



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+024601+ I +015115+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2017

Thèse N° 188/17

**CANCER DE LA VÉSICULE BILIAIRE:
Expérience de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail Meknès
(À propos de 31 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04/10/2017

PAR

M. CHOUILI Hassan

Né le 05 Août 1988 à Taounate

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer - Vésicule biliaire - Chimiothérapie

JURY

| | |
|--|-------------------------|
| M. CHOHO ABDELKRIM | PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR |
| Professeur de Chirurgie Générale | |
| M. TAHIRI MOULAY EL HASSAN | } JUGES |
| Professeur de Chirurgie Générale | |
| M. AMHAJJI LARBI | |
| Professeur de Traumatologie-orthopédie | |
| M. FETOHI MOHAMED..... | } MEMBRES ASSOCIÉS |
| Professeur agrégé d'Oncologie Médicale | |
| M. BAZINE AZIZ | |
| Professeur assistant d'Oncologie Médicale | |
| M. SAMIR HASBI..... | |
| Professeur assistant de Chirurgie Générale | |

ABREVIATIONS

| | |
|--------|--|
| ACE | : Antigène carcino-embryonnaire |
| ADK | : Adénocarcinome |
| ADP | : Adénopathie |
| AEG | : Altération de l'état général |
| AF | : Acide folinique |
| AFP | : Alpha-foetoprotéine |
| AJBP | : Anomalies de la jonction bilio-pancréatique |
| AJCC | : American Joint Committee on Cancer |
| CA19-9 | : Antigène Carbo-hydrate 19-9 |
| CH | : Colique hépatique |
| CHU | : Centre Hospitalier Universitaire |
| CPRE | : Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique |
| CSP | : Cholangite sclérosante primitive |
| CVB | : Cancer de la vésicule biliaire |
| Echo | : Echographie |
| EGFR | : Epidermal Growth Factor Receptor |
| FISH | : Hybridation fluorescente In situ |
| FU | : Fluorouracile |
| HCD | : Hypochondre droit |
| HER | : Human epidermical growth factor receptor |
| IHC | : Immunohistochimie |
| IRM | : Imagerie par résonance magnétique |
| NFS | : Numération de la formule sanguine |
| OMS | : Organisation mondiale de la santé |

| | |
|-------|--|
| PCR | : Réaction en chaîne par polymérase |
| PGDFR | Facteur de croissance dérivé des plaquettes |
| PS | Performance Status |
| SG | : Survie générale |
| SSP | Survie sans progression |
| TAP | Thoraco-abdomino-pelvienne |
| TDM | Tomodensitométrie |
| UICC | International Union Against Cancer |
| VB | Vésicule biliaire |
| VBIH | : Voies biliaires intra-hépatique |
| VBP | Voie biliaire principale |
| VEGF | Facteur de croissance endothélial vasculaire |
| VS | Vitesse de sédimentation |

PLAN

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION | 7 |
| RAPPELS | 9 |
| I. Historique :..... | 10 |
| II. Rappel anatomique : | 12 |
| A. Anatomie descriptive..... | 12 |
| B. Anatomie topographique..... | 15 |
| C. Vascularisation de la vésicule biliaire | 17 |
| D. Drainage lymphatique : | 18 |
| E. Innervation :..... | 19 |
| III. Rappel histologique :..... | 21 |
| OBJECTIFS | 22 |
| MATERIELS ET METHODES..... | 24 |
| I. Type d'étude : | 25 |
| II. Lieu d'étude :..... | 25 |
| III. Période d'étude :..... | 25 |
| IV. Critères d'inclusion : | 25 |
| V. Critères d'exclusion:..... | 25 |
| VI. Collecte de données : | 25 |
| VII. Saisie des données et analyse statistique : | 26 |
| RESULTATS..... | 27 |
| I. Etude épidémiologique :..... | 28 |
| A. Répartition des patients en fonction des années : | 28 |
| B. Sexe :..... | 29 |
| C. Age :..... | 29 |
| D. Facteurs de risque et antécédents :..... | 30 |
| II. Etude clinique : | 32 |

| | | |
|-----------------|---|----|
| A. | Délai de consultation :..... | 32 |
| B. | Symptomtalogie clinique révélatrice :..... | 33 |
| C. | Examen clinique :..... | 33 |
| III. | Les explorations biologiques :..... | 35 |
| A. | Bilan hépatique : | 35 |
| B. | Numération formule sanguine (NFS):..... | 35 |
| C. | Marqueurs tumoraux :..... | 35 |
| IV. | Les explorations radiologiques :..... | 36 |
| A. | Echographie abdominale : | 36 |
| B. | La tomodensitométrie abdominale :..... | 37 |
| C. | L'imagerie par résonance magnétique (IRM):..... | 39 |
| V. | Données anatomopathologiques : | 40 |
| A. | Type histologique :..... | 40 |
| B. | Différenciation tumorale :..... | 40 |
| C. | Classification TNM: | 41 |
| VI. | Traitement : | 43 |
| A. | Traitement chirurgical : | 43 |
| B. | Traitement médical : | 43 |
| DISCUSSION..... | | 46 |
| I. | Epidémiologie :..... | 47 |
| A. | Epidémiologie descriptive :..... | 47 |
| B. | Facteurs de risque :..... | 49 |
| II. | Anatomopathologie :..... | 59 |
| A. | Macroscopie :..... | 59 |
| B. | Microscopie :..... | 61 |
| C. | Etude immuno-histochimique : | 63 |

| | |
|---|-----|
| D. Biologie moléculaire : | 64 |
| E. Extension : | 65 |
| III. Diagnostic positif : | 67 |
| A. Etude clinique : | 67 |
| B. Etude paraclinique : | 72 |
| IV. Facteurs pronostiques : | 85 |
| A. Facteurs pronostiques cliniques : | 85 |
| B. Facteurs pronostiques thérapeutiques : | 86 |
| C. Facteurs pronostiques anatomopathologiques : | 86 |
| V. Classification TNM : | 89 |
| VI. Traitement : | 92 |
| A. But : | 92 |
| B. Moyens : | 92 |
| C. Indications : | 117 |
| Conclusion | 119 |
| ANNEXES | 121 |
| RESUMES | 130 |
| REFERENCES | 136 |

INTRODUCTION

Le cancer primitif de la vésicule biliaire (CVB) fait partie des cancers des voies biliaires relativement rares, il se place au cinquième rang des cancers digestifs et représente la localisation la plus fréquente des tumeurs du tractus biliaire [1, 2,3].

L'association à une lithiase vésiculaire est quasi constante et c'est le facteur de risque le plus important.

La symptomatologie est non spécifique, ce qui fait que son diagnostic est le plus souvent tardif. Il est le plus souvent fait de façon fortuite au décours d'une cholécystectomie ou après l'examen anatomopathologique.

Les explorations radiologiques contribuent à l'amélioration du diagnostic préopératoire lorsqu'elles permettent de visualiser la tumeur. Elles reposent essentiellement sur l'échographie et le scanner abdominal. Ces examens permettent également d'évaluer l'extension locorégionale [4].

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 [5].

Son pronostic dépend essentiellement du stade histologique (classification TNM). La survie des formes découvertes fortuitement, qui sont généralement à un stade moins avancé, est meilleur que celles diagnostiquées en préopératoire et peut atteindre 35% à 5ans [1].

Ce travail vise à faire une mise au point sur les différents aspects épidémiologique, clinique, étio-pathogénique, thérapeutique et pronostic des cancers de la vésicule biliaire à travers une étude rétrospective comportant 31 cas colligés au service d'Oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès sur une durée de 6 ans (Janvier 2011- Décembre 2016) avec revue de la littérature.

RAPPELS

I. Historique :

Le cancer de la vésicule biliaire a été décrit en 1777 pour la première fois à l'occasion de 2 constatations autopsiques publiées dans *Ratio Medendi*, par un professeur de médecine Viennois : MAXIMILIAN VON STOLL [6,7].

Par la suite, 2 autres observations étaient rapportées : l'une de HALLE en 1786, l'autre de MATTHEW BAILLIE en 1794 où il parlait de dégénérescence de la vésicule biliaire [7].

M. CRUVEILHIER, cité par HEYFELDER, dit que la vésicule biliaire est souvent cancéreuse et que le cancer qui l'atteint est différent de celui du foie. En 1839, Cruveilhier citait, de façon très incidente, la maladie dans son traité d'Anatomie Pathologique Générale. [7]

En 1861, Frerlchs, dans son traité des maladies du foie, insistait à son tour sur l'association lithiase-cancer [8].

La première série importante semble être celle de Villard en 1870 qui a rassemblé 26 cas. Puis les véritables séries (cumulatives ou personnelles) ont commencé à être publiées surtout en Europe, notamment en Allemagne et en Angleterre.

En 1909, le français Clermont fit une étude du mode de drainage lymphatique de ce cancer, qui fut approfondie quelques années plus tard par Rouvière. [9].

En 1928, Carnot proposa le terme de calculo-cancer pour consacrer les étroites relations existant entre lithiase et cancer [9,10].

En 1931, Graham mit en exergue l'importance de la cholécystectomie pour prévenir le risque du cancer dans la lithiase biliaire [9, 11,12].

Glenn, en 1955, proposa la cholécystectomie élargie au lit vésiculaire avec curage ganglionnaire pour le traitement du cancer de la vésicule biliaire.

Dans la même année, Pack et Brasfield, réalisèrent une lobectomie hépatique pour trois cas de cancer vésiculaire.

En 1962, Fahim a mis la lumière sur le mode d'extension de ce cancer.

En 1966, Polk HC établit une relation entre cancer de la vésicule et vésicule porcelaine [13].

En 1976, l'intérêt du traitement par la radiothérapie dans le traitement des carcinomes vésiculaires fut suggéré par Treadwell et Coll [14].

Aujourd'hui, la tendance se dessine vers une classification pronostique plus rigoureuse, telle qu'elle a été définie au 82ème Congrès de Chirurgie organisé par l'Association Française de Chirurgie à Paris, 1980. Le but est de mieux définir les indications thérapeutiques et de mieux évaluer les résultats

II. Rappel anatomique :

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. Anatomie descriptive [15,16] (figures 1 et 2) :

La vésicule biliaire a une forme piriforme, longue de 8 à 10 cm, large de 3 à 4cm, 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*

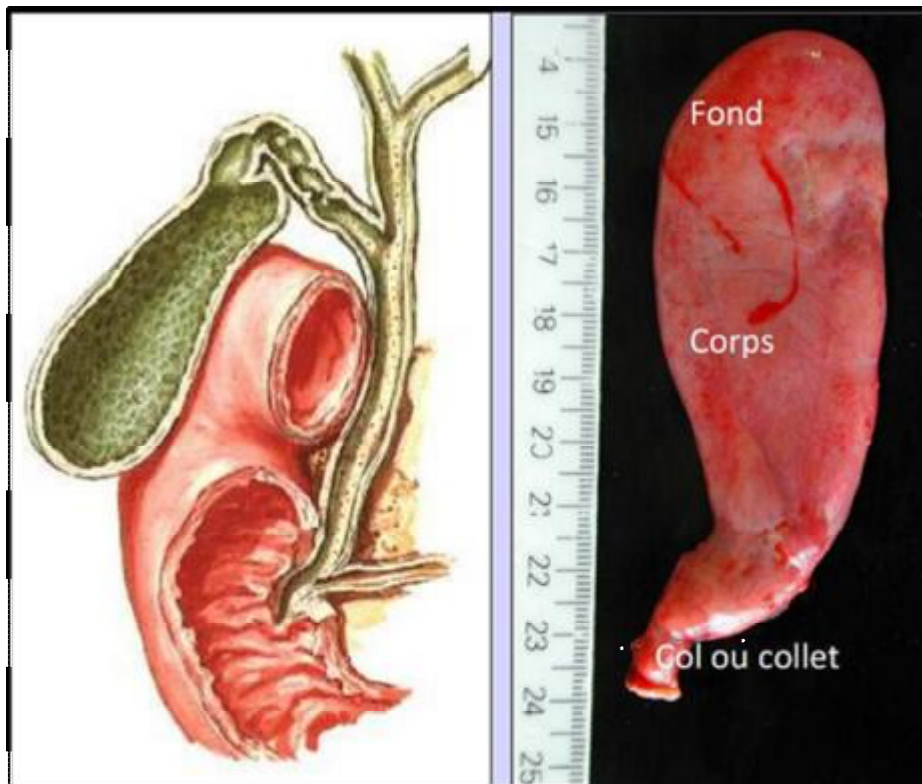


Figure 1 : Dimensions de la vésicule biliaire.

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 naît 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.

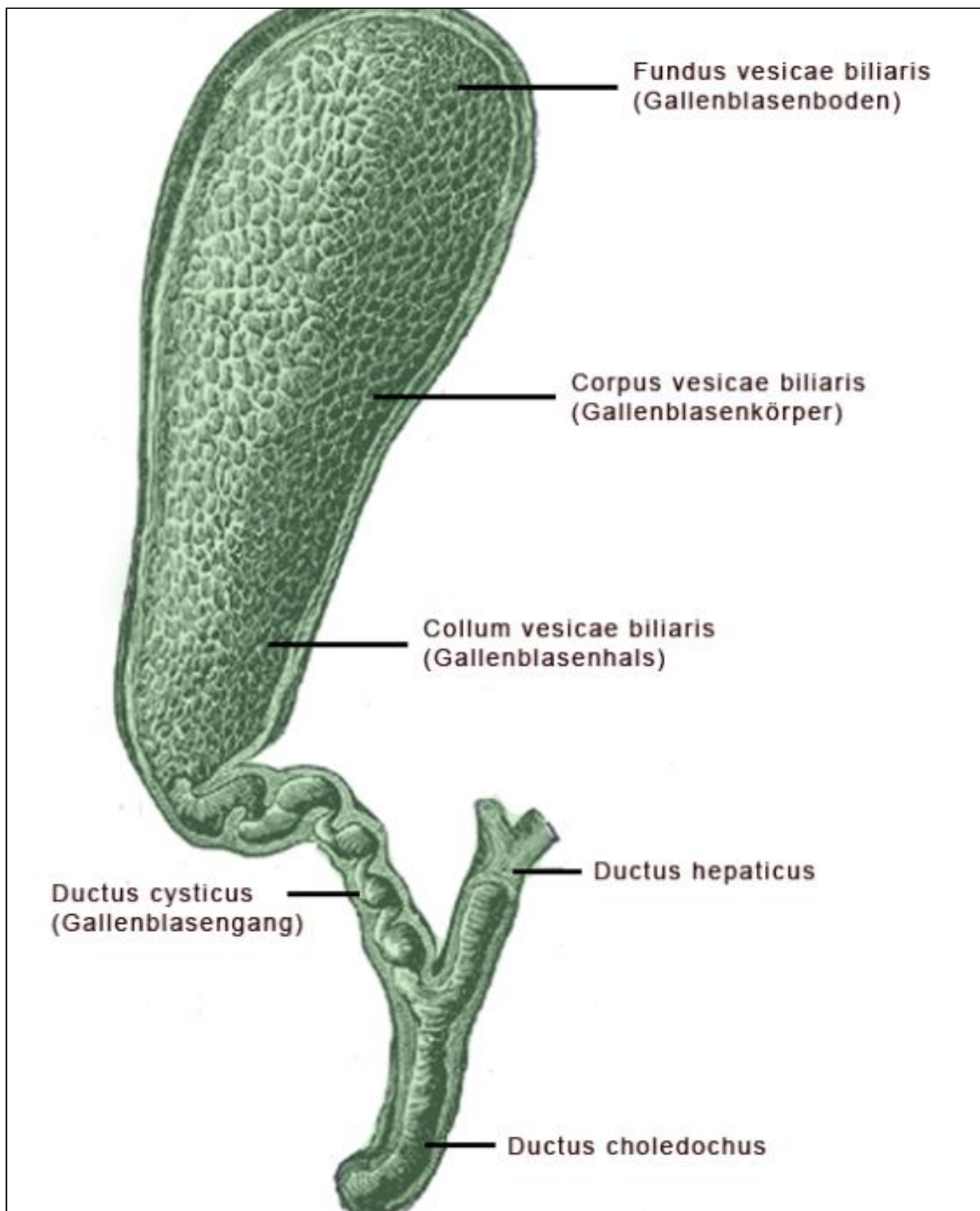


Figure 2 : Portions de la vésicule biliaire.

B. Anatomie topographique (figures 3 et 4):

La vésicule biliaire se situe dans un carrefour où ses rapports sont étroits avec plusieurs organes [16].

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 2ème duodéнал, 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.

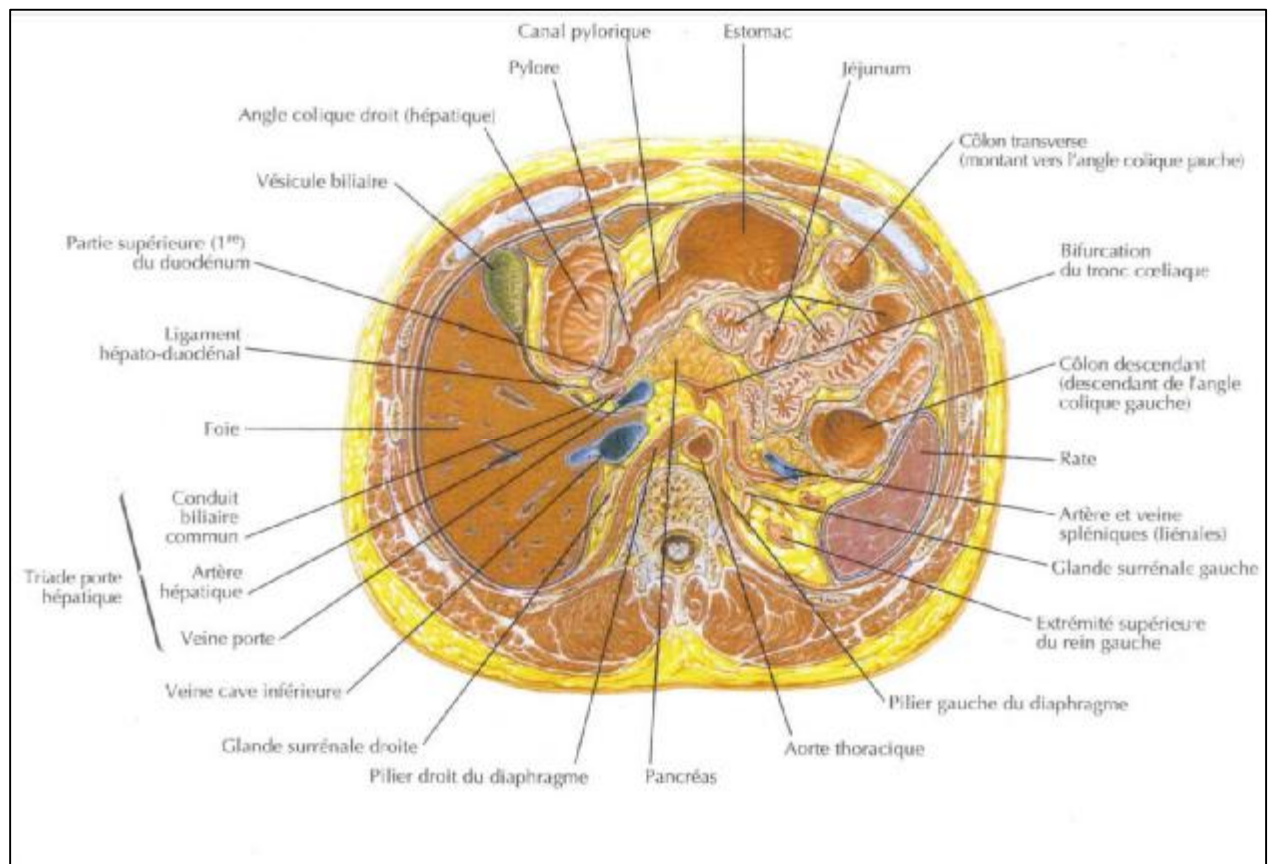


Figure 3 : Coupe transversale de l'abdomen au niveau T12 passant par la vésicule biliaire [18].

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.

C. Vascularisation de la vésicule biliaire (figure 4 et 5) :

La vésicule biliaire reçoit sa vascularisation de l'artère cystique qui naît 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 5).

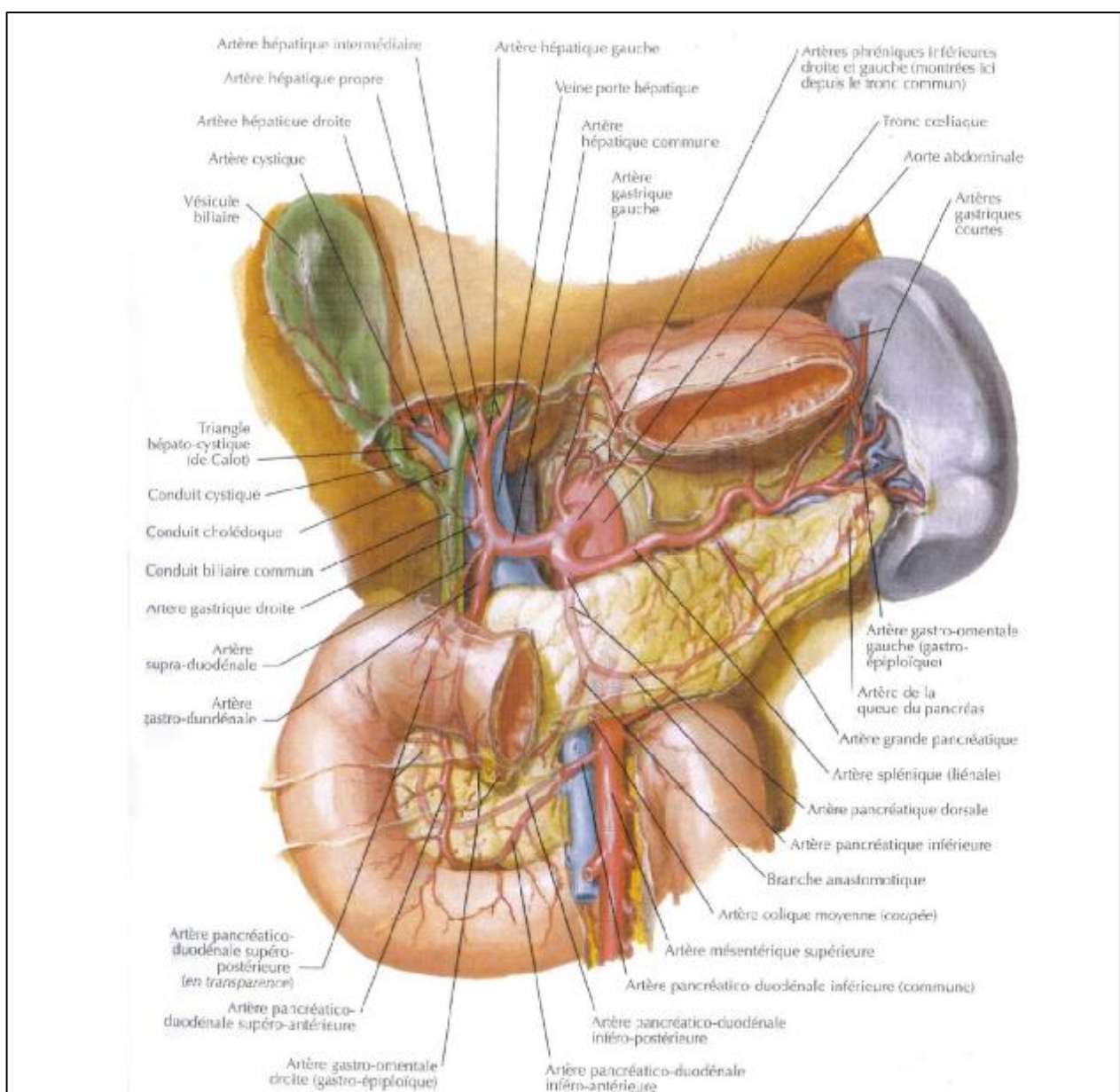


Figure 4 : Rapports et vascularisation de la vésicule biliaire [18].

Il n'existe pas de veine cystique satellite de l'artère ; 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.

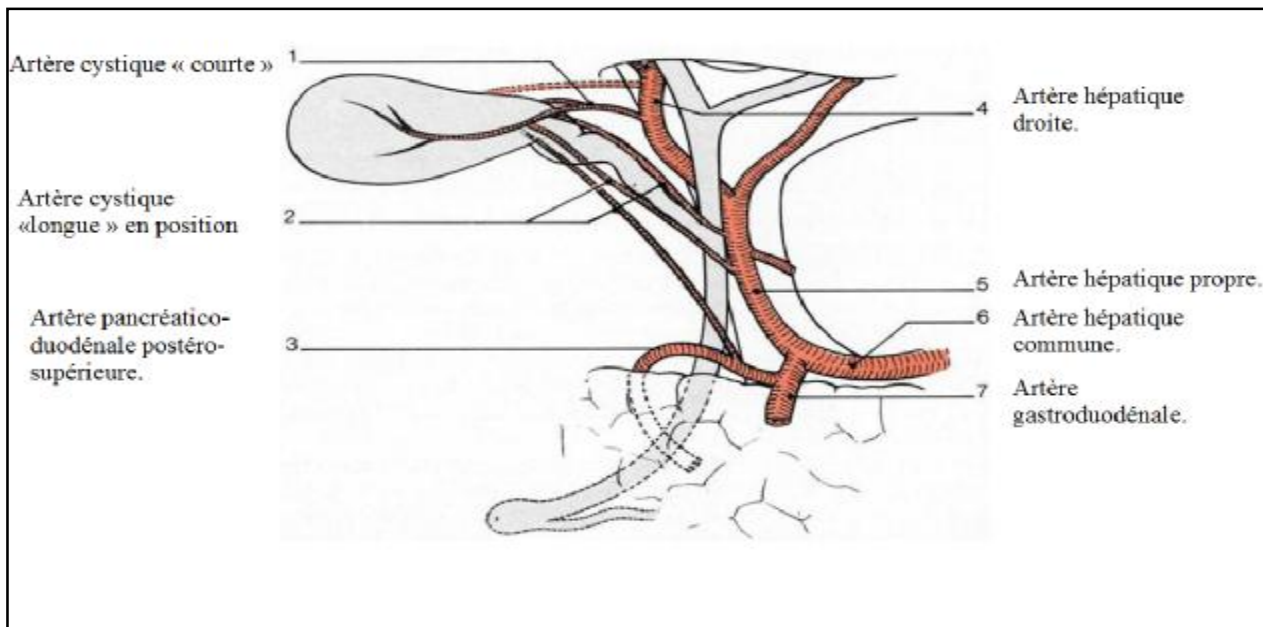


Figure 5 : Vascularisation artérielle des voies biliaires ;
Artère cystique et ses variations principales [16].

D. Drainage lymphatique (figures 6 et 7) :

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

- L'une droite, est satellites à la voie biliaire, formant successivement la chaîne cystique puis la chaîne cholécystienne. A partir du ganglion cystique, elle passe par l'inconstant ganglion de Quénu inter-cystico-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 latéro-artériel 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- cœliaques 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.

