficié d'une résection radicale d'emblé ou après une réintervention et 10 à 22% lorsqu'il existe un résidu tumoral. Pour les cancers T3 et T4 dont le traitement a été radical, la survie à 5ans est de 8 à 63% [83,111].

4- Engainements nerveux et les embols vasculaires :

Ils favorisent les récives et les métastases hématogènes et lymphatiques.

5- Envahissement ganglionnaire :

Les cancers de la vésicule biliaire sont généralement lymphophiles. L'envahissement ganglionnaire aggrave le pronostic. Il est corrélé au degré de l'extension pariétal de la tumeur.

Le taux de survie à 5ans en présence d'une atteinte ganglionnaire est de 45%contre 85% en son absence [77].

Les micrométastases ganglionnaires sont un facteur de mauvais pronostic [141]. Ils représentent un bon indicateur de l'extension de la maladie tumorale. Leur présence est liée au degré d'envahissement pariétal (T), à l'extension lymphatique (N) et nerveuse ainsi que le type histologique.

Le diagnostic des micrométastases est basé essentiellement sur l'immunohistochimie utilisant un anticorps anti-cytokératine (CAM5.2). La découverte de ces lésions doit emmener le chirurgien à prévoir un traitement adjuvant à la chirurgie à base de chimiothérapie ou radiothérapie locale.

6- Métastases :

Les métastases à distance sont des éléments péjoratifs. Leur présence témoigne d'un stade très avancé de la tumeur notamment en présence de métastases hépatiques, d'un envahissement de la VBP ou d'une carcinose péritonéale. Ils représentent une contre indication au traitement chirurgical.

MATERIELS ET METHODES

Notre travail est une étude rétrospective réalisée sur une période de 5 ans, allant du 1^{er} Janvier 2009 au 31 Décembre 2013.

Nous avons recensé cinquante trois cas de cancers de la vésicule biliaire colligés aux services de chirurgie viscérale A et B du centre hospitalier universitaire Hassan II.

Les renseignements ont été recueillis à partir des :

- Registres des services :
 - Les registres des entrants sortants ;
 - Les registres des comptes–rendus opératoires ;
 - Les registres des comptes–rendus anatomopathologiques : on y trouve les résultats de l'étude anatomopathologique des pièces opératoires et des biopsies.
- Dossiers médicaux des services de chirurgie viscérale A et B et oncologie médicale, à partir desquels on a recueillis les données biographiques (l'âge, le sexe, les antécédents), cliniques (circonstances et délai de découverte), paracliniques, thérapeutiques anatomopathologiques et évolutives (suites opératoires et suivi) chez nos 53 patients.
- Le suivi des patients a été établi par une consultation au centre diagnostic et dont la mise à jour se fait régulièrement sur Hosix ou sur un registre spécial pour les tumeurs et appels téléphoniques des patients.

Les résultats ont été analysés statistiquement grâce à la collaboration du service de biostatistique de la faculté de médecine de Fès.

Pour mener cette étude, l'ensemble des données trouvées a été regroupé et numérisé dans un tableau sur le mode Microsoft Excel.

L'ensemble des résultats a été obtenu statistiquement par l'utilisation du logiciel EPI–INFO.

FICHE D'EXPLOITATION

EPIDEMOLOGIE :						
N° du dossier :						
Nom :						
Prénom :						
Age :						
Sexe :		Homme :		Femme :		
ATCD :		Lithiase :		oui :		non : Autres
CLINIQUE :						
Délai de consultation :						
Ictère :		oui :		non :		
Angiocholite		oui :		non :		
Coliques hépatiques		oui :		non :		
Vomissements		oui :		non :		
Altération de l'état général		oui :		non :		
Fortuite (après cholecystectomie)		oui :		non :		
Masse		oui :		non :		
Hépatomégalie		oui :		non :		
Ascite		oui :		non :		
Ganglion de Troisier		oui :		non :		
EXAMENS COMPLEMENTAIRES :						
Biologie :						
NFS	Hb=	GB=	PLQ=			
Bilan hépatique	ALAT=	ASAT=	GOT=	GPT=	PAL=	BT=
	Protides=	Albumine=				
Bilan de crase		TP=	TCA=			
Bilan rénal		Urée=	Créat=			
Marqueurs tumoraux		CA19-9=	ACE=			
Imagerie :						
*Echographie abdominale :						
-Faite :		non faite :				
-Diagnostic fait :		non fait :				
-Lithiase vésiculaire :		oui :		non :		
-Epaississement vésiculaire :		oui :		non :		
-Dilatation des voies biliaires :		oui :		non :		
-Polype vésiculaire :		oui :		non :		
-Taille de la tumeur :						
-Envahissement hépatique :		oui :		non :		
-Siège :		droit :		gauche :		diffuses :
-ADP :		oui :		non :		
-Topographie des ADP :		cystiques :		;paracholédociens :		;pancréatico-
duodénaux :		;coeliaques :		; mésentériques :		
-Ascite :		oui :		non :		

***TDM abdominale :**

Faite : non faite :

Pose le Dc : oui : non :

Taille de la tumeur :

Dilatation des voies biliaires : oui : non :

Envahissement hépatique : oui : non :

Siège : droit : gauche : diffuses :

Envahissement vasculaire : porte : sus hépatique :

ADP : oui : non :

Topographie des ADP : cystiques : paracholédociens :

pancréatico-duodénaux :

coeliaques : mésentériques :

Envahissement extra hépatique : duodéal : ,pancréatique : ,colique :

Ascite : oui : non :

Carcinose : oui : non :

***Cholongio-IRM :**

Faite : non faite :

Pose le Dc : oui : non :

Taille de la tumeur :

Dilatation des voies biliaires : oui : non :

Lithiase vésiculaire : oui : non :

Envahissement hépatique : hile hépatique : VBP

TRAITEMENT :

-Opérabilité : oui : non :

-Résécabilité : oui : non :

-Exploration opératoire :

Taille de la tumeur : oui : non :

Métastase hépatique : oui : non :

Envahissement vasculaire: oui : non :

ADP : oui : non :

Ascite : oui : non :

Carcinose : oui : non :

-Traitement à visée curative :

Cholecystectomie simple

Cholecystectomie élargie au lit vésiculaire type Glenn

Bisegmentectomie IV et V

Hépatectomie droite

Cholecystectomie et bisegmentectomie élargie aux organes de voisinage

-Traitement à visée palliative :

Drainage biliaire percutané

Anastomose bilio-digestive

-Traitement endoscopique : prothèse biliaire-Laparotomie exploratrice + biopsies :

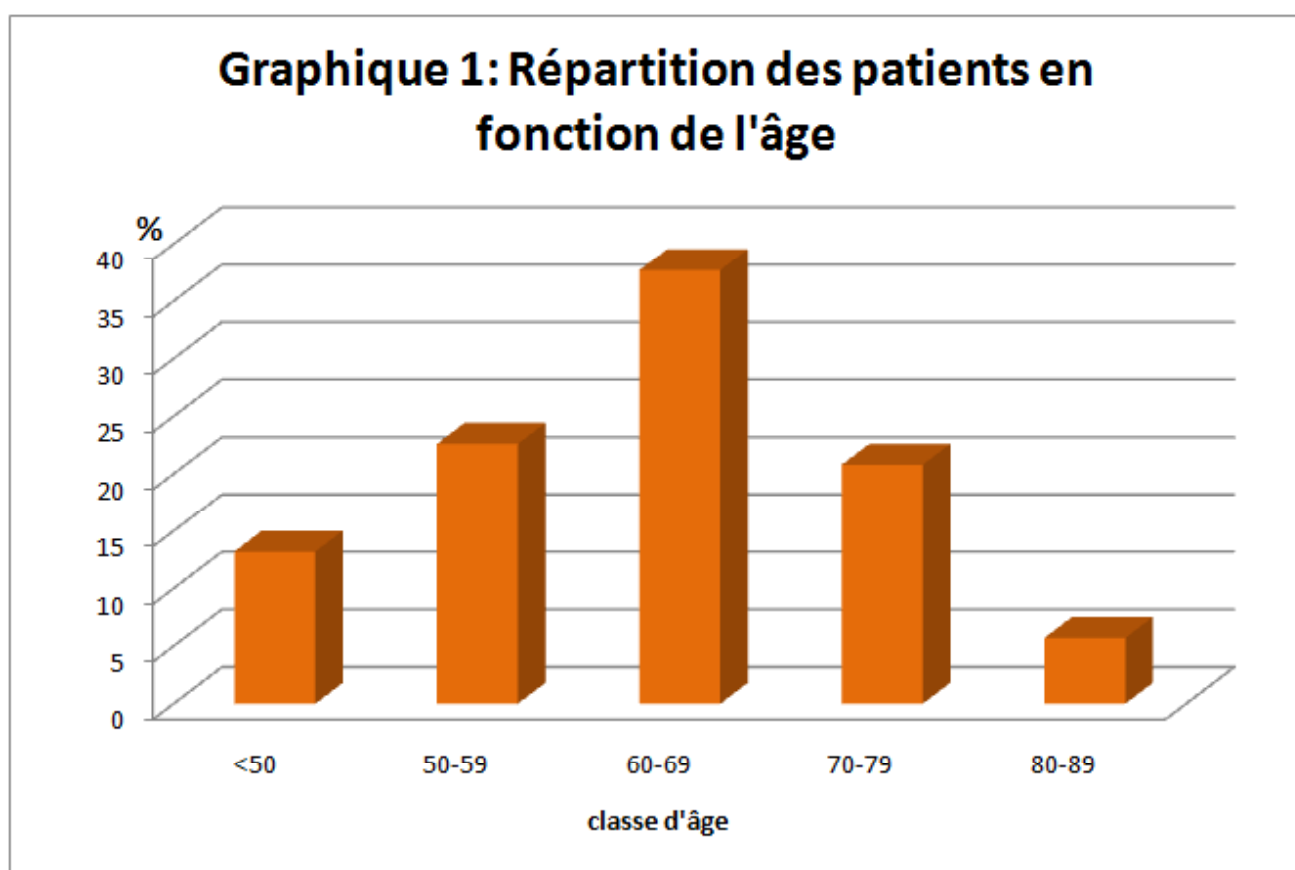
RESULTATS

I- Etude épidémiologie :

1- Age :

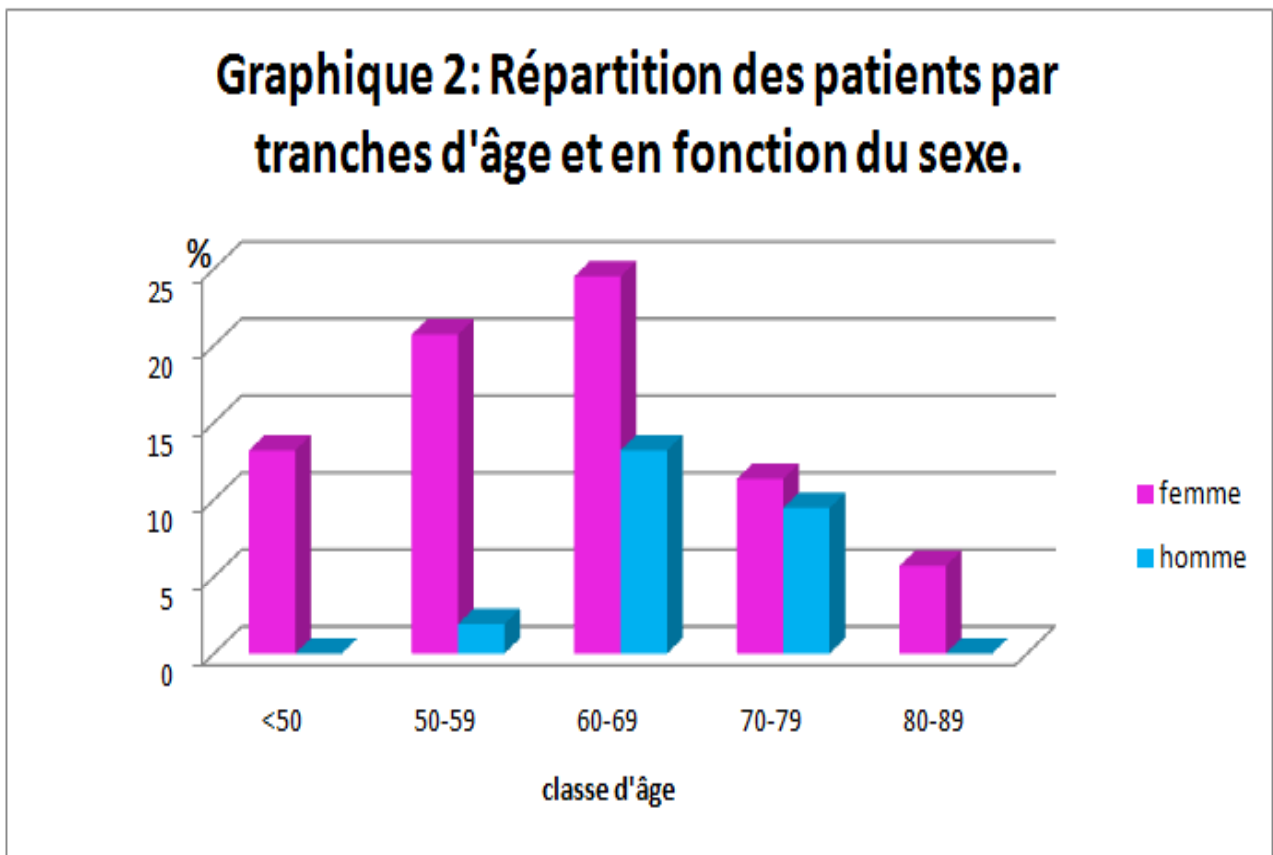
L'âge de nos patients variait entre 39 et 86 ans avec un âge moyen de $61,53 \pm 10,5$ ans (Graphique 1).

Le pic de fréquence se situe entre 60 et 69 ans (20 cas).



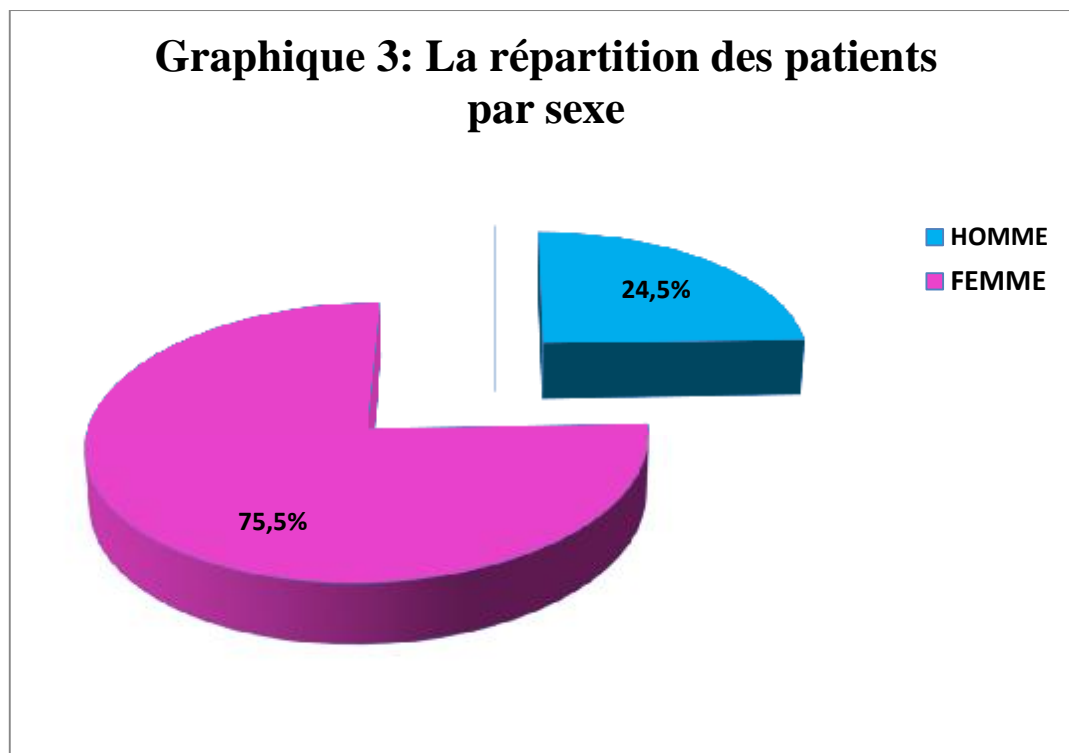
Les sujets de sexe féminin avaient un âge moyen de $60,25 \pm 11,3$ ans avec des extrêmes allant de 39 à 86ans.

Les sujets de sexe masculin avaient un âge moyen de $65,46 \pm 6,47$ ans avec des extrêmes allant de 51 à 76 (Graphique 2).



2- Sexe :

Nos 53 malades se répartissent en 40 femmes (75,5%) et 13 hommes (24,5%) avec un sexe ratio Femme/Homme de 3,08 (graphique 3).



3- Antécédents :

Nous avons noté essentiellement l'antécédent de lithiase vésiculaire chez 31 patients soit 58,5%.

Nous avons aussi noté comme antécédents personnels, le tabagisme chronique chez 2 malades soit 3,77% et l'éthylisme chronique chez 1 malade soit 1,88% ;

Comme antécédents chirurgicaux, une hystérectomie chez une malade soit 1,88% ; une intervention sur hernie inguinale chez 2 malades soit 3,77% ; une thyroïdectomie chez 1 malade soit 1,88% ; une intervention sur adénome de la prostate chez 1 malade soit 1,88%.

1 cas d'antécédent familial de cancer de l'estomac a été rapporté.

II- Etude clinique :

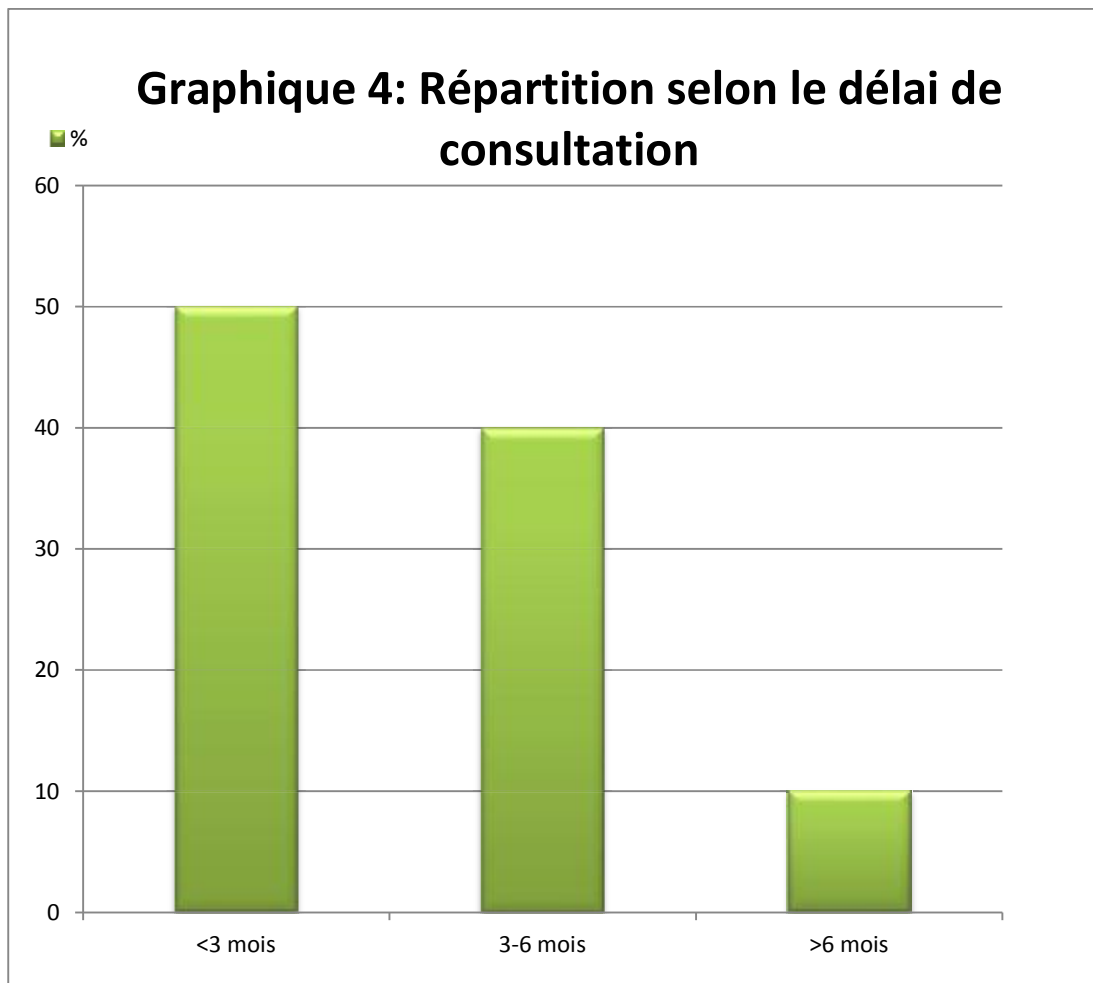
1- Délai de consultation :

Le délai de consultation n'a été précisé que chez 30 patients soit 56,6 % avec une moyenne de 8,20 mois et des extrêmes allant de 1 mois à 1 an.

90% des patients ont consultés entre 1 et 6 mois, par contre 10% des patients ont consulté après 6 mois du début de la symptomatologie.(Tableau III/ Graphique 4)

Tableau III : Répartition selon la durée d'évolution

Durée	Nombre de cas	Pourcentage
<3 mois	15	50
3- 6 mois	12	40
>6 mois	3	10



2- Circonstances de découverte :(Graphique 5)

Les principaux signes révélateurs étaient représentés par la douleur abdominale et l'ictère ;

Les coliques hépatiques chez 38 patients (72%).

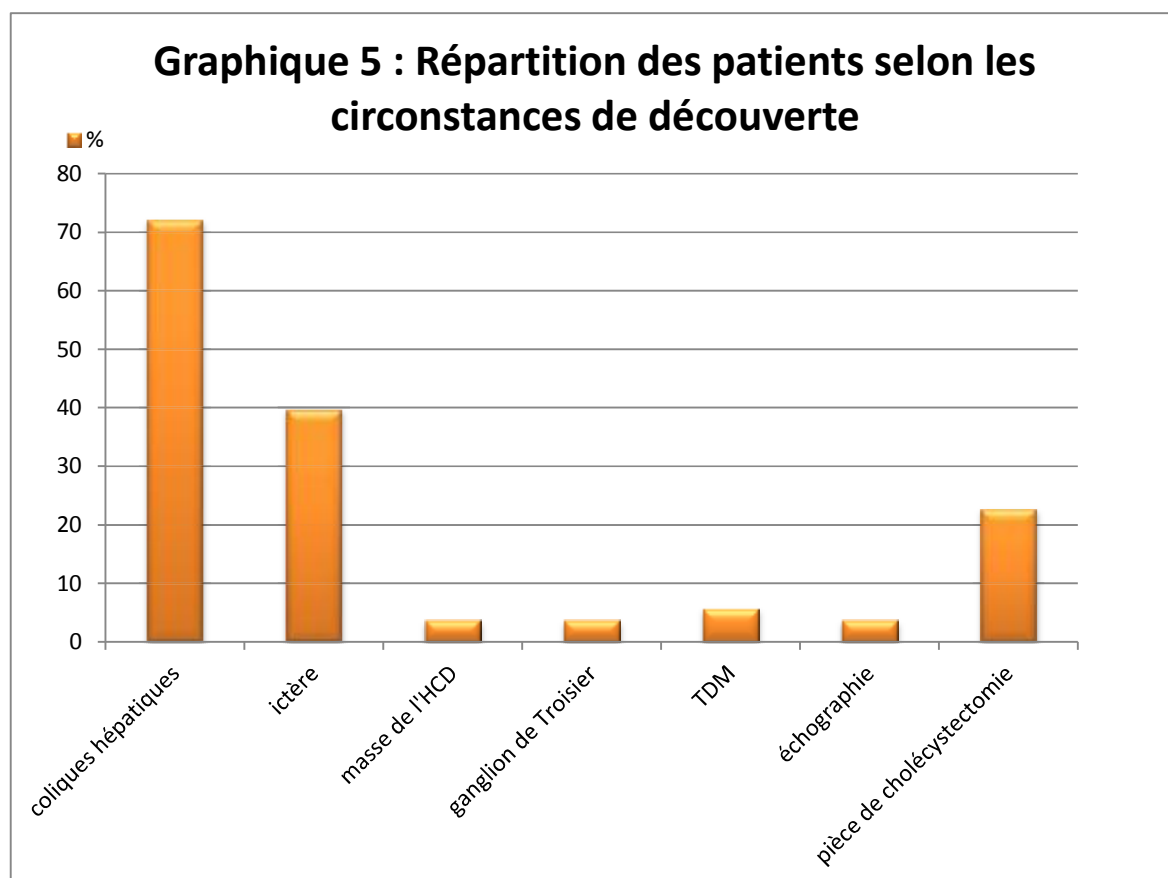
Un ictère était présent chez 21 patients (39,6%), évoquant un tableau d'angiocholite dans 12 cas (22,6%).

Une masse de l'hypochondre droit chez 2 patients (3,7%)

Un ganglion de Troisier chez 2 patients (3,7%)

Dans 5,6% des cas (3 cas), la découverte était fortuite après une TDM et 3,7% (2 cas) après une échographie pour une autre pathologie.

La découverte fortuite par l'examen histologique d'une pièce de cholécystectomie représente 12 cas soit 22,6%.



3- Signes fonctionnels :

Les coliques hépatiques chez 38 patients (72%).

Un ictère était présent chez 21 patients (39,6%)

Les vomissements chez 7 patients (13,2%).

Un prurit chez 15 patients (28,3%)

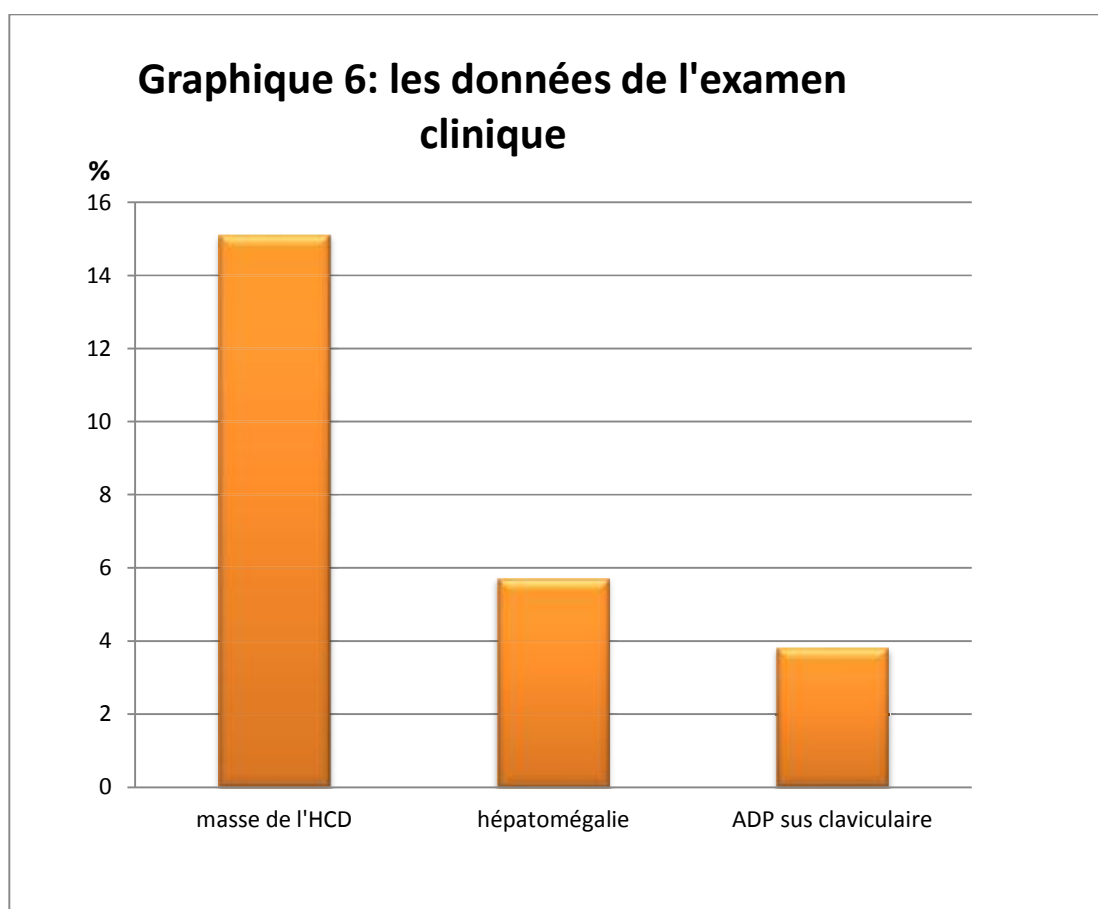
Une altération de l'état général chez 26 patients (49,1%).

4- Signes physiques : (Graphique6)

L'examen clinique a été trouvé normal chez 19 patients soit 35,8%.

Il a mis en évidence un ictère chez 21 patients (39,6%), une masse de l'hypochondre droit chez 8 patients (15,1%), une hépatomégalie chez 3 patients (5,7%).

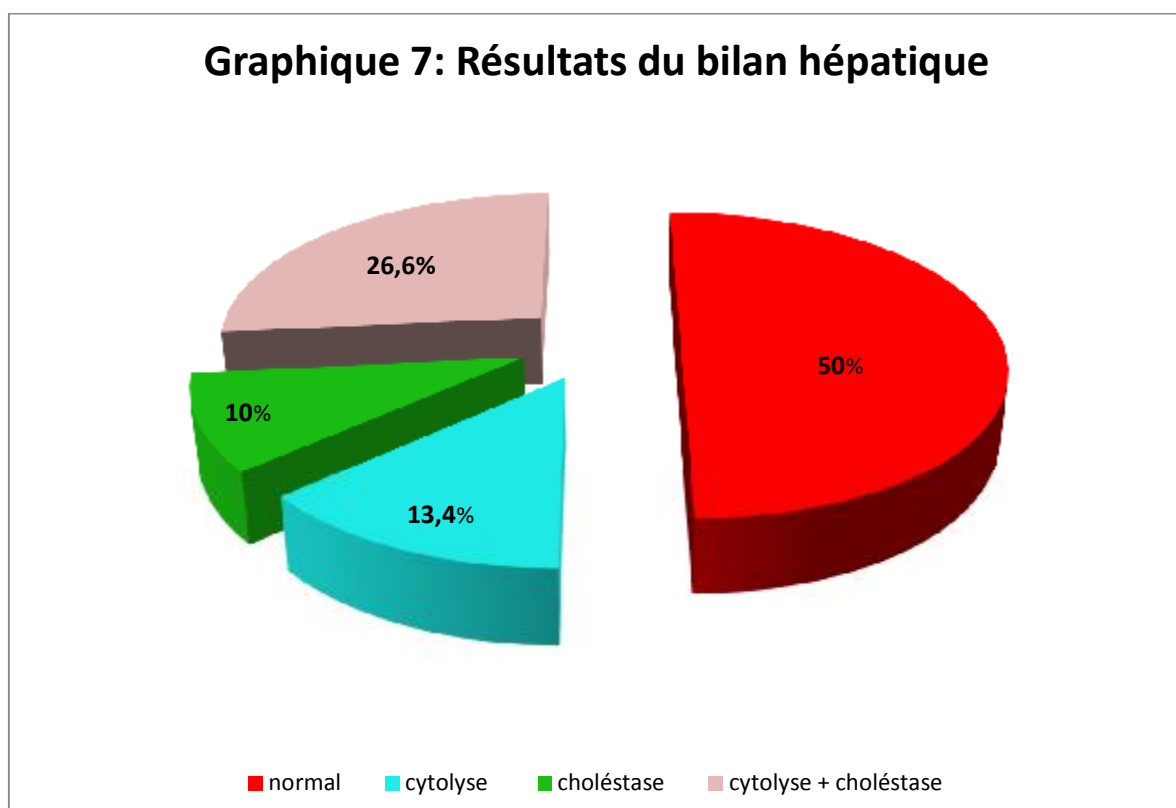
La palpation des aires ganglionnaires a montré une adénopathie sus claviculaire droite chez 2 patients (3,8%).



III- Examens complémentaires :

1- Biologie :

Le bilan hépatique a été demandé chez 50 malades, s'est révélé normal dans 50% des cas, une cytolysse isolée est notée dans 13,4%, une choléstase isolée dans 10% des cas, une choléstase avec cytolysse associée a été retrouvée dans 26,6% des cas (graphique 7).

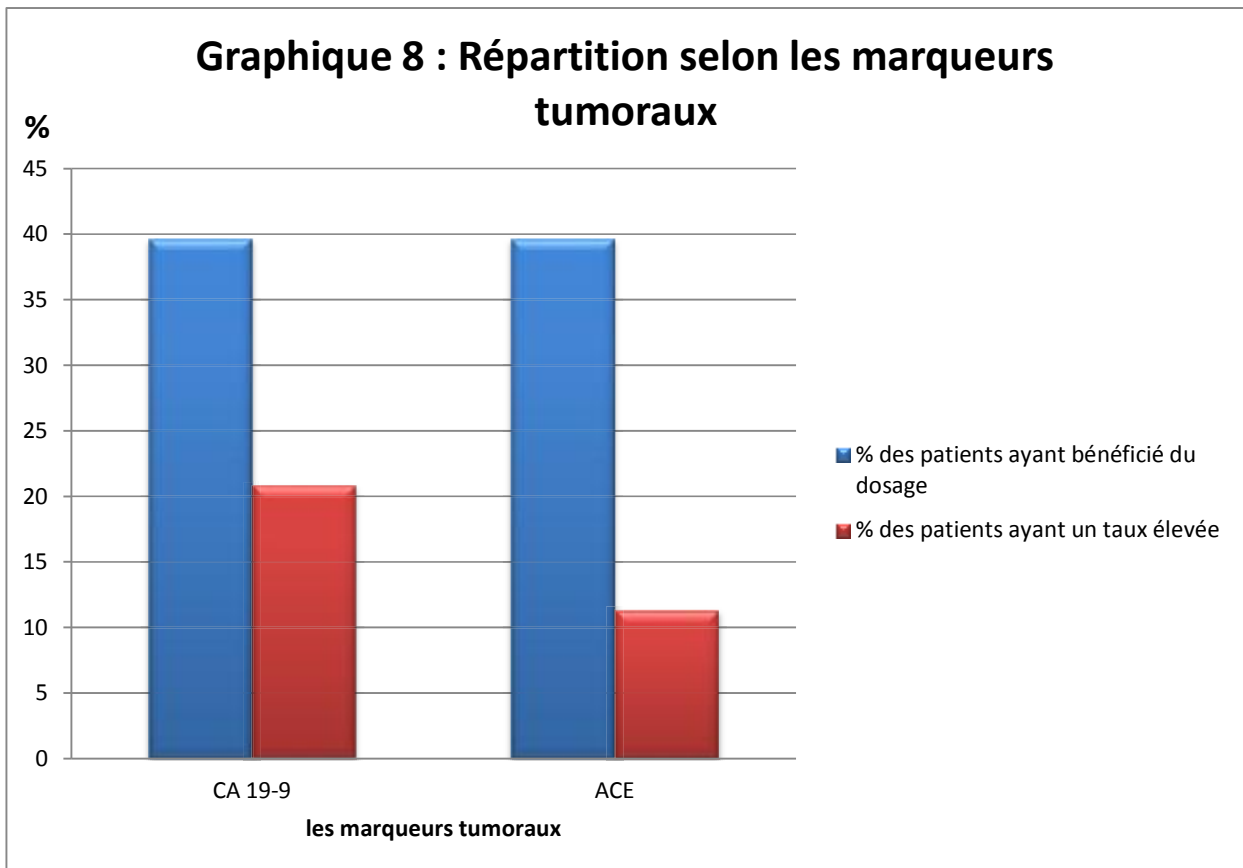


3 patients (5,7%) avaient un TP bas.

La numération formule sanguine était normale dans 84,9% des cas. Une anémie a été retrouvée dans 13,2% des cas (7 patients) et une hyperleucocytose dans 11,3% des cas.

21 patients ont bénéficié du dosage du taux du CA19-9 qui était élevé chez 11 patients, soit (20,8%).

L'ACE dosé chez 21 patients, 6 patients avait un taux élevé, soit (11,3%).
(Graphique 8).



2- Radiologie :

a- Echographie abdominale :(Graphique 9)

Elle a été réalisée chez 39 malades soit dans 73,6% des cas. Elle a permis d'orienter d'emblée le diagnostic vers un cancer de la VB chez 27 patients (50,9%).

Elle a mis en évidence un épaissement irrégulier de la paroi vésiculaire dans 15 cas (28,3%). Un polype vésiculaire était noté dans 7 cas (13,2%).

La taille de la tumeur a été précisée chez 6 patients avec des extrêmes allant de 2cm à 5,8cm avec une moyenne de 3,2cm.

Une dilatation des voies biliaires a été notée chez 18 patients (34%).

L'échographie a pu montrer aussi un envahissement hilair dans 3 cas et un envahissement hépatique chez 5 cas (9,43%), concernant :

- le segment IV dans 3 cas ;
- le segment V dans 1 cas ;
- et le segment III dans 1 cas.

Des adénopathies ont été notées dans 7 cas (13,2%) : hilaires dans 4 cas ; pancréatico-duodénaux et cœliaques dans 3 cas et une ascite dans 4 cas (7,5%).

Parmi les facteurs de risque, une lithiase vésiculaire a été notée chez 11 patients (20,8%).

Graphique 9: Résultats des explorations échographiques

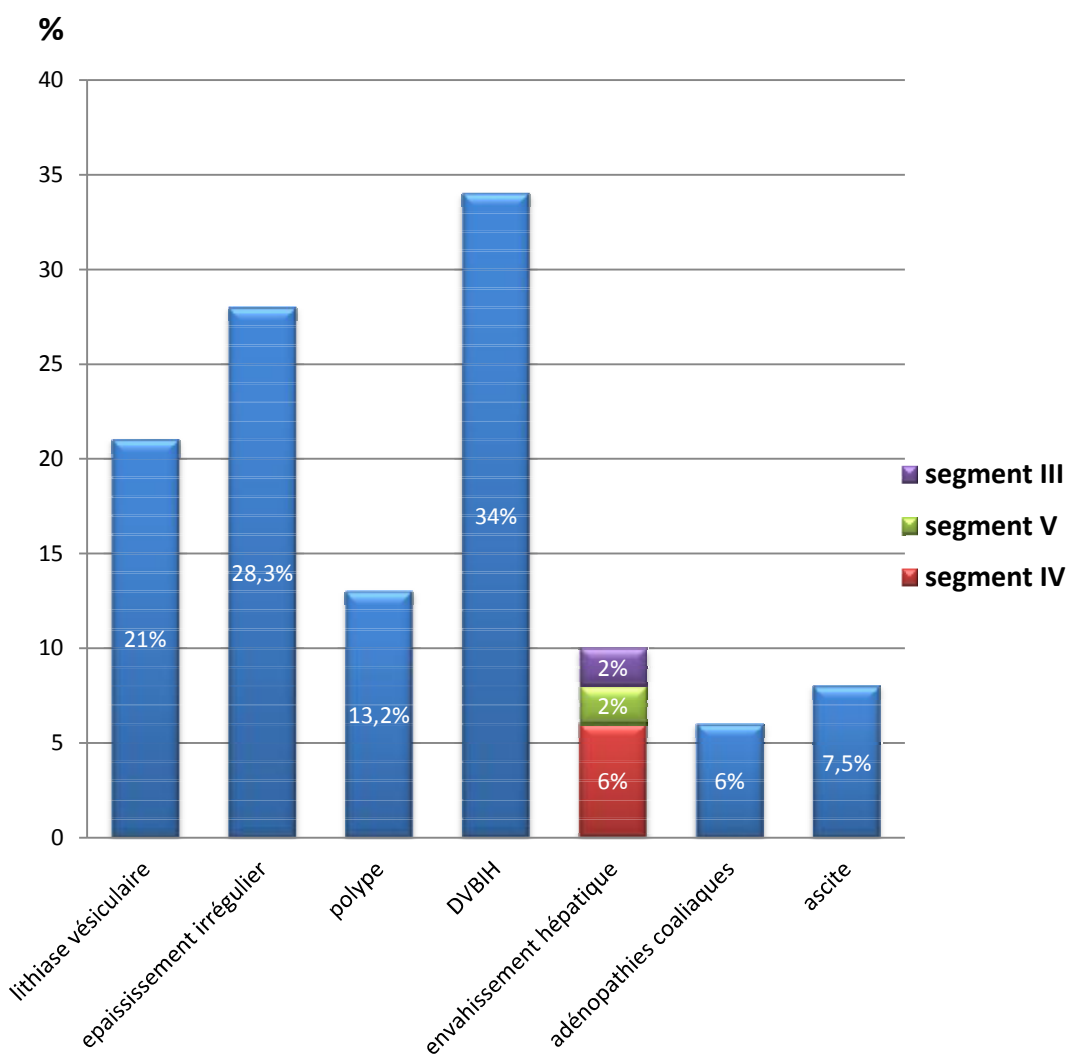




Figure 38 : Une coupe échographique montrant une formation tissulaire endoluminale de 40 mm sans calculs biliaires
[chirurgie viscérale A du CHU Hassan II de Fès]

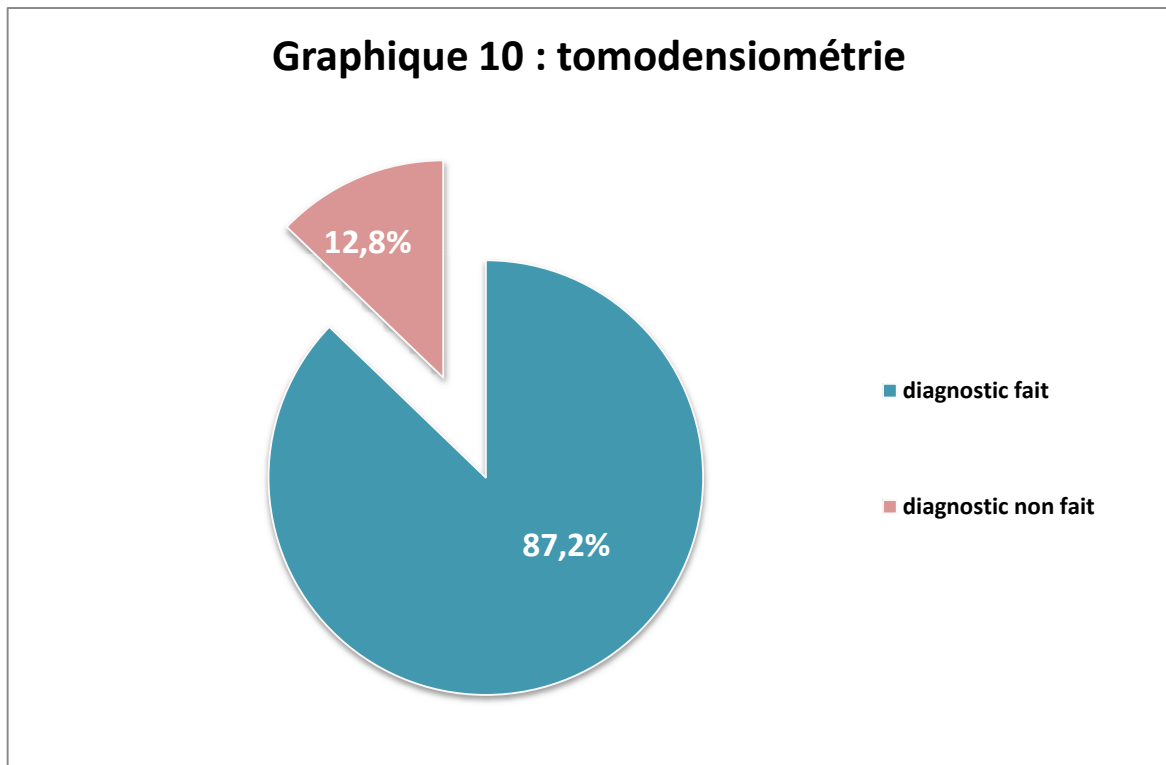


Figure 39: Aspect échographique d'une vésicule biliaire distendue avec individualisation d'épaississement pariétal irrégulier, le contenu de la vésicule est hétérogène avec individualisation de calculs
[Service de chirurgie viscérale A du CHU Hassan II de Fès]

b- Tomodensitométrie Abdominale :

Elle a été réalisée chez 47 malades (88,7%).