E. 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 [19]

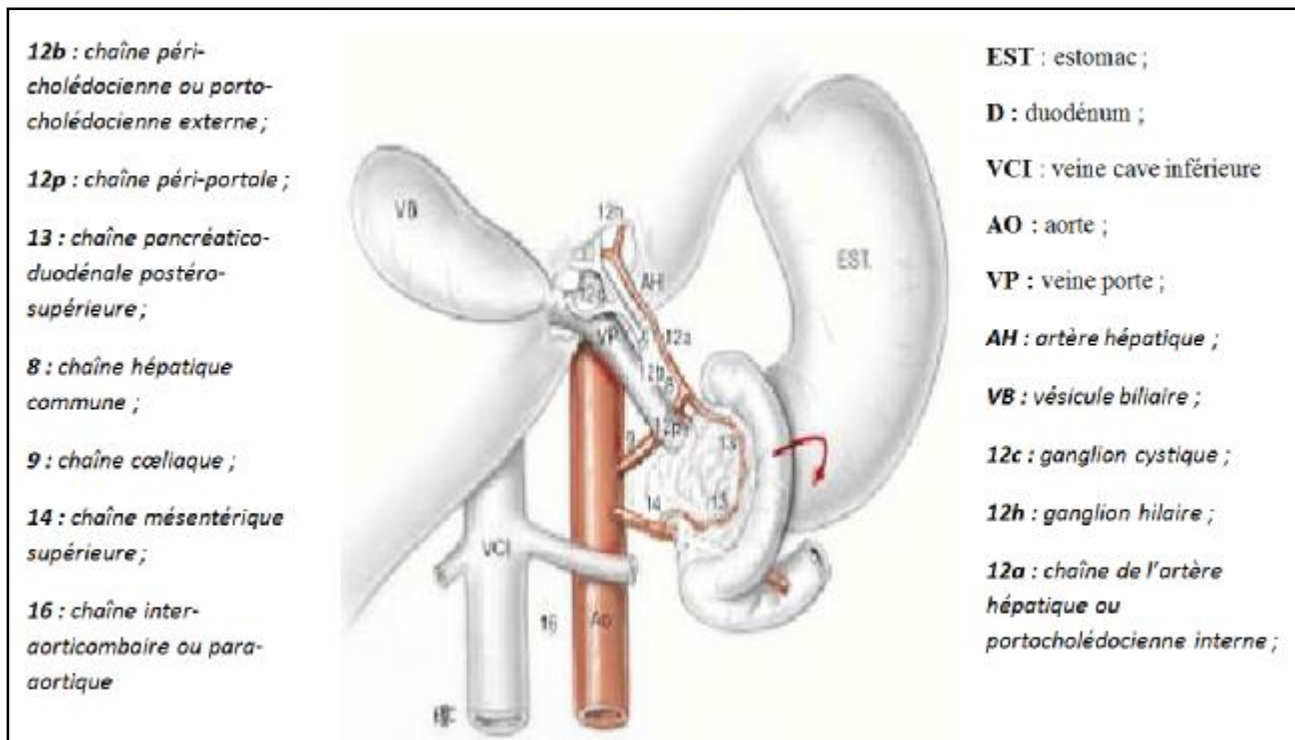


Figure 6 : Drainage lymphatique des voies biliaires [16].

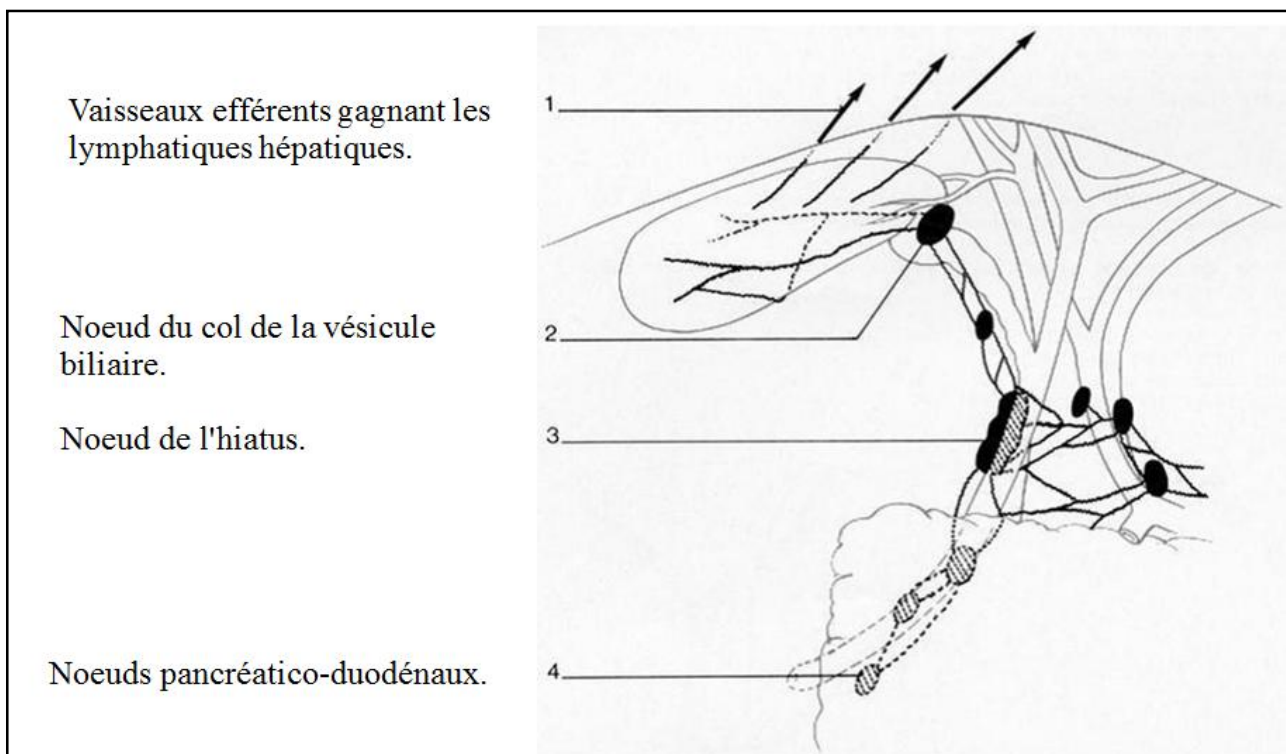


Figure 7 : Systématisation des relais lymphatiques des cancers de la vésicule biliaire [16].

III. Rappel histologique :

La vésicule biliaire est composée de trois tuniques [20,21] :

- La muqueuse : est formée d'un épithélium prismatique simple. Elle possède de nombreuses villosités d'une hauteur variable, séparées par des cryptes ou sinus de ROKITANSKY-ASCHOFF qui s'invaginent profondément jusqu'à la sous-séreuse et forment les poches diverticulaires de LUSCHKA facilitant la dissémination rapide du processus cancéreux de la VB.
- La musculieuse : est plexiforme. Elle est faite de faisceaux de cellules musculaires lisses orientés dans plusieurs plans au milieu d'un tissu conjonctif riche en fibres élastiques. Au niveau du collet, elle s'organise en 2 couches.
- La séreuse : répond à la séreuse péritonéal, on y retrouve un tissu sous séreux, lieu de passage de nombreux filets nerveux et de vaisseaux lymphatiques ainsi qu'un mésothélium qui recouvre ce tissu lâche. Elle est absente au niveau du lit vésiculaire où elle est remplacée par un adventice séparant la musculieuse de la capsule de Glison.

OBJECTIFS

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 le pronostic, ainsi que les différents volets de la prise en charge thérapeutique.
- 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 Meknès afin d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients.

MATERIEL

ET METHODES

I. Type d'étude :

Ce travail est une étude rétrospective descriptive.

II. Lieu d'étude :

Notre étude s'est déroulée aux services de chirurgie viscérale et d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès Maroc.

III. Période d'étude :

La période était de 6 ans, entre le 1^{er} Janvier 2011 et 31 Décembre 2016.

IV. Critères d'inclusion :

Les patients retenus sont ceux ayant un cancer primitif de la vésicule biliaire confirmé sur le plan histologique.

V. Critères d'exclusion:

Ont été exclus :

- ✓ Patients n'ayant pas de confirmation histologique.
- ✓ Patients avec dossiers incomplets.

VI. Collecte de données :

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, à partir desquels on a recueilli 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 patients, à l'aide d'une fiche d'exploitation établie après recherche bibliographique et revue de la littérature; remplie de façon rétrospective (ANNEXE 1)

VII. Saisie des données et analyse statistique :

La saisie des données a été réalisée dans un tableau sur le mode Microsoft Excel 2010.

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel Epi Info version 7.

RESULTATS

I. Etude épidémiologique :

A. Répartition des patients en fonction des années :

Notre étude a inclus 31 patients, Leur répartition sur les six ans inclus dans l'étude a montré que le recrutement annuel des cancers de la vésicule biliaire dans les services de chirurgie viscérale et d'oncologie médicale est variable d'une année à l'autre. La fréquence la plus élevée a été noté en 2015 avec 10 cas soit (32,25%). La plus basse fréquence a été noté en 2011 avec seulement deux cas soit (6,45%).

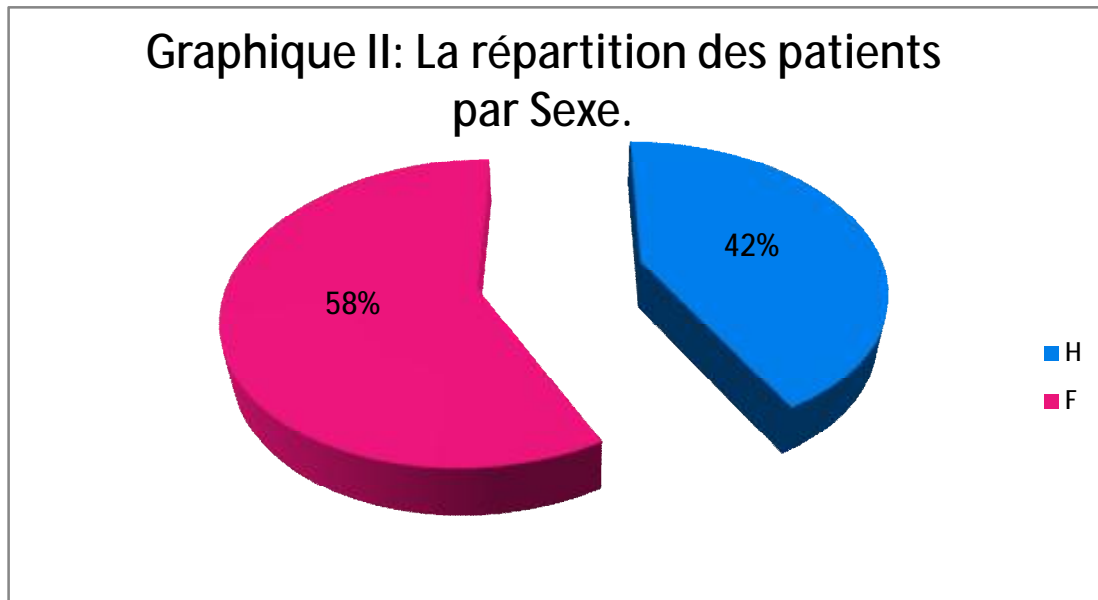
(Tableau I/Graphique I)

Tableau I : Répartition des patients en fonction de l'âge.

| Année | Nombre | Pourcentage |
|-------|--------|-------------|
| 2011 | 2 | 6,45% |
| 2012 | 5 | 16,13% |
| 2013 | 3 | 9,67% |
| 2014 | 4 | 12,90% |
| 2015 | 10 | 32,25% |
| 2016 | 7 | 22,60% |
| Total | 31 | 100% |

B. Sexe :

Notre série comporte 18 femmes et 13 hommes, soit respectivement 58% et 42%, avec un sexe ratio F/H de 1,38. (Graphique II)



C. Age :

L'âge de nos patients se situait entre 34 et 75 ans, avec une moyenne de 58,93 ans.

La tranche d'âge la plus touchée pour les deux sexes a été 60 et 69 ans (13cas).

Les sujets de sexe féminin avaient un âge moyen de 59,94 ans avec des extrêmes allant de 44 à 75ans.

Les sujets de sexe masculin avaient un âge moyen de 57,53 ans avec des extrêmes allant de 34 à 71ans. (Graphique III).

D. Facteurs de risque et antécédents :

1. Facteurs de risque :

La lithiase vésiculaire était présente chez 17 patients soit 54,83 % des cas dont 35,48 % (soit 11 cas) étaient des femmes (Tableau I)

44,44 % des femmes étaient multipares soit 8 cas.

Deux cas d'infection bactérienne chronique sous forme de cholécystite chronique étaient notés chez deux patientes sans identification du germe en cause.

Tableau II : répartition des facteurs de risque.

| Facteurs de risque | Nombre de cas | pourcentage |
|------------------------------------|---------------|-------------|
| Lithiase vésiculaire | 11 | 54,83 % |
| Multiparité (*) | 8 | 44,44 % |
| Infections bactériennes chroniques | 2 | 6,45 % |

(*) Pourcentage par rapport au nombre de femme dans la série

2. Antécédents :

Dans le cadre du bilan d'opérabilité, une évaluation de l'état général et une recherche des tares ont été effectuées.

Nous avons noté :

Ø *Antécédents médicaux :*

ü Hypertension artérielle chez 9 patients soit 29 % des cas (5 hommes et 4 femmes).

ü Diabète chez 6 patients soit 19,35% des cas (5 femmes et 1 homme).

ü Tabagisme chronique chez 4 patients (4 hommes).

ü Insuffisance cardiaque chez 1 patient.

ü Un patient a été traité pour tuberculose pulmonaire.

ü Un patient a été traité pour pancréatite aigue d'origine biliaire.

Ø *Antécédents chirurgicaux :*

ü Appendicectomie chez 3 patients.

ü Intervention pour hernie inguinale chez deux patients et pour hernie ombilicale chez une patiente.

ü Intervention pour adénome de la prostate chez un patient.

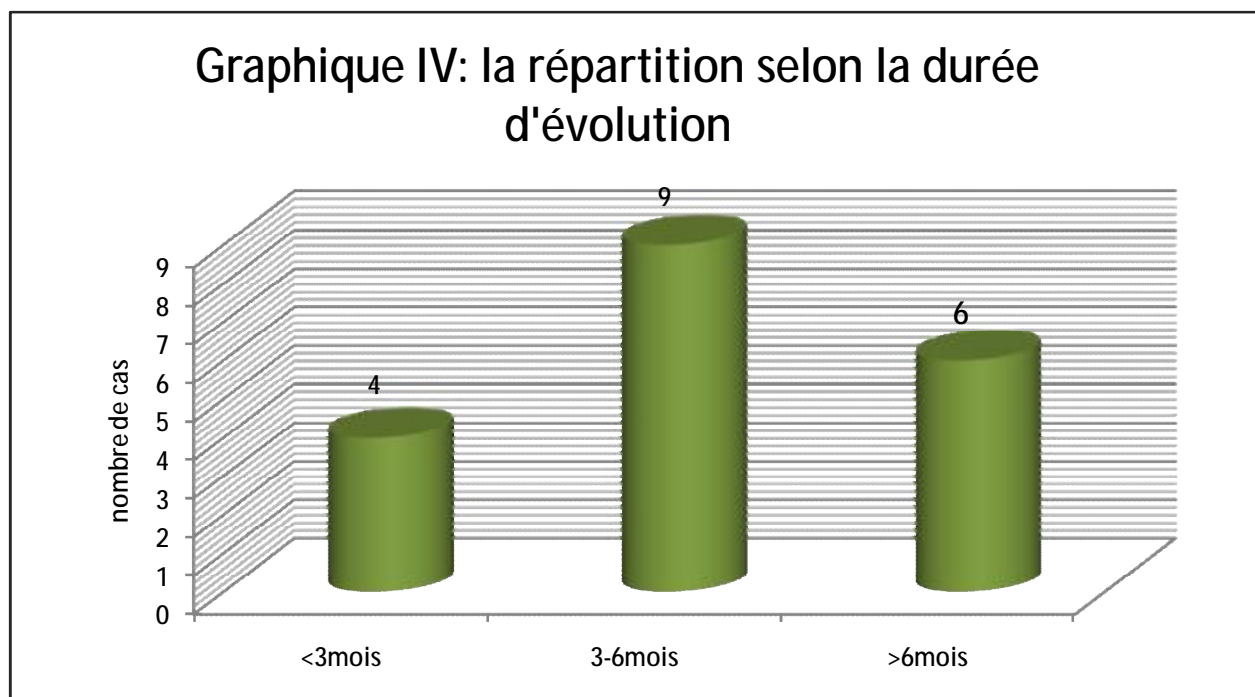
II. Etude clinique :

A. Délai de consultation :

Il a été précisé chez 19 patients soit 61, 29 % avec une moyenne de 6 mois et des extrêmes allant de 15jours à 15 mois

Tableau III : Répartition des patients selon la durée d'évolution.

| Délai de consultation | Nombre de cas | pourcentage |
|-----------------------|---------------|-------------|
| <3mois | 4 | 12,90% |
| 3-6mois | 9 | 29,04% |
| >6mois | 6 | 19,35% |



B. Symptomtalogie clinique révélatrice :

Dans cette étude la symptomatologie clinique était prédominée par : la douleur abdominale type colique hépatique, retrouvée chez 74% des patients, suivie des vomissements dans 61%, d'ictère dans 48%, d'amaigrissement dans 22,60% et du prurit dans 16%.

Les autres signes peu ou pas spécifiques retrouvés dans notre série sont regroupés dans le tableau IV.

La découverte fortuite par l'examen histologique d'une pièce de cholécystectomie représente 5 cas soit 16%.

Tableau IV : Tableau récapitulatif des principaux symptômes.

| Symptômes | Nombre de cas | pourcentage |
|--------------------------|---------------|-------------|
| Coliques hépatiques | 23 | 74% |
| Nausées et vomissements | 19 | 61% |
| Ictère | 11 | 35,50% |
| Amaigrissement | 7 | 22,6% |
| Prurit | 5 | 16% |
| Découverte fortuite | 5 | 16% |
| Distension abdominale | 4 | 13% |
| Epigastralgies atypiques | 4 | 13% |
| Troubles de transit | 3 | 9,7% |

C. Examen clinique :

Au moment du diagnostic, l'état général des patients était qualifié selon la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) comme suit : 9 patients avaient une échelle 0 soit (29%) ,15 patients avaient une échelle 1 soit (48,40) et 7 patients avaient une échelle 2 soit (22,60%) (Graphique V).

La fièvre a été retrouvée chez 5 patients soit 16,13% des cas.

L'examen clinique a mis en évidence une sensibilité de l'hypochondre droit chez 17 patients soit (55%), un ictère chez 11 patients (soit 35,50%), une masse de

l'hypochondre droit chez 6 patient soit (19,35%), une hépatomégalie chez 3 patients soit (9,68%), une ascite chez 2 patients et une adénopathie (ADP) sus claviculaire gauche était présente chez 2 patients (Tableau V).

Graphique V: La répartition des patients selon la classification de l'OMS de l'état général.

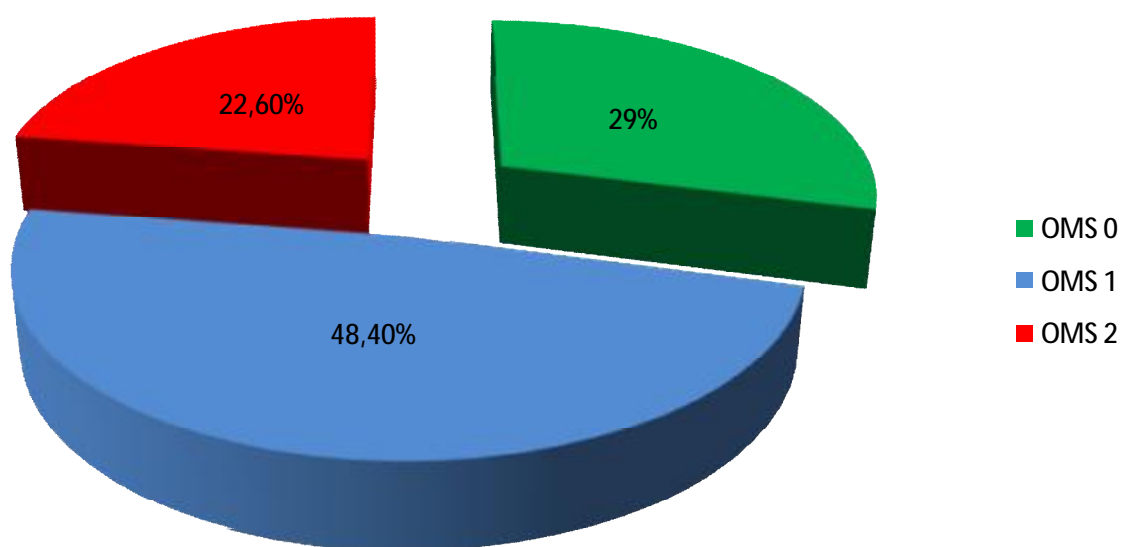


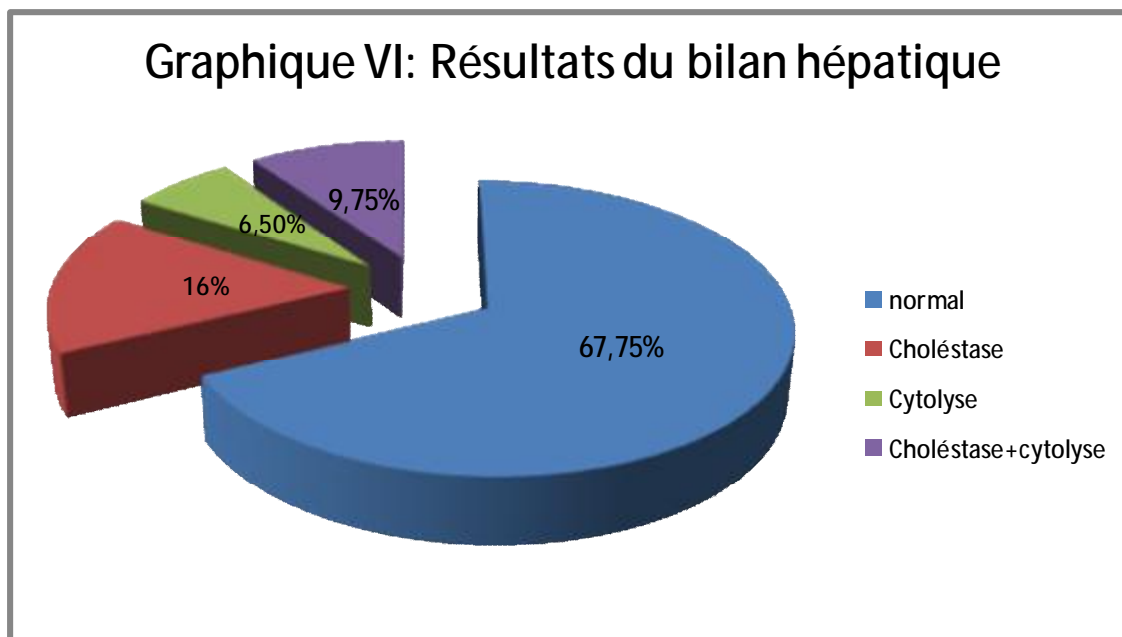
Tableau V : Tableau récapitulatif des signes physiques.

| <i>Signes physiques</i> | <i>Nombre de cas</i> | <i>Pourcentage</i> |
|------------------------------------|----------------------|--------------------|
| Sensibilité de l'hypochondre droit | 17 | 55% |
| Ictère | 11 | 35,50% |
| Masse de l'hypochondre droit | 6 | 19,35% |
| Hépatomégalie | 3 | 9,68% |
| Ascite | 2 | 6,45% |
| ADP sus claviculaire gauche | 2 | 6,45% |

III. Les explorations biologiques :

A. Bilan hépatique :

Le bilan hépatique a été réalisé chez tous nos patients. Il était normal dans 67,75% des cas, nous avons noté une choléstase isolée dans 16% des cas, une cytolyse dans 6,5% des cas et une choléstase avec cytolyse associée dans 9,75% des cas (Graphique VI).



B. Numération formule sanguine (NFS):

NFS réalisée chez tous les patients s'est révélée normale dans 71% des cas, une anémie normochrome normocytaire a été notée dans 22,5% des cas et une hyperleucocytose dans 13% des cas.

C. Marqueurs tumoraux :

12 patients ont bénéficié du dosage sérique du CA19-9 qui était élevé chez 5 malades soit 16,13%.

L'ACE sérique a été dosé chez 9 patients, dont 4 malades avaient un taux élevé soit 13%.

IV. Les explorations radiologiques :

A. Echographie abdominale :

C'est l'examen de première intention. Elle a été pratiquée chez tous les patients et a permis d'objectiver (Tableau VI) :

- Ø Des calculs de la vésicule biliaire qui ont été mis en évidence dans 15 cas (48,4%).
- Ø Chez 12 patients (38,70%) : elle a suspecté une tumeur vésiculaire en montrant une masse tissulaire de la vésicule biliaire d'une taille allant de 2 cm à 4,5 cm avec une moyenne de 3,25cm, avec infiltration du lit vésiculaire.
- Ø Chez 8 patients : Un épaissement pariétal a été observé, soit 25,80 % des cas.
- Ø Une dilatation des voies biliaires chez 6 patients (19,35%).
- Ø Un envahissement hépatique chez 11 patients (35,5%) surtout aux segments IV (9,67%) et V (6,46%),
- Ø Des adénopathies profondes sont objectivées chez 5 patients (13%).
- Ø Un envahissement des organes de voisinage chez 3 patients soit 9,67%des cas, répartis comme suit :
 - L'envahissement duodénal chez un patient.
 - L'extension à la graisse mésentérique un patient.
 - Carcinose péritonéale chez un patient

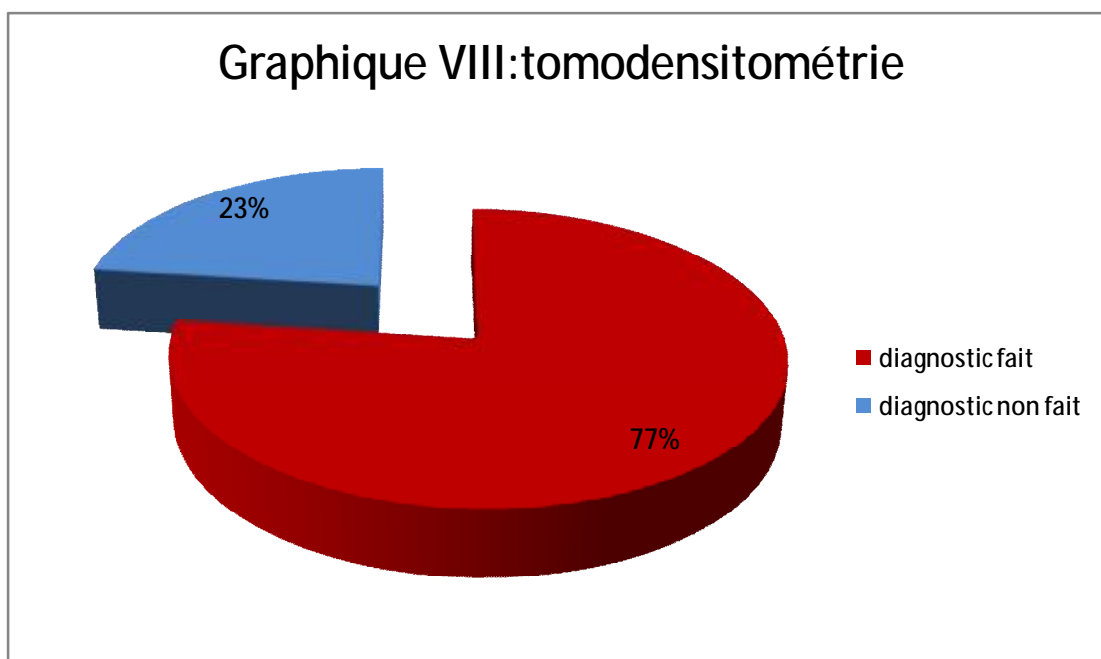
Tableau VI : les signes objectifs à l'échographie.

| Signes objectifs | Nombre de patients | Pourcentage |
|--|--------------------|-------------|
| Lithiase vésiculaire | 15 | 48,4% |
| Masse tumorale | 12 | 38,70% |
| Epaississement pariétal | 8 | 25,80% |
| Dilatation des voies biliaires | 6 | 19,35 |
| Envahissement hépatique | 11 | 35,5% |
| ADP profondes | 5 | 13% |
| Envahissement des organes de voisinage | 3 | 9,67% |

B. La tomодensitométrie abdominale :

Dans le cadre du bilan initial, la TDM abdominale a été réalisée chez 26 patients (84%).

Le diagnostic du cancer de la vésicule biliaire a été fortement suspecté chez 20 malades (77%) (GRAPHIQUE VIII).



Elle a objectivé (Tableau VII) :

Ø Un épaissement pariétal irrégulier de la vésicule biliaire dans 11 cas soit 42%.

Ø Une masse tumorale hétérogène dans 17 cas soit 65,4 % d'une taille allant de 2cm à 4cm avec une moyenne de 3,5cm.

Ø Une dilatation de la voie biliaire principale dans 6 cas (23%), une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques dans 4 cas (15%).

Ø Un envahissement hépatique chez 17 patients soit 65,4% :

- Le segment IV dans 11 cas,
- Le segment III dans 2 cas,
- Le segment V dans 7 cas,

Ø Un envahissement locorégional dans 9 cas (34,6%) répartis comme suit :

- Envahissement duodénal dans 4 cas (15,3%),
- Envahissement colique dans 3 cas (11,5%),
- Envahissement pancréatique dans 2 cas (7,8%).

Ø Un envahissement vasculaire chez 4 malades soit 15,4 %.

Ø Des adénopathies profondes chez 9 malades soit 34,6 % :

Ø Une carcinose péritonéale dans 8 cas (30,8%).

Tableau VII : Résumé des signes diagnostic et d'extension à la TDM.

| Signes objectivés | | Nombre de cas | Pourcentages |
|--------------------------------|----------------------------------|---------------|--------------|
| Epaississement pariétal | | 11 | 42% |
| Masse tumorale | | 17 | 65,4% |
| Dilatation des voies biliaires | Voie biliaire principale | 6 | 23% |
| | Voies biliaires intra-hépatiques | 4 | 15% |
| Envahissement hépatique | | 17 | 65,4% |
| Envahissement locorégional | | 9 | 34,6% |
| Envahissement vasculaire | | 4 | 15,4% |
| ADP profonde | | 9 | 34,6% |
| Carcinose péritonéale | | 8 | 30,8% |

Pour les tumeurs découvertes en postopératoire, la TDM était réalisée en cas de tumeurs $\geq T1b$ (5 patients). Elle a révélé un envahissement hépatique (segment IV) chez 2 patients et un envahissement vasculaire chez 1 patient.

C. L'imagerie par résonance magnétique (IRM):

La bili-IRM a été réalisé chez 7 patients

Elle a confirmé le diagnostic de cancer de la vésicule biliaire et a évalué l'extension locorégionale, surtout l'extension vers le hile du foie chez 4 patients et vers la voie biliaire principale chez 2 patients.

- *La taille de la tumeur a été précisée chez 5 patients.*
- *Une dilatation des voies biliaires a été trouvée chez 3 patients.*
- *Une lithiase vésiculaire a été trouvée chez 4 patients.*

V. Données anatomopathologiques :

A. Type histologique :

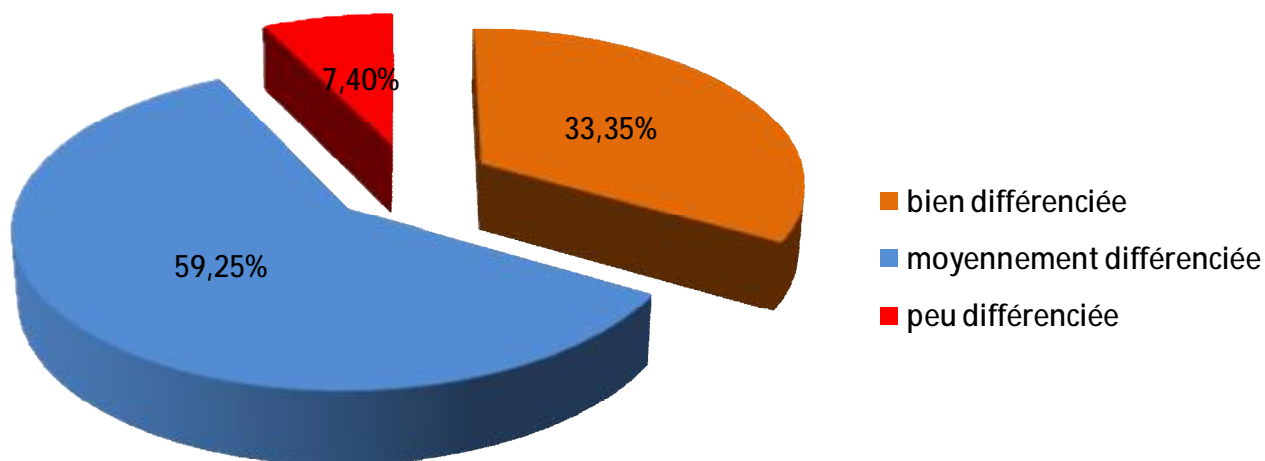
L'adénocarcinome a été retrouvé chez tous les patients soit 100% des patients.

B. Différenciation tumorale :

Le degré de différenciation tumorale a été précisé sur les comptes rendus anatomopathologiques dans 27 cas (Graphique IX).

La tumeur était bien différenciée dans 9 cas (33,35%), moyennement différenciée dans 16 cas (59,25%) et peu différenciée dans 2 cas (7,4%)

Graphique IX : Différenciation tumorale.



C. Classification TNM:

Ø Tumeur primitive (T)

Les patients ont été classés selon le paramètre T de la classification TNM-AJCC-UICC 2010 comme suit :

- *T1 dans 2 cas (6%)*
- *T2 dans 7 cas (22%)*
- *T3 dans 11 cas (36%)*
- *T4 dans 11 cas (36%)*

Ø Adénopathies régionales (N)

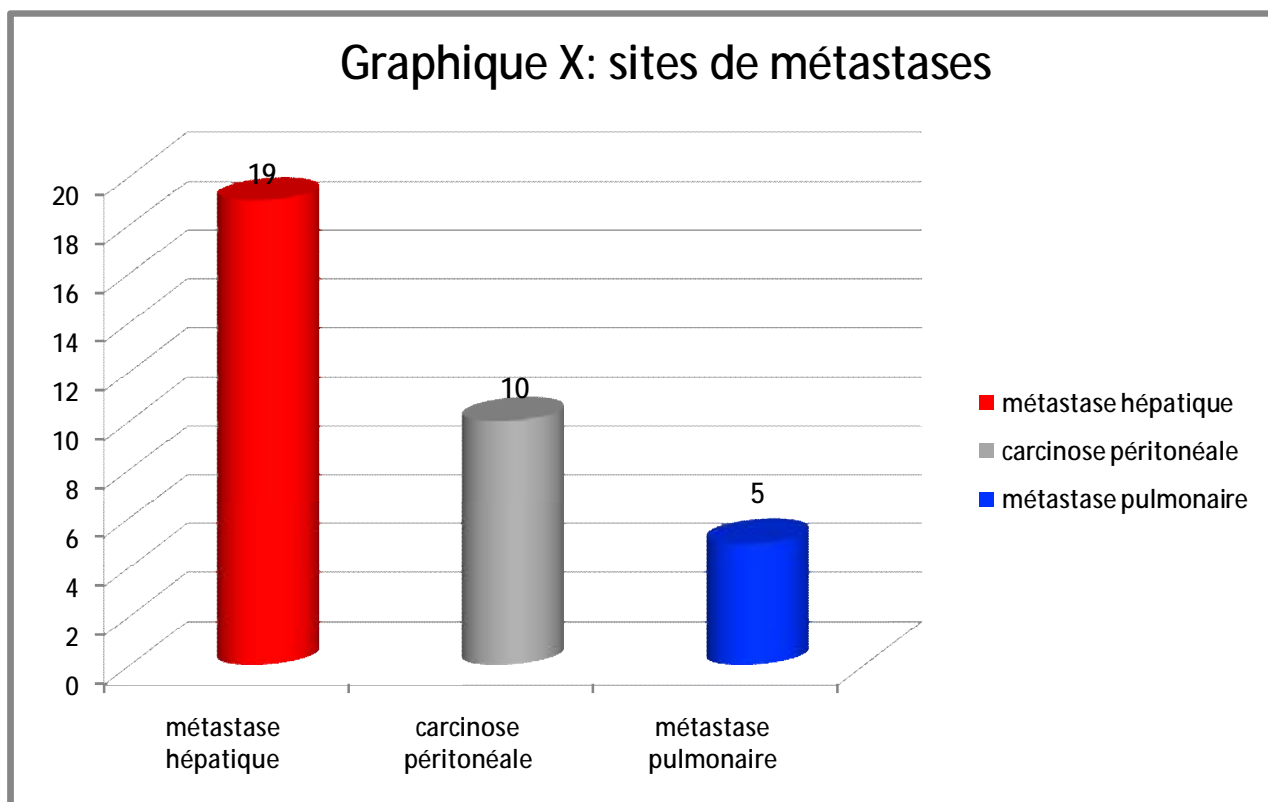
Les patients ont été classés selon le paramètre N de la classification TNM comme suit :

- *N0 dans 9 cas (29%)*
- *N1 dans 12 cas (39%)*
- *N2 dans 10 cas (32%)*

Ø Métastases à distance (M)

26 patients présentaient des métastases (M1) soit 84%, il s'agissait de (graphique X) :

- *Métastases hépatiques (n=19)*
- *Carcinose péritonéale (n=10)*
- *Métastases pulmonaires (n=5).*



VI. Traitement :

A. Traitement chirurgical :

8 patients ont été opérés, les gestes chirurgicaux réalisés sont représentés sur le Tableau VIII :

- *Une cholécystectomie simple a été réalisée chez 2 patients.*
- *Une cholécystectomie élargie au lit vésiculaire type Glenn a été effectuée chez 2 patients.*
- *4 patients ont bénéficié d'une laparotomie exploratrice avec uniquement des biopsies pour preuve histologique étant donné la présence de métastases hépatiques et ou péritonéales.*

Tableau VIII : Types d'interventions chirurgicales réalisées

| Type d'intervention | Nombre de cas | Pourcentage |
|------------------------------|---------------|-------------|
| Cholécystectomie simple | 2 | 6% |
| Cholécystectomie selon Glenn | 2 | 6% |
| Laparotomie exploratrice | 4 | 13% |

B. Traitement médical :

Parmi les 31 cas étudiés, 28 patients ont reçu une chimiothérapie soit 90,33%, dont 2 patients en situation adjuvante à base de xelox pendant six mois et les autres en situation palliative.

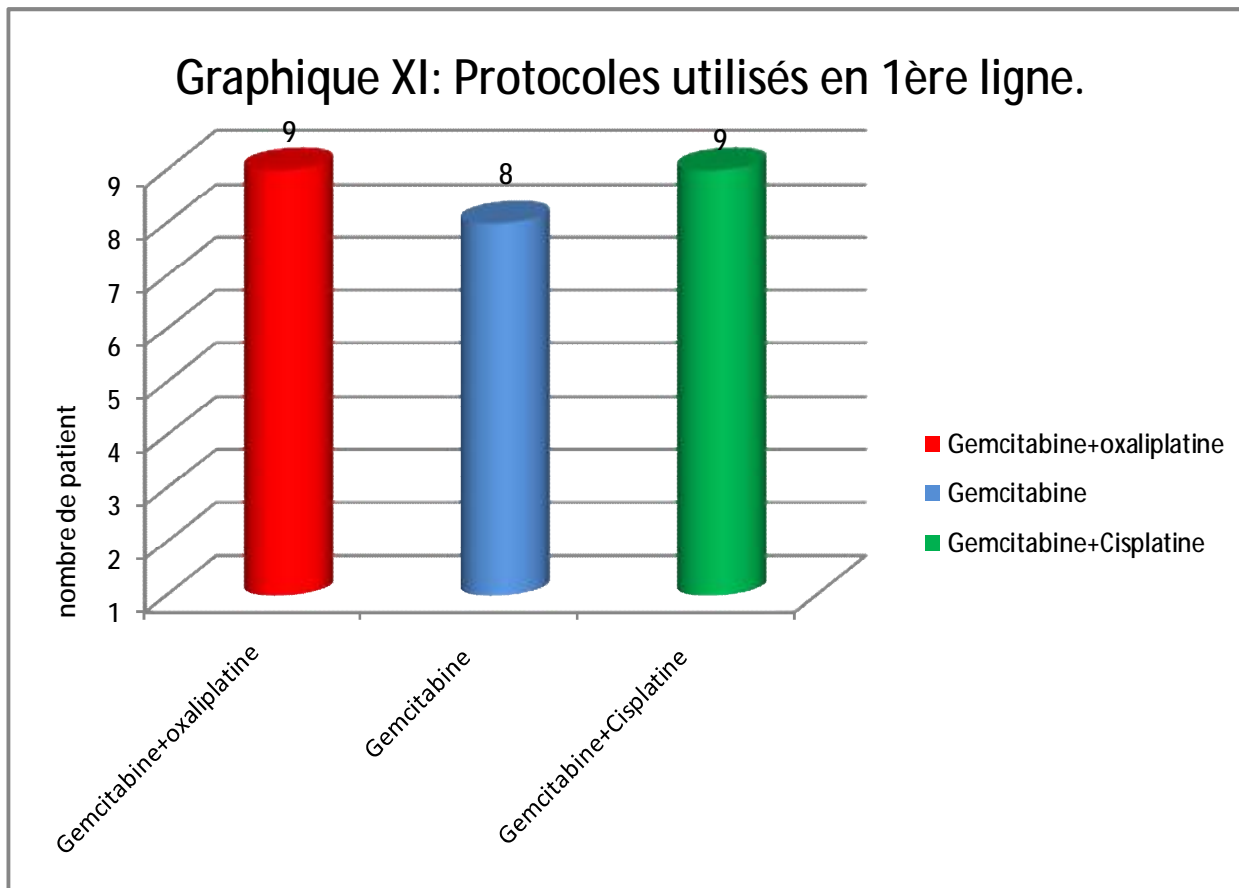
Les protocoles d'usage en situation métastatique:

*En première ligne :

- *L'association Gemcitabine-Cisplatine a été administrée à 9 patients (29%).*
- *L'association Gemcitabine-Oxaliplatine reçue par 9 malades (29%).*
- *La Gemcitabine en monothérapie reçue par 8 malades (25,8%).*

*En deuxième ligne :

- La Capécitabine en monothérapie a été reçue par 4 malades (14,3%).



Le nombre de cures variait entre 2 à 9. La toxicité de la chimiothérapie était appréciée après chaque, cliniquement et biologiquement. Une évaluation radiologique (TDM Thoraco-abdomino-pelviene) et biologique (marqueurs tumoraux) était réalisée après chaque 3 cycles de chimiothérapie ou devant des signes cliniques suspectant une progression.

Dans notre étude, la toxicité hématologique a concerné 21 patients; tandis que 8 malades ont présenté une toxicité digestive et 7 patients ont développé une neuropathie sensitive. Enfin la perte du poids était présente pratiquement chez tous nos patients surtout dans les derniers cycles de la chimiothérapie.

Tableau IX : Toxicité de la chimiothérapie.

| Toxicité | | Nombre de patient | pourcentage |
|---------------|--------------|-------------------|-------------|
| Hématologique | anémie | 7 | 25% |
| | neutropénie | 9 | 32% |
| | thrombopénie | 3 | 10,7% |
| Digestive | | 8 | 28,6% |
| Neuropathie | | 7 | 25% |

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie à visée palliative dans le cancer de la vésicule biliaire étaient comme suit :

26 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie de 1ère ligne, dont :

- 6 patients ont présenté une réponse jugée partielle.
- 8 patients ont gardé une stabilité.
- 8 patients ont progressé sous chimiothérapie.
- 6 patients n'ont pas achevé les 3 premiers cycles de chimiothérapie.

4 patients ont passé à la chimiothérapie 2ème ligne à base de Capécitabine,

dont :

- 2 patients ont gardé une stabilité.
- 2 patients ont présenté une progression.

DISCUSSION

I. Epidémiologie :

A. Epidémiologie descriptive :

1. Dans le monde :

a. L'incidence :

Le cancer de la vésicule biliaire (CVB) représente 3% de toutes les tumeurs malignes. Il se place au 5ème rang des cancers digestifs après les cancers du côlon, du rectum, de l'estomac et du pancréas [1,4]. Son incidence globale est de 2 à 6/100 000 habitants. Elle varie selon le sexe, les groupes ethniques et les régions géographiques.

Les incidences les plus élevées du CVB sont retrouvées en Inde et au Pakistan où elle atteint jusqu'à 7.5/100000 hommes et 23/100000 femmes. Cette incidence est également élevée en Asie de l'est (Corée et Japon), en Europe de l'est, en Amérique du sud (Colombie, Pérou, Chili) et en Alaska. [22,23]. Par contre, l'Europe du nord et l'Amérique du nord présentent les incidences les plus basses [1,4].

Pour le continent africain, il n'existe pas de statistique concernant l'incidence des CVB, néanmoins on note une très grande fréquence de ces cancers en Algérie où ils occupent la 3ème place après les cancers du côlon, du rectum, et de l'estomac avec une incidence de 4.7 et 2.5/100000 habitants chez la femme et l'homme respectivement (selon le registre des tumeurs d'Alger 2006) [24].

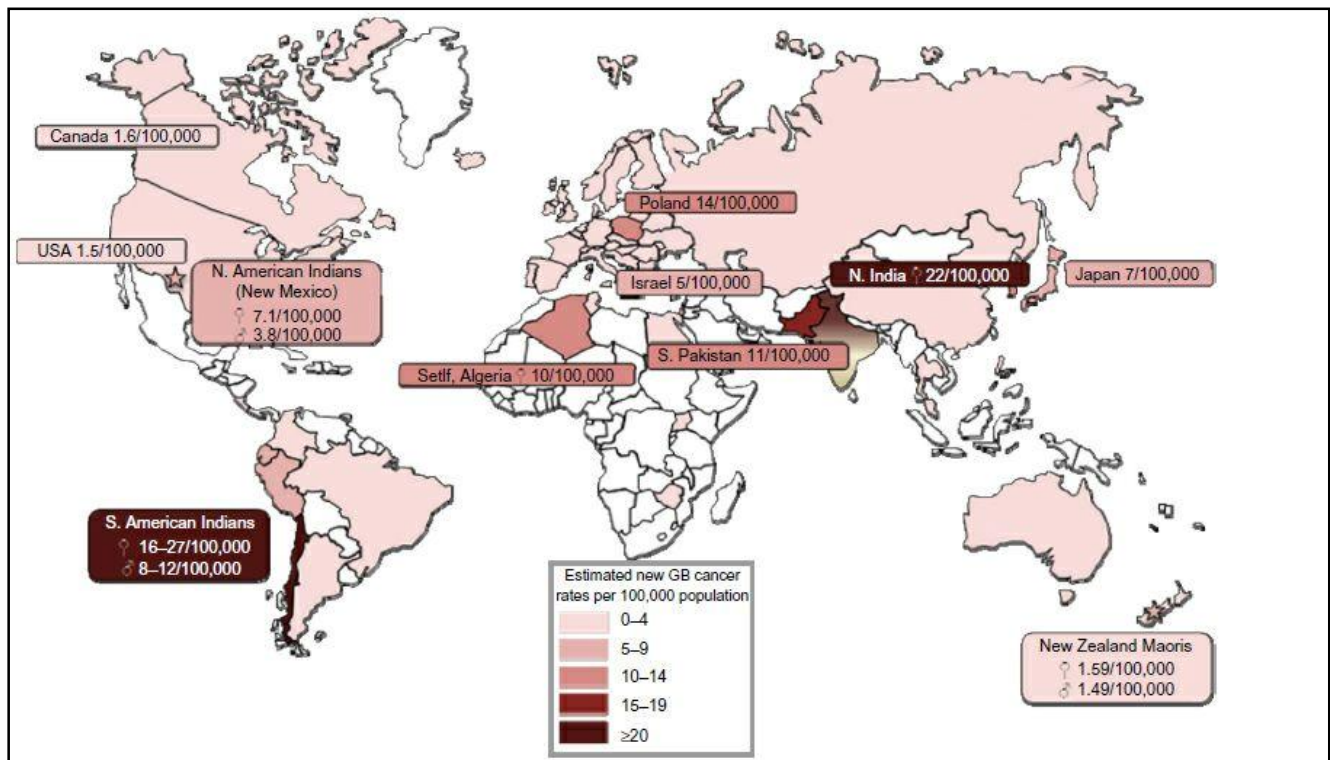


Figure 8 : L'incidence du cancer de la vésicule biliaire dans le monde [28].

b. Le sexe :

Le cancer de la VB touche préférentiellement les femmes. Selon la littérature, le sexe ratio femme/homme s'étend entre 2:1 et 3:1. Cette fréquence est probablement liée à la haute prévalence de la lithiase vésiculaire chez la femme. [23].

Dans notre série cette différence entre les deux sexes est moins prononcée, les femmes ne représentent que 58% de l'ensemble des malades avec un sexe ratio femme/homme de 1,38.

c. L'âge :

L'incidence des cancers de la VB augmente avec l'âge dans les deux sexes. Elle atteint un maximum à la 6ème et 7ème décennie. Ils surviennent rarement avant 50 ans. L'âge moyen est compris entre 55 ans et 68 ans [23,25].

2. Au Maroc :

Au Maroc, il est difficile d'apprécier l'incidence exacte du CVB en absence d'un registre épidémiologique national.

Selon le registre de Rabat publié en 2009, le cancer de la vésicule biliaire représente 1% de l'ensemble des cancers. Il est placé au 4ème rang après les cancers colorectaux, gastriques et œsophagiens [26].

D'après le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) [27]. L'incidence des cancers de VB enregistrée entre 2005 et 2007, était de 1,2%. Cette tumeur atteint surtout les femmes âgées de plus de 60 ans.

B. Facteurs de risque :

1. Sexe féminin :

L'incidence des lithiases vésiculaires et des CVB sont plus élevées chez la femme. Ceci peut être lié à une exposition prolongée aux œstrogènes qui augmentent la sécrétion du cholestérol et des métabolites toxiques dans la bile, favorisant ainsi la lithogénèse et les modifications dysplasiques au niveau de la muqueuse vésiculaire [29,30]. La multiparité et la grossesse (période où le taux d'œstrogène est très réduit) représentent également un autre facteur de risque des calculs et des CVB. Le sexe ratio F/H de notre étude était de 1,38 et 44,44 % des femmes étaient multipares.

2. Lithiase de la vésicule biliaire :

La lithiase s'est révélée être associée au cancer de la vésicule biliaire avec une fréquence variable, en fonction des régions. Certaines études rapportaient une coexistence élevée des deux entités, entre 75 % à 90 % des patients [31], tandis que d'autres ont proposé des chiffres assez modestes de 30 % à 60 % [32].

Cependant, l'incidence du CVB chez des sujets cholécystectomisés pour une lithiase vésiculaire varie de 0,3 % à 3 % seulement [31].

Le lien hypothétique entre calcul vésiculaire et carcinome serait l'existence de traumatismes répétés et d'inflammation chronique de la muqueuse vésiculaire aboutissant à l'apparition de lésions dysplasiques puis au carcinome, mais une relation de cause à effet n'est pas prouvée [33].

Simmers et al. ont démontré que l'insertion artificielle de calculs biliaires dans la vésicule biliaire de porc n'a pas induit la cancérogénèse [31].

En 2001, Lazcano-Ponce et al. [32] résumaient les études épidémiologiques disponibles reliant les calculs biliaires et le CVB. Outre la simple présence de calculs biliaires en tant que facteur de risque, des études ont examiné d'autres facteurs liés au calcul : la taille de la lithiase biliaire, sa durée et son type [32]. Dans notre série, La lithiase vésiculaire était présente chez 54,83 % des cas dont 35,48 % étaient des femmes

a. Risque de CVB selon la taille de la lithiase:

Il est rapporté que les patients porteurs d'une lithiase vésiculaire supérieure à 3 cm de diamètre ont un risque relatif de cancer entre 9.2 et 10.1 par rapport aux patients porteurs d'une lithiase inférieure à 1cm de diamètre. Pour les calculs mesurant entre 2 et 2,5 cm de diamètre, le risque relatif est de 2,4 [31,32]. Mais Moermana et al. n'ont pas trouvé une variation du risque de CVB selon la taille des calculs biliaires [34].

b. Risque de CVB selon la durée de la lithiase:

Une lithiase évoluant sur plus de 20 ans est révélée être associée a un risque accru de développer un cancer de la vésicule biliaire (risque relatif entre 6.2 et 12.1) [32].

Cependant Hsing et al. et Csendes et al. ont montré que la durée ne modifie pas le risque de cancer de la vésicule biliaire déjà associé à des calculs biliaires. [32,35].

c. Risque de CVB selon la composition de la lithiase:

La majorité des lithiases sont de composition cholestérolique, représentant environ 80 à 90 % de tous les cas de lithiases dans le monde occidental [36]. Il y a peu d'informations sur le lien de causalité entre la lithiase cholestérolique et le cancer de la vésicule biliaire.

Srivastava et al. ont démontré récemment, par la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire, la différence dans les taux de cholestérol, de calcium et de magnésium dans la composition des calculs biliaires, chez les patients atteints de cancer de la vésicule biliaire et cholécystite chronique. Reste à prouver que de tels changements dans la composition pourraient conduire à une transformation maligne de la vésicule biliaire [32,36].

Tableau X : Résumé des études de recherche sur les différents aspects liés à des calculs biliaires comme un risque pour le cancer de la vésicule biliaire

| Type d'étude | auteur | échantillon | Risque (IC à 95%) |
|-----------------------------|-----------------------|-------------------------------|---|
| Taille de calcul | | | |
| Cohorte rétrospective | Diehl 1983 | 227 patients | Par rapport à des calculs <1 cm de diamètre • de 2,0 à 2,9 cm : OR= 2.4 • >3 cm : OR=10.1 |
| Cohorte rétrospective | Lowenfels et al. 1989 | 1676 Patients | Par rapport à des calculs <1 cm de diamètre >3 cm : RR = 9.2 (2.3-37) |
| Cas-témoins | Lowenfels 1992 | Cases : 131 Témoins : 2399 | >3 cm : RR = 9.2 (2.3-37) |
| Cas-témoins | Moermana et al. 1993 | Cases : 34 Témoins : 98 | Association non significative Pas d'influence de la taille du calcul. |
| cohorte prospective | Csendes et al. 2000 | 592 Patients | Taille du calcul, indépendamment de nombre P < 0,01 |
| Cas-témoins | Roa et al. 2006 | Cases : 93 Témoins : 186 | Pas de différence |
| La durée de lithiase | | | |
| Cas-témoins | Serra et al. 2002 | Cases : 114 Témoins : 114 | Plus de 24 ans : OR = 11.0 (1.4 - 85.2) |
| Cas-témoins | Zatonski et al. 1997 | Cases : 196 Témoins : 1515 | Plus de 20 ans : OR = 6.2 (2.8 - 13.4) |
| Cas-témoins | Zatonski et al. 1992 | Cases : 73 Témoins : 186 | Plus de 20 ans : OR = 12.1 (3.23 - 45.2) |
| Le nombre | | | |
| cohorte prospective | Csendes et al. 2000 | 592 patients | Plus de 11 : P < 0.01 |
| Cas-témoins | Roa et al. 2006 | Cases : 93 Témoins : 186 | 21 vs 14 (p < 0.01) |

3. Lésions précancéreuses :

a. Polypes vésiculaires :

Les lésions polyploïdes de la vésicule sont visibles dans 3 à 6% sur des échographies de la région hépatobiliaire (figure 9). Les polypes cholestérolique qui représentent environ la moitié des cas sont en général de petite taille (<10 mm) et ne nécessitent pas de geste d'exérèse puisque toujours bénins. Cependant lorsqu'ils sont >10 mm et sessiles, ils peuvent être facilement confondus avec des polypes non-cholestéroliques précancéreux voire des adénocarcinomes débutants. L'échoendoscopie pourrait aider à mieux préciser la nature de ce type de lésions.