Le diagnostic du cancer de la VB a été fortement suspecté chez 41 malades (87,2%). (Graphique10).

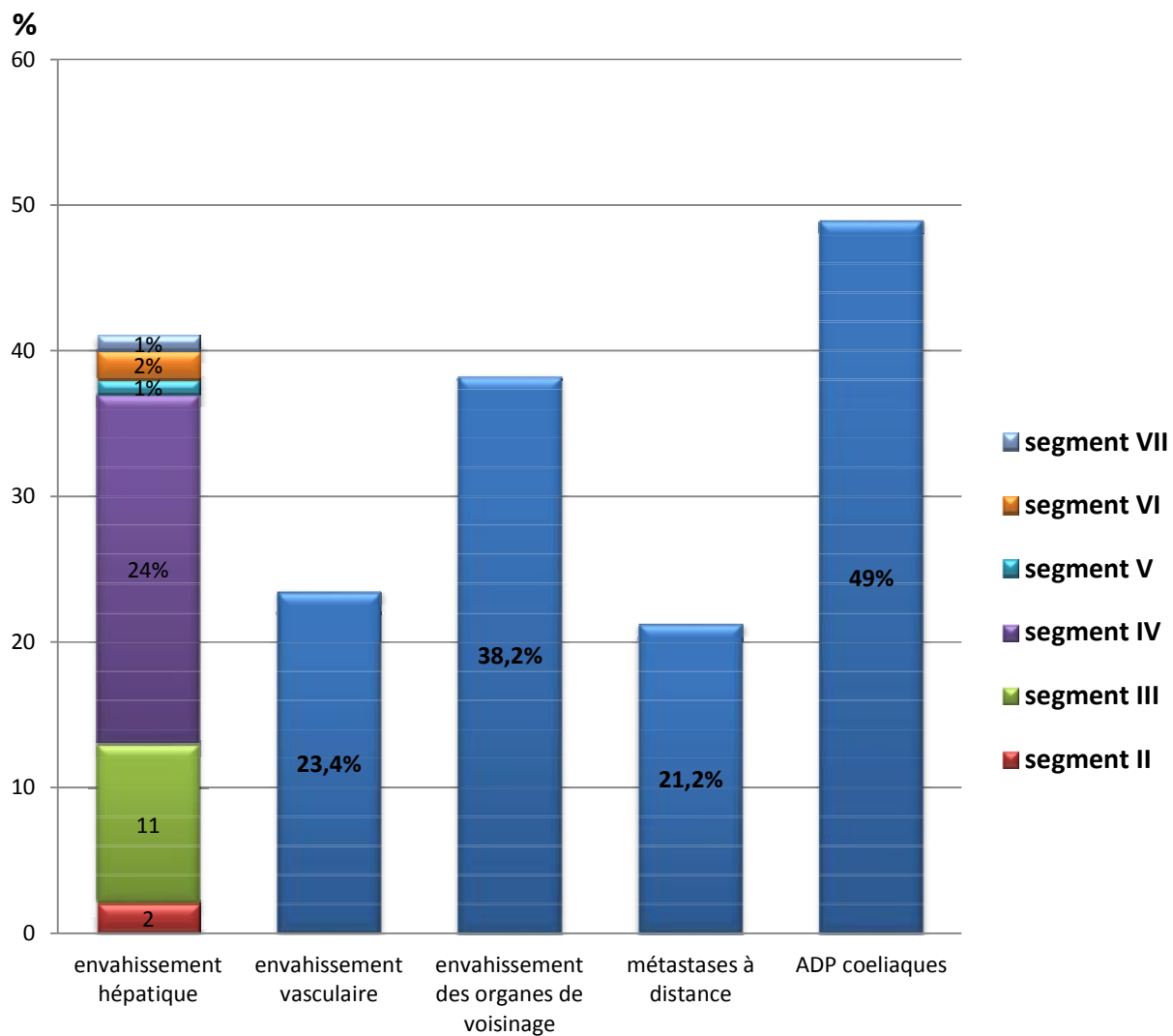


Elle a révélé (Graphique11):

- La présence d'une masse hétérogène dans 18 cas, mesurée dans 7 cas avec des extrêmes allant de 6,5mm à 37mm et une moyenne de 21 mm ; Mal limitée pour les autres.
- La présence d'un épaissement irrégulier de la vésicule dans 6 cas.
- Une dilatation des voies biliaires dans 20 cas (42,5%) ;
- Un envahissement vasculaire dans 11 cas (23,4%),

- Un envahissement hépatique chez 19 malades (40,42%) concernant :
 - Le segment IV dans 10 cas,
 - Le segment III dans 3 cas,
 - Le segment V dans 1 cas,
 - Les segments II et III dans 2 cas,
 - Les segments III et IV dans 1 cas,
 - Les segments IV et VI dans 1 cas,
 - Les segments VI et VII dans 1 cas.
- Des ADP profondes dans 29 cas (61,7%):
 - Coelio-mésentériques dans 16 cas,
 - Cystiques dans 6 cas,
 - Cystiques, coelio-mésentériques et pancréatico-duodénaux dans 7 cas.
- Un envahissement locorégional dans 18 cas (38,2%) répartis comme suit :
 - 4 cas d'envahissement duodéal (8,5%),
 - 2 cas d'envahissement pancréatique (4,2%),
 - 2 cas d'envahissement colique (4,2%),
- Des métastases à distance dans 10 cas (21,2%) :
 - 2 cas de métastases pulmonaires (4,2%)
 - 1 cas associant des métastases pulmonaires et osseuses (2,1%).
 - Une carcinose péritonéale dans 7 cas (14,8%), dont 6 avaient une ascite (12,7%).

Graphique 11: Résultats des explorations tomodensiométriques



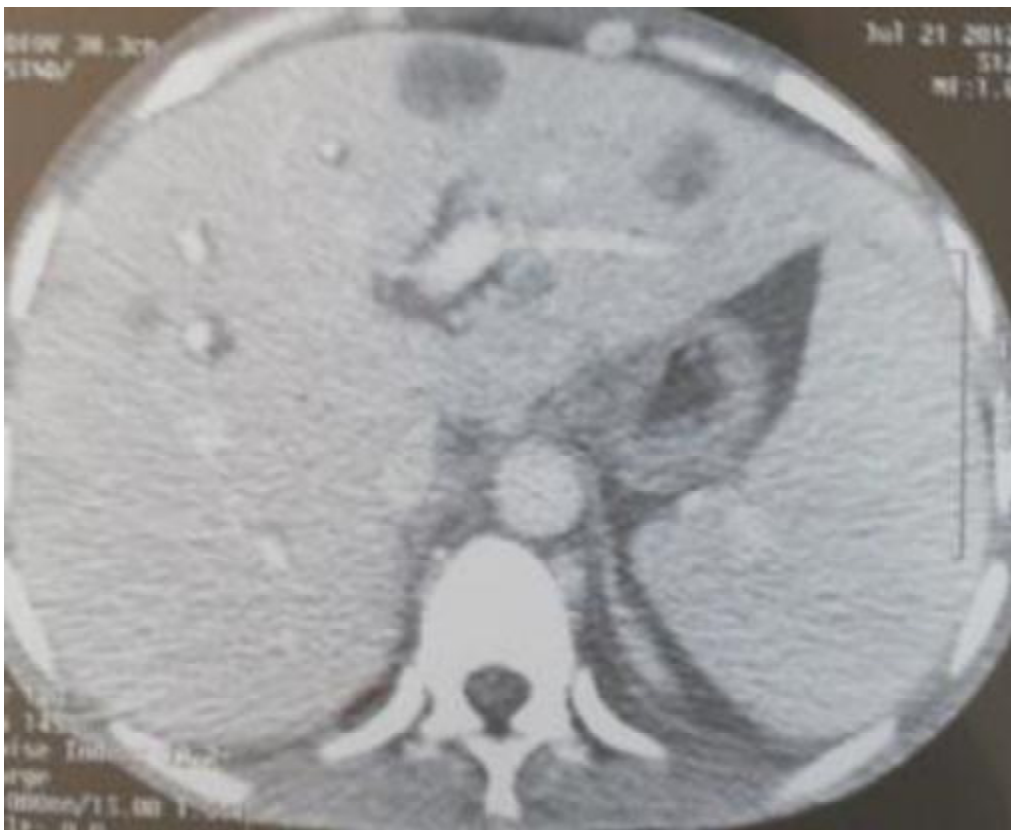


Figure 40 : Processus tumoral de la vésicule biliaire s'étendant jusqu'au canal cystique et la partie proximale de la VBP qui est dilatée, avec métastases hépatiques du segment III [service de chirurgie viscérale B du CHU Hassan II].

c- **Bili-IRM** :

11 patients ont bénéficié d'une Bili-IRM soit 20,8%.

Elle confirme le diagnostic de cancer de la vésicule biliaire et évalue l'extension locorégionale, et surtout l'extension vers le hile du foie chez 5 patients et vers la voie biliaire principale chez 1 patient.

La taille de la tumeur a été précisée chez 5 patients.

Une dilatation des voies biliaires a été trouvée chez 10 patients.

Une lithiase vésiculaire a été trouvée chez 2 patients.

IV- Traitement :

A- Bilan pré-thérapeutique :

a- **Opérabilité** :

21 patients ont été opérés, soit un taux d'opérabilité de 39,6%. (Graphique12)

➤ **Statut nutritionnel** :

On a évalué le statut nutritionnel des patients par le dosage de l'albuminémie, réalisé chez 25 patients, une hypoalbuminémie a été présente chez 10 patients, soit 18,8%.

➤ **Comorbidité** :

Le diabète a été présent chez 11 malades soit 20,75% des cas ;

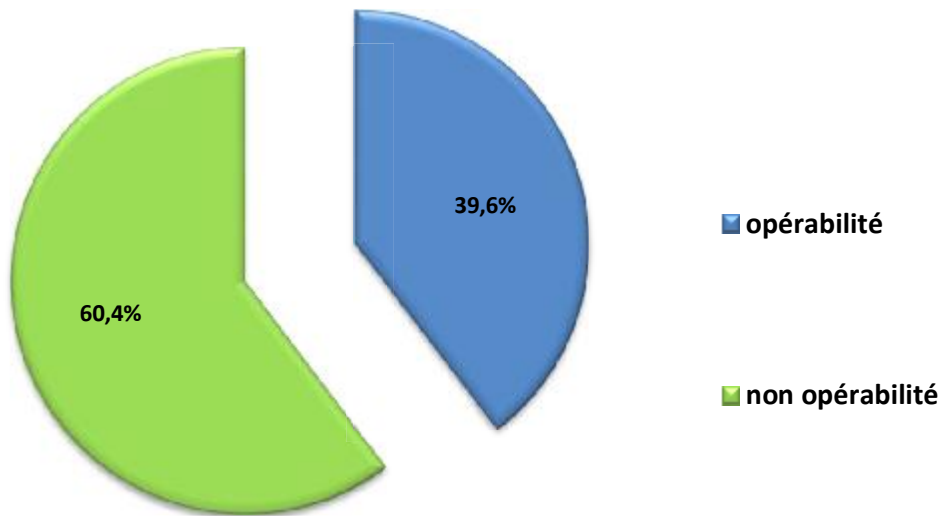
L'HTA chez 7 malades soit 13,2% ;

Une cardiopathie ischémique chez 5 malades soit 9,43% ;

Une insuffisance rénale chez 1 malade soit 1,88% ;

Un lymphome chez 1 malade soit 1,88%.

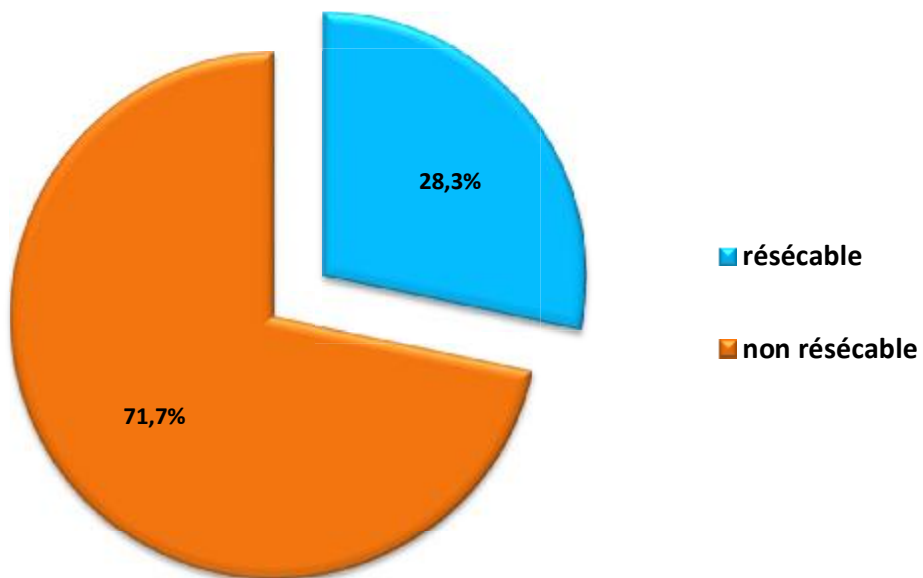
Graphique 12: Opérabilité



b- Résécabilité :

D'après les données de l'imagerie, le taux de résécabilité était de 28,3% (15 patients). (Graphique13)

Graphique 13: Résécabilité selon les données de l'imagerie



B- Traitement médical :

On a réalisé une évaluation de l'état général et nutritionnel de tous nos malades, afin de les préparer pour un geste chirurgical. Ainsi on a procédé à:

- L'administration de la vitamine K chez les tous patients ictériques
- La réhydratation et l'équilibration hydro électrolytique en fonction des résultats de l'ionogramme sanguin
- Un régime hyperprotidique pour les patients dénutris
- Un traitement symptomatique du prurit et de la douleur.
- Une antibiothérapie curative pour les patients en angiocholite.
- Kinésithérapie respiratoire

C- Traitement chirurgical

L'exploration chirurgicale a permis de relever les résultats suivants:

- Un épaissement irrégulier de la paroi vésiculaire chez 3 patients (5,7%) ;
- Des métastases hépatiques dans 3 cas (5,7%);
- Un envahissement vasculaire dans 1 cas (1,9%);
- Des ADP dans 7 cas (13,2%);
- Une ascite dans 1 cas (1,9%);
- Une suspicion de carcinose péritonéale dans 3 cas (5,7%).

1- chirurgie à visée curative (Graphique 14) :

La chirurgie reste le seul traitement à visée curative ,15 patients (28,3%) ont bénéficié d'une résection jugée curative.

Tous les malades ont été opérés par laparotomie sous costale droite.

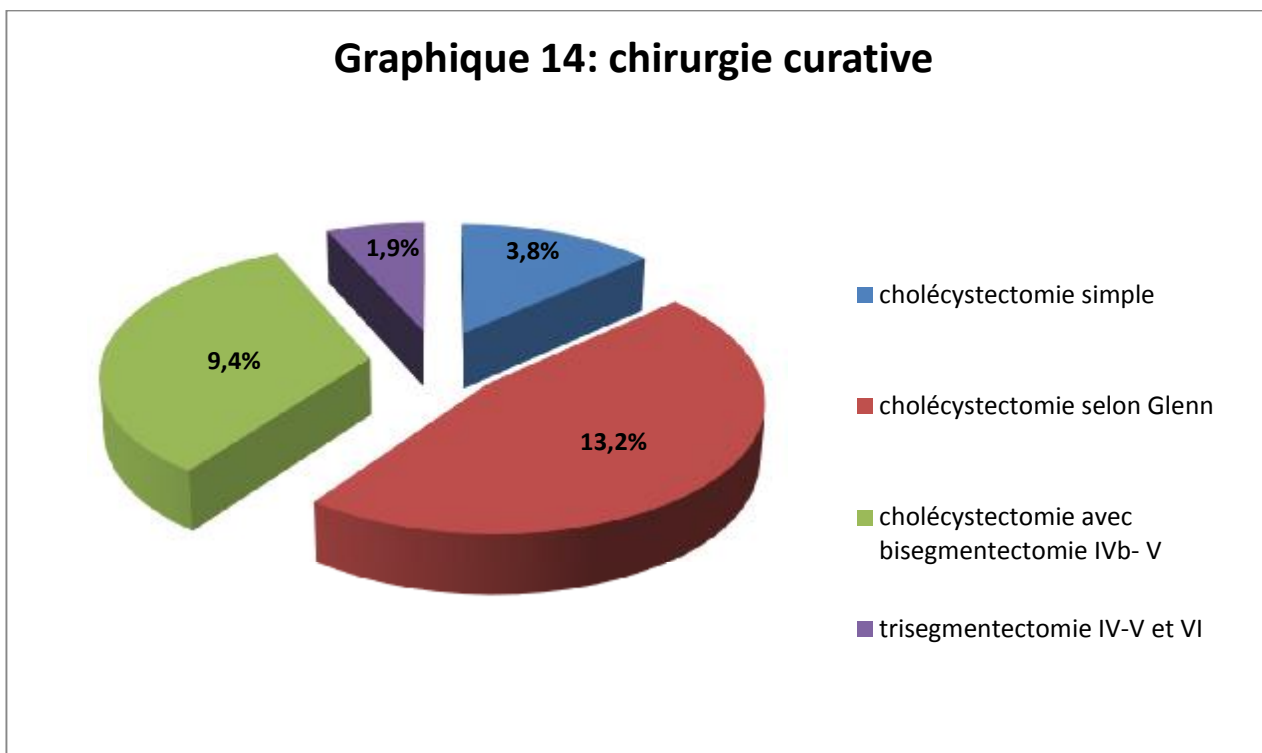
Les gestes chirurgicaux réalisés sont représentés par :

- Une cholécystectomie simple chez 2 patients (3,8%) ;

- Une cholécystectomie élargie au lit vésiculaire type Glenn chez 7 patients (13,2%) ;
- Une cholécystectomie avec bi-segmentectomies IVb-V avec curage pédiculaire dans 5 cas (9,4%)
- Une trisegmentectomie IV-V et VI dans un seul cas (1,9%).

Pour les tumeurs découvertes sur pièce de cholécystectomie :

- seuls 2 malades ayant des tumeurs T2 et T3, ont été réopéré pour une résection selon Glenn.
- 1 seul malade a bénéficié d'une cholécystectomie avec bi-segmentectomies IVb-V pour une tumeur T2.
- 1 seul malade a bénéficié d'une résection des orifices de trocart pour une tumeur T2.
- Il n'y'a pas eu de résection de la voie biliaire principale.



2- chirurgie à visée palliative :

3 patients (7,5%) ont eu une dérivation hépatico-jéjunale.

3- Laparotomie exploratrice :

L'intervention chirurgicale s'est limitée à une simple laparotomie exploratrice avec biopsies dans 5,7% des cas (3 patients), en raison de la présence d'une carcinose péritonéale et ou d'un envahissement locorégional important.

4- Résultats :

a- mortalité opératoire

Il est défini comme le pourcentage de décès survenus dans les 30 jours suivants l'intervention ou au cours de la même hospitalisation.

Un patient est décédé à J+6 par arrêt cardio-respiratoire. Un autre patient est décédé chez lui à J+15, la cause du décès n'a pas pu être précisée par la famille.

Le taux de mortalité opératoire est de 9,5%.

b- Morbidité

1- Suites simples

17 patients ont eu des suites opératoires simples, soit 80,1%.

2- Morbidité globale :

2 patients ont présenté une complication dans les 30 jours suivants l'intervention ou au cours de la même hospitalisation, soit un taux de morbidité globale de 9,5%.

Il s'agissait de :

- Pancréatite A dans 1 cas ;
- Fistule biliaire dans 1 cas.

D-Traitement radiologique :

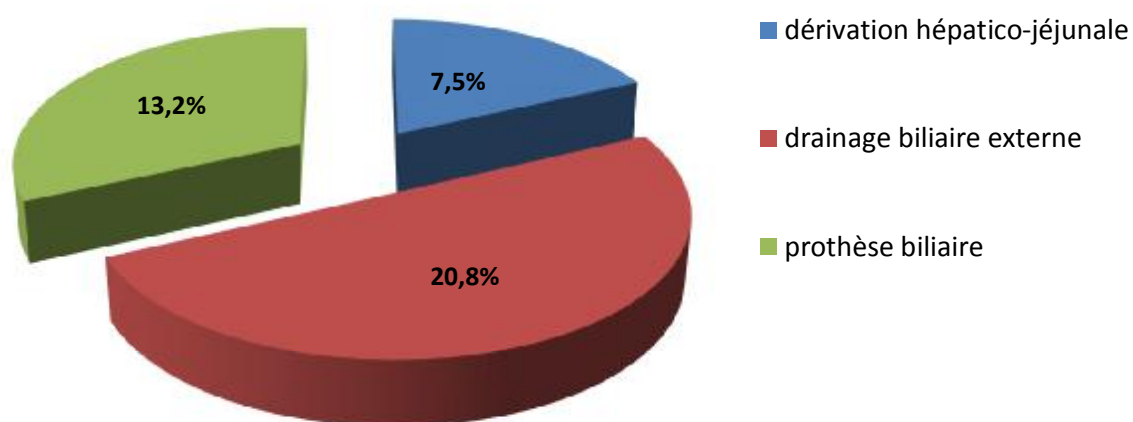
11 patients (20,8%), dont 6 présentaient un ictère et une DVBIH ont bénéficié d'une mise en place d'une prothèse plastique 9 cm/ 10fr, en raison de l'obstruction due à l'envahissement hépatique (n=7), et des métastases (n=6). Le positionnement a été réussi chez 100% des patients

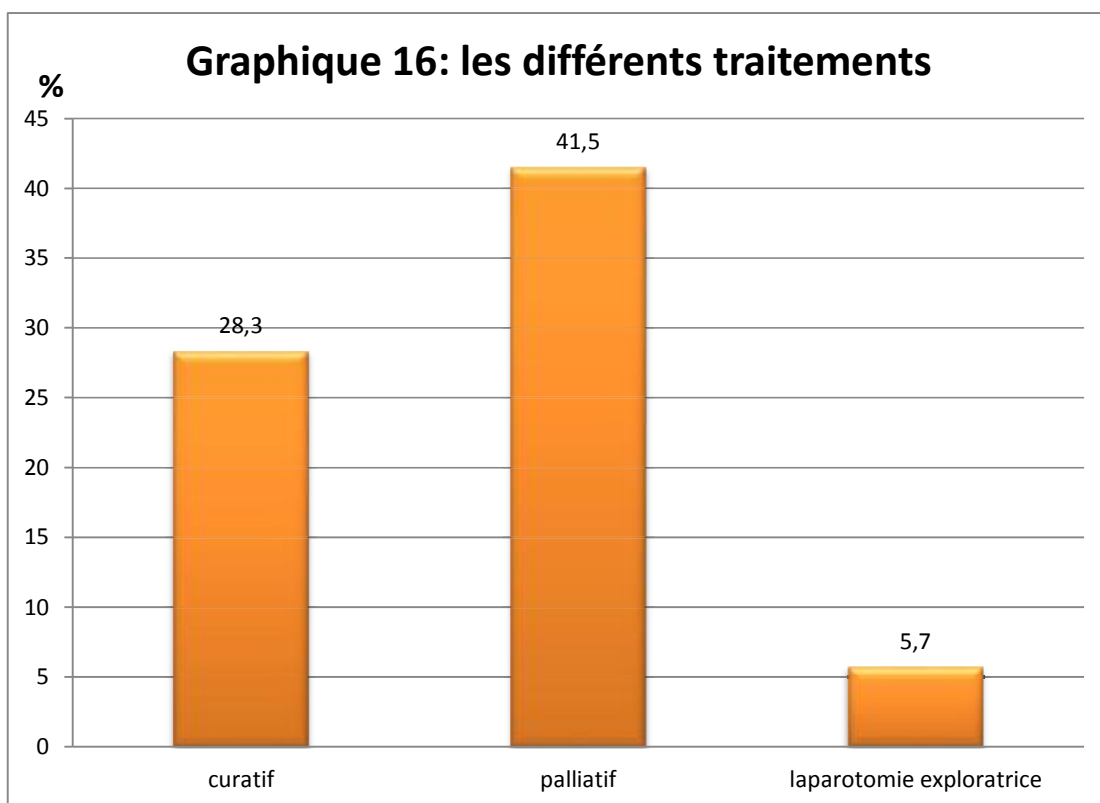
E- Traitement endoscopique :

7 patients (13,2%), tous ictériques ,4 patients avaient une DVBIH ont bénéficié d'un drainage endoscopique, 7 drains plastiques de 6cm/10fr ont été mis en place en raison de l'obstruction due à l'envahissement hépatique chez 2 patients, métastases (n=2), envahissement vasculaire (n=1).

Le positionnement endoscopique a été réussi dans 85,7% des cas (n=6), on a noté un échec de la mise en place de la prothèse chez 1 patient en raison de la plicature de celle-ci, ce même patient a bénéficié par la suite d'un drainage radiologique.

Graphique 15: Répartition des patients ayant bénéficié d'un traitement palliatif en fonction du geste effectué





V- Données anatomo-pathologiques :

L'étude anatomopathologique concerne uniquement 22 patients, dont 15 pièces chirurgicales et 7 biopsies chirurgicales ou radioguidées.

A- Données macroscopiques :

La taille de la tumeur a été précisée dans 5 cas avec des extrêmes allant de 1,5 à 4cm et une moyenne de 3 cm.

L'épaississement de la paroi a été noté chez 7 cas, irrégulier dans 5 cas.

L'aspect de la tumeur a été précisé chez 7 cas : infiltrante dans 6 cas et papillaire dans 1 cas.

Il s'agissait d'une tumeur localisée dans 3 cas, et de tumeur diffuse dans 7 cas.

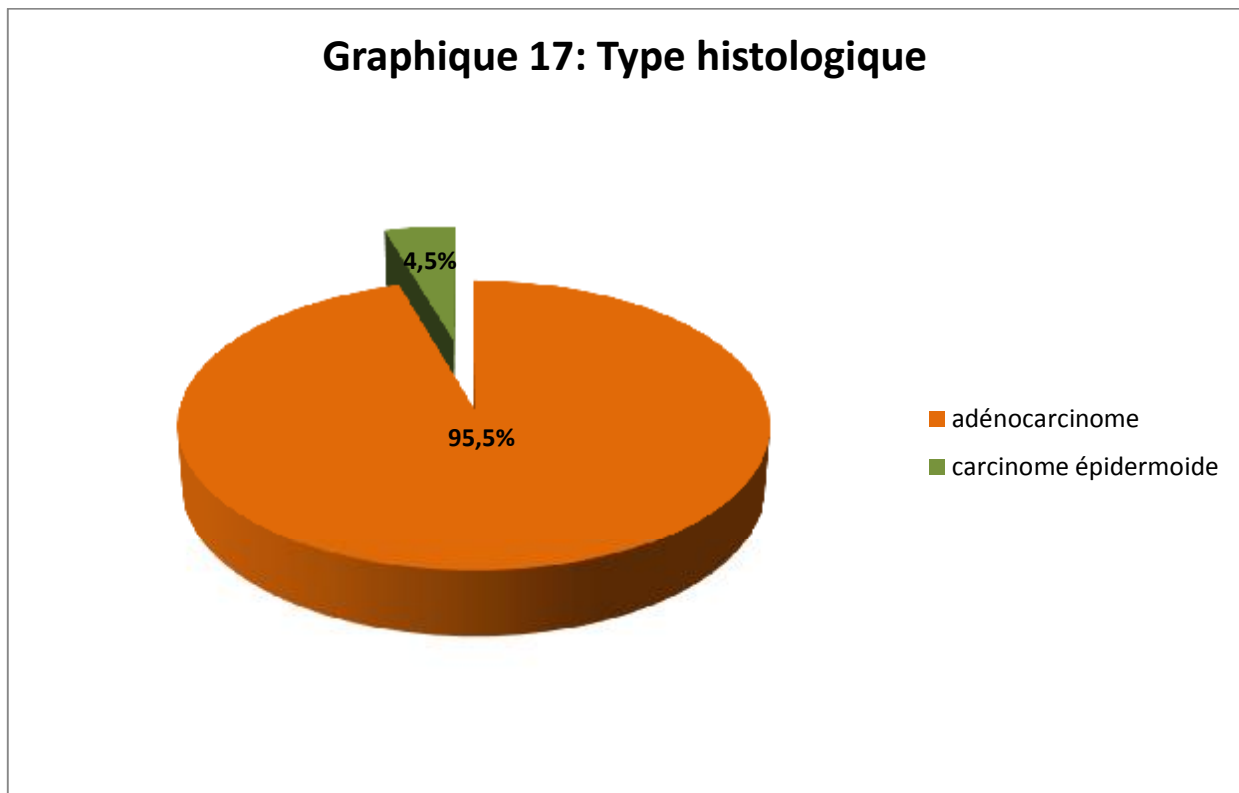
La présence de polype a été notée dans 1 cas

Les calculs vésiculaires dans 5 cas.

B- Données microscopiques :

a- Type histologique (Graphique 17) :

L'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent dans notre série, parmi les 22 patients, il a été retrouvé chez 21 patients, soit 95,5% et 1 cas de carcinome épidermoïde, soit 4,5%.

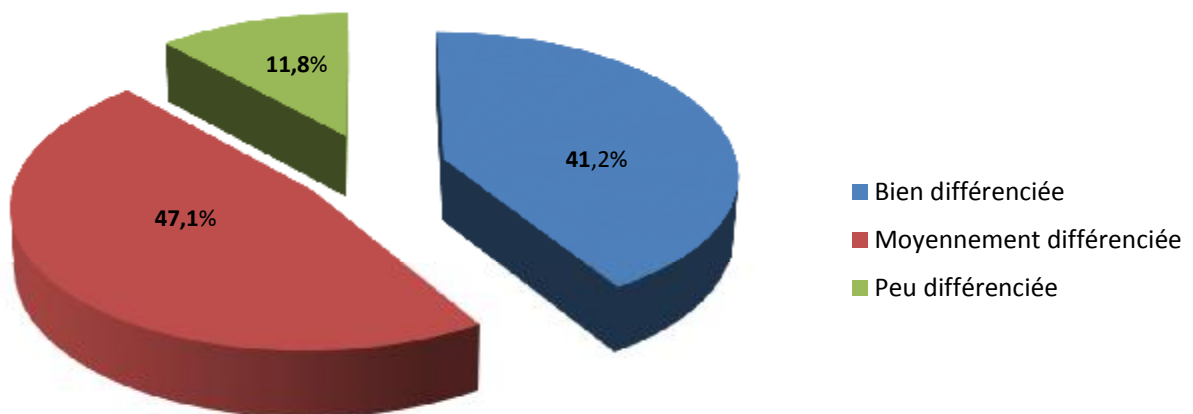


b- Différenciation tumorale :

Le degré de différenciation tumorale a été précisé sur les comptes-rendus anatomopathologiques dans 17 cas.

La tumeur était bien différenciée dans 7 cas (41,2%), moyennement différenciée dans 8 cas (47,1%) et peu différenciée dans 2 cas (11,8%) (Graphique 18).

Graphique 18 : Différenciation tumorale



C- Classification TNM :

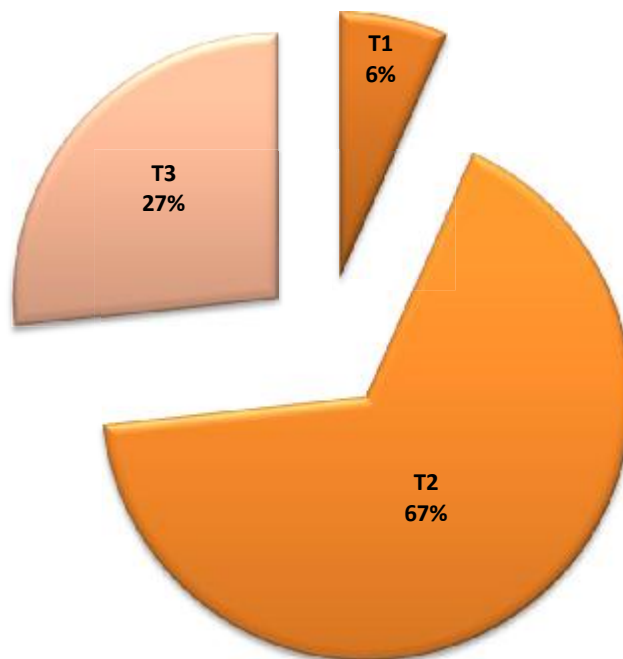
La classification TNM a été précisée chez les 15 patients ayant eu une chirurgie curative.

1- Tumeur primitive : (Graphique 19)

A partir des comptes-rendus anatomopathologiques, du bilan d'extension préopératoire, on a pu classer nos patients selon le paramètre T de la classification TNM comme suit :

T1b dans 1 cas (6,6%), T2 dans 10 cas (66,7%), T3 dans 4 cas (26,7%), aucun cas classé T4 n'a été trouvé.

Graphique 19 : tumeur primitive

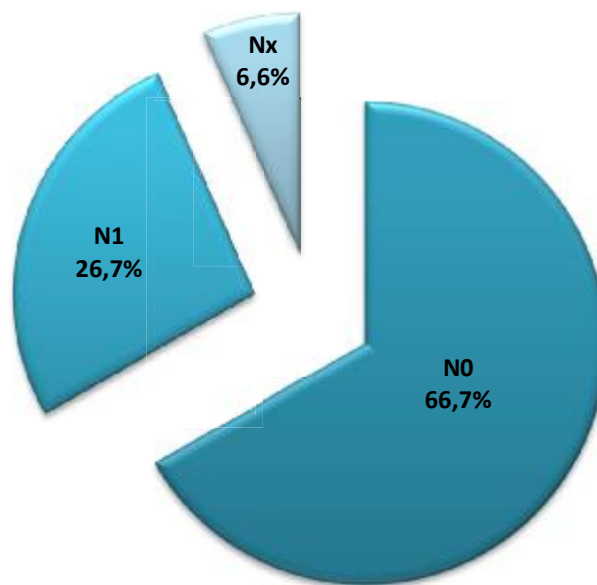


2- **Adénopathies régionales** (Graphique 20) :

Nos patients ont pu être classés selon le paramètre N de la classification TNM comme suit :

N0 chez 10 patients (66,7%), N1 chez 4 patients (26,7%), Nx chez 1 patient (6,6%).

Graphique 20: Adénopathies régionales



D- **Stadification TNM** (Graphique 21) :

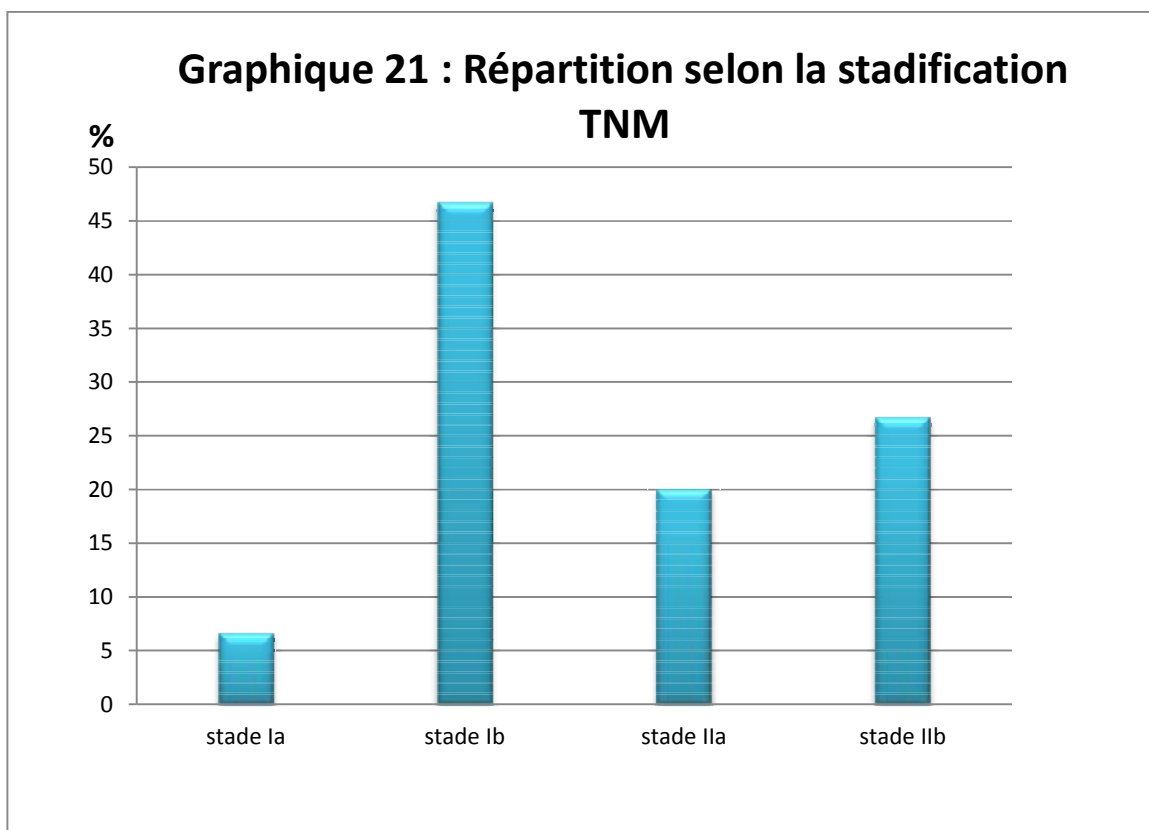
*Classification selon le stade :

Stade Ia dans 1 cas (6,6%) ;

Stade Ib dans 7 cas (46,7%) ;

Stade IIa dans 3 cas (20%) ;

Stade IIb dans 4 cas (26,7%) ;



VI- Recul :

33 patients ont été perdus de vue soit 62,3%.

Pour les 20 autres patients, la durée moyenne de suivi était de 6 mois avec des extrêmes allant de 1 mois à 2 ans.

- 5 patients opérés à visée curative :
 - 2 patients ont bénéficié de chimiothérapie :
 - 1 patient a bénéficié de 8 cures à base de CDDP + gemcitabine et a présenté après 16 mois de suivie des métastases hépatiques, puis le patient fut perdu de vue.
 - l'autre patient a bénéficié de 3 cures de 5FU seul, a présenté des troubles du rythme ventriculaires ayant nécessité l'arrêt des cures. Après 18 mois de suivi, le patient a présenté une récurrence au niveau du lit vésiculaire puis fut perdu de vue.
 - 3 patients sont encore en vie avec une moyenne de 15 mois et des extrêmes allant de 12 à 23 mois,
- 6 patients opérés à visée palliative :
 - ont bénéficié de chimio :
 - 1 patient sous 5 FU seul a présenté après 11 mois de suivie des métastases hépatiques décédé après 2 mois,
 - 1 patient sous Gemcitabine seul est décédé après 13 mois de suivie.
 - Pour les autres, l'évolution a été marquée par la survenue d'un décès entre 2 et 14 mois avec une moyenne de 9 mois.
- Pour les 9 patients non opérés :
 - 4 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie (CDDP+gemcitabine dans 1 cas, 5 FU seul dans 1 cas et gemcitabine seul dans 2 cas). Parmi ces patients, on a noté la survenue d'une récurrence au niveau de la VBP chez 1 patient après 8 mois, décédé après 3 mois, les 3 autres patients sont encore en vie entre 4 et 8 mois.
 - Pour les autres, l'évolution a été marquée par la survenue d'un décès entre 4 et 12 mois avec une moyenne de 6 mois.

DISCUSSION

I- Epidémiologie :

L'incidence du cancer de la vésicule biliaire est variable selon des paramètres géographiques et ethniques suggérant une certaine susceptibilité génétique et environnementale. Les plus hautes incidences sont enregistrées en Amérique du sud et en Asie (Japon et Inde). Au Maroc, il n'existe pas d'études réalisées sur le plan national concernant ce néoplasme, ce qui rend difficile l'appréciation de son incidence exacte. En 2004, le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) a rapporté une incidence brute de 0,925/100000 habitants/an (1,5/100000 femmes/an et 0,35/100000 hommes/an), quant à l'institut national d'oncologie à Rabat, il a enregistré 598 cas de cancer de la vésicule biliaire entre 1985 et 2002, soit, 7,8% de l'ensemble des cancers digestifs et a été placé au 4ème rang après les cancers colorectaux, gastriques et oesophagiens.

Dans notre étude, 53 cas de cancer de la vésicule biliaire ont été diagnostiqués sur une durée de 5 ans avec une moyenne de 10 cas par an.

Cependant des études plus étendues sont nécessaires pour mieux définir l'incidence exacte et les populations à risque.

C'est un cancer relativement rare qui diffère des autres cancers du tractus digestif par sa prédominance féminine [142,19]. Dans notre série la prédominance féminine est retrouvée avec un sexe ratio de 3,08. Ce résultat est en accord avec les données de la littérature.

Tableau IV: Répartition des malades en fonction du sexe d'après les données de la littérature.

Auteurs (Réf)	Femmes (%)	Hommes (%)	Sex-ratio
Hamdani (157)	75,5	25	3
Christina (158)	78,6	21,4	3,66
Hondt (159)	67,6	32,4	2,09
CHASSAGNE (143)	64,7	35,3	1,8
YUMAN FONG (64)	66,7	33,3	2
LUNDBERG (144)	75,2	24,7	3
MANFREDI (12)	77,7	23,3	3,3
ELMALKI (145)	80	20	4
KLINGER (146)	83	17	5
Notre Série	75,5	24,5	3,08

Notre série a révélé que l'âge moyen des patients est de 61 ans, avec des extrêmes à 39 et 86 ans, le pic de fréquence se situe à la 6ème décade. Des résultats similaires ont été observés dans d'autres études, notamment, au Maroc, Selon le RCRC, 58,8% des cas sont âgés de plus de 60 ans au moment du diagnostic dont plus de la moitié sont âgés de plus de 70 ans [149].

Tableau V :Répartition des malades en fonction de l'âge moyen de survenue du cancer de la VB d'après les données de la littérature.

Auteurs (réf)	Moyenne d'âge (ans)	Extrêmes (ans)
HAMDANI(157)	55	28_ 82
CHRISTINA(158)	65,3	-
HONDT(159)	65,5	-
SAMUEL (171)	67	
YUMAN (64)	61	36 - 84
CHASSAGNE (143)	62	32 - 95
ARNAUD (151)	69	36 - 89
GLEHEN (56)	72	37 - 86
ADERKAOUI (160)	64	37_88
NOTRE SERIE	61	39 - 86

Facteurs de risque :

La lithiase vésiculaire est le principal facteur de risque du cancer de la vésicule biliaire. Elle présente de nombreuses caractéristiques démographiques superposables à celles du cancer de la vésicule biliaire notamment la prépondérance féminine et la variation géographique. Dans notre série la lithiase a été retrouvée chez 58,5% des patients, ce chiffre rejoint la plupart des autres séries.

Tableau VI : Répartition des malades en fonction de la présence de lithiase vésiculaire selon la littérature :

Auteur (Réf)	Lithiase vésiculaire (%)
Hamdani (157)	80,3
Sandeep (179)	19,6
Aderkaoui (Rabat) (160)	22,2
Goubraim (161)	65,4
Pandey et al (174)	70
Hiroual(162)	38
Ben Farhat (163)	60
Notre série	58,5

Bien que l'association est fréquente, le lien de causalité n'est toujours pas clair, des études épidémiologiques prospectives [132, 153, 154] ont été réalisées pour évaluer le risque de survenue du cancer de la VB chez les patients porteurs de LV (Tableau VII), ont trouvé que l'incidence annuelle des cancers de la vésicule biliaire n'est que de 0,1% chez les porteurs de lithiase. Ceci suggère l'implication d'autres facteurs de risque dans le processus carcinogène.