Il faut retenir que la taille (>10 mm), le nombre, le caractère sessile et l'iso ou l'hypo échogénicité des polypes vésiculaires sont considérés comme des facteurs de risque de dégénérescence.

Le taux de dégénérescence des polypes de <10 mm est entre 0 et 5% selon les séries, alors qu'il est de 46 à 70% pour des polypes de >15mm. En réalité près de 18% des lésions uniques de plus de 10 mm sont cancéreuses ou en dysplasie, et ce taux atteint 30% lorsque le polype est sessile. Le caractère isoéchogène voire anéchogène surtout chez les malades de plus de 50 ans ayant une lithiase vésiculaire associée, est également associé à un taux plus élevé de dégénérescence.

[37]

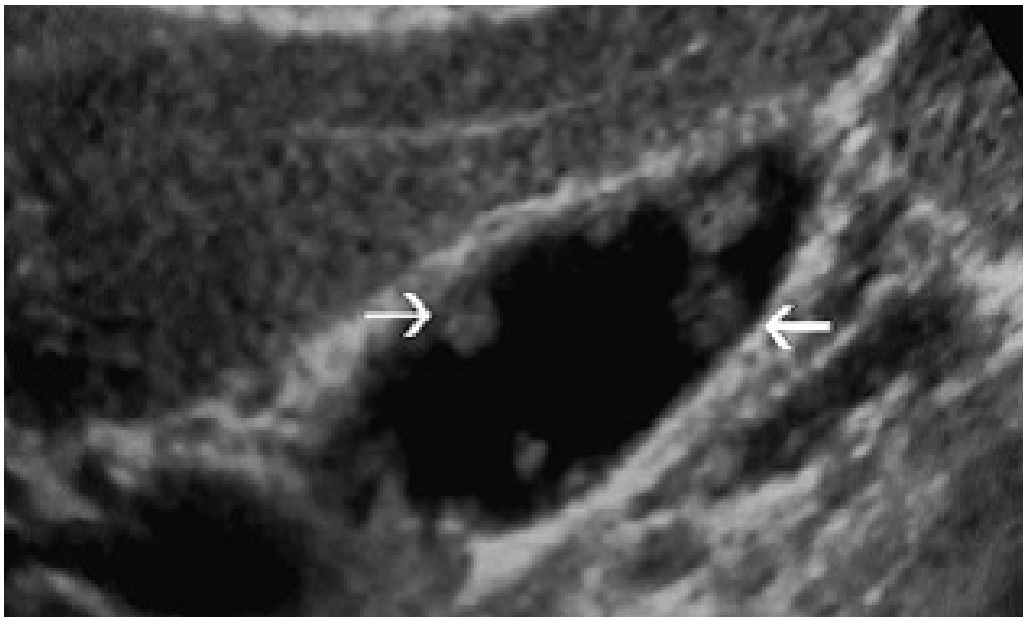


Figure 9 : Coupe échographique longitudinale mettant en évidence de multiples formations, polyploïdes adénomateuses isoéchogènes de type pédiculé [38].

b. Adénomyomatose :

L'adénomyomatose vésiculaire (ou l'adénomyome) est une lésion caractérisée par une hyperplasie de l'épithélium vésiculaire et de la couche musculaire responsable d'un épaissement de la paroi vésiculaire. L'épithélium fait protrusion à travers la musculature et forme des poches (sinus Rokitansky-Aschoff). Elle est souvent asymptomatique. Les lésions sont visibles à l'échographie voire en échoendoscopie (figure 10).

L'adénomyomatose vésiculaire peut être associée à une lithiase vésiculaire ou à une anomalie de la jonction bilio-pancréatique. Malgré l'existence de cas isolés de dégénérescence, cette pathologie, lorsqu'elle est isolée, est considérée comme bénigne et ne doit pas être considérée à tort comme une lésion précancéreuse.

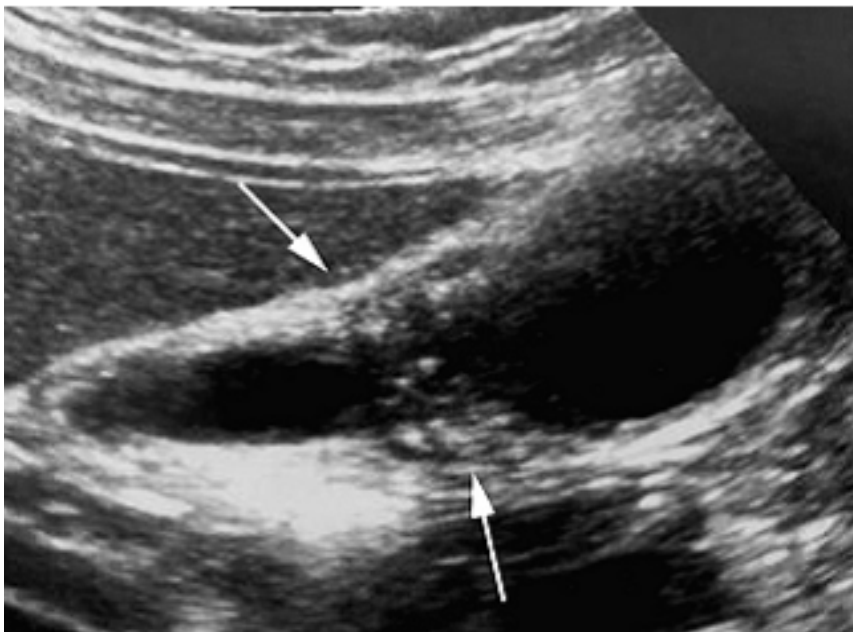


Figure 10 : Coupe longitudinale échographique d'une adénomyomatose focale : épaissement pariétal localisé associé à des zones hyperéchogènes correspondant aux sinus de Rokitansky- Aschoff [34].

c. Anomalies de la jonction bilio-pancréatique (AJBP) :

Les anomalies de la jonction bilio-pancréatique (AJBP) sont des anomalies congénitales rares, 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 (figure 11) [39].

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) [34, 40,41].

Les AJBP sont considérées comme un facteur de haut risque des CVB. Selon plusieurs études, 50 % à 90 % des AJBP sont associées à un CVB [28], alors que 15 % des malades ayant un cancer de vésicule ont une AJBP [39].

La fréquence des AJBP est plus élevée en Asie (Chine et Japon). En Europe et en Amérique, la fréquence des AJBP est très faible.

Des études suggèrent qu'un canal commun >8 mm de longueur prédispose à un CVB [43].

Il s'agit le plus souvent des malades plus jeunes (45 à 55 ans), peu ou asymptomatiques et ne présentant pas de lithiase vésiculaire pour la moitié d'entre eux [34,44].

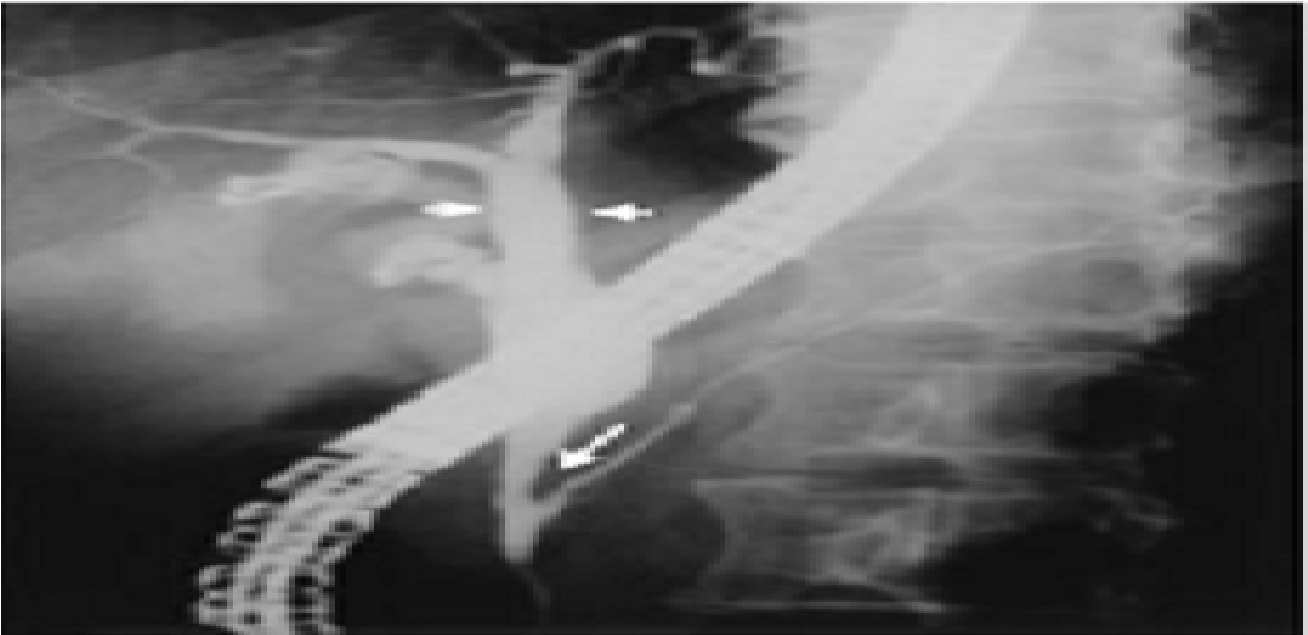


Figure 11: Cholangio-pancréatographie montrant une AJPB avec une dilatation fusiforme de la voie biliaire. La jonction est de type P-B: (le canal pancréatique rentre dans le cholédoque) [48]

d. Vésicule porcelaine :

Décrite en France en 1831, cette pathologie est caractérisée par une calcification de toute la paroi vésiculaire (coque scléreuse) et est considérée comme une lésion précancéreuse. Elle est souvent observée chez la femme d'une soixantaine d'années. Les calcifications peuvent être complètes ou partielles (3 types décrits) et intéresser la muqueuse ou toute la paroi vésiculaire.

Malgré des résultats discordants concernant le taux exact de dégénérescence de la vésicule porcelaine, il est recommandé de proposer une cholécystectomie préventive à ces malades (surtout en cas de calcifications partielles dans les types II et III).

4. Obésité :

Les personnes obèses (indice de masse corporelle [IMC] > 30 kg/m²) ont un risque accru de développer un CVB. Pour chaque augmentation de 5 points de l'IMC, le risque relatif de développer un CVB augmente 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 CVB. Le diabète, par exemple, est un facteur de risque de développement de calculs. Le risque de développer un CVB chez les personnes atteintes de diabète sucré existe aussi, 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 [46].

5. 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 [45].

Sur le plan génétique, les études évoquent le rôle des mutations de plusieurs gènes pour expliquer la dégénérescence maligne chez certaines populations à risque [47].

6. Autres facteurs :

a. Infections bactériennes chroniques :

Le portage chronique de bactéries dans la bile comme *Salmonella typhi* ou *paratyphi* et plus récemment *Helicobacter bili* et *pylori*, notamment chez les malades ayant une lithiase vésiculaire semble augmenter le taux de cancer de la vésicule [31, 39,44]. Dans notre étude, 2 cas d'infection bactérienne chronique sous forme de cholécystite chronique étaient notés chez deux patientes sans identification du germe en cause.

b. L'exposition professionnelle aux carcinogènes :

L'incidence est relativement élevée chez les sujets exerçant certaines professions: le secteur du caoutchouc, le papier, les chaussures, le textile industriel, le secteur de l'automobile, l'industrie métallurgique ainsi que dans les industries manipulant la benzidine et la bêta naphthylamine [23].

EN RESUME :

Les données épidémiologiques soutiennent la possibilité de 2 principaux mécanismes de développement des CVB :

- 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.

II. Anatomopathologie :

A. Macroscopie :

L'aspect sous lequel peut se présenter le CVB est extrêmement polymorphe. Il peut aller de la vésicule macroscopiquement saine au volumineux bloc tumoral hépatovésiculaire [49]. On distingue :

1. Formes localisées :

Elles sont uniques ou plus rarement multiples siégeant en général sur le fond vésiculaire. Elles se présentent 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 biliaire est le plus souvent d'aspect néoplasique à paroi tendue, bosselée, de consistance indurée avec parfois présence de calculs réalisant le classique calculo-cancer.

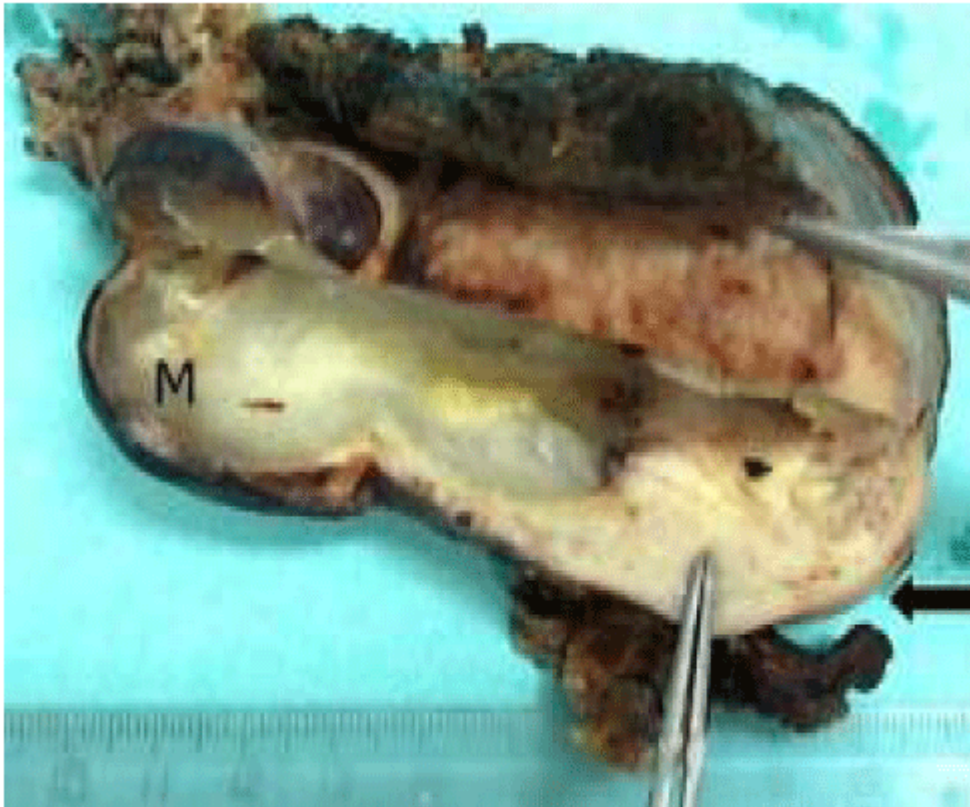


Figure 12 : Aspect macroscopique d'une néoformation bourgeonnante au niveau du fond (flèche) avec présence de mucus [49].

B. Microscopie :

1. Lésions dysplasiques et carcinome in situ :

Ils sont découverts lors des examens systématiques sur des pièces de cholécystectomie pour lithiase. Elles précèdent le carcinome invasif [49].

L'évolution d'une lésion dysplasique vers un carcinome in situ puis carcinome invasif se fait sur une durée de 15 ans environ [50,51,52].

2. Cancers primitifs de la vésicule biliaire :

a. Carcinome :

Il s'agit de:

Adénocarcinome;

Carcinome épidermoïde.

a.1 Adénocarcinome :

C'est un cancer développé à partir du revêtement épithélial, sa fréquence est de 80 à 95% (Figure 13) [51].

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.

Dans notre étude, c'était le seul type histologique retrouvé chez nos patients.

a.2 Carcinome épidermoïde :

Ce sont des carcinomes métaplasiques dont la fréquence varie entre 5 à 10% des cas [53]. Il peut être bien différencié nommé encore carcinome malpighien ou peu différencié

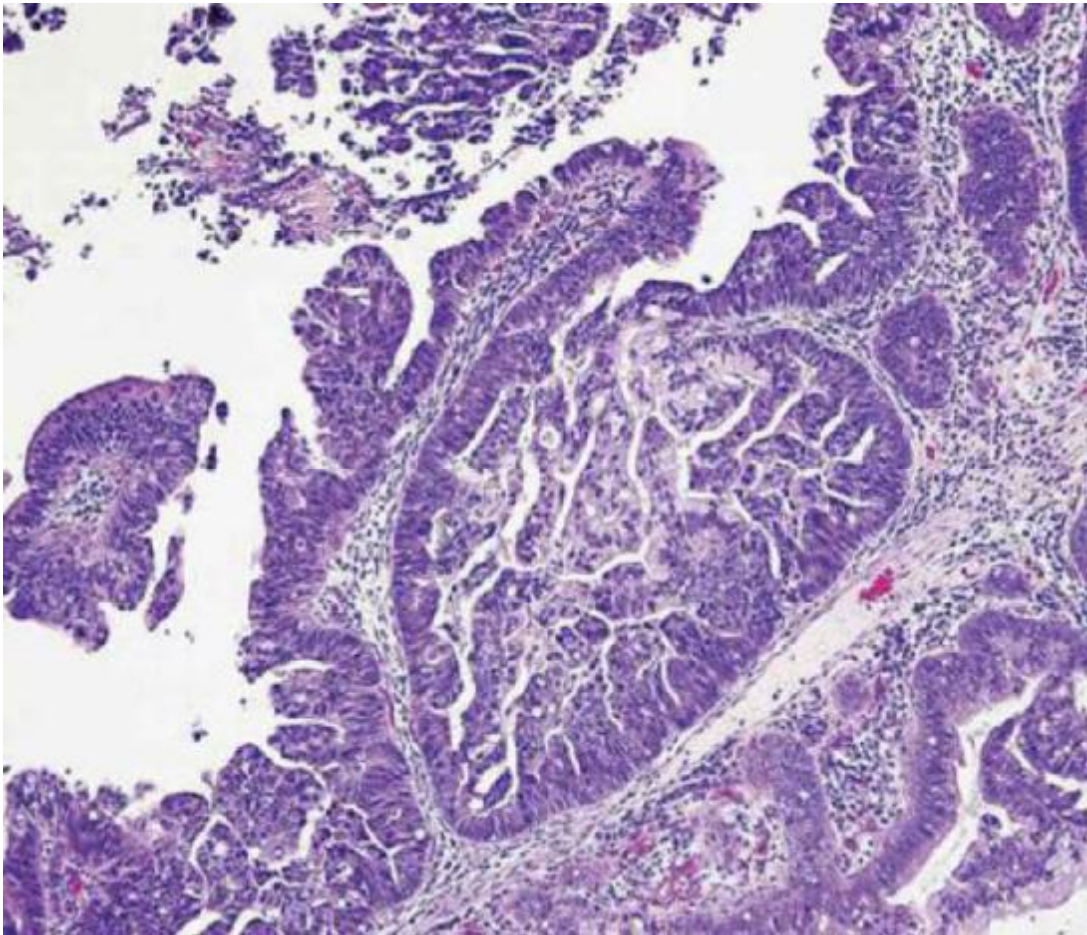


Figure 13 : Adénocarcinome bien différencié de la vésicule biliaire [54].

b. Autres tumeurs rares :

b.1 Tumeurs neuroendocrines :

Elles Comportent:

- Les tumeurs carcinoïdes: elles sont rattachées aux apudomes de l'intestin antérieur et peuvent être associées à un syndrome de Zollinger- Ellison ou sécréter une hormone telle que l'ACTH [55];

- Les carcinomes à petites cellules: très rares.

b.2 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 chondrosarcome [55].

b.3 Tumeurs mixtes :

Elles constituent une variante histologique rare, associant une double composante maligne épithéliale et mésenchymateuse [55].

b.4 Mélanome :

C'est une tumeur rare, 19 cas sont rapportés dans la littérature, elle survient vers la 4ème et 5ème décade [56]. La distinction entre mélanome primitif et secondaire peut être difficile à faire histologiquement.

b.5 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 [57, 58].

3. Cancers secondaires de la vésicule biliaire :

Il s'agit essentiellement de métastases de mélanome, de cancer digestif, de cancer pulmonaire, mammaire ou rénal [53].

C. Etude immuno-histochimique :

Sa place est limitée dans le cadre des CVB. Elle peut aider à préciser le type histologique dans les formes peu différenciées. On peut avoir recours à la cytokeratine, la vimentine et à l'HMB45. Cependant, certains marqueurs ont été plus étudiés que d'autres dans les CVB, à savoir:

- Alpha-foetoprotéine [59,60]: 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, le CA19-9 a été détecté dans l'adénocarcinome tubulaire [61];
- Cyclines: Selon la série de JIM, la cycline E a été exprimée dans 33% des cas des adénocarcinomes vésiculaires [62,63].

D. Biologie moléculaire :

La susceptibilité génétique du CVB a été fortement évoquée pour expliquer la dégénérescence maligne chez certaines populations à risque [64-65].

De nombreuses modifications génétiques interviennent dans la carcinogenèse de la vésicule biliaire. Elles impliquent l'activation de certains gènes oncogènes et/ou l'inactivation de certains gènes suppresseurs de tumeurs.

Les altérations les plus étudiées intéressent les délétions chromosomiques ou les pertes d'hétérozygotie (LOH : loss of heterozygosity) de la p53, les mutations/altérations de l'expression du gène K-ras et du CDKN2 [23,64,66].

1. Gène K-ras :

Les mutations du gène k-ras sont retrouvées dans 0-73% des cas selon les études [67-68]. La fréquence des mutations du gène k-ras dans les CVB est plus élevée chez les sujets porteurs d'une anomalie de la jonction bilio-pancréatique. Sa prévalence est de 50 à 83% des cas [67,69]. D'après une étude génétique sur les cancers et les lésions précancéreuses de la vésicule biliaire, les mutations du gène K-ras ont été retrouvées dans 50% des cancers associés à une anomalie de la jonction bilio-pancréatique et seulement 6% des cas sans cette anomalie.

2. Gène p53 :

Gardien du génome, le gène p53 est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le bras court du chromosome 17 (17p). Il code pour la protéine p53 qui règle de façon négative le cycle cellulaire et de façon positive l'apoptose empêchant ainsi la prolifération des cellules porteuses de dommage et de remaniement génétique susceptible d'induire un cancer [23].

3. Gène CDKN2 :

Le CDKN2 connu également sous le nom d'INK4 α ou MTS1 est un gène suppresseur de tumeur. Il se localise sur le chromosome 9 en p21-22 et code pour des inhibiteurs de l'activité kinase CDK4-cycline D comprenant les protéines p15, p16 et p18 [23].

L'inactivation du gène p16/INK4 α (par délétion ou mutation) est fréquemment incriminée dans la carcinogenèse de multiples cancers notamment celui de la vésicule biliaire [23].

E. Extension :

Il existe 6 voies de dissémination du CVB :

Extension directe (foie, tube digestif, pancréas)

Extension lymphatique + + + (foie et ganglions)

Extension péritonéale (carcinose péritonéale)

Extension canalaire (débris tumoraux dans la voie biliaire principale)

Extension nerveuse

Extension vasculaire

1. Extension directe :

La vésicule biliaire contracte des rapports anatomiques étroits avec le foie, le côlon transverse, le duodénum et l'estomac; ce qui explique cette extension par contiguïté [70-71].

En terme de fréquence, environ 60% des patients ont une infiltration du foie, suivi par le côlon, les voies biliaires et le pancréas.

2. Extension lymphatique :

C'est la voie la plus fréquente. Le taux global de métastases ganglionnaires varie de 54% à 64%. L'étendue de l'atteinte ganglionnaire est fortement corrélée à la

profondeur de l'invasion tumorale. Une étude japonaise multicentrique a montré que le taux des métastases ganglionnaires n'est que de 2,5% dans les tumeurs pT1a, mais augmente à 15,6% dans les tumeurs pT1b, à 44,3% dans les tumeurs pT2 et à 72% dans les tumeurs pT3-4. Les ganglion péri-cholédociens sont les ganglions les plus envahis suivi par les cystiques, les pancréatico-duodénaux postéro-supérieurs, les rétro-portaux et les ganglions du tronc cœliaque [70-72].

3. Extension péritonéale :

Elle se voit dans les stades avancés. Cette extension se fait à travers la séreuse péritonéale. L'infiltration péritonéale explique les envahissements du tube digestif, responsables, en particulier, des fistules cholécysto-duodénales et cholécysto-coliques. La perforation en péritoine libre d'une vésicule peut également induire une carcinose péritonéale [73].

4. Extension canalaire :

Une propagation directe canalaire peut s'observer assez souvent vers les voies biliaires extra-hépatiques, intéressant le cystique, le canal hépatique commun ou plus rarement le bas cholédoque. Elle justifie l'exploration per-opératoire systématique de tout l'arbre biliaire.

5. Extension nerveuse :

Une propagation le long des gaines nerveuses n'est pas rare. Cette infiltration semble pouvoir expliquer le caractère douloureux de certains cancers.

6. Extension vasculaire :

La dissémination vasculaire, essentiellement veineuse, participe à la propagation hépatique de la tumeur, en particulier vers les segments IV et V. Il peut y avoir, dans les formes très évoluées, une atteinte de la veine sagittale avec envahissement sus-hépatique, ce qui explique certaines disséminations pulmonaires.

III. Diagnostic positif :

Le CVB est diagnostiqué à un stade tardif dans la grande majorité des cas. Seul 5% des patients se présentent au début de la maladie [74] permettant de réaliser une résection curative et par conséquent garantir un pronostic meilleur.

A. Etude clinique :

Le diagnostic clinique du cancer de la vésicule biliaire reste difficile à cause d'une symptomatologie vague et non spécifique.

1. Signes fonctionnels :

a. Douleur :

C'est le symptôme le plus constant. Elle réalise le plus souvent une douleur de type biliaire: coliques hépatiques ou parfois des douleurs de l'hypochondre droit ou des épigastralgies atypiques, plus rarement des douleurs abdominales diffuses.

Chez les porteurs d'une lithiase connue, c'est la modification du caractère de la douleur qui semble être le plus évocateur de dégénérescence maligne, la douleur devient plus tenace, plus sourde et continue [75].

Tableau XI : Fréquence de la douleur dans le cancer de la vésicule biliaire.

| Auteur (Ref) | Pourcentage |
|-----------------|-------------|
| ELMALKI [60] | 46% |
| SAUTERAU [00] | 77% |
| MISRA [30] | 82% |
| MANOJ [00] | 83% |
| RICARDO MS [61] | 96,6% |
| Notre série | 74% |

b. Troubles digestifs :

Les nausées et les vomissements étaient présents dans 68 % des cas chez MISRA [50], 50 % chez ELMALKI [76] et 10.6 % chez Ricardo MS au Mexique [77]. Dans notre série, les vomissements étaient présents dans 61 % des cas.

Les troubles du transit sous forme de constipation varient entre 15 % et 43 % selon les séries [31,76, 78,79], et étaient de 9,7 % dans notre série.

Les hémorragies digestives et surtout les mélénas sont notées dans 3 à 10 % des cas [50]. Elles témoignent soit d'une infiltration tumorale de la paroi duodénale, soit d'un hémocholécyste ou d'une hypertension portale par thrombose néoplasique de la veine porte [50].

2. Signes physiques :

a. Ictère :

L'ictère est le signe physique le plus fréquent dans le CVB. Il est retrouvé à des pourcentages élevés dans la littérature ; de 31 % à 58 % [31,50, 79, 80,82]. Cet ictère, plus ou moins foncé, est le plus souvent de type rétionnel, d'apparition insidieuse, progressivement croissant associé à des urines foncées et des selles décolorées, blanchâtres. Il peut être inaugural ou survenir au cours de la maladie. Il peut être nu ou associé à un prurit, dont l'apparition avant l'ictère est évocatrice de malignité.