**Tableau VII : Fréquence de survenue de cancer de la VB en présence de lithiase
vésiculaire**

Auteurs (Réf)	Nombre de cas de LV	Survenue de cancer N (%)
Maringhini (32)	2563	5 (0,2)
Dann (153)	17,715	42 (0,2)
Atteli (154)	151	1 (0,7)

La plupart de nos patients avait un niveau socio-économique bas, similaire à celui de l'étude de Shukla et al., (2008) [175], est- ce un facteur de risque, ou simplement parce que ces patients négligeaient pour une longue durée leurs maladie du fait du niveau socio-économique !!

Les autres facteurs de risque n'ont pas été traités dans notre étude en l'absence de renseignements cliniques et paracliniques suffisants. Ils sont essentiellement représentés par :

- Les anomalies de la jonction bilio-pancréatique qui sont plus fréquentes en Asie de l'est,
- Les infections chroniques de la bile au salmonella typhi ou paratyphi et l'hélicobacter bilis ou pylori,
- Les vésicules porcelaines, particulièrement en présence de calcifications localisées de la muqueuse,
- Les expositions à certains carcinogènes,
- Les adénomes de la VB dont la taille est supérieure à 1 cm de grand diamètre (la prévalence est de 11 à 70% [32, 15, 16, 27]).

- Les prédispositions familiales et génétiques sont fortement suspectées mais ne sont toujours pas confirmées.

Les caractéristiques épidémiologiques et les facteurs de risque des cancers de la vésicule biliaire sont encore mal déterminés dans notre contexte. Ils nécessitent des enquêtes plus approfondies afin de définir les populations à risque chez qui une cholécystectomie prophylactique peut être indiquée, et d'établir une démarche pour un diagnostic plus précoce.

II– Diagnostic positif :

A– Etude clinique :

Le cancer de la vésicule biliaire est diagnostiqué à un stade tardif dans la grande majorité des cas. Seul 5% des patients se présentent au début de la maladie [180] qui constitue pourtant la situation idéale permettant de réaliser une résection curative et par conséquent garantir un pronostic meilleur.

Notre série ne déroge pas de cette règle puisque 76% de nos patients se sont représentés à un stade de non résécabilité.

La symptomatologie présentée par les patients est peu caractéristique et diffère peu de celle observée dans les affections bénignes de la voie biliaire.

Aucun signe ne permet de suspecter une néoplasie à un stade précoce [145]. Malheureusement les symptômes du cancer sont le reflet de l'extension aux organes de voisinage.

De nombreuses études ont évalués la symptomatologie, la douleur est présente dans presque tous les cas (97%), suivie par la perte de poids (77%), une hépatomégalie (65%) et des nausées et des vomissements (64%) [207]. Shukla a étudié 315 patients et a signalé que la douleur est le symptôme le plus fréquent (85%), suivie par l'ictère

(60,3%), une altération de l'état général et une perte d'appétit (40% chacun) [208], il a noté une hépatomégalie dans 85,7% et une masse abdominale dans 47%.

Al-Hadeedi [209] a rapporté une douleur abdominale, une anorexie, un ictère, une perte pondérale, une masse de l'hypochondre droit dans 47,3%, 39,4%, 36,4%, 39,4% et 34,2% respectivement sur 38 patients atteints de cancer de la vésicule biliaire du Queen Mary Hospital, Hong Kong.

Imran Khan et al [206], a signalé que la douleur était la plainte la plus fréquente (87,30%), suivie de la pâleur, une masse de l'hypochondre droit, des nausées et des vomissements et d'ictère dans 71,42%, 69,84%, 66,66%, 31,74% des patients, respectivement similaires aux résultats précédents.

Dans notre série, la douleur abdominale a été rapportée dans 72% des cas, l'ictère dans 39,6% des cas, une altération de l'état général dans 49,1% des cas.

L'examen clinique avait objectivé une **masse de l'hypochondre droit** dans 15% des cas,

Le manque de spécificité des symptômes cliniques fait que le diagnostic de cancer vésiculaire doit être suspecté devant tout patient âgé de plus de 60 ans présentant une douleur même banale de l'hypochondre droit avec la survenue récente d'un amaigrissement.

Tableau VIII : Signes cliniques en cas de cancer vésiculaire

Auteur	Douleur HD (%)	Ictère (%)	Masse (%)	Amaigrissement (%)
Hamdani(157)	88,9	32,8	–	16,2
Sandeep (179)	42	27	12	–
Cubertafond (192)	77	–	3	11
Perpetuo (207)	97	–	–	77
Shukla (71)	85	60,3	47	40
Hadeedi (209)	47,3	36,4	34,2	39,4
Imran Khan (206)	87,3	74	69,8	–
Aderkaoui (160)	97,2	38,9	–	66,7
Goubraim(161)	87	41,9	25,6	74,4
Zouaoui (164)	50	32,5	–	–
Samuel (171)	71	25	–	27
Launoy (182)	26	50	–	–
Arnaud (183)	72	58	12	47.5
Notre série	72	39,6	15,1	49,1

La douleur et l'ictère dans notre série étaient présents à des pourcentages proches des autres séries.

Quant à l'amaigrissement et la présence d'une masse à l'examen clinique, nos résultats ont été nettement supérieurs à la plupart des séries occidentales et proches des séries marocaines et indiennes. Ceci dit, qu'un nombre important de nos patients a été diagnostiqué à un stade avancé de la maladie. Ce qui pourrait être expliqué par la symptomatologie non bruyante qui retarde la consultation, le bas niveau socio-

économique des patients, les difficultés d'accès aux soins, le manque de moyens humains et matériels, cherté des soins, etc.

B- Etude paraclinique :

1- Biologie :

Aucun examen biologique n'est spécifique du cancer de la vésicule biliaire.

Les tests hépatiques sont normaux en cas de cancer limité à la vésicule biliaire.

Une cytolysé hépatique peut se voir en cas d'envahissement hépatique direct ou métastatique.

Selon GOBMYER et al [184], l'hyperbilirubinémie et l'élévation des phosphatases alcalines sont corrélées au stade avancé de cancer vésiculaire et donc à un mauvais pronostic. L'existence d'un syndrome inflammatoire (discrète hyperleucocytose, élévation de la CRP et du fibrinogène) serait nettement en faveur du diagnostic du cancer vésiculaire. La baisse du taux de prothrombine évoque une insuffisance hépatocellulaire compatible avec un envahissement hépatique important ; dans notre série 5,7% des patients avaient un TP bas.

L'étude de Hamdani incluant 198 patients sur une durée de 8 ans, a révélé une anémie (hémoglobine <10 g / dl) dans 86,9% des cas, hyperbilirubinémie (bilirubine sérique, > 2 mg / dl) dans 37,4% des cas et des taux élevés de phosphatase alcaline (> 100 UI / ml) dans 64,5% des cas. Des résultats comparables ont été rapporté dans d'autres études (Shukla et al [71] 2008, Pandey et al [174], 2001). Les taux de phosphatase alcaline et gamma glutamyl peut être élevée, en l'absence d'ictère (Shiwani [77], 2007).

Dans notre série, la cytolysé a été retrouvée dans 40% des cas, la choléstase dans 36,6% des cas et une anémie dans 13,2% des cas.

Tableau IX : Troubles biologiques observés en cas du cancer de la VB

Auteurs (réf) Biologie (%)	CHASSAGNE (143)	ARNAUD (183)	Pandey (174)	Hamdani (157)	Goubraim (161)	Notre série
bilirubine↑	48	52	37	37,4	–	22,6
PAL ↑GT↑	67	52	65	–	43,5	36,6
Cytolyse	50	37	–	71	43,5	40

PAL : Phosphatases alcalines ; GT : Gamma-transpeptidases

Peu de recherches ont été effectuées sur les marqueurs tumoraux du cancer de la vésicule biliaire, contrairement aux autres digestifs.

Les plus fréquemment cités sont l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) et le Ca19-9.

Aretxabala et al [165], a évalué le rendement diagnostique des marqueurs tumoraux Ca19-9 et l'ACE chez les patients atteints de cancer de la vésicule biliaire. Il a étudié 54 patients dont 33 avaient un cancer de la vésicule biliaire et dont 21 ont bénéficié d'un traitement curatif auparavant et déclarés « guéris ». Vingt patients atteints d'une lithiase biliaire ont été utilisés comme témoins. Le Ca 19-9 était de plus de 37 U / ml chez 22 (65%) des patients atteints de cancer, chez deux patients déclarés guéris et chez deux témoins. La sensibilité et la spécificité de Ca 19-9 était de 66% et 90% respectivement. L'ACE était de plus de 2,5 ng/ml chez 25 patients atteints de cancer (56%), sa sensibilité et spécificité était de 75% et 71% respectivement. Il est conclu que, bien que la sensibilité et la spécificité de ces marqueurs fussent adéquates, il faut garder à l'esprit que les patients étudiés avaient un stade avancé des tumeurs.

La plupart des chercheurs croient que le CA 19-9 est le meilleur marqueur des tumeurs malignes, il est bien évidemment élevé dans les tumeurs digestives, le

pancréas et les voies biliaires, il est non seulement un marqueur diagnostique mais aussi un facteur prédictif du traitement et du pronostic, Cependant il n'est pas spécifique du cancer de la vésicule biliaire [64] et donc ne peut être utilisé seul en tant que marqueur tumoral efficace pour identifier le cancer de la vésicule biliaire [50, 58].

Stefanovi et al [50], a constaté que l'expression de l'ACE a été augmentée de façon significative dans les cancers de la vésicule biliaire, Cependant Vij et al [58] a suggéré que l'ACE avait peu de valeur pour le diagnostic et le pronostic du cancer de la vésicule biliaire, ce résultat a été constaté aussi dans l'étude de Wang [167].

Tableau X : Sensibilité et spécificité du Ca 19-9 d'après les données de la littérature

Auteur (Réf)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Wang (167)	71	98
Aretxabala (165)	66	90
Rea(166)	89	88
Ritts et al (185)	79,4	79,2
Notre série	52	-

Tableau XI : sensibilité et spécificité de l'antigène carcino-embryonnaire d'après les données de la littérature

Auteur (Réf)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Aretxabala (165)	75	71
Strom (186)	50	93
Batlett et al (187)	50	93
Notre série	28	-

Une étude récente (2014) de Wang et al [167], avait montré que l'utilisation combinée du CA242, CA125 et CA 19-9 avait la plus forte spécificité pour le diagnostic du cancer de la vésicule biliaire. Le CA242 peut être considéré comme un marqueur tumoral de l'infiltration précoce du cancer de la vésicule biliaire. La sensibilité des CA19-9 et CA242 augmente avec les stades avancés surtout en présence de métastases à distance. Ces résultats rejoignent ceux des études de Yu H (2013) [61], Chaube A (2006) [44], Li HY (2012) [205]

2- Imagerie :

Devant le caractère non spécifique de la symptomatologie clinique des cancers de la vésicule biliaire, la détection précoce des signes de malignité reste un challenge pour les radiologues.

Les différentes techniques d'imagerie réalisées sont complémentaires et ont pour objectif d'identifier les lésions suspectes, de déterminer l'étendue de la tumeur et d'établir le bilan d'extension. L'échographie et la TDM sont généralement les examens radiologiques les plus utilisés.

L'échographie est l'examen de première intention dans le diagnostic des pathologies de la vésicule biliaire.

Pour les stades avancés, l'échographie a une sensibilité de 85% [189] ; cependant, la détection des cancers débutants est plus difficile. Ils sont subdivisés en 2 types : protubérant et plat, et ne sont diagnostiqués selon WAGHOLIKAR et al. que dans 21% des cas [190]. Ce taux s'élève à 34% dans la série d'ONOHAMA et al. [191] ainsi que dans d'autres séries japonaises. Ce résultat meilleur rapporté par les japonais s'explique par la prédominance des lésions de type protubérant qui sont mieux identifiées par l'échographie et par la fréquence moindre de la lithiase qui interfère sur la précision de l'examen, elle est retrouvée dans 53-72% des cas dans

les séries japonaises versus 85–99% dans les séries européennes [192] et sud-américaines [193].

Les résultats de l'échographie des différentes séries sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau XII : Répartition selon les résultats de l'échographie d'après les données de la littérature

Auteur (Réf)	Diagnostic fait (%)	Lithiase (%)	Envahissement hépatique (%)	DVBIH
Zouaoui (164)	64,1	84,6	25,6	46,1
Goubraim (161)	61,7	65,7	24,7	37
Tahir (168)	28	96	–	–
Loukili (169)	70	70	11	44,4
Notre série	50,9	20,8	9,43	34

Bien que l'échographie soit l'examen le plus utilisé en raison de son accessibilité et de son coût faible, nos résultats sont conformes à la description échographique du cancer de la vésicule biliaire dans la littérature mais semblent inférieurs aux autres séries, ceci amène à discuter le caractère opérateur-dépendant, et donc à mettre en question son rôle réel dans la prise en charge de ces affections.

D'autres publications [194–195] soulignent l'intérêt de l'écho-doppler couleur dans le diagnostic différentiel entre les carcinomes vésiculaires et les autres lésions bénignes grâce à l'étude dynamique des flux vasculaires.

La TDM est l'examen de seconde intention dans le diagnostic du cancer de la vésicule biliaire. Son intérêt est d'évaluer l'extension locorégionale et générale.

Des études récentes démontrent l'intérêt de la tomодensiométrie hélicoïdale dans l'étude de l'extension locorégionale du cancer vésiculaire et surtout son

extension en profondeur de la paroi permettant ainsi d'évaluer la résecabilité de la tumeur [196, 197, 198].

Dans notre série, 47 patients ont bénéficié d'une TDM ; elle a permis de poser le diagnostic et d'étudier l'extension locorégionale chez 88,7% des patients.

Exprimés en pourcentage, les résultats scannographiques de certaines séries sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau XIII : Répartition selon les résultats scannographiques d'après les données de la littérature

Auteur (Réf) Résultats TDM(%)	Zouaoui (164)	Hiroual (162)	Aderkaoui (160)	Goubraim (161)	Notre série
Masse tm	–	62	40	75	38,3
Epaississement irrégulier	28	22	27	–	12,7
Infiltration segment IV	71	37	–	–	24
Segment V	–	34	–	–	1
Dilatation des VBIH	78	28	–	41	42,5
Thrombose portale	5	2	–	–	23,4
Infiltration de la plaque hilare	–	17	–	–	13
Carcinose	15	31	–	–	14,8
Envahissement des organes de voisinage	45	2	–	21	38,2
Infiltration pancréas	15	1	–	–	4,2
Angle colique droit	15	–	–	–	4,2
Duodénum	–	1	–	–	8,5
ADP pédiculaires et coeliaques	–	18	20,8	21	61,7
Métastases hépatiques	–	34	41	50	35
Métastases extra-hépatique	–	4	–	–	21,2

La TDM semble être plus performante que l'échographie pour définir l'extension directe aux organes de voisinage, et également pour déceler la présence d'adénopathies (extension aux ganglions du hile, du pédicule hépatique, de la loge pancréatique et de la région cœliaque) et de métastases hépatiques ou péritonéales. Cependant, en analysant les données de ce tableau nos résultats semblent inférieurs aux autres études, car ils disposent d'appareils ultrasensibles et des techniques plus sophistiquées et mieux calibrés tel que les systèmes hybrides PET/scan, qui fournissent des informations structurelles et fonctionnelles simultanément et permettent une imagerie tri-dimensionnelle, le scanner hélicoidal, le scanner spiralé...

Dans les stades avancés et devant la présence d'un ictère, une cholangio-IRM permet une étude précise de l'arbre biliaire. Dans notre étude, la Bili-IRM a été réalisée chez 11 patients ; elle a permis de mieux étudier l'extension locorégionale, par contre, ses performances diagnostiques et ses limites ont été proches de la TDM.

III- Traitement :

La chirurgie reste le seul traitement potentiellement curatif pour les cancers de la vésicule biliaire.

Cependant, le choix de la stratégie thérapeutique reste complexe devant l'existence de plusieurs situations diagnostiques et l'importance de l'extension tumorale qui détermine l'étendue de l'exérèse chirurgicale nécessaire. L'indication chirurgicale doit également tenir compte de l'âge et de l'état général des patients vu que les cancers de la vésicule biliaire touchent essentiellement les sujets âgés.

Selon les différentes études, le taux des interventions à visée curative est très faible par rapport aux interventions palliatives ; Chassagne 33% [143], Pandey 30%

[174], 22% dans les séries de Winde [178] et Arnaud [183], Aderkaoui 29% [160] et 28% dans notre série.

Quant aux interventions palliatives, Winde [178] rapporte un pourcentage de 72%, (50% de traitement endoscopique, 15% de drainage radiologique et 7% de dérivations chirurgicales), Arnaud [183] rapporte des résultats similaires 50% d'interventions palliatives (30% drainage endoscopique, 16% de drainage radiologique et 4% de drainage chirurgical), la série de Rabat [160] rapporte un pourcentage de 43% avec un drainage biliaire externe percutané dans 9,7%, mise en place d'une prothèse biliaire par voie endoscopique dans 2,8% et une dérivation hépatico-jéjunale dans 30,5%), dans notre série, le traitement palliatif a été réalisé chez 41,5% des cas; 20,8% de traitement radiologique, 13,2% de drainage endoscopique et 7,5% de dérivations hépatico-jéjunales.

Il a été démontré par différentes études que les prothèses métalliques ont supplanté les prothèses plastiques dans les drainages palliatifs [109-110- 204], dans notre série, aucune prothèse métallique n'a été utilisée.

Tableau XIV : Répartition des malades selon les traitements réalisés dans les différentes séries

Auteurs (réf)	Laparotomie exploratrice (%)	Intervention Palliative (%)	Intervention Curative (%)
Chassagne [143]	33	34	33
Winde [178]	27	72	22
Arnaud [183]	28	50	22
Pandey [74]	52	18	30
Hamdani	33	15	20
Elmalki [145]	14	55	21
Loukili [169]	13	39	23
Goubraim [161]	58	46	30
Aderkaoui [160]	12	43	29
Tahir [168]	27	15	34
Notre série	5,7	41,5	28,3

En ce qui concerne les techniques chirurgicales employées à visée curative, Geraldo et al [181] a noté dans sa série que la technique principale était la cholécystectomie simple réalisée dans 41,17% des cas, en raison du grand nombre de cas dans un stade avancé empêchant la réalisation d'une chirurgie radicale, suivie d'une cholécystectomie associée à une bi-ou trisegmentectomie élargie aux organes de voisinage (chirurgie de Whipple) dans 29%, cholécystectomie avec bisegmentectomie IVb-V dans 20,58%, cholécystectomie avec hépatectomie droite élargie au segment IV (lobectomie droite) dans 11,8%.

Cubertafond et al [192], lui aussi a rapporté des résultats similaires, cholécystectomie simple dans 30% des cas, cholécystectomie avec lobectomie droite dans 11%, cholécystectomie selon Glenn dans 3% des cas, chirurgie de Whipple dans seulement 1% des cas.

Rossi [212] lui aussi a rapporté des cholécystectomies simples dans 53,8% et 46, 2% des résections hépatiques dont des cholécystectomies avec lobectomie droite, bisegmentectomies selon Glenn et résections selon Whipple à des pourcentages égaux 33,3%.

Par contre notre série rejoint les séries marocaines ainsi que la série indienne, en rapportant un taux très bas de résections élargies.

Tableau XV : Répartition des malades selon les techniques opératoires

Auteur (Réf)	C.S	C+Glenn	C+ IVb-V	C+ LD	Whipple	L.E
Geraldo (181)	41,17	-	20,85	11,80	29	23,5
Cubertafond (192)	30	3	-	11	1	25
Arnaud (183)	16,8	-	-	11	-	14
Rossi (212)	53,8	15	-	-	-	-
Aderkaoui (160)	9,7	16,7	1,4	-	1,4	12,5
Goubraim (161)	8,33	16,7	1,4	-	5,5	58,3
Tahir (168)	28	4	1	-	-	27
Notre série	3,8	13,2	9,4	1,9	-	5,7

C.S : Cholécystectomie simple; C+Glenn : Cholécystectomie élargie au lit vésiculaire ; C+IVb-V : Cholécystectomie avec bisegmentectomie IVb-V ; C+LD : Cholécystectomie associée à une lobectomie droite ; Whipple : Cholécystectomie avec bi ou tri-segmentectomie élargie aux organes de voisinage ; L.E : Laparotomie exploratrice.

↳ **Suites postopératoires :**

Dans notre série le taux de morbidité globale est de 9,5%, ce chiffre rejoint celui de l'étude de Winde et al [178] sur les problèmes thérapeutiques du cancer de la

vésicule biliaire (6,2%). Contrairement à l'étude de Samuel [171] qui a décrit 20% de morbidité périopératoire.

❖ **Mortalité opératoire**

La mortalité opératoire, tous stades histologiques et toutes interventions confondus varie de 0 à 10 % (171, 182, 199, 200, 14, 77). Dans notre série, Le taux de mortalité opératoire est de 9,5%.

IV- Histologie :

Le cancer de la vésicule biliaire doit être la hantise du chirurgien devant toute cholécystectomie, d'où la nécessité d'un examen macroscopique réalisé par le chirurgien dans la salle opératoire avec un examen extemporané des lésions suspectes, et évidemment, une étude histologique détaillée de la pièce de cholécystectomie.

L'étude anatomopathologique des pièces de cholécystectomies reste le seul examen qui permet de confirmer le diagnostic des cancers de la vésicule biliaire.

Une vue macroscopique associée à une analyse morphologique standard permettent le plus souvent de poser le diagnostic de malignité et de déterminer le type histologique de la tumeur, mais parfois, le recours à une étude immunohistochimique est nécessaire pour faire le diagnostic différentiel entre certains cancers indifférenciés (carcinomes, sarcomes, mélanomes, lymphomes) ou des métastases vésiculaires.

L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent. Il représente plus de 80% des cas et inclut plusieurs sous types, les autres tumeurs malignes d'origine épithéliale sont rares.

Les tumeurs non épithéliales sont très rares. Il existe très peu de cas publiés sur ces entités.

Les résultats de notre étude histologique sont en accord avec ceux de la littérature. 95,5% des cas décrits étaient des adénocarcinomes

Un carcinome épidermoïde a été retrouvé chez 1 patient, soit 4,5%.

Selon une série réalisée à Rabat [119], l'examen anatomopathologique a diagnostiqué un carcinome épidermoïde dans 14,7% des cas, ce résultat semble élevé par rapport aux données de la littérature. Aucune explication n'a été donnée.