Dans notre série, il était présent dans 35,5% des cas.

La pathogénie de l'ictère réside le plus souvent dans un envahissement ou une compression de la voie biliaire principale par des adénopathies ou par la masse cancéreuse. Une atteinte hépatique métastatique peut également expliquer un ictère terminal [82].

b. Prurit :

Le prurit est retrouvé dans 12,5 à 35 % des cas dans le cancer de la vésicule biliaire [31, 50, 80,81]. Dans notre série, il a été retrouvé chez 16 % des patients.

c. Masse sous hépatique :

La fréquence d'une masse sous hépatique est très variable selon les auteurs allant de 3 à 50 % des cas [31, 50, 79,83].

Dans notre série elle a été retrouvée chez 19,35% des cas.

C'est une masse de l'hypochondre droit piriforme, dure, fixée, plus ou moins sensible, à bord inférieur arrondi, en continuité avec le rebord hépatique et mobile avec la respiration. Elle correspond à la masse tumorale vésiculaire.

d. Hépatomégalie :

Elle peut être de consistance ferme et lisse témoignant d'un foie de cholestase, ou dure, irrégulière témoignant d'un foie de métastase ou d'envahissement local. Elle est retrouvée dans 18 à 54 % des cas selon les auteurs [31, 50,78].

Dans notre série l'hépatomégalie a été présente dans 9,68 % des cas

e. Sensibilité de l'hypochondre droit :

C'est la douleur provoquée à la palpation de l'hypochondre droit, appelée signe de Murphy, qui est souvent présente. Elle est retrouvée dans 39 % à 80 % des cas [31, 78, 79,83]. Dans notre série, le signe de Murphy était présent dans 55 % des cas.

f. Ascite :

Elle est secondaire à une carcinose péritonéale traduisant une extension locorégionale du CVB. Elle est retrouvée à des pourcentages variables de 2 à 31 % selon les auteurs [31,50, 79].

Dans notre série, elle a été retrouvée chez 6,45% des cas.

3. Signes généraux :

a. Fièvre :

La fièvre est retrouvée dans le CVB dans 3 à 30 % des cas, mais reste non spécifique. Elle est soit modérée (38°- 38,5°C) régulière et prolongée, soit élevée (39-40°C), évoquant une cholécystite aigue ou une angiocholite. Cette fièvre ne diminuera que partiellement sous antibiothérapie [31, 50, 75, 76, 79,83].

Dans notre série, elle était présente chez 16,13% des cas.

b. Altération de l'état général :

L'altération de l'état général avec un amaigrissement rapide, une anorexie débutante par une intolérance aux graisses puis devenant totale et une asthénie marquée, sont retrouvées de façon variable dans la littérature de 1,5 à 72 % [31, 50, 75, 82, 83, 84].

Dans notre étude, elle a été retrouvée dans 22,60% des cas.

Ces signes ne sont pas spécifiques du CVB mais quand ils sont associés à un ictère ou à une douleur de l'hypochondre droit, ils deviennent des signes évocateurs.

4. Formes cliniques

Le CVB n'a pas de signes spécifiques, mais ces signes sont regroupés en 5 tableaux cliniques [85] :

- *Cholécystite aigue* : comportant une douleur de l'hypochondre droit, une fièvre et un signe de Murphy positif. Presque 1% des patients opérés pour cholécystite aigue ont un CVB [85]. Ces patients ont un stade précoce et par conséquence une meilleure survie.

- *Cholécystite chronique* : associe des douleurs chroniques diffuses souvent épigastriques, une intolérance alimentaire et une sensation de plénitude [75].

- Pathologie biliaire étendue : qui comprend un ictère par rétention, amaigrissement, une asthénie générale, et des coliques hépatiques [85].

- *Stade d'envahissement* locorégional avec altération de l'état général et des complications locales de la tumeur, telles que les fistules aux organes adjacents.

- *Abdomen aigu* qui peut être inaugural, avec soit des signes d'occlusions intestinales hautes et d'hémorragie digestive par extension aux organes de voisinages (estomac, duodénum, colon), soit des signes de péritonite avec défense et contracture abdominales par perforation de la tumeur vésiculaire [80,85].

Ainsi la clinique seule ne permet pas de faire le diagnostic à un stade précoce. Les examens complémentaires permettront d'orienter le diagnostic de façon plus précise.

B. Etude paraclinique :

1. Explorations biologiques :

De même que pour les signes cliniques, l'intérêt des examens biologiques est assez limité. Ils aident à apprécier le retentissement général de la maladie néoplasique mais apportent peu de renseignements spécifiques au CVB [84, 85].

Le seul examen pouvant apporté une aide réelle est la recherche de marqueurs tumoraux.

a. Hématologie :

L'anémie est relativement fréquente, elle est généralement inflammatoire

L'hyperleucocytose signe une pathologie inflammatoire mais peut évoquer une cholécystite aigue ou une angiocholite.

La baisse du taux de prothrombine évoque une insuffisance hépatocellulaire et compatible avec un envahissement hépatique important [84, 85].

Dans notre étude, une anémie normochrome normocytaire a été notée dans 22,5% des cas et une hyperleucocytose dans 13% des cas.

b. Bilan hépatique :

Il peut être perturbé :

- Un syndrome de choléstase en cas d'obstruction des voies biliaire.

- Une cytolyse : reflet de l'atteinte hépatique. Elle est de mauvais pronostic car témoignant, dans ce contexte, de l'envahissement du parenchyme hépatique, direct ou métastatique [84, 85].

Dans notre étude, nous avons noté une choléstase isolée dans 16% des cas, une cytolyse dans 6,5% des cas et une choléstase avec cytolyse associée dans 9,75% des cas.

c. Marqueurs tumoraux :

Peu de recherches ont été effectuées sur les marqueurs tumoraux du CVB, contrairement aux autres cancers du tractus digestif.

Les plus fréquemment cités sont : L'antigène carcino-embryonnaire (ACE), le CA 125 et l'alpha-fœto-protéine [84, 85].

Ces marqueurs ont un intérêt considérable dans la détection des récurrences et des métastases.

Le marqueur qui semble être le plus spécifique est le CA 19-9, car il est le plus fréquemment et le plus précocement positif, même en cas de tumeur peu avancée. Il peut de plus aider à apprécier l'évolution de la néoplasie.

Dans notre étude, les marqueurs tumoraux étaient élevés dans 40% des cas.

2. L'imagerie :

Devant le caractère non spécifique de la symptomatologie clinique des CVB, 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 établir le bilan d'extension. L'échographie et la TDM sont généralement les examens radiologiques les plus utilisés.

a. L'échographie :

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 [86-89].

Elle peut montrer des signes directs et indirects [90-93] :

- Signes directs :

- Un épaissement supérieur à 1 cm et irrégulier de la paroi vésiculaire.
- Une masse tissulaire hétérogène de la région vésiculaire de taille supérieure à 20 mm avec envahissement hépatique.

- Signes indirects :

- Une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques due à une compression du cholédoque.
- Des calculs vésiculaires (parfois visibles) puisque le cancer vésiculaire se développe le plus souvent sur une vésicule lithiasique.

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

L'écho-doppler couleur semble être plus spécifique pour le diagnostic des CVB. Selon une étude menée par KAMOTSUD et al [87], 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'écho-doppler couleur permet également de différencier les lésions métastatiques et les lésions vésiculaires bénignes.

Dans notre étude, l'échographie a été réalisée chez tous les patients. Le diagnostic de CVB a été suspecté devant la visualisation d'une image tissulaire occupant le lit vésiculaire chez 25,80% des patients, et/ou un épaissement pariétal dans 12,90% des cas.

Tableau XII : Répartition selon les données de l'échographie d'après les données de la littérature [88].

| Auteurs | Masse suspecte (%) | Lithiase (%) | Envahissement hépatique (%) | Dilatation des VBIH (%) |
|-------------|--------------------|--------------|-----------------------------|-------------------------|
| Zouaoui | 64,1 | 84,6 | 25,6 | 46,1 |
| Goubraim | 61,7 | 65,7 | 24,7 | 37 |
| tahir | 28 | 96 | - | - |
| Loukili | 68 | 70 | 11 | 44,4 |
| Notre série | 38,70 | 48,4 | 35,5 | 15,5 |

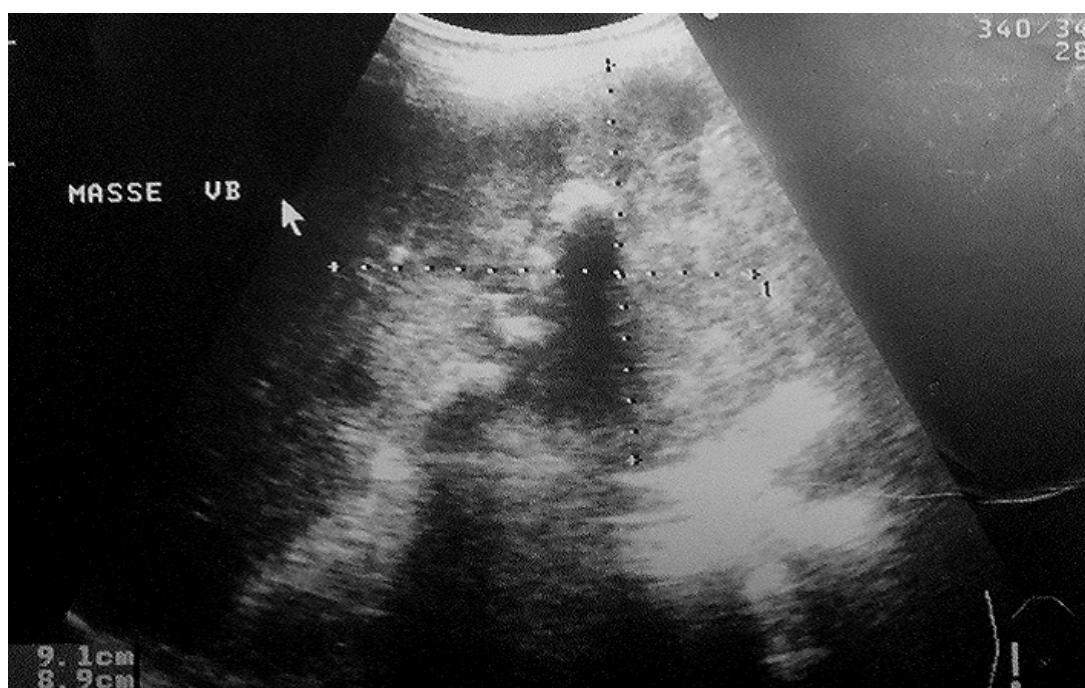


Figure 14 : Coupe échographique montrant une masse tumorale prenant toute la vésicule biliaire, hypoéchogène hétérogène, mal limitée de 9cmx 8 cm de diamètre, contenant des calculs [89].

b. Tomodensitométrie :

C'est le deuxième examen à réaliser après l'échographie. Elle permet de poser le diagnostic des CVB dans 60 à 74% des cas [90]. Mais son intérêt réside essentiellement dans l'établissement du bilan d'extension tumorale.

Les aspects scannographiques des CVB sont semblables à ceux détectés par l'échographie. On peut retrouver :

- 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.

- Un épaissement diffus ou focal de la paroi vésiculaire.

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 %) [91].

- 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 épaissement 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 écho-endoscopie [94-98].

La sensibilité de la TDM pour la détection des adénopathies serait de 36 % pour les ganglions N1 (ganglions cystiques et tissu cellulo-lymphatique du ligament

hépato-duodéal) et de 47 % pour les ganglions N2 (ganglions péri-cholédociens, rétro-duodéno-pancréatiques, cœliques, mésentériques, para-aortiques).

La TDM semble également être sensible pour la détection des lésions de carcinose péritonéale évoluées qui se manifestent par des nodules hypo-denses 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 multi-coupe semble intéressant pour l'étude des petites infiltrations périvésiculaires, de l'envahissement des voies biliaires intra et extrahépatiques, 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 [98-102].

Dans notre étude, la TDM abdominale a été réalisée, dans le cadre du bilan initial, chez 26 cas, soit un taux de 84% des cas. Le bilan d'extension a reposé essentiellement sur la TDM thoraco-abdomino-pelvienne.

Tableau XIII : Répartition selon les résultats scannographiques d'après les données de la littérature [88].

| Auteurs | Masse tumorale (%) | Epaississement irrégulier (%) | Dilatation des VBIH (%) | carcinose (%) | Métastase hépatique(%) |
|-------------|--------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------|------------------------|
| Zouaoui | - | 28 | 78 | 15 | - |
| Hiroual | 62 | 22 | 28 | 31 | 34 |
| Aderkaoui | 40 | 27 | - | - | 41 |
| Goubraim | 75 | - | - | - | 50 |
| Notre série | 65,4 | 42 | 15 | 30,8 | 65,4 |

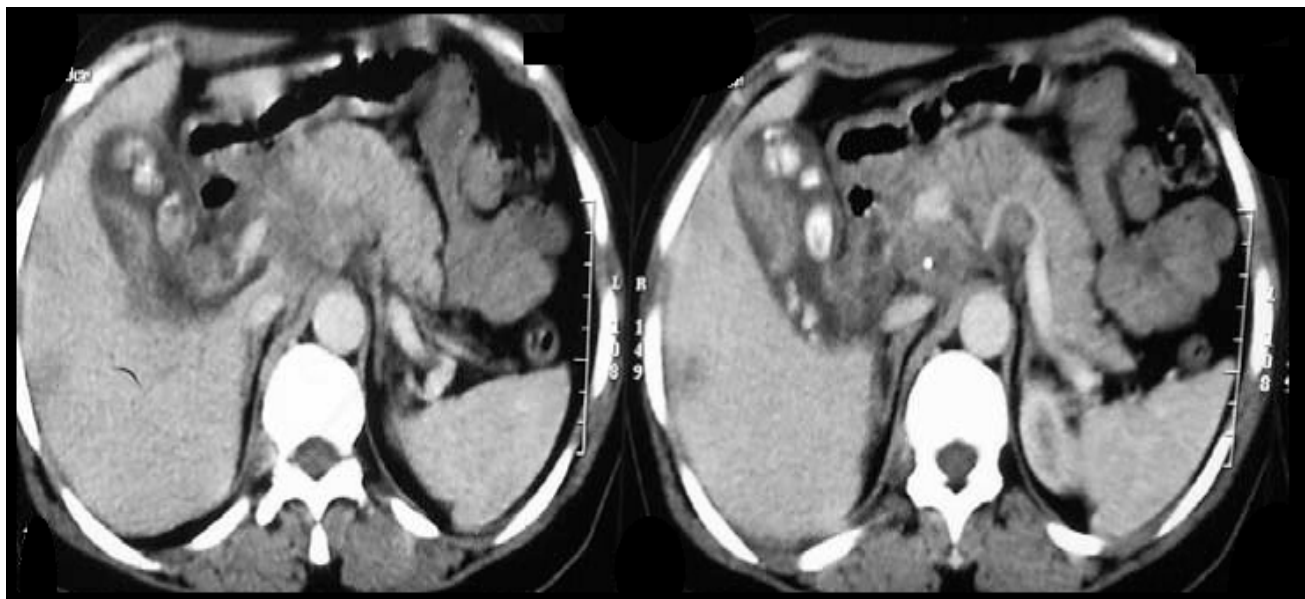


Figure 15 : Epaissement bourgeonnant de la paroi vésiculaire avec macrolithiases : Néocalcul infiltrant localement avec métastase hépatique [89].

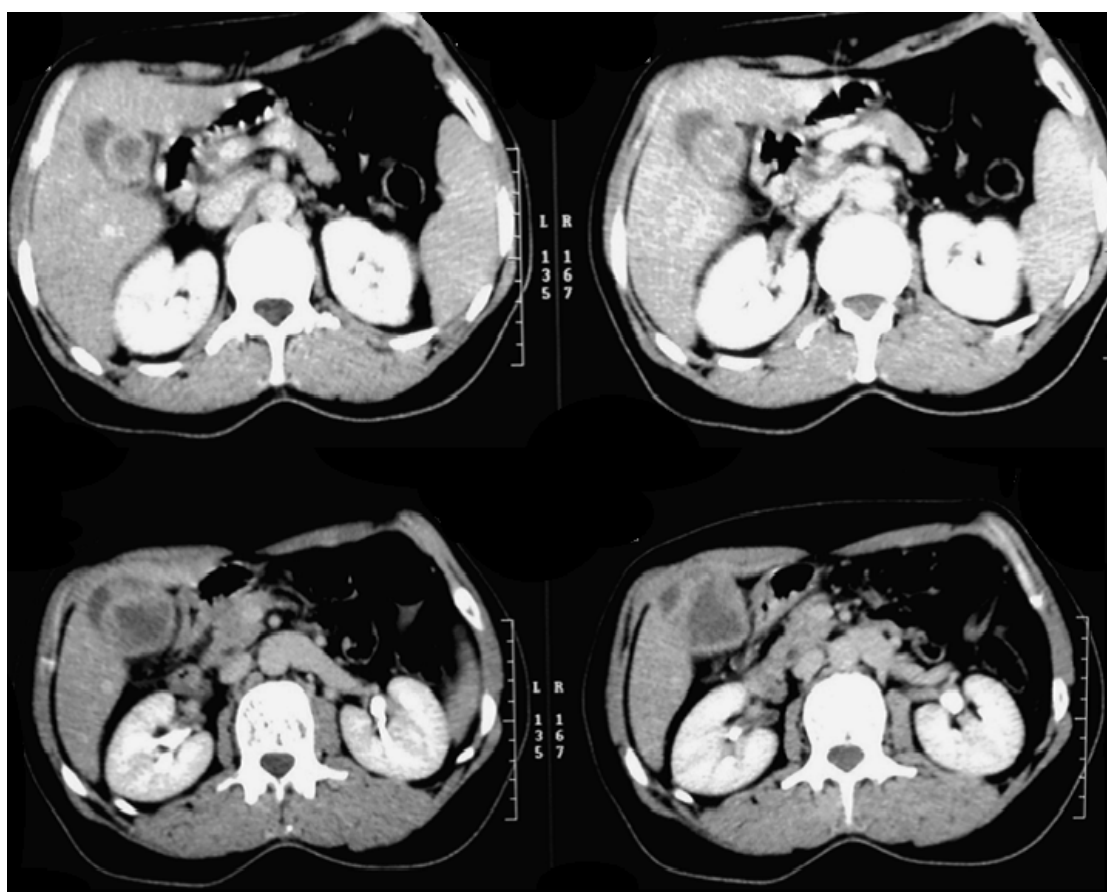


Figure 16 : épaissement pariétal irrégulier de la vésicule biliaire mesurant 20 mm d'épaisseur, avec infiltration de la graisse péri-vésiculaire, sans interface de séparation avec le parenchyme hépatique [89].

c. Imagerie par résonance magnétique :

C'est une technique de plus en plus utilisée dans le diagnostic du CVB. Il apparaît en hypo-signal en T1 et hyper-signal en T2 par rapport au signal hépatique. L'extension au foie est bien mise en évidence par les séquences pondérées en spin écho (SE) T2. Par contre, à cause de la présence d'artéfacts, l'extension au duodénum n'est pas bien étudiée.

L'extension au petit épiploon et la présence d'adénopathies para-aortiques est bien mise en évidence par la séquence pondérée en SE T1 [102-104].

Les séquences à réaliser sont des séquences pondérées en SE T1 et SE T2. Certaines publications préconisent l'utilisation de séquences en écho de gradient (séquences flach) [91], ainsi que des séquences en suppression de graisse [46].

L'injection des dérivés du gadolinium en particulier du gadolinium-BOPTA qui présente une captation hépatobiliaire (au contraire du gadolinium-DTPA) semble être intéressante.

La combinaison cholangio-IRM, angio-IRM et séquences classiques permet de mieux évaluer l'extension biliaire et vasculaire du CVB avec une sensibilité estimée à 100% [90,105].

Dans notre étude, La bili-IRM a été réalisé chez 7 patients et a confirmé le diagnostic de cancer de la vésicule biliaire et évalué l'extension locorégionale, surtout l'extension vers le hile du foie chez 4 patients et vers la voie biliaire principale chez 2 patients.

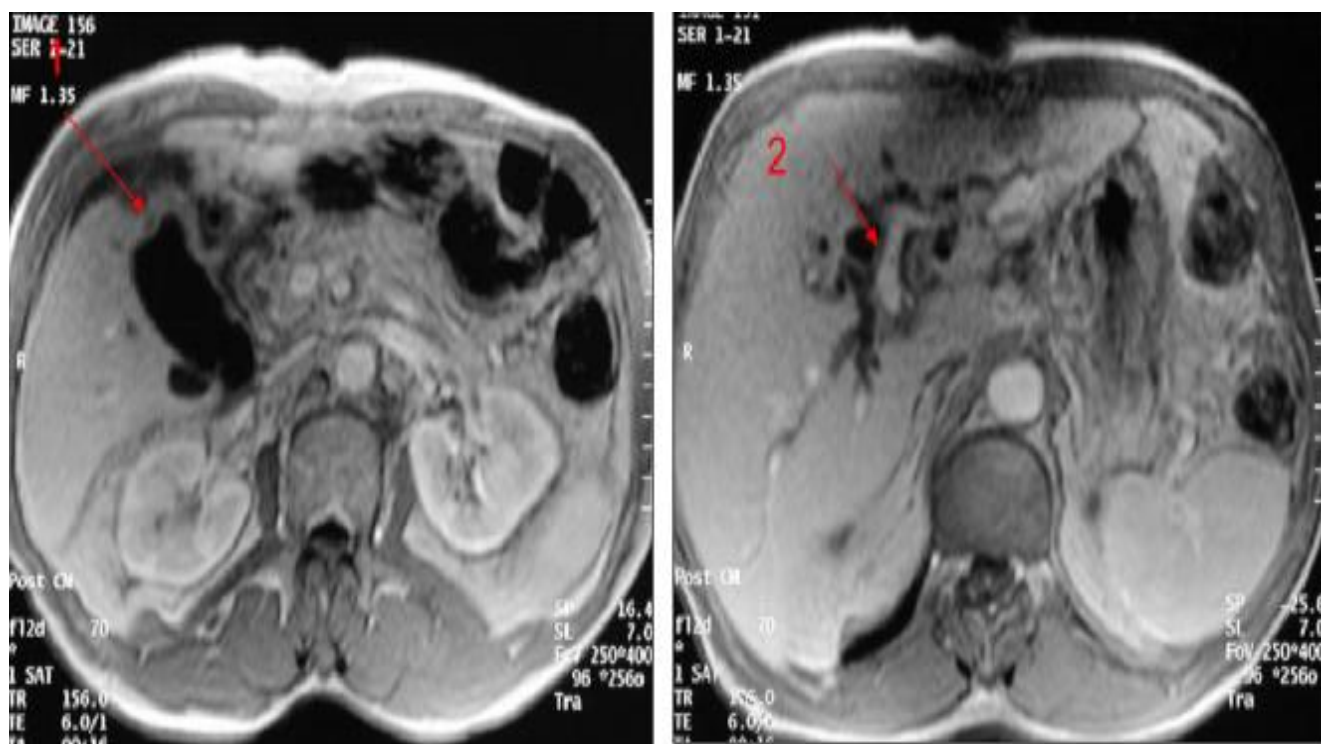


Figure 17 : Coupe axiale IRM en séquence FI2d après injection de Gadolinium:
(1) Vésicule biliaire épaissie notamment au niveau du fond ; Masse du segment IV
hétérogène ; (2) VBP et VBIH dilatées [89].

d. Echo-endoscopie :

L'écho-endoscopie est l'examen le plus performant pour déterminer l'extension du cancer vésiculaire en profondeur dans la paroi [106].

Selon Fujita et al. [92], l'écho-endoscopie permet de décrire 4 types morphologiques de cancers :

- *Type A* : caractérisé par une lésion type polype, à surface nodulaire, n'altérant pas l'architecture de la paroi ;

- *Type B* : correspondant à une lésion d'implantation large, avec présence d'irrégularités pariétales, mais sans atteinte de la tunique hyperéchogène la plus externe ;

- *Type C et type 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. [94], a trouvé 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 pT2 ;

- 90% des lésions de type D correspondent au pT3-T4.

Même si Yasuda [86] dans son ouvrage publié en 2000, affirme que l'écho-endoscopie 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 [95]. Ainsi, avec une précision diagnostique de plus de 80% [107,108], l'intérêt de l'écho-endoscopie n'est plus contestable.

L'échoendoscopie avec cytoponction échoguidée a récemment été proposée dans le diagnostic des CVB, indication qui demande à être mieux évaluée [96,97].



Figure 18 : Cancer polypoïde de la vésicule biliaire : masse polypoïde écho-gène respectant la paroi vésiculaire [97].

e. Imagerie fonctionnelle :

La tomographie par émission de positon (PET) au 18 fluor-désoxyglucose (FDG) est utilisée pour détecter les tumeurs de la vésicule biliaire lorsque elles sont suspecte ou douteuse à l'imagerie conventionnelle. La lésion tumorale se manifeste par une zone de forte concentration de traceur. Il semble que le PET a une sensibilité de 78%, pour l'évaluation des cancers de la vésicule biliaire localisés ou métastatiques. Koh et al. [98] 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 diagnostic 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 [99].

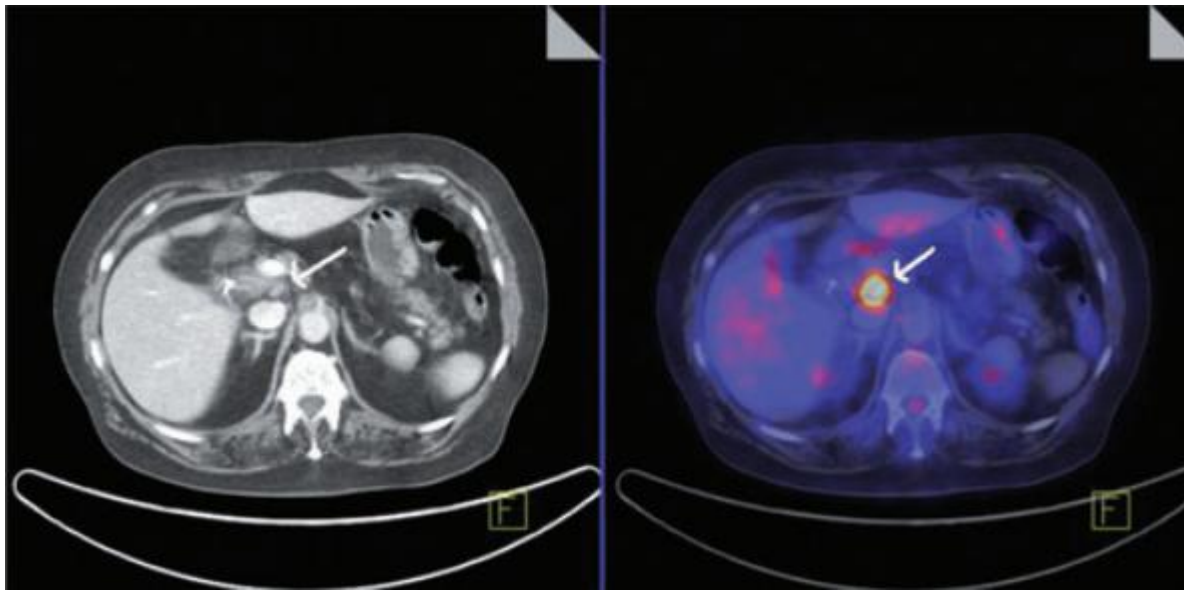


Figure 19 : Un exemple de PET scanner qui a montré des signes de maladie résiduelle localisée (flèche) chez un patient qui a été diagnostiqué avec un carcinome incident de la vésicule biliaire après une cholécystectomie [99].

f. Cholangiographie transhépatique (CTH):

Largement suppléé par la Bili-IRM, elle était réalisée en cas d'ictère et d'atteinte des voies biliaires si un geste chirurgical était envisagé. Elle permet de déterminer le niveau et la nature de l'obstacle, montre également son extension proximale, précise l'état de la convergence biliaire supérieure et évalue la longueur de la voie biliaire principale saine en vue d'une anastomose. Le plus souvent, la sténose est serrée et circonférentielle, avec importante dilatation des voies biliaires d'amonts. Une sténose excentrée, à contours plus lisses, doit faire évoquer une compression extrinsèque par des adénopathies. La CTH permet par ailleurs de réaliser un geste palliatif de décompression biliaire lorsqu'il est nécessaire (drainage biliaire interne et externe) [100].

g. Angiographie hépatique :

Elle est réalisée dans le cadre du bilan préopératoire et permet de rechercher une atteinte portale ou artérielle qui contre-indiquerait la chirurgie. L'atteinte de l'artère hépatique se traduit par une sténose de celle-ci ou d'une de ses branches. L'atteinte portale, se traduit par une sténose, une irrégularité de contours ou encore une amputation d'une de ses branches [101]. Actuellement cette technique est de moins en moins utilisée au profit de l'angio-IRM et de la TDM hélicoïdale [100].

h. Cholangiographie par voie rétrograde endoscopique (CPRE) :

Elle peut également être utilisée. Comme la Cholangiographie tranhépatique, elle permet de mettre en évidence l'obstacle s'il existe. Elle visualise la limite inférieure de l'obstacle, mais son inconvénient est de ne pas toujours permettre de franchir celui-ci et donc de ne pas étudier l'obstacle sur toute sa hauteur. Cependant si l'obstacle est franchi, l'apport de la CPRE est le même que celui de la Cholangiographie directe et permet la pose d'une prothèse biliaire palliative à l'ictère [101].

En résumé :

L'échographie reste la première modalité d'imagerie dans l'approche diagnostique du cancer de la vésicule biliaire. La TDM et l'IRM apportent des éléments complémentaires à l'échographie et gardent une importance capitale dans l'étude de l'extension tumorale.

IV. Facteurs pronostiques :

Tous stades confondus, la survie globale à cinq ans du cancer vésiculaire est inférieure à 10 %. Elle est corrélée au stade TNM. Pour les cancers de découverte fortuite, qui sont généralement à un stade moins avancé, la survie peut atteindre 35 % à cinq ans, avec un meilleur taux de résecabilité (85 %, contre 35 à 60 % des cancers non fortuits). L'âge, le stade pTNM, une résection curative (chirurgie adaptée et absence de résidu tumoral final) et l'écoulement peropératoire de bile sont des facteurs pronostiques consensuels [107].

A. Facteurs pronostiques cliniques :

1. Age :

L'âge est un critère à prendre en considération pour la prise en charge thérapeutique. Le grand risque de morbi-mortalité postopératoire 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 locorégional important. La tumeur est irrésécable dans 85% des cas, ce qui oriente le plus souvent vers une prise en charge palliative.

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.

B. Facteurs pronostiques 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) [106].

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) [107].

C. Facteurs pronostiques anatomopathologiques :

1. Aspect macroscopique :

Les tumeurs polyplœides (qui s'avèrent histologiquement des carcinomes papillaires) sont de bon pronostic. Leur survie à long terme est plus longue que pour les formes infiltrantes [158].

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 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 [108].

Au total :

Le pronostic des CVB dépend essentiellement du stade tumoral. Il reste généralement mauvais à cause de leur potentiel invasif précoce et du retard du diagnostic. La survie à 5 ans pour tous stades confondus est de 5% [107].

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 CVB suspectés cliniquement est de 9,2 mois alors que la moyenne de survie pour les CVB découverts de façon fortuite est de 26,5 mois.

D'après les données de la littérature [108], 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. [160], tous les patients T4 sont décédés après quelques mois à l'exception d'un seul patient qui a survécu pendant 16 mois

Tableau XIV: Taux de survie à 5 ans en fonction du stade histologique (%) [107].

| Stade T | guebertafond | arnaud | Gainant | Manfredi |
|---------|--------------|--------|---------|----------|
| Tis | 93 | - | - | - |
| T1 | 18 | 40 | 19 | 77 |
| T2 | 10 | 9 | 9 | |
| T3 | 0 | 23 | | |
| T4 | 0 | 0 | 7 | 0 |

V. Classification TNM :

Plusieurs systèmes de stadification (stades de Nevin's, le système de classification de la société de chirurgie biliaire japonaise, Classification TNM de AJCC/UICC) ont été décrits pour le CVB.

Le système le plus fréquemment utilisé pour le CVB est la classification TNM de AJCC/UICC. La classification TNM prend en compte :

- T : le degré d'envahissement de la paroi de la vésicule biliaire par la tumeur primitive et sa propagation dans les organes ou les tissus voisins.
- N : le nombre de ganglions lymphatiques régionaux qui contiennent des cellules cancéreuses et leur emplacement.
- M : la propagation du cancer, ou métastases, vers un autre organe ou une autre partie du corps.

En 2002, la sixième édition du système AJCC a été publiée (tableau XI), en comparaison à la cinquième édition du système AJCC, on retrouve quatre changements majeurs :

1/La classification T et N étaient simplifiées pour séparer les tumeurs localement envahissantes entre résecable (T3) et non résecable (T4), et la classification N est simplement classée en présence ou absence de ganglions régionaux.

2/Il n'y a plus une distinction entre T3 et T4 en fonction de la profondeur d'invasion du foie.

3/Les métastases ganglionnaires sont maintenant classées comme stade IIB, et le stade IIA est réservé pour les tumeurs invasives (résecables), sans métastases ganglionnaires.

4/Les stades étaient modifiés pour avoir un stade III qui signifie que la maladie est localisée inopérable et le stade IV pour indiquer une tumeur métastatique

Tableau XV : Classification TNM de l'AJCC du Cancer de la vésicule biliaire.

| | | Classification TNM (AJCC) 2002 |
|---|-----|---|
| T | Tis | Cancer intramuqueux |
| | T1a | atteinte de la lamina propria (chorion) |
| | T1b | atteinte de la musculuse |
| | T2 | atteinte de la sous-séreuse (tissu conjonctif périmusculaire), sans franchissement de la séreuse |
| | T3 | perforation de la séreuse (péritoine viscérale) sur le bord libre de la vésicule, et/ou envahissement hépatique par contiguïté, et/ou atteinte d'un autre organe ou structure adjacents |
| | T4 | atteinte de la veine porte ou de l'artère hépatique, et/ou atteinte de plusieurs organes extra-hépatiques |
| N | N0 | pas de ganglion envahi |
| | N1 | au moins un ganglion de drainage envahi |
| M | M0 | absence de métastase à distance |
| | M1 | au moins une métastase à distance. Les ganglions coeliaques, para-aortiques et mésentériques sont considérés comme sites métastatiques. |

Tableau XVI : Stadification de l'UICC du Cancer de la vésicule biliaire.

| Stade UICC | TNM | | |
|------------|-----------------|-----------------|----|
| 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 | Quel que soit N | M0 |
| Stade IV | Quel que soit T | Quel que soit N | M1 |

En 2010, la septième édition du système AJCC a été publiée (tableau XVII), cette dernière comportait des changements au niveau du stade N, sans changement au niveau des stades T.

Tableau XVII : Classification TNM (7e édition) – UICC – AJCC (2010) des cancers de la vésicule biliaire

| Extension | | MO | | | M1 |
|-----------|---|---|------|-----|----|
| | | N0 | N1 | N2 | |
| Tis | In situ | 0 | - | - | - |
| T1a | Atteinte de la lamina propria | I | IIIB | IVB | |
| T1b | Atteinte de la musculuse | | | | |
| T2 | Atteinte de la sous-séreuse (tissu conjonctif périmusculaire). | II | | | |
| T3 | Perforation de la séreuse (péritoine viscérale) sur le bord libre de la vésicule, et/ou envahissement hépatique par contiguïté, et/ou atteinte d'un autre organe ou structure adjacents | IIIA | | | |
| T4 | Atteinte de la veine porte ou de l'artère hépatique, et/ou atteinte de plusieurs organes extra-hépatiques ^(*) . | IVA | | | |
| N0 | Absence de ganglions envahis | (*) : Estomac, duodénum, côlon, pancréas, épiploon, canaux biliaires extra-hépatiques | | | |
| N1 | Le long du canal cystique, du canal hépatique commun, de l'artère hépatique commune et de la veine porte. | | | | |
| N2 | Péri-aortiques, péri-caves, du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure. | | | | |
| M0 | Pas de métastases | | | | |
| M1 | Présence de métastases à distance. | | | | |

VI. Traitement :

A. But :

Le traitement du CVB vise dans les formes localisées, à assurer une exérèse chirurgicale radicale dans un but curatif afin d'améliorer la survie globale et la survie sans récurrence; et dans les formes localement avancées ou métastatiques, on préconise des gestes palliatifs dans le but d'améliorer la survie globale ainsi que la qualité de vie.

B. Moyens :

1. Chirurgie :

a. Voies d'abord :

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. Effectivement, une incision sous-costale donne, à l'aide de rétracteurs costaux, une excellente exposition [109].

La découverte d'un CVB au cours 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 trocars. Ces métastases seraient précoces, certaines ayant été diagnostiquées 47 jours après la cholécystectomie.

L'incidence des récurrences tumorales au niveau des orifices des trocars 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 récurrences s'étant produites avec la même fréquence pour les tumeurs T1 et T2 que pour les tumeurs T3 et T4.

b. Téchniques chirurgicales:

b.1 Chirurgie curative:

La chirurgie est le seul traitement curatif du CVB, 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 [110].

i. Types de résection :

- Cholécystectomie simple :

Elle ne constitue pas le traitement spécifique du CVB. Elle est le plus souvent réalisée pour lithiase vésiculaire, la découverte du cancer jusque-là ignoré se fait secondairement par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

Au cours de toute 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 CVB.

Elle est efficace pour les stades précoces où la tumeur est encore localisée ou confinée à la vésicule biliaire.

- Cholécystectomie élargie au parenchyme hépatique péri-vésiculaire :

Appelée aussi cholécystectomie élargie au lit vésiculaire (figure 20). 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 squelettisées).

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.

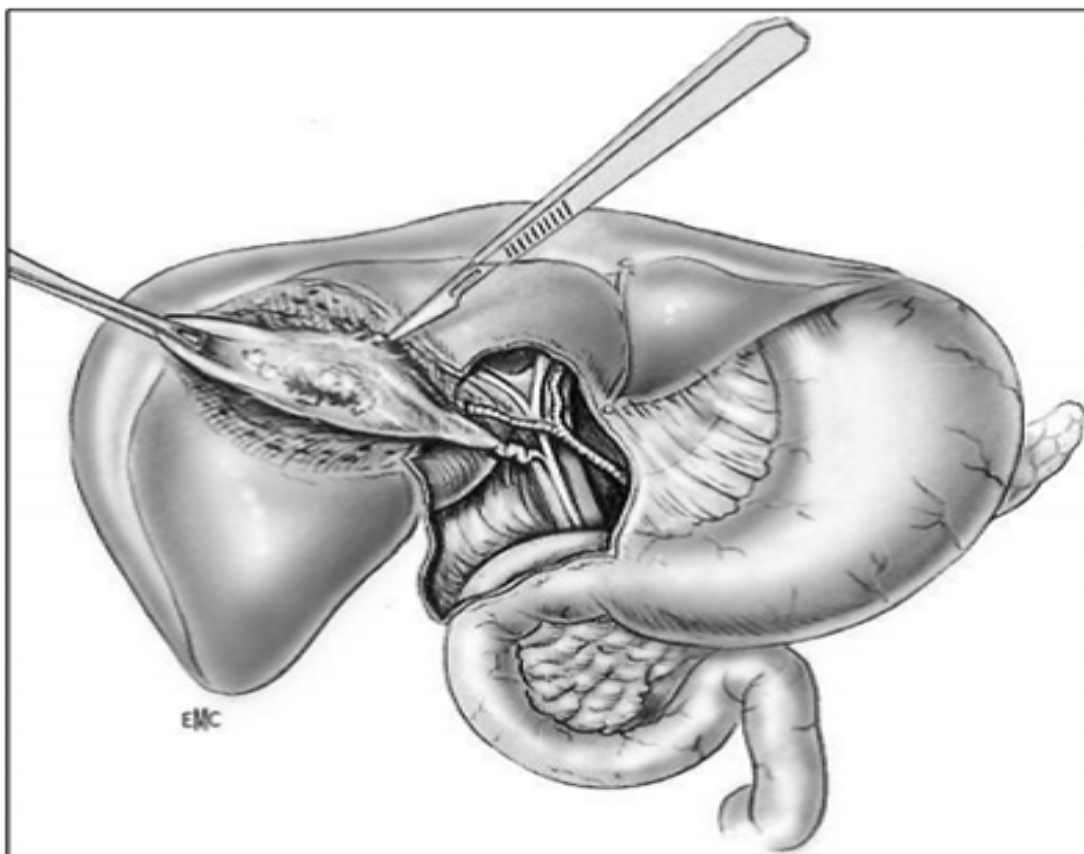


Figure 20 : cholécystectomie selon Glenn [110].

- Cholécystectomie avec bi-segmentectomie IVb-V :

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 (figure 21)

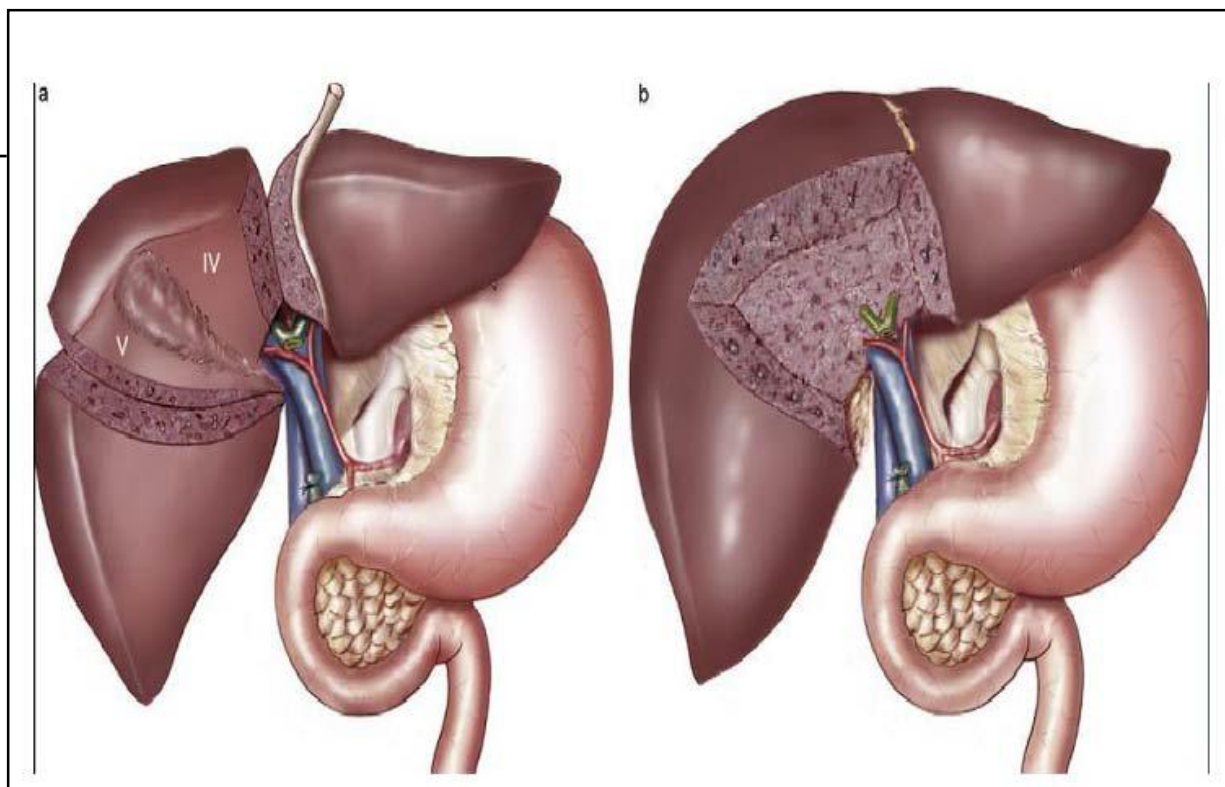


Figure 21 : Cholécystectomie avec bi-segmentectomie antérieure IVb-V [111].

Cholécystectomie avec pluri-segmentectomies :

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 (figure 22).*

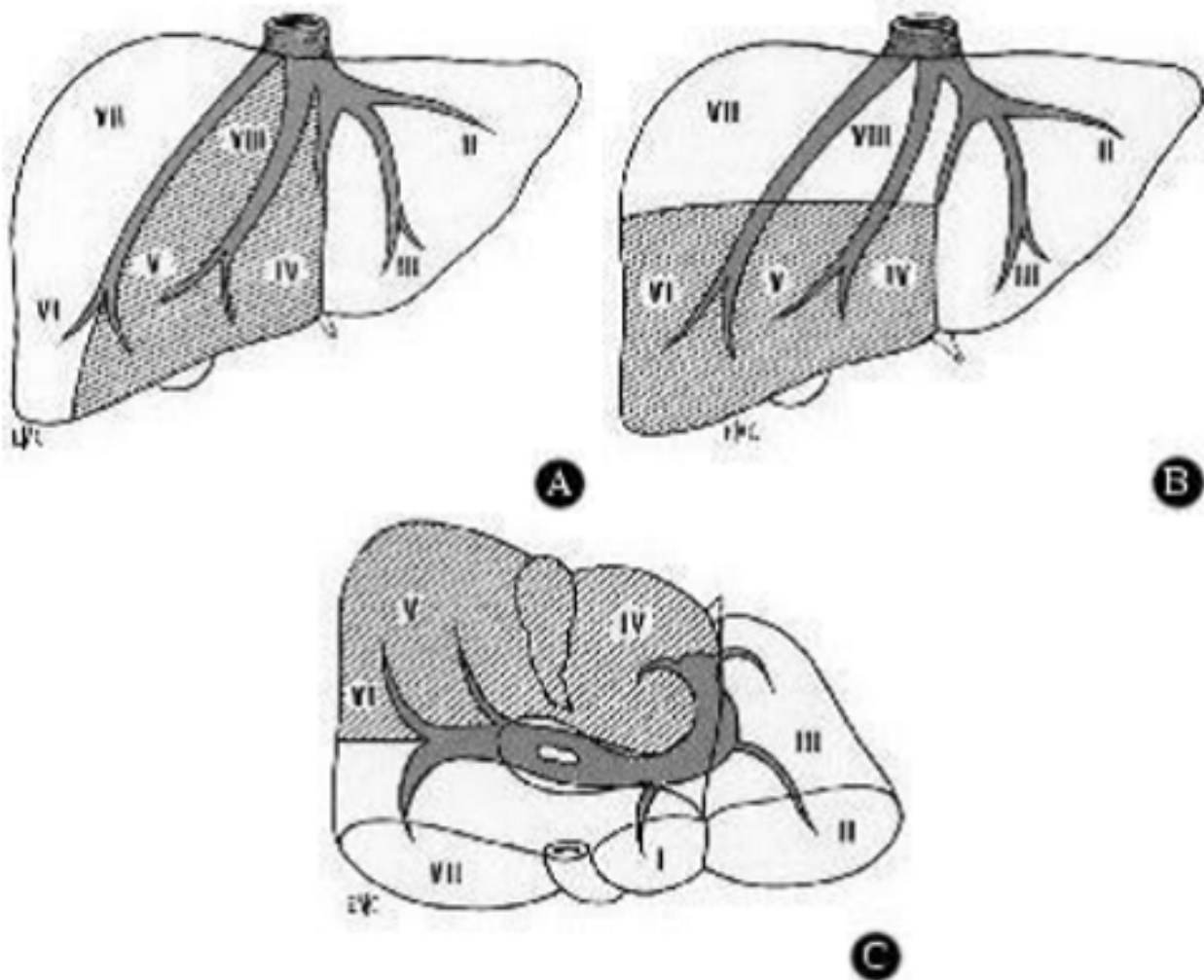


Figure 22 : Cholécystectomie avec plurisegmentaires [110].

A. Selon Pack et Stalport; B et C. Selon Couinaud.

- Cholécystectomie avec hépatectomie droite élargie au segment IV (lobectomie droite) :

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 (figure 23).

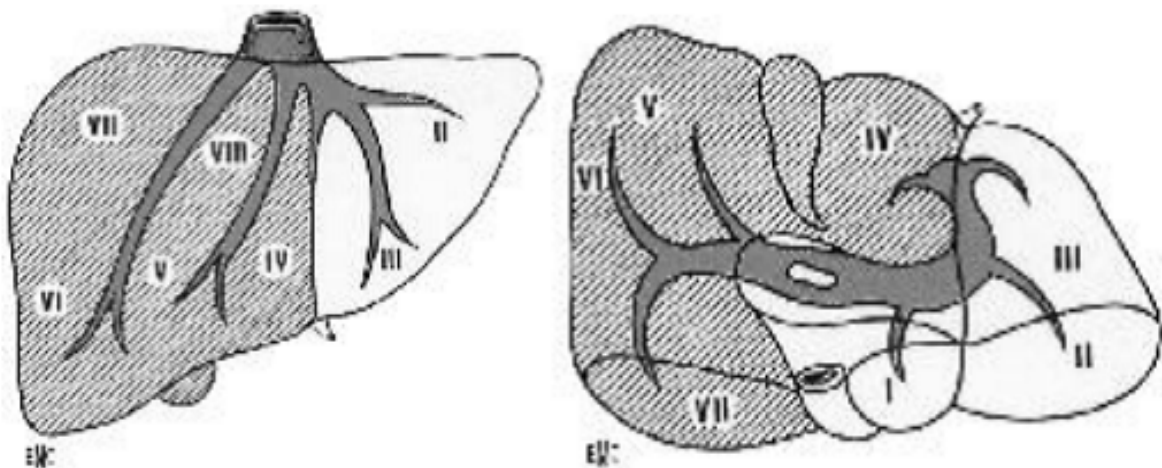


Figure 23 : Cholécystectomie avec hépatectomie droite élargie au segment IV [110].

- 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.

ii. Curage ganglionnaire :

Il débute par un curage N1 : exérèse en bloc du tissu cellulo-lymphatique 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, coéliqués puis les relais rétroduodéno-pancréatiques et péri-cholédociens.

Certains auteurs tels Shimada et Shirai [110] proposent d'effectuer ce curage, des relais pré-aortiques au ganglion cystique, en systématisant chaque groupe ganglionnaire.

iii. 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 CVB 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 post-opératoires 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 [112].

b.2 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 loco-régional 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.

i. Drainages prothétiques :

- Drainage interne-externe par intubation trans-tumorale (technique de Praderi) :

Par une cholécotomie effectuée sur une portion libre, la masse tumorale obstruant le cholédoque est forée par un tuteur métallique, malléable, boutoné, 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 biliodigestive 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 (figure 24).

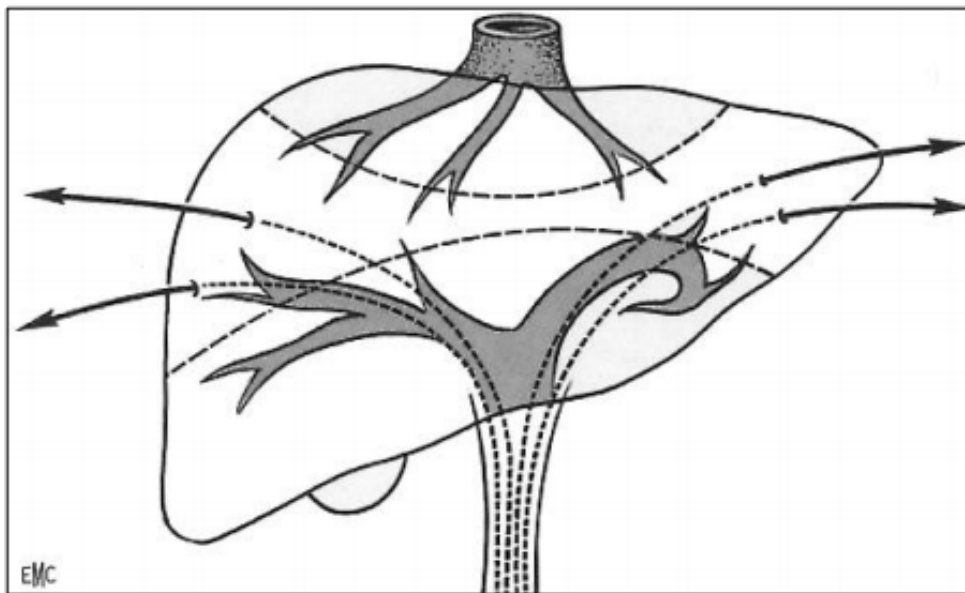


Figure 24 : Intubation transtumorale selon Praderi [110]

- Intubation trans-tumorale à drain perdu:

Après cholécotomie sous-sténotique, la zone tumorale intracanalair est forée par l'intermédiaire d'une pince de Bengolé ou d'un dilatateur. 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 cholécotomie est refermée sur celui-ci (figure 25).

Dans la mesure du possible, il est préférable de drainer les deux foies.

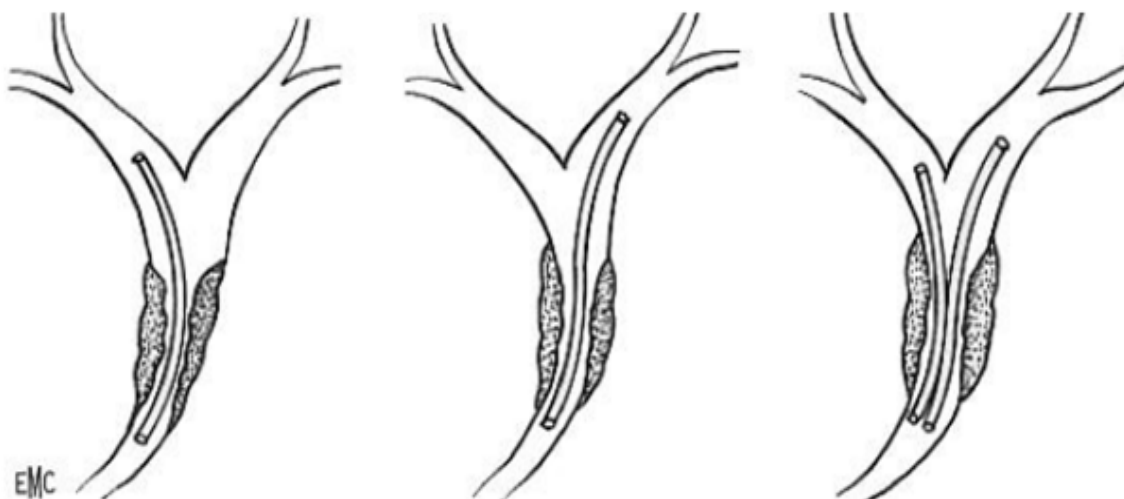


Figure 25 : Intubation trans-tumorale à drain perdu selon Huguet [110]

- Prothèse de Kron:

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 et 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 (figure 26).