Tableau XVI : La fréquence de l'adénocarcinome dans les différentes séries

Auteur (Réf)	Adénocarcinome (%)
Hamdani (157)	87,7
Samuel (171)	88
Tahir (168)	90
Loukili (169)	96,6
Goubraim (161)	83,9
Notre série	95,5

Ces résultats témoignent de la fréquence des adénocarcinomes par rapport aux autres types histologiques qui restent des entités rares.

En fonction de la différenciation cellulaire et de l'architecture tumorale, on distingue les adénocarcinomes bien différenciés retrouvés dans 41,2% des cas dans notre série, les adénocarcinomes moyennement différenciés, cet aspect a été noté dans notre série dans 47,1% des cas et les adénocarcinomes peu différenciés, notées dans 11,8% des cas de notre étude.

Tableau XVII : Degré de différenciation des adénocarcinomes dans les différentes séries (en %)

Auteur (Réf) Degré de différenciation	Aouhar (201)	Goubraim (161)	Loukili (169)	Hamdani (157)	Notre série
Bien différencié	26	45	78	7	41,2
Moyennement différencié	50	47	21,4	52	47,1
Peu différencié	7	8	0,6	7	11,8

Les embols vasculaires et les engainements péri-nerveux sont des facteurs de mauvais pronostic, ils ont été observés dans respectivement 25% et 5% des pièces de cholécystectomie dans notre série.

V- Classification :

La majorité des séries rapportent des pourcentages élevés des tumeurs T3-T4, le tableau suivant représente des différents stades T selon la littérature :

Tableau XVIII : Différents classes T selon la littérature

Stades (%) Auteurs (Réf)	Tis	T1	T2	T3	T4
Yuman[164]	–	–	12	43	68
Zevallos (172)	26,6	6,7	40	20	6,7
Launoy [84]	1,4	2.8	4.2	40.8	50.8
Cubertafond[192]	3.5	2.8	8	32.3	53.4
Sarli (202)	5	30	20	45	–
Tahir (168)	–	–	1	9	61
notre série	0	6,6	66,7	26,7	0

Nos résultats semblent différents de ceux de la littérature, qui ont rapporté des pourcentages élevés des stades T3–T4, dans notre série, tous les patients qui avaient un envahissement porte ou de l'artère hépatique ou de deux organes de voisinage étaient métastatiques et n'ont pas été opérés, sans oublier le caractère rétrospectif de notre étude, donc susceptible à de nombreux biais.

La présence d'un envahissement lymphatique est un facteur de mauvais pronostic pour les cancers de la vésicule biliaire. Il est souvent corrélé au degré d'envahissement pariétal. L'envahissement ganglionnaire a été retrouvé dans 26,7% des cas.

D'après la stadification de l'AJCC, notre étude comporte 53,3% des cancers stadel, 46,7% des stades II, 0% des stades et IV.

Tableau XIX : stadification TNM dans les différentes séries

<u>Stades</u>	<u>Loukili</u> (169)	<u>Pottakkat</u> (173)	<u>Samuel</u> (171)	<u>Wang</u> (167)	<u>Notre</u> <u>série</u>
<u>Stade I</u>	29,7	5	12	0	53,3
<u>Stade II</u>	51,8	13	50	8,9	46,7
<u>Stade III</u>	8,7	48	15	55,2	0
<u>Stade IV</u>	14,8	35	22	35,9	0

VI- Recul :

Seuls 15% des patients ont bénéficié d'une chimiothérapie, aucun patient n'a bénéficié d'un traitement adjuvant à base de radiothérapie. Ces compléments ne semblent pas jouer un rôle important dans le traitement curatif des cancers de la vésicule biliaire et restent un traitement à but essentiellement palliatif.

L'indication du traitement adjuvant reste en suspens étant donné l'absence d'essais randomisés [211]. En revanche, d'autres thérapies sont en cours d'essais [132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139].

❖ **Récidives locorégionales :**

Dans le cancer de la VB, les récurrences locorégionales sont très fréquentes après exérèses. Ainsi, Kim [203] fait état de 90% de récurrences locales après chirurgie curative en constatant que les ganglions lymphatiques régionaux et le foie étaient les sites les plus courants de récurrence.

Dans une étude faite par Wang [210], 28 % des patients ont fait une récurrence locale, 40 % de métastases à distance (25% hépatiques, 8% pulmonaires, ovariennes et aux autres organes pour le reste).

Dans notre série, on a noté la survenue de récurrences dans 3 cas (15 mois en moyenne) concernant les métastases hépatiques dans 2 cas et une récurrence au niveau du lit vésiculaire dans 1 cas. Aucune réintervention n'a été réalisée chez ces patients car ils étaient tous perdus de vue.

➤ **Pronostic :**

Le pronostic des cancers de la vésicule biliaire dépend essentiellement du stade tumoral. Il reste généralement pauvre à cause du potentiel invasif précoce des cancers de la vésicule biliaire et du retard du diagnostic. La survie à 5 ans pour tous stades confondus est de 5% [35].

De nombreuses études ont conclu que les cancers découverts fortuitement gardent un bon pronostic car ils sont souvent révélés à un stade précoce. La moyenne de survie pour les cancers de la vésicule biliaire suspectés cliniquement est de 9,2 mois alors que la moyenne de survie pour les cancers de la vésicule biliaire découverts de façon fortuite est de 26,5 mois.

D'après les données de la littérature [35], les patients qui présentent des tumeurs T1 ont une survie de 60 à 100% après une cholécystectomie simple ou élargie.

Pour les tumeurs T2, la survie dépend de la présence ou non d'un envahissement ganglionnaire et de la réalisation d'une réintervention afin d'effectuer une résection de type R0. Les patients T2N0M0 qui n'ont pas bénéficié d'une réintervention ont une survie de 10 à 22%, tandis que les patients chez qui une résection radicale a été réalisée, la survie est de 60 à 80%. Pour les tumeurs T3, la survie est de 15%. Pour les tumeurs T4, les résultats sont décevants.

Dans l'étude de Lai et al. [22], tous les patients T4 sont décédés après quelques mois à l'exception d'un seul patient qui a survécu pendant 16 mois.

Tableau XX : Taux de survie à 5 ans en fonction du stade histologique

Auteur (Réf)	GUBERTAFOND (192)	ARNAUD (183)	GAINANT (13)	Manfredi (12)
Stade T				
Tis	93	---	---	---
T1	18	100	59	77
T2	10	29	40	19
T3	0	23	9	9
T4	0	0	7	0

Cependant, même si les ganglions sont atteints des survies supérieures à 5 ans ont été constatées après résection de la voie biliaire principale et lymphadénectomie, sans résection hépatique [79].

L'institut National du Cancer aux Etats-Unis [2] a rapporté que la survie à 2 ans est de 45% pour le stade 1, 15% pour le stade 2, 4% pour le stade 3 et 2% pour le stade 4 de l'AJCC.

Certaines équipes [150, 65], en particulier Japonaises, sont en faveur d'un traitement chirurgical plus agressif du cancer de la vésicule biliaire et ont par conséquent des résultats supérieurs à ceux des autres équipes en termes de survie.

Une étude Algérienne [14] s'étalant sur une période de 12 ans afin d'évaluer la survie après une chirurgie radicale qui consiste en une bisegmentectomie IVb-V + lymphadénectomie élargie selon l'extension tumorale rencontrée aux organes de voisinage associée à une chimiothérapie post opératoire, le taux de survie à 5ans tous stades confondus est passé de 5% à 16%.

Plusieurs études ont recherché des facteurs prédictifs de survie dans cette pathologie.

Pradeep et coll [79] sur une série de 87 patients ont retrouvé comme facteurs de mauvais pronostic la présence d'une masse palpable, le stade T, l'infiltration locale, l'envahissement ganglionnaire, la présence de métastases, le stade de l'AJCC, le type de chirurgie et l'âge supérieur à 60 ans.

Une étude de Chijiiwa [188] nous a paru intéressante ; Sur 46 patients ayant un cancer de la vésicule biliaire réséqué, 36 avaient un cancer avancé, envahissant la tunique sous-séreuse ou d'avantage. Chez ces 36 patients, ayant tous eu une cholécystectomie étendue ou une chirurgie plus large, Chijiiwa a cherché les facteurs qui différencient les patients avec une survie à long-terme (>5 ans) sans récurrence et les patients décédés de récurrences (37 mois de survie au maximum). Il a ainsi essayé de déterminer les facteurs de mauvais pronostic intervenant dans le deuxième groupe.

Ces facteurs sont:

- ♦La profondeur de l'envahissement,
- ♦L'infiltration hépatique (> 5mm),

- ♦Le type histologique (meilleur pronostic pour les adénocarcinomes papillaires et bien différenciés),
- ♦L'envahissement lymphatique, veineux et périspinal,
- ♦La présence de métastases ganglionnaires périspinales, cœliaques ou plus éloignées,
- ♦Les marges de résection.

Ainsi, le pronostic de ces patients est donc étroitement corrélé au traitement effectué mais surtout au stade d'extension de la maladie.

Dans notre étude, 17% des patients sont décédés entre 2 et 23 mois, dont 37% des patients classés T3 avec une moyenne de survie de 11 mois.

3 patients sont encore vivants entre 12 et 23 mois après une chirurgie à visée curative et ont une survie moyenne de 15 mois, ces patients ont été classés T1, T2. Aucune tendance significative dans le pronostic n'a pu être démontrée au cours de la période de notre étude.

CONCLUSION

RECOMMENDATIONS

La fréquence du cancer vésiculaire n'est pas négligeable puisqu'il représente le cinquième des cancers digestifs. Cette affection est d'une exceptionnelle gravité, touchant préférentiellement la femme au cours de la sixième et septième décennie, sa gravité est liée à deux facteurs principaux : sa situation juxta-hépatique et para-pédiculaire et les difficultés d'un diagnostic précoce.

Cependant des études plus étendues à l'échelle nationale sont nécessaires pour mieux définir l'incidence exacte et les populations à risque.

L'association du cancer de la VB avec la lithiase biliaire, bien que n'étant pas systématique peut arriver jusqu'à 98% dans l'ensemble des statiques connues. Il n'est pas inutile de rappeler que l'affection peut apparaître chez les malades ayant un long passé biliaire.

La clinique est souvent muette. Pour cela, un index de suspicion élevé est exigé car il peut aider à prévenir la morbidité et la mortalité dues à un diagnostic retardé.

Pour éviter de passer à côté du diagnostic et de revoir les patients à un stade tardif, notre étude met en exergue la nécessité d'une imagerie hépatique de plus en plus pointue, intégrant des appareils ultrasensibles et des techniques plus sophistiquées et mieux calibrées afin de décrire les aspects les plus subtils de cette pathologie, susceptibles d'autoriser une meilleure reconnaissance et donc un diagnostic dans la quasi-totalité des cas.

Par conséquent, chaque vésicule biliaire doit bénéficier d'un examen histopathologique de routine car l'identification précoce d'un carcinome permet une résection curative chez ces patients avec un long terme de survie.

La chirurgie reste le traitement de base du cancer de la vésicule biliaire.

La chimiothérapie et la radiothérapie, pratiquées en complément de la chirurgie ou quand les tumeurs sont inaccessibles à tout geste chirurgical, améliorent surtout le confort du malade et à moindre degré la durée de survie.

La mauvaise qualité des résultats thérapeutiques, jointe à la constatation que la lithiase fait souvent le lit du cancer, permet de préconiser un véritable traitement prophylactique : la cholécystectomie quasi-systématique de toutes les vésicules lithiasiques. Cette intervention, qui par ailleurs met à l'abri de nombreuses autres complications biliaires, comporte un risque opératoire négligeable surtout si on intervient sur un sujet jeune.

Mais une question se pose : la cholécystectomie systématique pour toutes vésicules lithiasiques est-elle justifiée, compte tenu du faible pourcentage du risque de dégénérescence, 0,1 % des vésicules lithiasiques ?

Toutefois, le mauvais pronostic de cette affection doit fournir un terrain fertile pour le développement de futures études qui nous espérons améliorer les résultats du traitement et influencer sur la survie globale.

Au décours de toutes ces constatations, nous formulons les recommandations suivantes :

- A la population :
 - Eviction de l'automédication,
 - Consultation devant tout ictère ou syndrome douloureux de l'hypochondre droit.
- Aux autorités :
 - Une politique nationale de santé ciblant une augmentation substantielle des moyens humains notamment des spécialistes dans les diverses branches médicales ;
 - Amélioration des performances des appareils : Les appareils d'IRM et de TDM les plus récents permettent la pratique de coupes de plus en plus fines, selon des modes conventionnels et/ou dynamiques, qui autorisent d'espérer un diagnostic dans la quasi-totalité des cas.

➤ Aux médecins :

- Information des patients porteurs de lithiase biliaire sur les aspects évolutifs de cette affection,
- Réalisation d'une échographie devant une douleur persistante de l'hypochondre droit,
- Mener une stratégie de dépistage pour tous les patients âgés de plus de 60 ans présentant des coliques hépatiques avec survenue récente d'un amaigrissement,
- Adopter des attitudes chirurgicales plus agressives.
- Des efforts sont à fournir pour diminuer la mortalité postopératoire en premier lieu en améliorant la prise en charge des patients ictériques et en sélectionnant mieux ceux avec atteinte multiviscérale.

Les limites de notre étude étaient représentées :

La première d'entre elles est inhérente au caractère rétrospectif de notre étude, donc susceptible à de nombreux biais.

Biais de sélection, comme de nombreux patients inclus dans ce travail n'ont pas bénéficié d'une preuve histologique formelle quant à la véritable nature de leur tumeur.

Biais de performance, puisque des critères stricts de définition radiologique de chaque tumeur ici étudiée n'existaient pas. De même, il est fort bien reconnu qu'il existe une grande variabilité inter individuelle voire intra individuelle lors de l'analyse d'une imagerie donnée.

Biais d'analyse, justifié par le manque d'informations appropriées au niveau de certains dossiers. A ce titre, la pratique d'une étude des corrélations radio-cliniques et radio-histologiques était particulièrement ardue.

Finalemant, certains aspects de notre étude pourraient manquer d'amplitude ou de la profondeur adéquate au regard de la littérature contemporaine. Nous nous en excusons, comme nous aurons fait de notre mieux

RESUME

CANCER DE LA VESICULE BILIAIRE : A PROPOS DE 53 CAS

INTRODUCTION :

Le cancer de la vésicule biliaire se place au 5ème rang des cancers digestifs. C'est un cancer relativement rare mais dont le pronostic reste redoutable. Plusieurs facteurs de risque sont incriminés, dont le principal est la lithiase biliaire. Ce cancer pose le problème de diagnostic précoce à cause d'une symptomatologie vague et non spécifique. La chirurgie, quand elle est possible, est le seul traitement curatif.

MATERIEL ET METHODES :

C'est une étude rétrospective de 53 cas de cancers primitifs de la vésicule biliaire colligés aux services de chirurgie viscérale A et B du CHU HASSAN II Fès sur une durée de 5 ans (Janvier 2009 – Décembre 2013).

Pour cette étude, nous avons relevé et analysé les paramètres suivants : Les données épidémiologiques, circonstances de diagnostic, les données paracliniques et anatomopathologiques et les traitements réalisés.

RESULTATS :

L'âge moyen de nos patients a été de 61,5 ans avec une nette prédominance féminine (75,5%). La lithiase vésiculaire est le principal facteur de risque. La symptomatologie clinique n'a pas été spécifique. Elle a été dominée par la douleur de l'hypochondre droit (72%) et l'ictère (39,6%). L'échographie est l'examen de première intention, elle a évoqué le diagnostic dans 50,9% des cas. Le scanner a permis de suspecter le diagnostic dans 88,7% des cas. Dans 22,6% des cas, le cancer de la vésicule biliaire a été découvert de façon fortuite après examen anatomopathologique des pièces de cholécystectomies. 28,3% des interventions ont été réalisées à visée curative, contre 41,5% à visée palliative.

CONCLUSION :

Le cancer de la vésicule biliaire est le plus fréquent des cancers biliaires. Son traitement repose sur l'exérèse chirurgicale réalisable chez moins de 30% des malades en raison du caractère souvent avancé des tumeurs au moment du diagnostic. Son pronostic est sombre .Les progrès en endoscopie et radiologie interventionnelle ont permis une amélioration de la prise en charge palliative de ces patients.

SUMMARY

INTRODUCTION:

The cancer of the gall bladder is placed at the 5th rank of digestive cancers. It is a relatively rare cancer but whose forecast remains frightening. Several risk factors are accused, whose main thing is the biliary lithiasis. This cancer poses the early problem of diagnosis because of a vague and nonspecific symptomatology. The surgery, when it is possible, is the only curative treatment.

MATERIALS AND METHODS:

This is a retrospective study of 53 cases of primary cancer of the gallbladder collected to surgery visceral A and B CHU Hassan II Fez over a period of 5 years (January 2009 – December 2013).

For this study, we identified and analyzed the following parameters: Epidemiological data, circumstances of diagnosis, paraclinical and histological data and the treatments performed.

RESULTS:

The median age of our patients was 61.5 years with a clear female prevalence (75.5%). The bladder-like lithiasis is the independent factor of risk. Clinical symptomatology was not specific. It was dominated by the pain of the hypochondre right (72%) and the jaundice (39.6%).

Echography is the examination of first intention, it evoked the diagnosis in 50.9% of the cases. The scanner made it possible to suspect the diagnosis in 87,2% of the cases.

In 22.6% of the cases, the cancer of the gall bladder was discovered in a fortuitous way after examination anatomopathologic of the parts of cholecystectomy.

26.3% of the interventions were carried out with curative aiming, against 41.5% with palliative aiming.

CONCLUSION:

The gall bladder cancer is the most common cancer of the bile. Treatment is based on surgical resection feasible in less than 30% of patients due to the often advanced tumors at diagnosis character. Its prognosis is poor. Advances in endoscopy and interventional radiology have improved palliative care for these patients

ملخص

مقدمة

يحتل سرطان المرارة المرتبة الخامسة من بين سرطانات الجهاز الهضمي. انه ورم نادر نسبيا, و تطوره يبقى مهيبا. هناك العديد من العوامل التي تتدخل في تكوين الورم و لعل اهمها الحصو الصفراوي. يشكل هذا النوع من السرطان مشكلة التشخيص المبكر بسبب أعراضه الغامضة والغير محددة. تشكل الجراحة، عندما يكون ذلك ممكنا، العلاج الامثل.

مواد و طرق

يعتبر عملنا عبارة عن دراسة استرجاعية همت 53 حالة سرطان المرارة الاولي ثم حصرها في قسم الجراحة الباطنية أ و ب التابع للمستشفى الحسن الثاني بفاس خلال المدة المتراوحة بين يناير 2009 و دجنبر 2013.

هذا العمل عبارة عن دراسة تحليلية للمعطيات الوبائية و السريرية و الشعاعية و العلاجية الخاصة بهذا الداء.

نتائج

تمثل النساء اغلبية الحالات بنسبة 75,5% مع متوسط عمر يناهز 61 سنة. يعتبر الحصى الصفراوي هو العامل الرئيسي لظهور الورم. لم تكن الاعراض السريرية محددة و كان اهمها الم في الربع العلوي الايمن من البطن همت 72% من الحالات و الاصفار لدى 39,6% من المرضى. التشخيص بالموجات فوق الصوتية كان ايجابيا لدى 50,9% من الحالات. تمكن الماسح الضوئي من شبه تشخيص للورم لدى 87,2% من الحالات. لدى 22,6% من المرضى، تم العثور على سرطان المرارة فجأة عند فحص الأنسجة بعد استئصال المرارة. اجريت 26,3% من العمليات الجراحية بهدف الشفاء و 41,5% لاجل التلطيف.

خاتمة

يعتبر سرطان المرارة هو السرطان الاكثر شيوعا من بين سرطانات الصفراء. عند اقل من 30% من الحالات, يعتمد علاج هذه الاورام على الاستئصال الجراحي بسبب سوء حالها عند التشخيص و يبقى تطورها غير مطمئن. مكن التطور في التنظير و الاشعة التداخلية من تحسين العناية الملطفة لهؤلاء المرضى.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- **DEFRAIGNE. JO, DUBOIS J ,MEURISSE . M , HONORE . P.**
Le cancer de la vésicule biliaire . Méd .Chir . Dig , 1989 , 18 (2) : 75 - 81
- 2- **HENSON DE, ALBORES SAAVEDRA J, CORLE D.**
Carcinoma of the gallbladder. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. Cancer 2003; 70: 1493-7.
- 3- **PIEHLER J.M, CRICHLOW R.**
Primary carcinoma of the gallbladder. Surg Gynecol Obstet 1978; 147.
- 4- **FAHIM R.B.**
Carcinoma of the gallbladder: a study of its modes of spread. Ann Surg 1962; 156, 1.
- 5- **CZYBA J , GIROD . C.**
Histologie. Edition SIMEP 3ème edition , 1979 : 211 - 214
- 6- **LANGMAN.**
Embryologie médicale .Edition Masson : 269 - 271
- 7- **CASTING D., VEILHAN L.-A.**
Anatomie du foie et des voies biliaires .EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-001-A-10, 2008.
- 8- **BOUCHET Y .,PASSAGIA J.C & LOPEZ J.F,**
Anatomie des voies biliaires extra-hépatiques , Encycl Med Chir App. Digestif 40900, 10-1990 ;
- 9- **MATHONNET M., GAINANT A. et CUBERTAFOND P.**
Cancers de la vésicule biliaire. Technique chirurgicale . Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-970-A,2001.
- 10- **PERLEMUTER L. & WALIGORA L.,**
Cahier d'anatomie-abdomen 1. 3ème édition 63-68.

- 11– ARNAUD JP, CASA C, GEORGEAC C, et al.**
Primary carcinoma of the gallbladder: Review of 143 cases.
Hepatogastroenterology 1995;42(6):811–815.
- 12– MANFREDI S., BENHAMICHE A.M., ISAMBERT N., PROST P., JOUVE J.L.**
Trends in incidence and management of gallbladder carcinoma: a
population based study in France, Cancer 2000; 89: 757–762.
- 13– GAINANT. A, P. CUBERTAFOND.**
Fréquence, diagnostics cliniques et biologique, pronostic des cancers du
pancréas exorine et des voies biliaires. Rev. Prat. 1989, 39, 22 : 1933–
1937.
- 14– SALAH BERKANE, FATIHA ALI BENAMARA, ALI BENNANI, NADIA ANNANE,**
LA chirurgie radicale pour cancer de la vésicule biliaire, resultants d’une
attitude thérapeutique agressive chez 130 patients. Archives of the
Balkan Medical Union, 2010, vol 45, N° 3, 181–185
- 15– R. KIANMANESH, S. SCARINGI, B. CASTEL, Y. FLAMANT, S. MSIKA.**
Lésions précancéreuses de la vésicule biliaire .Journal of Chir 2007,144,
N°4. Elsevier Masson.
- 16– AJIT VENNIYOOR.**
Cholesterol gallstones and cancer of gallbladder(CAGB): molecular links.
Medical Hypotheses (2007) 70, 646–653.
- 17– WISTUBA II, GAZDAR AF.**
Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour. Nat Rev Cancer 2004;
4:695–706.
- 18– CHANG HJ, SUH JI, KWON SY.**
Gallstone formation and gallbladder mucosal changes in mice fed a
lithogenic diet. J Korean Med Sci 1999;14:286–92.

- 19- **EDUARDO C. ET AL**
Epidemiology and Molecular Pathology of Gallbladder Cancer. CA: A CancerJournal for Clinicians. 2001;51:349-364
- 20- **PANDEY M.**
Risk factors of gallbladder cancer. Eur J Cancer perv 2003, 12 (4),15-24.
- 21- **TODOROKI T. IWASAKI Y. ORII K. OTSUKA M.**
Resection combined with intraoperative radiation therapy for stage IV (TNM) Gallbladder carcinoma. World. Surg, 1991, 15 (3) : 357-366.
- 22- **LAI ECH, LAU WY.**
Aggressive surgical resection for carcinoma of the gallbladder. Aust N Z J Surg 2005;75:441- 4
- 23- **BISMUTH H. & KRISSA J.,**
Choledochal cystic malignancies, Ann oncol 1999; 10(suppl 4): 94-98.
- 24- **CHOA T.C., WANG C.S, JAN Y.Y & AL.,**
“Carcinogenesis in the biliary system associated with APDJ, J Hepatobiliary pancreat surg 1999; 6: 218-222.
- 25- **CHAPMAN R.W.,**
Risk factor for biliary tract carcinogenesis, Ann Oncol 1999;; 10(suppl4): 308-311.
- 26- **HU B., GONG.B , ZHOU D.Y.,**
“Association of anomalous pancreaticobiliary ductal junction with gallbladder carcinoma in Chinese patients: an ERCP study. Gastrointest Endosc 2003 ; 57 : 541-545.
- 27- **TAKANORI YOSHIDA, KOHEI SHIBATA, ET AL.**
Carcinoma of the Gallbladder Associated with Anomalous Junction of the Pancreaticobiliary Duct in Adults. J Am Coll Surg Vol. 189, No. 1, July 1999.

- 28- TOWFIGH S, MCFADDEN DW, CORTINA GR, ET AL.**
Porcelain gallbladder is not associated with gallbladder carcinoma. Am Surg 2001;67:7-10.
- 29- LACAINE F.,**
Faut-il opérer les vésicules porcelaines par laparoscopie ? , J Chir 2003 ; 140,n°2 : 115-119.
- 30- STEPHEN AE, BERGER DL.**
Carcinoma in the porcelain gallbladder: a relationship revisited. Surgery 2001;129:699-703.
- 31- SANJEEV MISRA; ARUN CHATURVEDI ET AL.**
Carcinoma of the gallbladder. The Lancet Oncology, Volume 4, Issue 3, 167 - 176, March 2003.
- 32- SUNIL SHETH ET AL.**
Primary Gallbladder Cancer: Recognition of Risk Factors and the Role of Prophylactic Cholecystectomy. American Journal of Gastroenterology 2000; 95:1402-1410. By American College of Gastroenterology.
- 33- YOSHIMITSU K, HONDA H, JIMI M, ET AL.**
Diagnosis of adenomyomatosis of the gallbladder, and differentiation from gallbladder carcinoma. Importance of showing Rokitansky-Aschoff sinuses. Am J Roentgenol 1999;172:1535- 40.
- 34- SHAPIRO R.**
Fixed defects of the gallbladder wall and adenomyomatosis. Surg Gynecol Obstet 1973;136:745-52.
- 35- STAVROS GOURGIOTIS, HEMANT M. KOCHER ET AL.**
Gallbladder cancer. The American Journal of Surgery (2008) 196, 252-264

- 36– OKAMOTO A, TSURUTA K, ISHIWATA J, ISAWA T, KAMISAWA T,**
Treatment of T3 and T4 carcinomas of the gallbladders. *Int Surg* 1996 ;
81 : 130–5.
- 37– ROBIN A. COOKE. BRIAN STEWART.**
“Colour Atlas of Anatomical Pathology. Third edition 2004. CHURCHILL
LIVINGSTONE. An imprint of Elsevier Science Limited.
- 38– HEIDI H JACKSON, ROBERT E GLASGOW ET AL.**
Familial risk in gallbladder cancer. *J Am Coll Surg* 2007. S38.
- 39– WELTON JC, HARR JS, FRIEDMAN SM.**
“Association between hepato–biliary cancer and typhoid carrier state.
Lancet 1979 Apr 14;1(8120):791–4.
- 40– IVAN DAMJANOV.**
“PATHOLOGY : A color Atlas. C.V. Mosby (November 1999)
- 41– JOHN LANE, JAMES L. BUCK, ROBERT K. ZEMAN.**
“Primary carcinoma of the gallbladder: A pictorial essay. *RadioGraphics*.
Mars 1989. Volume 9, Number 2
- 42– HAMILTON S.R., AALTONEN L.A. (EDS.):**
“World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and
Genetics of Tumours of the Digestive System. IARC Press: Lyon 2000.
- 43– CATAZANO G., CORVISIER N. & BENEVENT J.,**
“Cancer de la vésicule biliaire: etude anatomopathologique, Paris
Masson, 1998: 33–44.
- 44– CHAUBE A, TEWARI M, SINGH U, SHUKLA HS. CA 125:**
a potential tumor marker for gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006;
93: 665–669 [PMID: 16724349 DOI: 10.1002/jso.20534]

- 45– **ROA I., ARAYA J.C., VILLASEVA M. & ETAL E.,**
Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: an estimate of the period required for progression, *Gastroenterology* 1996; 11: 232–236.
- 46– **SAUT S.H. & STERNBERG S.,**
Gallbladder and extra hepatic biliary, *Diagnostic surgical pathology*, second edition Raven Press, Ltd. New York, 1994, 1591–1600.
- 47– **MARTIN E. & FELDMANN G.,**
“Histopathologie du foie et des voies biliaires de l’adulte et de l’enfant, p: 331–335.
- 48– **DONG X. & DEMATOS P.,**
Melanoma of the gallbladder , *Cancer* January 1999; 85 (1): 32–38.
- 49– **CHATILA R., FIELDLER P.N. & VENDER R.T.,**
“Primary lymphoma of the gallbladder, *Am J of gastroentereol*, 91(10): 2242–2244, 1996.
- 50– **STEFANOVIĆ D, NOVAKOVIĆ R, PERISIĆ-SAVIĆ M, DJORDJEVIĆ Z,**
The evaluation of tumor markers levels in determination of surgical procedure in patients with gallbladder carcinoma. *Med Pregl* 1993; 46 Suppl 1: 58–59
- 51– **LAURENT S.T. & ESTERL R.,**
Gallbladder carcinoma producing AFP , *J Clin Gastroenterol*, 28 (2), 155–158, 1999.
- 52– **COCQUYT V. & PIPELERS M.,**
Increasing serum of AFP in a patient with replasing gallbladder carcinoma , *Am J clinicology*, 19(5) : 465–468, 1996.

- 53- ONO T., KOMATSU M. & HOCHIMO T.,**
Alfa FP, ACE, CA19-9, producing gallbladder cancer, J gastroenterology
31(5): 742-746, 1996.
- 54- JIM Y.M., YIM H. & SHIM,**
Cyclin E expression in benign and malignant epithelial neoplasms of the
gallbladder, Yousei medical J 38 (5): 301-306, 1997.
- 55- EGUSHI N., FUJII K. & TSUKIDA A.,**
Cyclin E over expression in human gallbladder carcinoma, Oncology
reports, 6(1): 93-96, 1999.
- 56- O. GLEHEN, O. CZYGLIK ET AL.**
Cancers vésiculaires de découverte fortuite . Annals de Chirurgie 2000 ;
125:137-143. 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS.
- 57- RODRIGUEZ FERNANDEZ A., GOMEZ-RIO M.**
Application of modern imaging methods in diagnosis of gallbladder
cancer , J Surg Oncol 2006 ; 93 :650-664.
- 58- VIJ U, BASKARAN V.**
Value of serum CEA and AFP in the diagnosis and prognosis of
carcinoma gallbladder. Trop Gastroenterol
2001; 22: 227-229 [PMID: 11963335]
- 59- WIDE G. KAUTZ G. BERNIS T. PEERS W.**
Problèmes thérapeutiques posés par les cancers de la vésicule biliaire . J
Chirurgical (Paris) 1993: 130 N°5 252-259.
- 60- MURATORE A., POLTSARI R. & CAPUSSOTI L.,**
Radical surgery for gallbladder cancer : current options , Eur J Surg
Oncol 2000 ; 26 : 438-443.

- 61– YU H, YU TN, CAI XJ.**
Tumor biomarkers: help or mislead in the diagnosis of xanthogranulomatous cholecystitis?—analysis of serum CA 19–9, carcinoembryonic antigen, and CA 12–5. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 3044–3047
- 62– NAOYUKI. YOKOYAMA, YOSHIO. SHARIA, KATSUYOSHI, HATAKEYAMA.**
Immunohistochemical detection of lymph node micro metastases from gallbladder carcinoma monoclonal anticytokeratin antibody. *Cancer*, 1999, vol : 85, N° : 7, p : 1465–1469.
- 63– SHIMADA H., ENDO I., TOGO S., NAKANO A., IZUMI T.**
The role of lymph node dissection in the treatment of the gallbladder carcinoma, *Cancer* 1997; 79: 892– 899.
- 64– ZHOU G, NIU L, CHIU D, HE L, XU K.**
Changes in the expression of serum markers CA242, CA199, CA125, CEA, TNF- α and TSGF after cryosurgery in pancreatic cancer patients. *Biotechnol Lett* 2012; 34: 1235–1241 [PMID: 22456901 DOI: 10.1007/s10529-012-0908-5]
- 65– SHIRAI Y, OHTANI T, TSUKADA K, HATAKEYAMA K.**
Combined pancreaticoduodenectomy and hepatectomy for patients with locally advanced gallbladder carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1904–9.
- 66– TSUKADA K, HATAKEYAMA K, KUROSAKI I, UCHIDA K ET AL.**
“Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. *Surgery* 1996; 120: 816–22.
- 67– TSUKADA K., KURSAKI I., UCHIDA K, SHIRAI Y.,**
“Lymph node spread from carcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1997 ;80 :661–7.

- 68- BOERMA E.J.,**
Towards an oncological resection of gallbladder cancer, Eur J Surg Oncol
1994; 20: 537-544.
- 69- SOBIN LH, WITTEKIND CH.,**
Digestive system: gallbladder. In: Sobin LH, Wittekind CH, editors. TNM
Classification of Malignant Tumours. 6th ed. New York: Wiley-Liss;
2002:84-6.
- 70- M.ISAMBERT, C.LEUX, S.METAIRIE, J.PAINEAU.**
Cancer de la vésicule de découverte fortuite : quand, pourquoi,
comment réopérer . Journal de chirurgie viscérale 2011.148, 89-97.
- 71- SHUKLA VK, CHAUHAN VS, MISHRA RN, BASU S (2008).**
Lifestyle, reproductive factors and risk of gallbladder cancer. Singapore
Med J, 49, 912-5.
- 72- MEHLER C., SIBERT A., KAZEROUNI F. & MENU Y.,**
Imagerie des tumeurs malignes des voies biliaires et de la vésicule
biliaire, Radiodiagnostic IV-Appareil digestif, EMC 33-500-A-20. 1994.
- 73- PAWLIK TM, GLEISNER AL, VIGANO L, ET AL.**
Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder
carcinoma : implications for re-resection. J Gastrointest Surg 2007;
11(11): 1478-1486 (discussion 1486e7).
- 74- REDDY SK, MARROQUIN CE, KUO PC, PAPPAS TN, CLARY BM.**
"Extended hepatic resection for gallbladder cancer. HPB (Oxford) 2007;
194(3): 355-361.
- 75- TSUJI T, KANEMITSU K, HIRAOKA T, ET AL.**
A new method to establish the rational extent of hepatic resection for
advanced gallbladder cancer using dye injection through the cystic
artery. Ann Surg Oncol 2004; 6(1): 33-66.

- 76– EGUCHI H, ISHIKAWA O, OHIGASHI H ET AL.**
 “Surgical significance of superficial cancer in early gallbladder cancer;
 Jpn J Clin Oncol 2005; 35(3): 134–138.
- 77– SHIWANI MH .**
 Surgical management of gall bladder carcinoma. J Pak Med Assoc,
 (2007). 57, 87–90.
- 78– BLOECHLE C. IZBICKI J.R. ET AL.**
 Is radical surgery in locally Advanced gallbladder carcinoma justified? Am.
 J. Gastroentero vol. 90, no12, pp. 2195–2200
- 79– REBALA PRADEEP ; KAUSHIK S. P ET AL**
 Predictors of survival in patients with carcinoma of the gallbladder.
 Cancer.1995 Oct 1;76(7):1145–9.
- 80– BELKHEIR MOHAMMED.**
 Le cancer de la vésicule biliaire. Thèse de médecine. N° 92. Faculté de
 médecine et de pharmacie de Casablanca.1997
- 81– SHIRAI Y. ; YOSHIDA K. ; TSUKADA K. ; OHTANI T. ; MUTO T.**
 Identification of the regional lymphatic system of the gallbladder by vital
 staining. British journal of surgery. 1992, vol. 79, no7, pp. 659–662
- 82– BLOECHLE C. IZBICKI J.R. ET AL.**
 Is radical surgery in locally Advanced gallbladder carcinoma justified ?
 Am. J. Gastroentero vol. 90, no12, pp. 2195–2200
- 83– STAVROS GOURGIOTIS, HEMANT M. KOCHER ET AL.**
 Gallbladder cancer. The American Journal of Surgery (2008) 196, 252–
 264
- 84– LAUNOY G. CRENES L.E. ET AL.**
 Le cancer de la vésicule biliaire : Ann Chir 1993, 47 (1) : 18–23

- 85– S. CLEARY, L. DAWSON, J. KNOX, S. GALLINGER**
Cancer of the Gallbladder and Extrahepatic Bile Ducts. Current Problems in Surgery, Volume 44, Issue7,Pages396–482.
- 86– MISRA NC, MISRA S, CHATURVEDI A.**
Carcinoma gallbladder. In: Johnson CD, Taylor 1 (Eds). Recent advances in surgery, volume 20. London: Churchill Livingstone, 1997: 69–87.
- 87– MISRA NC, CHATURVEDI A, AHMAD A, ET AL.**
Epidemiology, aetiology and chemotherapy of cancer gallbladder with special reference to intrahepatic arterial infusion with mitomycin (MMC) and 5–fluorouracil (5 FU). Proceedings of the 5th International Congress on Anti–Cancer Treatment, Paris 1995: 0–737, 162.
- 88– ITOI T., SOFUNI A., ITOKAWA F., KURIHARA T.,**
Preoperative diagnosis and management of thick–walled gallbladder based on bile cytology obtained by endoscopic transpapillary gallbladder drainage tube, Gastrointest Endosc 2006; 64: 512–519.
- 89– W. ZOUAOUI, Y. MORMECHE ET AL.**
Aspect en imagerie du cancer de la vésicule biliaire : à propos de 40 cas. Feuilles de Radiologie Vol 49, N° 1 – février 2009 .pp. 15–23. Elsevier Masson SAS
- 90– KOMATSUDA T, ISHIDA H, KONNO K, ET AL.**
Gallbladder carcinoma: color Doppler sonography. Abdom Imaging 2000;25:194 –7.
- 91– PANDEY M, SOOD BP, SHUKLA RC, ET AL.**
Carcinoma of the gallbladder: role of sonography in diagnosis and staging. J Clin Ultrasound 2000; 28:227–32.

- 92– **KOH T, TANIGUCHI H, YAMAGUCHI A, ET AL.**
Differential diagnosis of gallbladder cancer using positron emission tomography with fluorine-18-labeled fluoro-deoxyglucose (FDG-PET). *J Surg Oncol* 2003; 84:74-81.
- 93– **HENRIK PETROWSKY ; PEER WILDBRETT ET AL.**
Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology* 45 (2006) 43-50
- 94– **NOSHIRO H., CHIJIWA K., YAMAGUSHI K., SHIMIZU S., SUGITANI A.,**
Factors affecting surgical outcome for gallbladder carcinoma, *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 939-944.
- 95– **FUJITA N., NOD Y., KOBAYASHI G., KIMURA K. & YAGO.,**
Diagnosis of depth of invasion of carcinoma by EUS, *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 659- 663.
- 96– **SADAMOTO Y., KUBO H., HARADA N., TANAKA M., EGUCHI T.**
Preoperative diagnosis and staging of gallbladder carcinoma by EUS, *Gastrointest endosc* 2003 ; 58: 536-541.
- 97– **PYO C.J., JOON L.S. & SILK L.K. & AL .,**
Eus and the prediction of gallbladder neoplastic polyps; are polyps of 5 to 15 mm diameter really a homogeneous group, *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 138-139.
- 98– **FUJIMOTO T., KATO Y., KITAMURA T. & HIRATSUKA T.,** Case report:
Hypoechoic area as an ultrasound finding suggesting subserosal invasion in polypoid carcinoma of the gallbladder, *Br J Radiol* 2001; 74: 455-457.

- 99– DONOHUE J.H.,**
Present status of the diagnosis and treatment of gallbladder carcinoma,
J Hepatobiliary Pancreat Surg 2001; 8: 530–534.
- 100– JACOBSON B.C., PITMAN M.B. & BRUGGE W.R.,**
“EUS– guided FNA for the diagnosis of gallbladder masses, Gastrointest
Endosc 2003; 57: 251–254.
- 101– ROSEAU G.,**
Application de l'échoendoscopie digestive en pathologie vésiculaire,
Presse Med 2004; 33: 954–960.
- 102– C. HERNANDEZ ; J. FAYS.**
Etude radiographique des cancers de la vésicule (Angiographie –
Cholangiographie rétrograde) Acta Endoscopica et
Radiocinematographica. Tome VI – N0 3 – 1976.
- 103– M. ISAMBERT , L. CHICHE.**
Segmental hepatic resection (segments IVb–V) with lymph node
dissection for gallbladder cancer , 10.1016/j. J.Visc Surg. 2010.02.005.
- 104– S. BERKANE, F. AI BENAMARA, L.ABID.**
La resection de la voie biliaire principale au cours de la chirurgie du
cancer de la vésicule biliaire n'améliore pas la survie, Journal de
Chirurgie viscérale, Volume 147, Issue 4, Supplément A, Septembre
2010, page 9.
- 105– MAGINO J.M., KAMIYA H., NISHORO T., EBATA T., ARAI Y. & NIMURA Y.,**
Two hundred forty consecutive portal vein embolisations before
extended hepatectomy for biliary cancer : Surgical outcome and long
term follow–up , Ann Surg 2006 ; 243 :364–372.

- 106– SEYAMA Y., KUBSTA K., SANO K., NOIE T., TAKAYAMA Y. & AL.,**
Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and survival rate , Ann Surg 2003, 238 :73–83.
- 107– LEILA BEN FARHAT, ASMA BEN AICHA, ANIS ASKRI, LASAAD DRIDI**
Drainage biliaire percutané: efficacité et complications à court et à moyen terme à travers une série de 50 cas , La tunisie médicale–2009 ; vol87(n°1) :50–54.
- 108– SPEER A.G., COTTON P.B., RUSSEL RCG., MASON R.R.,**
Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice, Lancet 1987; 2:57–62.
- 109– DAVID P.H., GROEN A.K., RAUWS E.A., TYTGAT G.N., HUIBREGTE K.,**
Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction, Lancet 1992; 340: 1488–1492.
- 110– PRAT F., CHAPAT O., DUCOT B., PONCHON T., PELLETIER G.,**
Randomised trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant structures of the common bile duct , Gastrointest Endosc 1998 ; 47 :1–7.
- 111– STACEY HUBAY, JENNIFER KNOX.**
Le cancer des voies biliaires. Oncologie–Conférences scientifiques. JANVIER 2002. volume 4, numéro 1.
- 112– CHIJIWA A.K. TANAKA M.**
Indications for and limitations of extended cholecystectomy in the treatment of carcinoma of the gallbladder. Eur. J. Surg, 1996, 162: 211–216.

113– MORIMOTO H , AJIKI T. ET AL.

Resection of gallbladder cancer with hepatic metastasis after chemotherapy with gemcitabine. J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 2008 ; 15(6) :655–8.

114– YOSHIYASU MITA, TETSUO AJIKI.

Antitumor Effect of Gemcitabine on Orthotopically Inoculated Human Gallbladder Cancer Cells in Nude Mice. Annals of Surgical Oncology. Vol. 14, No. 4 :1374–1380. 2007

115– MAKELA JT, KAIRALUOMA MI.

Superselective intra-arterial chemotherapy with mitomycin for gallbladder cancer. Br J Surg 1993;80:709–14.

116– OKAMOTO A, TSURUTA K, ISHIWATA J, ISAWA T, KAMISAWA T

Treatment of T3 and T4 carcinomas of the gallbladders. Int Surg 1996 ; 81 : 130–5.

117– TODOROKI T. IWASAKI Y. ORII K. OTSUKA M.

Resection combined with intraoperative radiation therapy for stage IV (TNM) Gallbladder carcinoma. World. Surg, 1991, 15 (3) : 357–366.

118– O. GLEHEN, O. CZYGLIK ET AL.

Cancers vésiculaires de découverte fortuite. Annals de Chirurgie 2000 ; 125 :137–43. 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS.

119– EL ALAMI LALLA HAFIDA .