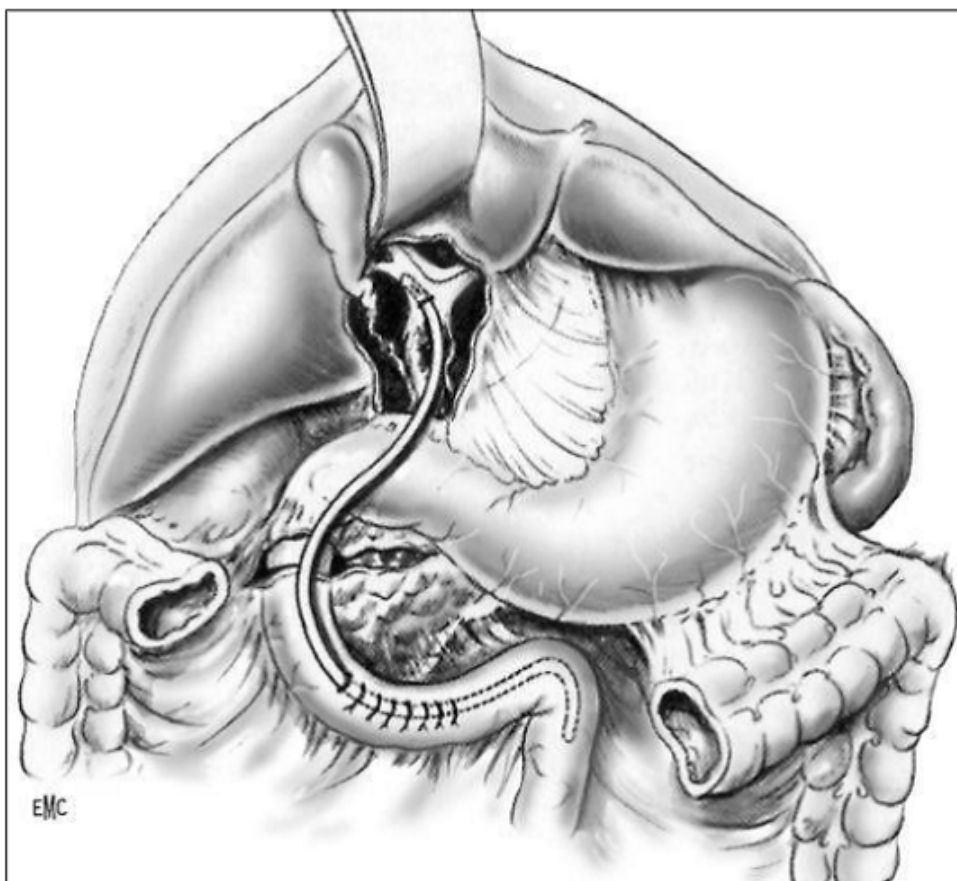


Figure 26 : Prothèse de Kron [110].

- 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.

ii. 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».

- Anastomose extra-hépatique :

Elles sont rarement réalisables du fait de l'envahissement pédiculaire et hilair de contiguïté. 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.

- Anastomose intra-hépatique :

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.

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 :

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 20). 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 28) 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 couteuses. Elles sont associées à une morbidité plus faible, mais il n'y a pas de différence avec les prothèses en plastique en termes de survie [113].

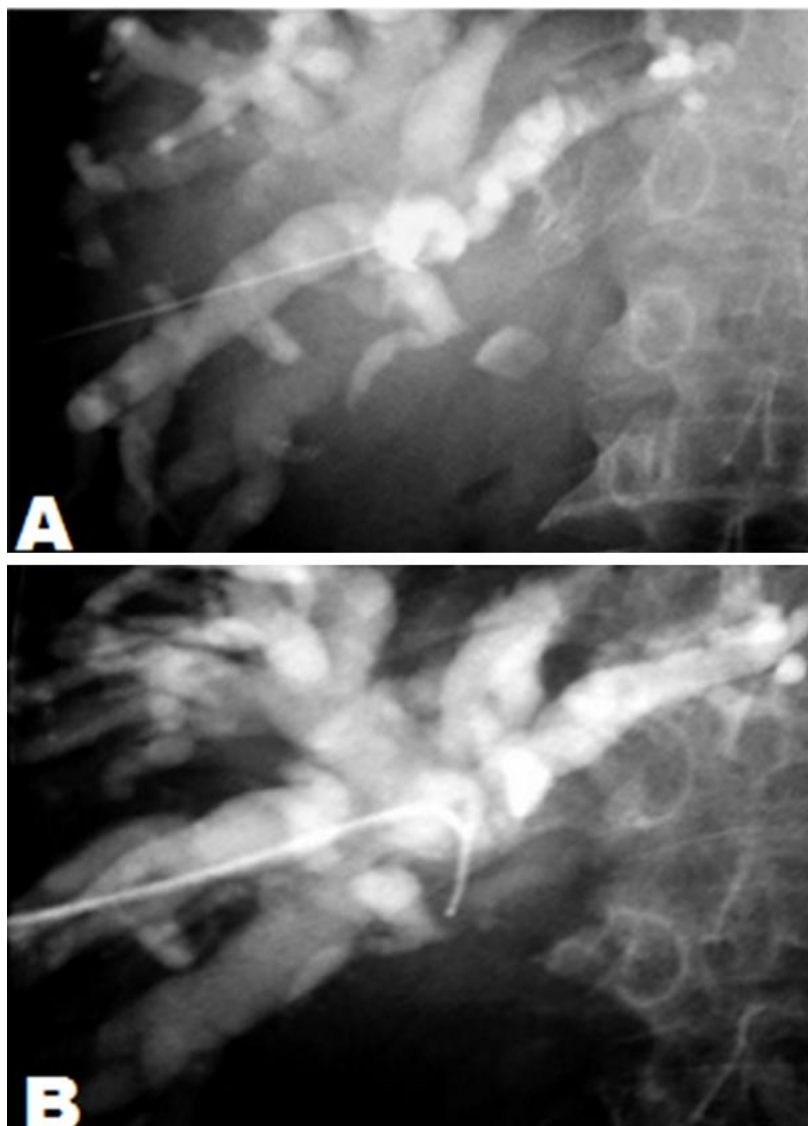


Figure 27:

A: Drainage externe : la-ponction des voies biliaires par une aiguille fine et opacification des voies biliaires dilatées [95].

B: Introduction d'un guide métallique avant la mise en place du drain [113].



Figure 28: Endoprothèse métallique dans la voie biliaire principale [113].

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 [114].

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 post-opératoire liée à l'insuffisance hépatocellulaire [115]

3. Traitement endoscopique :

Le drainage biliaire endoscopique transpapillaire est réalisé grâce au développement des duodénoscopes à large canal opérateur, permettant la mise en place d'une endoprothèse après opacification des voies biliaires et la 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 [116]. 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 [117,118] 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 réintervention 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 CVB en complément postopératoire ou pour des formes dépassées chirurgicalement [119].

a- Chimiothérapie dans les stades non résecables ou métastatiques :

Plusieurs molécules sont actives sur ce type de cancer : 5-FU, Gemcitabine (GEM), Sels de platine (Cisplatine, Carboplatine, Oxaliplatine, Capécitabine, Mitomycine C) [120-121].

Il existe quatre essais qui ont évalué la place de la chimiothérapie dans les cancers de la vésicule exclusivement dont un seul est une phase III randomisée [122]:

Un essai avait évalué une monochimiothérapie à base de Gemcitabine chez 26 patients. Le taux de réponse était de 36% et la médiane de survie était de 30 semaines.

Un deuxième essai avait été mené par des Britanniques et présenté à l'ASCO 2009 : il s'agit de l'essai (ABC-02) comparant la Gemcitabine en monothérapie et l'association Gemcitabine-Cisplatine (schéma GEMCIS). Ce grand essai randomisé avait montré, chez 410 patients dont 86 étaient inclus dans la phase II de l'étude (stratifié notamment sur le stade localement avancé 25 % ou métastatique 75%, et sur la localisation tumorale : voies biliaires 59%, vésicule 37%, ampoule de Vater 5%), que l'association Gemcitabine-Cisplatine, après un suivi médian de 6,1 mois, était supérieure à la Gemcitabine en première ligne, en termes de survie globale (SG), critère de jugement principal (11,7 versus 8,3 mois) et de survie sans progression (SSP) (8,4 versus 6,5 mois), mais avec une toxicité grade 3-4 comparable (environ 65% dans les 2 bras). Cet essai permettait de conclure à l'avantage significatif en survie, sans augmentation de la toxicité d'une bithérapie Gemcitabine-sels de platine, érigeant cette association comme nouveau standard de première ligne des tumeurs des voies biliaires avancées (tableau XVIII).

Tableau XVIII : Étude phase III de chimiothérapie chez les patients avec cancer des voies biliaires incluant la vésicule biliaire [122]

| Auteur/année | Traitement | Nombre de cas | Taux de réponse (%) | Médiane de survie globale | Médiane de survie sans progression |
|------------------------|-----------------------------|---------------|---------------------|---------------------------|------------------------------------|
| Valle JW 2009 [122] | Gemcitabine | 204 | - | 8,3 mois | 6,5 mois |
| | Gemcitabine + cisplatine | 206 | - | 11,7 mois | 8,4 mois |

Plus récemment, un essai de phase III randomisé monocentrique indien de Sharma et al, chez 81 patients avec carcinome vésiculaire avancé a montré un bénéfice de survie globale d'une chimiothérapie par Gemcitabine et Oxaliplatine (schéma GEMOX) par rapport aux soins de support exclusifs, mais aussi par rapport à une chimiothérapie par 5FU et acide Folinique [123] (Tableau XIX).

Tableau XIX : Étude phase III de chimiothérapie chez les patients atteints de cancer de la vésicule biliaire [123]

| | Soins support | 5FU + AF | GEM+ OXALIPLATINE | Valeur de p |
|---|---------------|----------|----------------------|-------------|
| Nombre de cas | 27 | 28 | 26 | 6 |
| Médiane de survie globale (mois) | 4,5 | 5,3 | 9,3 | 0,039 |
| Médiane de survie sans progression (mois) | 2,8 | 3,5 | 8,5 | <0,001 |

En deuxième ligne ou au-delà, aucun essai randomisé n'est disponible dans la littérature. Le bien-fondé même d'une deuxième ligne n'est pas formellement établi, y compris chez les patients dont l'état général permet encore de la discuter. Sur la base d'une revue systématique de 104 essais de chimiothérapie de première ligne, une chimiothérapie à base de Fluoropyrimidines pourrait donc être proposée en deuxième ligne [122].

En résumé:

- *Le 5FU, la Gemcitabine et les dérivés du platine sont les trois types d'agents cytotoxiques à privilégier.*
- *La combinaison Gemcitabine-Cisplatine constitue le 1er standard de chimiothérapie de première ligne chez les patients avec cancer biliaire avancé à l'état général encore conservé (PS 0 à 1). Malgré l'absence d'essai contrôlé randomisé comparant les schémas GEMCIS et GEMOX, ce dernier représente une option thérapeutique intéressante en cas de contre-indication à la Cisplatine.*
- *Si l'état général est trop altéré (PS supérieur à 2), l'abstention est recommandée (soins de support exclusifs).*
- *Aucune donnée ne permet de définir actuellement de standard au-delà de la première ligne [124].*

Dans notre étude, 28 patients ont reçu une chimiothérapie de 1^{ère} ligne : GEMCIS (n=9), GEMOX (n=9) et Gemcitabine en monothérapie (n=8), tandis que 4 malades ont reçu une chimiothérapie 2^{ème} ligne à base de Capécitabine.

La toxicité de la chimiothérapie dans le CVB était dominée dans notre étude par la toxicité hématologique essentiellement la neutropénie (n= 9), suivie de la toxicité digestive (n=8) puis enfin la neuropathie (n=7).

b- Chimiothérapie dans les stades opérables :

Un seul essai randomisé, méthodologiquement critiquable (inclusion de cancers ampullaires et pancréatiques, nombreux patients exclus de l'analyse, critères d'éligibilité non respectés), a suggéré un bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante (5FU continu-mitomycine C puis 5FU oral) en terme de survie à 5 ans dans le groupe des patients opérés d'un CVB (26% vs 14%, $p = 0,04$) [125].

Une méta-analyse sur les données de 20 études rétrospectives entre octobre 1967 et octobre 2014 (3191 patients) a montré une amélioration non significative de la survie globale avec un traitement adjuvant par rapport à la chirurgie à visée curative seule dans le CVB (HR : 0,76 ; IC 95% = 0,56 -1,43). Cette amélioration de la survie globale devenait significative lorsque le traitement adjuvant est la chimiothérapie (HR, 0,42; IC à 95%, 0,22-0,80). Le plus grand bénéfice des traitements adjuvants était également observé en cas de statut N+ (HR, 0,71; IC 95%, 0,63-0,81), chirurgie R1 (HR, 0,33; IC 95%, 0,19-0,59) et dans les stades II ou plus (HR, 0,45; IC 95%, 0,26-0,79) [126].

Les résultats de deux essais de phase III de Chimiothérapie adjuvante viennent tout juste d'être présentés en cette année de 2017 :

1/l'essai britannique BILCAP (capécitabine vs surveillance seule) [ASCO 2017]:

Dans cet essai, 447 patients atteints de cancer des voies biliaires et de vésicule biliaire ont été enrôlés après une résection tumorale pour recevoir soit de la capécitabine pendant 6 mois, soit une surveillance active (stratégie classique). Plus de 80 % des patients ont été suivis pendant au moins 3 ans et ont bénéficié d'examens cliniques réguliers, de scanners et de divers tests sanguins pour la recherche de biomarqueurs tumoraux.

Au final, dans le groupe n'ayant bénéficié que de la surveillance active, la survie moyenne était de 36 mois versus 51 mois dans le groupe capécitabine

(RR=0,81, p=0,097). Dans le sous-groupe de patients qui n'avait pas arrêté le traitement trop précocement (n=430), la capécitabine était associée à une réduction de 25 % de la mortalité par rapport à la surveillance active (différence statistiquement significative).

Enfin, la durée moyenne avant récurrence était de 25 mois chez les patients qui avaient reçu la capécitabine et de 18 mois dans le groupe contrôle.

Concernant les effets secondaires associés à la chimiothérapie, le plus fréquent était l'érythème palmo-plantaire (20,7 %), suivi de la fatigue (7,5 %) et de la diarrhée (7,5 %). Les scores de qualité de vie différaient peu. Aucun décès n'a été déploré dans le groupe capécitabine.

l'essai français PRODIGE 12 ACCORD 18 (GEMOX85 vs surveillance seule) [JFHOD 2017]:

Cette étude multicentrique financée par le PHRC (programme hospitalier de recherche clinique) a inclus 196 patients dans 33 centres français entre 2009 et 2014. Après chirurgie d'un cancer localisé des voies biliaires et de la vésicule biliaire, ils étaient randomisés dans les 3 mois entre Gemox 85 (gemcitabine 1000 mg/m² J1, oxaliplatine 85 mg/m² J2, toutes les 2 semaines) pendant six mois et une surveillance.

Les deux bras étaient équilibrés en termes de sites primitifs, de type de résection et d'invasion lymphatique. Environ un tiers des patients présentaient un envahissement ganglionnaire.

Deux critères principaux avaient été choisis: la survie sans récurrence et la qualité de vie liée à la santé. Il n'a pas été observé de différence significative de survie sans récurrence entre les deux groupes. Elle était en médiane de 30,4 mois avec le Gemox, contre 22 mois dans le groupe surveillance. Dans aucun sous-groupe de

patients le Gemox augmentait significativement la survie sans récurrence. De même, la qualité de vie à 12 mois n'était pas différente dans les deux groupes.

Dans notre étude, seulement deux patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante à base de xelox avec une bonne tolérance.

5. Thérapies ciblées :

a. Inhibiteurs de l'épidermal growth factor receptor (EGFR) :

La famille des récepteurs tyrosine kinase comprend l'EGFR, human epidermal growth factor receptor HER2, HER3, HER4 [125,126].

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% [127,128]. 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) [129].

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 [130]. Sur la base de ces résultats, les essais évaluant les anti-EGFR ont été lancés.

L'erlotinib (Tarceva®) [131] 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 [132].

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) [133].

b. 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 [134].

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) [135].

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) [136]. Des mutations activatrices de Ras [137,138] et Raf [139,140] 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) [141,142].

6. Radiothérapie :

Le mode d'extension et le taux de récurrence locorégionale élevé dans le carcinome vésiculaire fait de la radiothérapie peropératoire et postopératoire une option thérapeutique très rationnelle et attractive. Cependant, les apports de la radiothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire sont décevants, les résultats sont contradictoires et la plupart des séries ont un petit nombre de patients [143,144].

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. La radiothérapie post-opératoire externe semble également apporter un gain de survie après une exérèse incomplète de la tumeur [145,146].

La radiothérapie externe 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 [147,148].

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 [149].

Dans notre série, aucun malade n'a bénéficié d'une radiothérapie

C. Indications :

La compréhension du mode d'extension du cancer de la vésicule biliaire a permis d'établir une stratégie bien définie de la prise en charge de ce cancer. La chirurgie optimale pour le cancer de la vésicule biliaire dépend de l'étendue de la maladie. Les principes généraux définissant l'étendue de la résection peuvent être basés sur : le stade T de la maladie selon la classification TNM, le siège de la tumeur, et son mode de croissance [150,151].

1. Patient opérable et tumeur résécable:

a. Carcinomes Tis, T1a :

- Cholécystectomie suffisante (si vésicule biliaire retirée intacte)
- Curage ganglionnaire non recommandé

b. Carcinomes \geq T1b :

- Cholécystectomie, plus :
 - Tumeurs T1b, tumeurs T2 limitées de la vésicule biliaire envahissant uniquement le lit vésiculaire et < 20 mm : résection du lit vésiculaire (segment IVb-V).
 - Tumeurs \geq T2 ou N+ : résection de la voie biliaire principale et des segments hépatiques envahis
 - +/- résection/reconstruction vasculaire
- Curage ganglionnaire :
 - Pédiculaire systémique (N.B. : la présence de ganglions pédiculaires positifs n'est pas une contre-indication à la résection)
 - Para-aortique : non recommandé (N.B. : en cas de ganglions para-aortiques positifs, résection étendue non recommandée)

c. Traitement néo-adjuvant ou adjuvant :

- A l'heure actuelle, il n'y a pas d'indication franche à une chimiothérapie, radiothérapie ou radiochimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante.
- Les résultats de l'essai britannique BILCAP présentés au mois de juin 2017 au congrès de la société américaine d'oncologie clinique (ASCO) suggèrent un bénéfice de la capécitabine en adjuvant.

2. Tumeur non résécable et/ou patient inopérable :

- *Si ictère* : drainage biliaire endoscopique et/ou percutané, ou chirurgical en cas d'échec chez les patients à bonne espérance de vie, ou si tumeur trouvée non résécable lors d'une laparoscopie ou laparotomie.
- *Puis traitement à discuter en fonction de l'état général (PS) :*
 - PS supérieur à 2 : soins de support exclusifs ;
 - PS entre 0 et 2 :
 - § En 1^{re} ligne :
 - Gemcitabine-cisplatine (schéma GEMCIS)
 - GEMOX si cisplatine contre-indiqué ;
 - Gemcitabine seule si platines contre-indiqués ;
 - Fluoropyrimidine (seule ou associée à un platine) si gemcitabine contre-indiquée ;
 - § En 2^e ligne : Chimiothérapie à base de fluoropyrimidine après 1^{re} ligne à base de gemcitabine.

CONCLUSION

Le Cancer de la vésicule biliaire est rare. Il survient à des âges avancés avec une prédominance féminine. La lithiase vésiculaire étant le facteur de risque principal.

Il est découvert le plus souvent de façon fortuite en post opératoire. L'étude anatomopathologique de toutes les pièces de cholécystectomie doit être systématique, d'autant que seul l'examen histologique qui permet de confirmer le diagnostic.

Un bilan d'extension et une réévaluation des comorbidités sont nécessaires pour une prise en charge ultérieure, et notamment l'indication d'une réintervention chirurgicale carcinologique.

La stratégie thérapeutique consiste dans les formes localisées en une chirurgie radicale à type de cholécystectomie simple ou élargie, associée à un curage ganglionnaire et dans les formes non résécables ou métastatiques en un traitement palliatif.

La chimiothérapie de 1ère ligne repose sur l'association Gemcitabine-Sels de platine, reconnu comme le schéma de référence chez les patients en bon état général avec un bilan hépatique normal. La Gemcitabine en monothérapie reste une option.

En 2ème ligne, il n'existe pas de standard. La Capécitabine ou le 5 fluoro-uracil restent les molécule de référence.

Les soins palliatifs sont réservés aux patients en mauvais état général (OMS>2).

Enfin, le pronostic du cancer vésiculaire dépend du stade TNM et de l'état général du patient. La prise en charge est de ce fait multidisciplinaire.

ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION

Cancer de la vésicule biliaire : expérience de

L'hôpital Militaire Moulay Ismail Meknès

3. Identité :

§ Nom et prénom :

§ Age :ans

§ Sexe :

 Masculin Féminin

§ Milieu :

 Urbain Rural

§ Référé :

 Non Oui Privé Autre hôpital :4. Motif d'hospitalisation : Découverte fortuite sur pièce de cholécystectomie Colique hépatique Angiocholite Ictère Autres :5. ATCD : Lithiase de la vésicule biliaire Autres :6. Clinique: Délai de consultation : Colique hépatique Ictère Vomissement Angiocholite Altération de l'état général Masse Hépatomégalie Ascite

- Ganglion de Troisier
 Autres :

7. Examens complémentaires :

a. Biologie :

- NFS : Hb =
- Bilan hépatique : ALAT =ASAT=GammaGT=
PAL =..... BT =.....
- Protides =Albumine =
- Bilan de crase : TP=TCA =
- Bilan rénal :Urée =Créat =
- Marqueurs tumoraux :

§ ACE

- Élevé
 Normal

§ CA19-9 :

- Élevé
 Normal
 Autres :

b. Imagerie :

b.1 Echographie abdominale :

§ Faite :

- Oui
 Non

§ Diagnostic fait :

- Oui
 Non

§ Lithiase vésiculaire :

- Oui
 Non

§ Epaissement vésiculaire :

- Oui
 Non

§ Dilatation des voies biliaires :

- Oui
 Non

§ Polype vésiculaire :

- Oui

Non

§ Taille de la tumeur :

§ Envahissement hépatique :

Oui

Non

§ Siège :

Droit

Gauche

Diffuse

§ ADP :

Oui

Non

§ Topographie des ADP :

Cystiques

Para-cholédociens

Pancréatico-duodénaux

Cœliaques

Mésentériques

§ Ascite :

Oui

Non

b.2 TDM abdominale :

§ Faite :

Oui

Non

§ Pose le diagnostic :

Oui

Non

§ Taille de la tumeur :

§ Dilatation des voies biliaires :

Oui

Non

§ Envahissement hépatique :

Oui

Non

§ Siège :

Droit

Gauche Diffuse

§ Envahissement vasculaire:

 Porte Sus hépatique

§ ADP :

 Oui Non

§ Topographie des ADP :

 Cystiques Para-cholédociens Pancréatico-duodénaux Cœliaques Mésentériques

§ Envahissement extra-hépatique :

 Duodénale Pancréatique Colique

§ Ascite :

 Oui Non

§ Carcinose:

 Oui Non***b.3 Cholongo-IRM :***

§ Faite :

 Oui Non

§ Pose le diagnostic :

 Oui Non

§ Taille de la tumeur :

§ Dilatation des voies biliaires :

 Oui Non

§ Lithiase vésiculaire

 Oui

Non

§ Envahissement hépatique :

Hile hépatique

VBP

8. Traitement:

§ Opérabilité

Oui

Non

§ Résécabilité :

Oui

Non

§ Exploration opératoire :

§ Taille de la tumeur :.....

§ Métastase hépatique :

Oui

Non

§ Envahissement vasculaire:

Oui

Non

§ ADP :

Oui

Non

§ Ascite :

Oui

Non

§ Carcinose :

Oui

Non

a. Traitement à visée curative :

Cholécystectomie simple

Cholécystectomie élargie au lit vésiculaire type Glenn

Bi-segmentectomie IV et V

Hépatectomie droite

Cholécystectomie et bi-segmentectomie élargie aux organes de voisinage

b. Traitement à visée palliative : Drainage biliaire percutané Anastomose bilio-digestive

§ Traitement endoscopique : prothèse biliaire

 Oui Non

§ Laparotomie exploratrice + biopsies

 Oui Nonc. Chimiothérapie : Oui Non

§ Protocole:.....

§ Nombre de cures :.....

§ Complications :

.....

.....

.....

d. Radiothérapie : Oui Non

§ Champs :

§ Dose totale :

§ Fractionnement :

§ Durée :

§ Complications :

.....

.....

.....

9. Données anatomopathologiques :a. Données macroscopiques :

§ Taille de la tumeur :.....

§ Epaisseur de la paroi :

 Régulier Irrégulier

§ Aspect de la tumeur :

- Bourgeonnante
- Papillaire
- Infiltrant
- Tumeur
- Localisée
- Diffuse

§ Contenu de la lumière vésiculaire :

- Calculs
- Polypes

b. Données microscopiques :b.1 Tumeur primitive :

- Oui :
- Non :

§ Adénocarcinome :

- Papillaire :
- Tubuleux :
- Tubulo-papillaire :
- Colloïde :
- Muqueux :

§ Degré de différenciation :

- Peu différencié:
- Moyennement différencié :
- Bien différencié :

§ Carcinome épidermoïde :

§ Degré de différenciation :

- Peu différencié
- Moyennement différencié
- Bien différencié

§ Carcinome indifférencié : b.2 Tumeur secondaire de la vésicule biliaire :

- Oui
- Non

b.3 Classification :

- pTNM
- Tis
- T1 : (T1a, T1b)
- T2

T3 T4 N0 N1 M0 M1

b.4 Stadification TNM :

 Stade Ia Stade Ib Stade IIa Stade IIb Stade III Stade IV

10. Recul

§ Durée de suivi :.....

§ Récidive locale :

 Oui Non

§ Quand :.....

§ Récidive à distance (métastase):

 Oui Non

§ Quand :

§ Perdu de vue :

 Oui Non

RESUMES

RESUME

INTRODUCTION :

Le cancer de la vésicule biliaire est relativement rare. Il se classe au 5ème rang des cancers digestifs. Il est parfois découvert de façon fortuite sur des pièces de cholécystectomie. Il n'est symptomatique qu'à un stade avancé ce qui ne permet pas un traitement chirurgical curatif, d'où le recours à des traitements palliatifs.

OBJECTIFS :

L'objectif de ce travail est de décrire les aspects épidémiologique, clinique para-clinique, anatomopathologique et thérapeutique des cancers de la vésicule biliaire.

MATERIEL ET METHODES :

Etude rétrospective portant sur tous les cas de cancer de la vésicule biliaire, pris en charge au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, durant une période de 6 ans s'étendant de Janvier 2011 au Décembre 2016.

RESULTATS :

31 patients ont été inclus dont l'âge moyen est de 58,93 ans avec une prédominance féminine de 58%.

La symptomatologie clinique est dominée par les douleurs abdominales de type colique hépatique retrouvée dans 74 % des cas.

Au bilan radiologique, l'échographie et le scanner ont été réalisés initialement chez 100 % et 84 % de nos patients respectivement.

Les adénocarcinomes étaient le seul type histologique retrouvé.

Sur le plan thérapeutique, le traitement chirurgical à visée curative a été réalisé chez seulement 12,9 % des patients. Dans les stades non résécables ou

métastatiques, La chimiothérapie palliative était le traitement de base d'une association gemcitabine + cisplatine ou gemcitabine + oxaliplatine chez 29,0% des cas chacune et de gemcitabine en monothérapie chez 25,8% des cas.

Conclusion :

Le cancer de la vésicule biliaire est souvent diagnostiqué à un stade tardif, le traitement y est alors seulement palliatif. La chirurgie est le seul traitement curatif mais uniquement dans les stades localisés d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce particulièrement chez les populations à risque.

ABSTRACT

INTRODUCTION:

The gallbladder cancer is relatively rare. It ranks fifth among digestive cancers. It is often discovered incidentally on parts of cholecystectomy. It is symptomatic only at an advanced stage not allowing a curative surgical treatment, consequently the use of chemotherapy / Radiotherapy.

OBJECTIVE:

The objective of this work is to describe the epidemiological, clinical, pathology and therapeutic aspects of the gallbladder cancer.