Cancer de la vésicule biliaire. Thèse de médecine N° 393. Faculté de médecine et de pharmacie Rabat.

120– YAMAGUCHI K, CHIJIWA K, ET AL.

Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma. Br J Surg 1997 ; 84 : 200–4.

- 121– WANEBO HJ. CASTLE WN. FECHNER RE.**
Is carcinoma of the gallbladder a curable lesion ? Ann Surg 1982, 195 :
627– 631.
- 122– MILLER G., JARNAGIN WR.**
Gallbladder carcinoma . Eur J Surg Oncol 2008 ; 34 (3) : 306–312.
- 123– REID KM, RAMOS–DE LA MEDINA A, DONOHUE JH.**
Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer : a review. J
Gastrointest Surg 2007; 11 (5):671–681.
- 124– OLAYIOYE MA, NEVE RM, LANE HA, HYNES NE ET AL.**
The ErbB signaling network : receptor heterodimerization in
development and cancer .EMBO J 2000 ; 19 :3159–3167.
- 125– YARDEN Y, SLLIWKOWSKI MX.**
Untangling the ErbB signaling network. Nat Rev Mol Cell Biol 2001 ;
2:127–137.
- 126– ITO Y; TAKEDA T. SASAKI Y, YAMADA T, ISHIGURO S, IMAOKA S ET
AL.** Expression and clinical significance of the rebB family intrahepatic
cholangiocellular carcinoma.Pathol Res Pract 2001; 197: 95–100.
- 127– NAKAZAWA K., DOBASHI Y, SUZUKI S, FUJII H, TAKEDA Y, OOI A ET AL.**
Amplification and overexpression of c–erbB–2, epidermal growth factor
receptor, and c–met in biliary tract cancers. J Pathol 2005;206:356–365.
- 128– WERNEBURG NW, YOON JH, HIGUCHI H, GORES GJ.**
Bile acids activate EGF receptor via a TGFalphadependent mechanism in
human cholangiocyte cell lines. Ann J Physiol Gastrointest Liver Physiol
2003; 285 ([G31–6]).
- 129– PHILIP PA, MAHONEY MR, ALLMER C, THOMAS J, PITOT HC, KIM G ET AL.**
Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. J Clin
Oncol 2006;24:3069–3074.

- 130– RAMANATHAN RK, BELANI CP, SINGGH DA, TANAKA M, LENZ HJ, YEN Y,**
A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:777–783.
- 131– MALKA D, TRARBACH T, FARTOUX L, MENDIBOURE J,**
A multicenter, randomized phase II trial of gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) alone or in combination with biweekly cetuximab in the first-line treatment of advanced biliary cancer : interim analysis of the BINGO trial . *J Clin Oncol* 2009; 27:4520.
- 132– HALIMA ABAHSSAIN, PAULINE AFCHAIN ,NAWFAL MELAS,**
Chimiothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire.
Cancérologie/Gastroentérologie. Presse Med. 2010 ;39 :1238–1245 ;2010 Elsevier Masson SAS.
- 133– ZHU AX, MEYERHARDT JA, BLASZKOWSKY LS, KAMBADAKONE AR,**
Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010; 11:48–54.
- 134– TAKIMOTO CH, AWADA A.**
Safety and antitumor activity of sorafenib (Nexavar^W) in combination with other anti-cancer agents: a review of clinical trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:535–548.
- 135– YAMAGUCHI K, NAKANO K, NAGAI E, CHIJIWA K, KINOSHITA M,**
Ki-Ras mutations in codon 12 and p53 mutations (biomarkers) and cytology in bile in patients with hepatobiliary-pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2005;52:713–718.

136– SAETTA AA.

K-ras, p53 mutations, and microsatellite instability (MSI) in gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93:644–649.

137– SAETTA AA, PAPANASTASIOU P, MICHALOPOULOS NV, GIGELOU F,

Mutational analysis of BRAF in gallbladder carcinomas in association with K-ras and p53 mutations and microsatellite instability. *Virchows Arch* 2004;445:179–182.

138– TANNAPFEL A, SOMMERER F, BENICKE M, KATALINIC A, UHLMANN D,

“Mutations of the BRAF gene in cholangiocarcinoma but not in hepatocellular carcinoma. *Gut* 2003; 52:706–712.

139– EL-KHOUEIRY AB, RANKIN C, LENZ HJ.

A phase II study of Sorafenib (BAY 43–9006) as single agent in patients (pts) with unresectable or metastatic gallbladder cancer or cholangiocarcinomas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:4639.

140– CARRIAGA M.T. HENSON D.E.

Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas *Cancer*. 1995 Jan 1;75(1 Suppl):171–90.

141– SHIGENORI NAGAKURA, YOSHIO SHIRAI ET AL.

Clinical significance of lymph node micrometastasis in gallbladder carcinoma. *Surgery* 2001 ; Volume 129, Number 6:704–13.

142– RANDTI G., FRANCESHI S. & LA VECCHIA C.,

Gallbladder cancer worldwide : geographical distribution and risk factors , *Int J. Cancer*:118,1591–1602 (2006).

143– CHASSAGNE. P, J. MICHEL, G.P. PAGEAUX, P. BLANC, M.

Le cancer de la vésicule biliaire dans un service d’Hepato-gastroentrérologie . *Méd. Chir, dig* 1990, vol 19, n°5, p : 293–295.

- 144– OWE LUNDBERG, AND ANDERS KRISTOFFERSSON.**
Wound recurrence from gallbladder cancer after open cholecystectomy.
Suregry vol : 127, N° : 3, p : 296–299
- 145– EL MALKI. HO, K. AIT TALEB, R. MOUHSINE, M. CHARIF CHAFCHAOUNI,**
Quelle attitude chirurgicale devant un cancer de la vésicule biliaire ? .
Maghreb médical 2001, volume 21, n° 357.
- 146– KLINGER. JR, H. DE LA FUENTE, P. OLIVARSE, CARTAGENA. S.**
Carcinome de la vésiculaire biliaire : une expérience chilienne de dix ans.
Ann de chirg 1994 ; 48, n° 7, p : 656–7.
- 147– MOERMAN C.J. & BUENO–DEMESQUITA H.B.,**
The epidemiology of gallbladder cancer : lifestyle related risk factors
and limited surgical possibilities for prevention, Hepatogastroenterology
1999, 46(27):1533–1539.
- 148– LOWENFEELS A.B., MAISONNEUVE P., BOYLE P. & ZAONSKI W.A.,**
Epidemiology of gallbladder cancer, Hepatogastroenterology 1999,46
(27):1529–1532. le registre des cancers de la région du grand
Casablanca. Année 2004. Disponible à partir de: URL :
<http://www.contrelecancer.ma/fr/Registre%202004.pdf>
- 149– ANDREN SANDBERG, DENG Y.**
Aspect on gallbladder cancer in 2014 . curr opin Gastroenterol 2014
May; 30 (3):326–331
- 150– LAI D.T., STOREY D.W., WAUGH R, STEPHENS F.O.**
Induction chemotherapy via hepatic artery for gallbladder carcinoma.
Eur J Surg Oncol 1995 ; 21 (6) : 690–1.
- 151– ARNAUD. JP, C. CASA, J.P. JACOB, J. RONCERAY, G.**
Le cancer de la vésicule biliaire ; une expérience chirurgicale.
Chir (Paris) 1996, vol 133, N° 4, p 155–158

152– S. TASHIRO, TOSHIMITSU.

Treatment of carcinoma of gallbladder in Japan. Japanese journal of surgery. Vol 12, no 2, pp 98–104

153– CHOW. WH, JONSHON. C, GRIDLY. G.

Gallstones, cholecystectomy, and risk of the liver, biliary tract, and pancreas. Br j cancer 1999–79 : 640–4.

154– ATTILI. AF, DESANTIS. A, CAPRI. R, ET AL

The Natural history of galestones : the GREPCO experience. The GREPCO group. Hépatologie 1995 ; 21 : 655–60.

155– WOLIN KY, CARSON K, COLDITZ GA.

Obesity and cancer. Oncologist. 2010;15:556–65.

156– S. GAUJOUX, D. GOERE

Voie d’abord des hépatectomies. Journal De Chirurgie – J CHIR 12/2011;
DOI:10.1016/j.jchirv.2011.10.002

157– NISSAR HUSSAIN HAMDANI, SUMYRA KHURSHID QADRI, RAMESH

Clinicopathological Study of Gall Bladder Carcinoma with Special

Reference to Gallstones: Our 8–year Experience from Eastern India.

Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 13, 2012

158– CHRISTINA Y. KOH, B.A., ARAM N. DEMIRJIAN, M.D., WEN–PIN CHE,

Validation of Revised American Joint Committee on Cancer

Staging for Gallbladder Cancer Based on a Single Institution

Experience Am Surg. 2013 October ; 79(10): 1045–1049.

- 159– D'HONDT M¹, LAPOINTE R, BENAMIRA Z, POTTEL H,**
Carcinoma of the gallbladder: patterns of presentation, prognostic factors and “survival rate. An 11–year single centre experience. Eur J Surg Oncol. 2013 Jun;39(6):548–53. doi: 10.1016/j.ejso.2013.02.010. Epub 2013 Mar 21.
- 160– ADERKAOUI.S, M. AMRAOUI, A. ZENTAR, M. MAHI, H. AZENDOUR**
Actualités thérapeutiques dans la prise en charge de la vésicule biliaire .
thèse N 84, 2011
- 161– R. GOUBRAIM , A. BELKOUCHI, A. AZZOUZI, L.IFRINE, M. BENAZZOUZ,**
le traitement chirurgical du cancer de la vésicule biliaire, à propos de
86 cas, expérience de la clinique chirurgicale A . thèse N278, 2007.
- 162– MR. HIROUAL, A.ZOUGARI, N.CHERIF IDRISSEI , MA. BENHMIDOUNE,**
O.ESSADIKI,
L’apport du scanner spiral dans le bilan d’extension du cancer
vésiculaire,à propos de 70 cas . Onco–WS–17 Marrakech ,2012
- 163– L.BEN FARHAT, A. ASKRI, R. JERIBI, N.DALY, L.HENDAOUI.**
Evaluation de l’extension locorégionale des tumeurs de la vésicule
biliaire par la tomodensitométrie.Journal de chirurgie 146, 34–39, 2009
(Tunisie).
- 164– W.ZOUAOUI, Y.MORMECHE, S.KHLIFI, C. CHAMMAKHI JEMLI , A.BACCAR,**
Aspect en imagerie du cancer de la vésicule biliaire, à propos de 40 cas.
Feuillets de Radiologie 2009, 49, N°1, 15–23.
- 165– ARETXABALA X¹, RIEDEMAN JP, ROA I, WENZEL C, INOSTROZA J,**
CAA 19–9 and carcinoembryonic antigen in gallbladder cancer.1996
Jan;124(1):11–20.

- 166– ROA I, ARAYA JC, SHIRAI SCH T, YATANI R, WISTUBA I, VILLASECA M,**
Gallbladder cancer: immunohistochemical expression of CA-19-9,
epithelial membrane antigen, dupan-2 and carcinoembryonic
antigen. Rev Med Chil. 1992 Nov;120(11):1218-26.
- 167– WANG YF, FENG FL, ZHAO XH, YE ZX, ZENG HP, LI Z, JIANG XQ, PENG ZH.**
Combined detection tumor markers for diagnosis and prognosis of
gallbladder cancer. World J Gastroenterol. 2014 Apr 14;20(14):4085-92.
doi: 10.3748/wjg.v20.i14.4085.
- 168– TAHIR F.Z.**
cancer de la vésicule biliaire, à propos de 92 cas “. Thèse N° 345,2003 ,
Casablanca.
- 169– LOUKILI .M.**
Aspects anatomopathologiques des cancers de la vésicule biliaire, à
propos de 30 cas . thèse 2009, Fès.
- 170– ROSSI M, BENCINI L, CALISTRI M, MANETTI R, FARSI M.**
Gallbladder neoplasm: a single institution experience according to the
standard current management. Minerva Chir. 2012 Oct;67(5):389-97.
- 171– SAMUEL P. SHIH, MD, RICHARD D. SCHULICK,**
Gallbladder Cancer: The Role of Laparoscopy and Radical
Resection (Ann Surg 2007;245: 893-901)
- 172– ZEVALLOS MALDONADO C, RUIZ LOPEZ MJ, GONZALEZ VALVERDE FM,**
Ultrasound findings associated to gallbladder carcinoma. Cir Esp. 2014
May;92(5):348-355. doi: 10.1016/j.ciresp.2012.10.007.
- 173– POTTAKKAT B¹, KAPOOR A, PRAKASH A, SINGH RK, BEHARI A, KUMAR A,**
Evaluation of a prospective surgical strategy of extended resection to
achieve R0 status in gall bladder cancer. J Gastrointest Cancer. 2013
Mar;44(1):33-40. doi: 10.1007/s12029-012-9432-z.

- 174– PANDEY M, PATHAK AK, GAUTAM A, ARYYA NC, SHUKLA VK**
Carcinoma of the gallbladder: a retrospective review of 99 cases(2001)..
Digest Dis and Sci, 46, 1145–51.
- 175– SHUKLA VK, CHAUHAN VS, MISHRA RN, BASU S**
Lifestyle, reproductive factors and risk of gallbladder cancer. Singapore
Med J(2008)., 49, 912–5.
- 176– RODRÍGUEZ–FERNÁNDEZ A¹, GÓMEZ–RÍO M,**
Application of modern imaging methods in diagnosis of gallbladder
cancer. J Surg Oncol. 2006 Jun 15;93(8):650–64.
- 177– JIANG WX¹, SONG BG, WANG PJ.**
Expression of nm23, KAI1 and spiral computed tomography findings in
primary gallbladder carcinoma.Chin Med J (Engl). 2009 Nov
5;122(21):2666–8.
- 178– WINDE G¹, KAUTZ G, BERNIS T, REERS B, MELLIN W, BUNTE H.**
Therapeutic problems of cancers of the gallbladder. J Chir (Paris). 2000
May;130(5):252–9.
- 179– SANDEEP SACHIDANANDA & ARUNKUMAR KRISHNAN & K. JANANI & P. C.**
Characteristics of Gallbladder Cancer in South India. Indian J Surg Oncol
(September 2012) 3(3):228–230.
- 180– KAUSHIK. S.P. & KPOOR V.K.,**
The challenge of gallbladder cancer, Hepatogastro enterology 1999, 46
(27): 1527– 1528.
- 181– GERALDO ISHAK, TCBC–PA1; FELIPE SOARES RIBEIRO2; DANIEL SOUZA**
Gallbladder cancer: 10 years of experience at an Amazon reference
hospital. Rev. Col. Bras. Cir. 2012; 38(2): 100–104

- 182– LAUNOY G., CRENES–LAVENTURE E, DAO T.,**
Le cancer de la vésicule biliaire. Epidémiologie et facteurs pronostiques.
Ann. Chir. 1993 ;47(1) :18–23
- 183– ARNAUD J.P., CASA C, JACOB J.P., RONCERAY J.,**
Le cancer de la vésicule biliaire. Une expérience chirurgicale. A propos
de 143 cas. J Chir 2002 ; 133(4) :155–58.
- 184– GOBMYER S.R., LIEBERMAN M.D. & DALY J.,**
Gallbladder cancer in the twentieth century: single institution's
experience. World J Surg 2004; 28, n°1: 47–49.
- 185– RITTS RE JR, NAGORNEY DM, JACOBSEN DI, ET AL.**
Comparison of preoperative serum CA19–9 levels with results of
diagnostic imaging modalities in patients undergoing laparotomy for
suspected pancreatic or gallbladder disease. Pancreas 1994; 9: 707–16.
- 186– STROM BL, MAISLIN G, WEST SL, ET AL.**
Serum CEA and CA 19–9: potential future diagnostic or screening tests
for gallbladder cancer? Int J Cancer 1990; 45: 821–24.
- 187– BARTLETT D.L & FONG Y.,**
tumors of the gallbladder In: BLILMGART L.H, Fong Y., editors: surgery of
the liver and biliary tract. 3th edition. London: WB Saunders; 2000, 993–
1015.
- 188– CHIJIWA K., YAMAGUCHI K., TANAKA M.**
Clinicopathologic long–term and short–term postoperative survivors
with advanced gallbladder carcinoma.
World J Surg 1997 ; 21 : 98–102.
- 189– HAWKINS W.G., DE MATTEO R.P., JARNAG W.R., & AL.**
jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with
gallbladder cancer. Ann Surg Oncol 2004; 11:310–315.

- 190– WAGHOLIKAR G.D., BEHARI A., KRISHINANI N., KUMAR A.,**
Early gallbladder cancer. *J Am Coll Surg* 2002; 194:137–141.
- 191– ONOYAMA H., YAMAMOTO M., TAKADA M., URAKAWA T.,**
Diagnostic imaging of early gallbladder cancer: retrospective study of 53 cases. *World J Surg* 23, 708–712, 1999.
- 192– CUBERTAFOND P, GAINANT A, CUCCHIARO G.**
Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder. Results of the French Surgical Association Survey. *Ann Surg.* 2000 Mar;219(3):275–80.
- 193– DE ARETXBALA X., ROSSI R.L., OBERFIELD R.A ; & HEALY G .A.**
Gallbladder cancer, In :Pitt HA, Carrlocke DL & Ferrucci JT., eds
Hepatobiliary and pancreatic disease. The team approach to management, 1st ed. Boston :Little Brown; 1995: 295–304.
- 194– UENO N, TOMIYAMA T, TANO S, WADA S, KIMURA K.**
Diagnosis of gallbladder carcinoma with color Doppler ultrasonography. *Am J Gastroenterol.* 1996 Aug;91(8):1647–9.
- 195– Komatsuda T¹, Ishida H, Konno K, Hamashima Y,**
Gallbladder carcinoma: color Doppler sonography. *Abdom Imaging.* 2000 Mar–Apr;25(2):194–7.
- 196– KUMARAN V, GULATI S, PAUL B, PANDE K, SAHNI P, CHATTOPADHYAY K.**
The role of dual–phase helical CT in assessing resectability of carcinoma of the gallbladder. *Eur Radiol.* 2002 Aug;12(8):1993–9. Epub 2002 Apr 19.
- 197– YOSHIMITSU K, HONDA H, SHINOZAKI K, AIBE H, KUROIWA T,**
Helical CT of the local spread of carcinoma of the gallbladder: evaluation according to the TNM system in patients who underwent surgical resection. *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Aug;179(2):423–8.

- 198– KIM BS, HA HK, LEE IJ, KIM JH, EUN HW, BAE IY,**
 Accuracy of CT in local staging of gallbladder carcinoma. *Acta Radiol.*
 2002 Jan;43(1):71–6.
- 199– BENOIS. S, PANIS.Y, FAGNIEZ. PL, ET L'ASSOCIATIONUNIVERSITAIRE DE
 RECHERCHE EN CHIRURGIE (AURC)**
 Cancer de la vésicule : l'exérèse radicale est-elle toujours justifiée ?
Gastroenterol, Clin Biol, 1998, 22, p A 163.
- 200– ELIE YAHCHOUCHI, DANIERL CHERQUI.**
 Cancer des voies biliaires.La revue du praticien 2000, vol 50, p 2130–
 2135.
- 201– AOUHAR. N.**
 Aspects anatomopathologiques du cancer de la vésicule biliaire, à
 propos de 88 cas . Thèse N°268,2000, Rabat
- 202– – LEOPOLD. SARLI, SANDRO. CONTINI, GUILIANO. SANSEBASTIANO,**
 Does laparoscopic cholecystectomy worsen the prognosis of
 unsuspected gallbladder cancer ? *Arch Surg* 2000, vol 135.
- 203– KIM WS¹, CHOI DW, YOU DD, HO CY, HEO JS, CHOI SH.**
 Risk factors influencing recurrence, patterns of recurrence, and the
 efficacy of adjuvant therapy after radical resection for
 gallbladder carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2010 Apr;14(4):679–87. doi:
 10.1007/s11605-009-1140-z. Epub 2010 Jan 22.
- 204– DE PALMA GD¹, PERSICO F, MASONE S, LABIANCA O,**
 Endoscopic palliative treatment of the common bile duct at the hepatic
 hilum. Results in 583 patients treated in a single center over a 10-year
 period. *Minerva Chir.* 2003 Apr;58(2):175–9

- 205– LI HY, ZHOU SJ, LI M, XIONG D, SINGH A, GUO QX, LIU CA,**
 Diagnosis and cure experience of hepatolithiasis associated
 intrahepatic cholangiocarcinoma in 66 patients.
 Asian Pac J Cancer Prev 2012; 13: 725–729 [PMID: 22524851
 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.2.725]
- 206– IMRAN KHAN & NILANJAN PANDA & MANJU BANERJEE & RUCHIRA
 DAS.** Epidemiological Factors in Gall Bladder Cancer in Eastern India–A
 Single Centre Study. Indian J Surg Oncol (March 2013) 4(1):67 –72
- 207– PERPETUO MCMO, VALDIVIESO M, HELIBURN LK**
 Natural history of gall bladder cancer. (1999) Cancer 42:330–335
- 208– SHUKLA VK, KHANDELWAL C, ROY SK, VAIDYA MP**
 Primary carcinoma of the gall bladder: a review of a 16 year period at
 the University hospital. J Surg Oncol (2000) 28:32– 35
- 209– AL-HADEEDI SY, MOOREHEAD RJ, LEAPER DJ, WONG J**
 Carcinoma of the gallbladder: a diagnostic challenge. J R Coll Surg Edinb
 (2001) 36:174–177
- 210– RUI-TAO WANG, XIN-SEN XU, JUN LIU, CHANG LIU***
 Gallbladder Carcinoma: Analysis of Prognostic Factors in 132 Cases. Asian
 Pacific J Cancer Prev, 13, 2511–2514
- 211– MÜLLER BG, DE ARETXABALA X, GONZÁLEZ DOMINGO M**
 A review of recent data in the treatment of gallbladder cancer: what we
 know, what we do, and what should be done. Am Soc Clin Oncol Educ
 Book. 2014;34:e165–70. doi: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.e165.
- 212– ROSSI M, BENCINI L, CALISTRI M, MANETTI R, FARSI M.**
 Gallbladder neoplasm: a single institution experience according to the
 standard current management. Minerva Chir. 2012 Oct;67(5):389–97.