MATERIAL AND METHODS:

A retrospective study on 31 cases gallbladder cancer supported within the Medical Oncology service at the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes for a period of 6 years extending from January 2011 to December 2016.

RESULT:

31 patients were included with an average age of 58.93 years with a female predominance of 58%.

The clinical features were dominated by pain in the right upper quadrant colic and in 74% of cases.

In radiology, ultrasound and CT scan were performed respectively, for 100% and 84% of our patients.

Adenocarcinomas, were the only histological type found.

Therapeutically, a surgical treatment was performed in only 12,9 % of patients. In the non-resectable or metastatic stages, palliative chemotherapy was the basic treatment with such protocols combination of gemcitabine + cisplatin or

gemcitabine + oxaliplatin in 29.0% of cases and gemcitabine monotherapy in 25.8% of cases.

CONCLUSION

Gallbladder cancer is often diagnosed at a late stage, and treatment is only palliative. Surgery is the only curative treatment but only in the localized stages, hence the interest of an early diagnosis especially in populations at risk.

مطنى

مقدمة:

يُعَدُّ سرطان المرارة أو الحويصلة المرارية من سرطانات الجهاز الهضمي حيث يحدث للمرارة سرطانة خبيثة من بنى كالأورام الخبيثة التي لها زوايا هضمية. لتمام إبتكشافها فصدفة على إثر دراسة نسيجية لقطعته المرارة مسددة لسبب آخر. ويشكل غياب أعراض سريرية خبيثة ذلك السرطان ظهورها المتأخر أثناء التشخيص المبكر وللعلاج الجراحى فورية وتالياً لجوءه إلى العلاج الكيميائى /الإشعاعى.

الغرض:

الغرض من هذه الدراسة هو إبراز المظاهر الوبائية، الاعراض السريرية، وسائيل التشخيص المستعملة وطرق علاج سرطان المرارة.

مواد وطرق:

يعتبر هذا العمل عن دراسة استرجاعية همت جميع حالات سرطان المرارة التي تم حصرها بصدحة الأندكو لوجيا لمستشفى العدي مولى بسماعلى بمكناس على مدى 6 سنوات من يناير 2011 إلى دجنبر 2016.

النتيجة:

درستنا همت 31 حالة مع متوسط العمر 58,93 سنة ويلاحظ كثرية زيادة عدد النساء 58%.
أهم الأعراض لم تثل فيدرستنا هي آلام المرارة الأيمن 74%.
تإنجمازل لفحص المرارة والمفرد للمرارة والقيء التورالى عدد 100% و 84% من المرارة.
أظهرت دراسة نسيجية هيمنة كلية للسرطان الغدي من بنى مجموع سرطان المرارة.
فيما يخص العلاج قد خضع فقط 12,9% من المرارة لعلاج جراحى ذو هتشفائى وفلى المرارة
التي يستصفيها الاستئصال أو المرارة قليلة تعتمد على العلاج كيميائى لجيسدايتابن + سيبلاتن أو
الجيسدايتابن أو كدا لبيلاتن عدد 29% من حالات الجراحى والجيسدايتابن حيد عدد 25.8% من حالات.

الخلاصة:

غالباً ما يتم تشخيص سرطان المرارة فيمرارة الحمة الأخيرة وتالياً لى إلى العلاج لطيفى. وتعد
الجراحة لوحيد ذو هتشفائى كنها تعتمد فقط فيمرارة السرطان المرارة لموضعى لى لى يجعل من
التشخيص المبكر ذوا هتشفائى لغة خطة علاجية للأكثر عرضة لسرطان المرارة.

REFERENCES

1. Boutros C., Gary M., K. Baldwin, Somasundar P.
Gallbladder cancer: Past, present and an uncertain future. *Surgical Oncology* 21 2012;183-91.
2. Gourgiotis S., Hemant M., Kocher F.R.C.S., Solaini L., Yarollahi A., Tsiambas E., Nikolaos S., Salemis B..
Gallbladder cancer. *The American Journal of Surgery* 2008;196, 252-264.
3. Yumin Li, Junqiang Z., Haizhen Ma.
Chronic inflammation and gallbladder cancer. *Cancer Lett.* 2013;08-34.
4. Vialle R, Velasco S, Milin S, Bricot V, Richer JO, et al.
Place de l'imagerie dans le diagnostic et le bilan des tumeurs de la vésicule biliaire. *Gastroenterol clin biol* (2008); 32: 931-941.
5. Rullier A.
Pathologie de la vésicule biliaire et des voies biliaires extra-hepatiques. *Ann path* (2014) ; 34: 296-308.
6. Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M, Medina-Benítez A, Moral JV, Ramos-Font C, Ramia-Angel JM, Llamas-Elvira JM, Ferrón-Orihuela JA, Lardelli-Claret P
Application of Modern Imaging Methods in Diagnosis of Gallbladder Cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2006;93:650-64.
7. Castaing D., Veilhan L.-A.
Anatomie du foie et des voies biliaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 2008 ; 7:01-10,2008.
8. Henson D, Saavedra J, Corle D.
Carcinoma of the gallbladder : histologic types, stages of disease, grade and survival rates.
Cancer 1992;70 : 1493-97
9. Piet C. de Groen, Gregory J. G., Nicholas F., Leonard L. Gunderson, and David M. N.,
Biliary Tract Cancers. *New England Journal of Medicine* 1999;341:1368-78.

10. Eric C. H., Lai, W. Y. Lau
GALLBLADDER CANCER – A COMPREHENSIVE REVIEW. Surgeon, 2008,1:101-110.
11. Sanjeev Misra, Arun Chaturvedi, Naresh C Misra, and Indra D Sharma
Carcinoma of the gallbladder. Lancet Oncol 2003; 4:167-76
12. BENHAMOU J.P., ERLINGER S.
Imagerie du foie et des voies biliaires Editions Flammarion Paris 2000.
13. Piehler JM, Crichlow RW.
Primary carcinoma of gallbladder.
Surg gyneco obstet 1978;147 : 929-42
14. Treadwell TA, Hardin WJ.
Primary carcinoma of the gallbladder. The role of adjunctive therapy in ist treatment.
Am J Surg 1976;132(6) : 703-6
15. CASTING D., VEILHAN L.-A.
Anatomie du foie et des voies biliaires .EMC (Elsevier Masson SAS, Paris),
Hépatologie, 7-001-A-10, 2008.
16. BOUCHET Y ., PASSAGIA J.C & LOPEZ J.F,
Anatomie des voies biliaires extra-hépatiques, Encycl Med Chir App.
Digestif 40900, 10-1990 ;
17. LANGMAN.
Embryologie médicale .Edition Masson : 269 271
18. Frank H Netter.
Atlas d'anatomie humaine.
Masson 2009 : 547
19. PERLEMUTER L. & WALIGORA L.,
Cahier d'anatomie-abdomen 1. 3ème édition 63-68.
20. BERDAL H.
Nouveaux éléments d'histologie normale. Maloine 1894, p408.

21. DADOUNE J.P.

Histologie, 2^e édition. « Médecine-science ». Flammarion André Delmas, Henri Rouvière

22. 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

23. LOUKILI M.

Aspects anatomopathologiques des cancers de la vésicule biliaire (à propos de 30 cas) thèse de doctorat en médecine 61/09 sur <http://scolarite.fmpusmba.ac.ma/cdim/mediatheque/theses/theses09.php>.

24. GRABA A., ATTIG M., BOUZID C., BENTABAK K., BOUBNIDER M.W., CHERCHAK K., IMESSAOUDENE Z., OUKKAL M.

Cancers de la vésicule biliaire .Service de chirurgie oncologique A. Service D'oncologie médicale, C.P.M.C, ALGER, SYMPOSIUM INTERNATIONAL DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE, 12 décembre 2010.

25. Stavros Gourgiotis, Hemant M. Kocher et al.

Gallbladder cancer. The American Journal of Surgery (2008) 196, 252–264

26. www.smed-maroc.com/images/pdf/Registre-Cancer-Rabat%202006-2008.pdf, édition juin 2012

27. http://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRC_-_28_mai_2012.pdf

28. Authors Hundal R, Shaffer EA

Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. Published 7 March 2014 Volume 2014:6 Pages 99—109.

29. Ajit Venniyoor.

Cholesterol gallstones and cancer of gallbladder (CAGB): molecular links. Medical Hypotheses (2007) 70, 646– 653. doi:10.1016/j.mehy.2007.06.040.

30. Kliewer SA.

Cholesteroldetoxification by the nuclearpregnane X receptor. PNAS 2005;102:2675-6.

31. Eric C. H., Lai, W. Y. Lau

GALLBLADDER CANCER – A COMPREHENSIVE REVIEW. Surgeon,2008,1:101-110.

32. Shrikhande S.V., Barreto S.G., Singh S., Udwadia T.E., Agarwal A.K.

Cholelithiasis in gallbladder cancer: Coincidence, cofactor, or cause. EJSO 2010,36:514-9.

33. Khan I., Panda N. ,Banerjee M., Das R.

Epidemiological Factors in Gall Bladder Cancer in Eastern India-A Single Centre Study. Indian J Surg Oncol. 2013,4:67-72.

34. Giorgia R., Franceschi S. and La Vecchia C.

Gallbladder cancer worldwide: Geographical distribution and risk factors. Int. J. Cancer: 2006,118:1591-602.

35. Attila Csendes, M.D., Marina Becerra, M.D., Jorge Rojas, M.D., Ernesto Medina, M.D.

Number and Size of Stones in Patients with Asymptomatic and Symptomatic Gallstones and Gallbladder Carcinoma: A Prospective Study of 592 Cases. Journal of Gastrointestinal Surgery. Vol. 4, No.5; 2000:156-65.

36. Eduardo C. , Ponce L., Miquel J. F., Muñoz N., Herrero R., Ferrecio C., Wistuba I-I, Alonso de Ruiz P., Aristi Urista G., Nervi F.

Epidemiology and Molecular Pathology of Gallbladder Cancer. CA Cancer J Clin 2001;51:349-64.

37. R.KIAMMANESH,

Lésions précancéreuses de la vésicule biliaire. ASSOCIATION FRANCAISE DE CHIRURGIE, 110ème CONGRES FRANÇAIS DE CHIRURGIE 2008.

38. Ignacio IW, Adi FG.

Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour. *Nature Reviews Cancer* (2004); 4 :695-706.

39. Kianmanesh R., Scaringi S., Castel B., Flamant Y., Msika S.

Lésions précancéreuses de la vésicule biliaire. *Journal Chir* 2007,144, N°4 2007.

40. Eduardo C. , Ponce L., Miquel J. F., Muñoz N., Herrero R., Ferrecio C., Wistuba I-I, Alonso de Ruiz P., Aristi Urista G., Nervi F.

Epidemiology and Molecular Pathology of Gallbladder Cancer. *CA Cancer J Clin* 2001;51:349-64.

41. Pandey M.

Risk factors of gallbladder cancer. *Eur J Cancer* perv 2003;12:15-24.

42. Bing H., Gong B., Zhou D-Y.

Association of anomalous pancreaticobiliary ductal junction with gallbladder carcinoma in Chinese patients: an ERCP study. *Gastrointest Endosc* 2003;57:541-5.

43. Usha D.

Gallbladder cancer: Can newer insights improve the outcome?. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012;27:642-653.

44. Winston C., Teitcher J.

Chapter 16-Computed tomography of the liver, biliary tract, and pancreas
Blumgart's Surgery of the Liver, Pancreas and Biliary Tract (Fifth Edition), Volume I, 2012;272-12.

45. HEIDI H JACKSON, ROBERT E GLASGOW ET AL.

Familial risk in gallbladder cancer. *J Am Coll Surg* 2007. S38.

46. WOLIN KY, CARSON K, COLDITZ GA.

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

47. 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.

48. SHUKLA VK, CHAUHAN VS, MISHRA RN, BASU S
Lifestyle, reproductive factors and risk of gallbladder cancer. Singapore
Med J(2008)., 49, 912-5.
49. CATAZANO G., CORVISIER N. & BENEVENT J.,
«Cancer de la vésicule biliaire : étude anatomopathologique », Paris Masson, 1998 :
33-44
50. MISRA S., CHATURVEDI A., MISRA N.C & SHARMA I.D.,
« Carcinoma of the gallbladder », The Lancet oncology Vol 4 March 2003: 167-76
51. ALBORES SAAVEDRA J., ALCANTRA VAZGUEZ A., CRUZ ORTIZ H. & HERRA
GEOPFERT R.,
« The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma: hyperplasia, atypical
hyperplasia and carcinoma in situ», Cancer 1980; 45: 919-27;
52. ROA I., ARAYA J.C., VILLASECA M. & ETAL E.,
«Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: an estimate of the period required for
progression», Gastroenterology 1996; 111: 232-36;
53. SAUT S.H. & STERNBERG S.,
«Gallbladder and extra hepatic biliary», Diagnostic surgical pathology, second
edition Raven Press, Ltd. New York, 1994, 1591-1600;
54. 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.
55. MARTIN E. & FELDMANN G.,
« Histopathologie du foie et des voies biliaires de l'adulte et de l'enfant », p : 331-
335 ;
56. DONG X. & DEMATOS P.,
«Melanoma of the gallbladder», Cancer January 1999; 85 (1): 32-38;

57. CHATILA R., FIEDLER P.N. & VENDER R.T.,
«Primary Lymphoma of the gallbladder », Am J of gastroentereol, 91(10): 2242-44,
1996;
58. JAE C.D. & BONSON M.W.,
«Cancers des voies biliaires éxtrahépatiques», Encyl Méd Chir , Foie, Pancréas
7075.A, 10-1988, 12p ; (HMIMV 19) X58
59. LAURENT S.T. & ESTERL R.,
«gallbladder carcinoma producing AFP», J Clin Gastroenterol, 28 (2), 155-58, 1999 ;
60. COCQUYT V. & PIPELEERS M.,
« Increasing serum of AFP in a patient with replasing gallbladder carcinoma », Am J
cliniconcology, 19 (5): 465-68, 1996;
61. ONO T., KOMATSU M. & HOCHIMO T.,
«Alfa FP, ACE, CA19-9, producing gallbladder cancer», J gastroenterology 31 (5):
742-46, 1996; (HMIMV 22) X61
62. JIM Y.M., YIM H. & SHIM,
«Cyclin E expression in benign and malignant epithelilal neoplasms of the
gallbladder », Yousei medical J 38 (5): 301-6, 1997;
63. EGUSHI N., FUJII K. & TSUKIDA A.,
« Cyclin E over expression in Human gallbladder carcinoma », Oncology reports,
6(1): 93-96, 1999; (HMIMV 24) X63
64. 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. (MEMOIRE 22) X64
65. Levin B.
Gallbladdercarcinoma. Ann Oncol 1999 ;10:12 -130.(
66. Roa JC, Anabalón L, Tapia O, Melo A, de A, X, Roa I.
Frequency of K-ras mutation in biliary and pancreatic tumors]. Rev Med Chil
2005;133:1434-1440.

67. Eduardo C. et al
Epidemiology and Molecular Pathology of Gallbladder Cancer. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2001;51:349-364
68. Yong-Tae Kim et al.
Genetic alterations in gallbladder adenoma, dysplasia and carcinoma. Cancer Letters 169 (2001) 59-68
69. Hanada K, Itoh M, Fujii K, et al.
K-ras and p53 mutations in Stage I gallbladder carcinoma with an anomalous junction of the pancreaticobiliary duct. Cancer 1996;77:452-458 (mémoire 27) X69
70. Ogura Y, Mizumoto R, Isaji S, Kusuda T, Matsuda S, Tabata M.
Radical operations for carcinoma of the gallbladder.
World J Surg 1991;15 : 337-43 (KECH3 11) X70
71. Winde G, Kautz G, Berns T.
Problèmes thérapeutiques posés par les cancers de la vésicule biliaire.
J Chir 1993;130(5) : 252-59 (KECH3 12) X71
72. Chijiwa K, Tanaka M.
Carcinoma of the gallbladder : an appraisal of surgical resection.
Surg 1994;115 : 751-60 (KECH3 13) X72
73. Bosset JF, Manton G, Gillet M, Pelissier E.
Primary carcinoma of the gallbladder : adjuvant post-op external irradiation.
Cancer 1989;64(9) : 1843-47 (KECH3 14) X73
74. KAUSHIK S.P. & KPOOR V.K.,
« The challenge of gallbladder cancer », Hepatogastro enterology 1999, 46 (27):
1527-1528.
75. Gourgiotis S., Hemant M., Kocher F.R.C.S., Solaini L., Yarollahi A., Tsiambas E., Nikolaos S., Salemis B..
Gallbladder cancer. The American Journal of Surgery 2008;196, 252-264.

76. EL MALKI H.O., AIT TALEB K., MOUHSINE R., CHAFCHAOUNI C.M., IFRINES L.S. , OULBACHA S., BELKOUCHI A., BALAFREJ S., EL ALAOUI H., MAAOUNI A.

Quelle attitude chirurgicale devant un cancer de la vésicule biliaire ? Maghreb médical, 2001;21:357.

77. Ricardo Mondragon-Sanchez, MD, Elvira Gomez-Gomez, MD, Maria Nancy Martinez-Gonzalez, MD, Alejandro Mondragon- Sanchez, MD, Rigoberto Bernal-Maldonado, MD, Juan Manuel Ruiz-Molina, MD.

EPIDEMIOLOGY AND PROGNOSTIC FACTORS OF GALLBLADDER CANCER IN MEXICO. Journal of Gastrointestinal Surgery 592. 2006.

78. SAUTEREAU. D, CZSSOT F., LETARD J.C., PARAF F., PILLEGAND B., GAINANT A.

Cancers des voies biliaires extra hépatiques. Encycl.méd.chir, hépatologie, 1998;16 :7-10.

79. Zouaoui W., Mormeche Y., Khlifi S., Jemli C.C., Baccar A., Maaoui H., Briki S.S., Mzabi H., Daghfous M.H.

Aspect en imagerie du cancer de la vésicule biliaire : à propos de 40 cas. Feuillet de Radiologie 2009;49:15-23.

80. Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M, Medina-Benítez A, Moral JV, Ramos-Font C, Ramia-Angel JM, Llamas-Elvira JM, Ferrón-Orihuela JA, Lardelli-Claret P
Application of Modern Imaging Methods in Diagnosis of Gallbladder Cancer. Journal of Surgical Oncology 2006;93:650-64.

81. Roa I., Ibacache G., Muñoz S., Aretxabala X.

Pathologic Characteristics of Survival and Prognostic Factors: Analysis of 1,366 Cases. Am J Clin Pathol May 2014;141:675-82. (KECH2 67)

82. Miller G., Jarnagin W.R.

Gallbladder carcinoma. EJSO 2008;39:306-12. (KECH2 36)

83. PANDEY M., PATHAK A.K., GAUTAM A., NAKUL F.R.C.S., ARAYYA C., SHUKLA V.K.

Carcinoma of the gallbladder. A retrospective review of 99 cases. Dig diseases and sciences, 2001;46:1145-51

84. Hansel D.E., Maitra A., Argani P.

Pathology of the gallbladder: a concise review. Current Diagnostic Pathology 2004;10, 304–17.

85. Sanjeev Misra, Arun Chaturvedi, Naresh C Misra, and Indra D Sharma

Carcinoma of the gallbladder. Lancet Oncol 2003; 4:167–76

86. STAVROS GOURGIOTIS, HEMANT M. KOCHER ET AL.

Gallbladder cancer. The American Journal of Surgery (2008) 196, 252 264

87. ZOUKAL.S, N.MELLAS, R. BENOMAR BENELKHAÏAT, M.KHOUCHANI, H.JALAL.

Cancer de la vésicule biliaire : Expérience du service d'Oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès (À propos de 51 cas). Thèse N° 031/16.

88. BOUGHMID. A, N. CHERIF IDRISSE ELGANOUNI, A. ELFIKRI, M. OUALI IDRISSE, M. KHOUCHANI, K. RABBANI.

Apport de l'imagerie dans les cancers de la vésicule biliaire. Expérience du service de radiologie du CHU mohamed VI de Marrakech. Thèse N° 077/15, sur <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/art/2015/article77-15.pdf>

89. BELKHEIR MOHAMMED.

90. Le cancer de la vésicule biliaire. Thèse de médecine. N° 92. Faculté de médecine KOMATSUDA T, ISHIDA H, KONNO K, ET AL.

Gallbladder carcinoma: color Doppler sonography. Abdom Imaging 2000;25:194 7.

et de pharmacie de Casablanca.1997

91. W. ZOUAOU, Y. MORMECHE ET AL.

Aspect en imagerie du cancer de la vésicule biliaire : à propos de 40 cas.

Feuillets de Radiologie Vol 49, N° 1 - février 2009 .pp. 15-23. Elsevier

Masson SAS

92. Waisberg J, Bromberg SH, Franco MI, et al.

Squamous cell carcinoma of the gallbladder.

Sao Paulo Med J (2001);119:43.

93. Berrebi W.

Hépatologie gastro-entérologie : cancer de la vésicule biliaire 423

94. Zins M, Boulay-Colette I, Molinié V, et al.

Imagerie des épaissements de la paroi vésiculaire. J Radiol (2006);87:479-493.

95. Numata K, Oka H, Morimoto M, et al.

Differential diagnosis of gallbladder diseases with contrast-enhanced harmonic grayscale ultrasonography. J Ultrasound Med (2007);26: 763-774

96. Yoon JH, Cha SS, Han SS, et al.

Gallbladder adenomyomatosis: imaging findings. Abdom Imaging (2006);31: 555-563.

97. Aubert A, & Palazzo L.

Place de l'écho-endoscopie dans les maladies de la vésicule biliaire. Gastroentérologie clinique et biologique (2005), 29(1), 59-63.

98. 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.

99. Butte JM, Redondo F, Waugh E et al.

The role of PET-CT in patients with incidental gallbladder cancer. *HPB* (2009), 11(7), 585-591.

100. Misra S, Chaturvedi A, Misra CM, et al.

Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* (2003);4:167-176.

101. DALLA PALMA L., RIZZATTO G. ET POZZI MUCELLI R.S.

«Grey scale ultrasonography in the evaluation of carcinoma of the gallbladder», *Br J Radiol* 1980; 53: 662-667

102. Soiva M., Aro K., Parinlo M.
«Ultrasonography in carcinoma of the gallbladder», ActaRadiol 1987; 28: 711-714
103. Orth K., Berger H.G.
Gallbladder carcinoma and surgical treatment. Langen becks ArchSurg.2000;385-508
104. Pandey M., Sood B.P., Shukla R.C. et al.
Carcinoma of the gallbladder: role of sonography in diagnosis and staging. J Clin Ultrasound 2000;28:227-32
105. Isambert M.
Cancer de la vésicule biliaire de découverte fortuite: une résection rapide s'impose. Etude rétrospective bicentrique portant sur 57 cas traités en 1993 et 2007. Thèse de médecine N°130. Université de Nantes (2008) 122p.
106. Vialle R, Velasco S, Milinb S, et al.
Place de l'imagerie dans le diagnostic et le bilan des tumeurs de la vésicule biliaire. Gastroenterol Clin Biol (2008);32:931-941.
107. Chijiwa K, Sumiyoshi K, Nakayama F.
Impact of recent advances in hepatobiliary imaging techniques on preoperative diagnosis of carcinoma of the gallbladder. World J Surg (1991); 15: 322-327.
108. S. GAUJOUX, D. GOERE
Voie d'abord des hépatectomie. Journal de chirurgie - J CHIR 12/2011;
DOI:10.1016/j.jchirv.2011.10.002
109. 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.
110. Isambert M, Chiche L.
Bisegmentectomie IVb-V avec curage pour cancer de la vésicule biliaire. J Chir Visc (2010) ; 147 (1): 33-37.

111. 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.

112. 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.

113. 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.

114. 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.

115. 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.

116. 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.

117. 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.

118. Eric C. H., Lai, W. Y. Lau

GALLBLADDER CANCER – A COMPREHENSIVE REVIEW. *Surgeon*,2008,1:101-110.

119. Alberts S.R., L-Khatib H., Mahoney M.R. et al.
Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *Cancer* 2005; 103: 111-18
120. Yon T., Yoshikawa K., Fujii Y.
A patient with recurrent gallbladder cancer responding to chemotherapy with CDDP/CPT-11 and gemcitabine. *GanTo Kagaku Ryoho*. 2005 Jan;32(1):99-102
121. Valle J.W., Wasan H.S., Palmer D.D., Cunningham D., Anthony D.A., Maraveyas A. et al.
Gemcitabine with or without cisplatin in patients (pts) with advanced or metastatic biliary tract cancer (ABC): result of a multicenter, randomized phase III trial (the UK ABC-02 trial).
J Clin Oncol 2009; 7:593-60
122. Dwary A.D., Sharma A., Mohanti B.K., Pal S., Garg P., Raina V. et al.
A randomized controlled trial (RCT) comparing best supportive care (BSC), 5-FU plus folinic acid (FUFA) and, gemcitabine plus oxaliplatin (Gem-Ox) in management of unresectable gallbladder cancer (GBC). *JCO* 2009;27:4521
123. Malka D., Boige V., Ducreux M.
Chimiothérapie systémique des cancers biliaires avancés, volume 18, numéro 3, Mai-Juin 2011. Disponible sur :
(67http://www.jle.com/fr/revues/hpg/e-docs/chimiotherapie_systemique_des_cancers_biliaires_avances_289202/article.phtml?tab=texte67)
124. 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.

125. TAKADA T, AMANO H, YASUDA H, NIMURA Y, MATSUSHIRO T, KATO H, ET AL.
Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002;95:1685-95.
126. MA N, CHENG H, QIN B, ZHONG R, WANG B
Adjuvant therapy in the treatment of gallbladder cancer: a meta-analysis. *BMC cancer* 2015, 15(1), 615.
127. 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. .
128. YARDEN Y, SLLIWKOWSKI MX.
Untangling the ErbB signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2:127-137.
129. 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.
130. 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.
131. WERNEBURG NW, YOON JH, HIGUCHI H, GORES GJ.
Bile acids activate EGF receptor via a TGF α dependent mechanism in human cholangiocyte cell lines. *Ann J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285 ([G31-6]).
132. 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.
133. 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.

134. 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 firstline treatment of advanced biliary cancer : interim analysis of the BINGO trial . J Clin Oncol 2009; 27:4520.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. SAETTA AA.
K-ras, p53 mutations, and microsatellite instability (MSI) in gallbladder cancer. J Surg Oncol 2006; 93:644-649.
140. 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.

141. TANNAPFEL A, SOMMERER F, BENICKE M, KATALINIC A, UHLMANN D,
"Mutation of the BRAF gene in cholangiocarcinoma but not in hepatocellular carcinoma. Gut 2003; 52:706-712.
142. 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
143. 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.
144. EL ALAMI LALLA HAFIDA.
Cancer de la vésicule biliaire. Thèse de médecine N° 393. Faculté de médecine et de pharmacie Rabat.
145. ARNAUD J.P., CASA C., JACOB J.P., RONCERAY J., BECOUARN G. ET BERGAMASCHI R.
Le cancer de la vésicule biliaire. Une expérience chirurgicale. A propos de 143 cas, Journal de chirurgie, 1996, vol. 133, no4, pp.155-158
146. EGUCHI H., ISHIKAWA O., OHIGASHI H., ET AL.
Surgical significance of superficial cancer spread in early gallbladder cancer. Jpn J ClinOncol 2005;35(3):134-8.
147. DE ARETXABALA X.A., ROA I.S., MORA J.P., ET AL.
Laparoscopic cholecystectomy: its effect on the prognosis of patients with gallbladder cancer. World J Surg 2004; 28(6):544-7.
148. LAI C.H., LAU W.Y.
Gallbladder cancer – a comprehensive review. Surgeon 2008;6 (2):101-10.
149. MILLER G., JARNAGIN W.R.
Gallbladder carcinoma. Eur J SurgOncol 2008;34(3):306-12

150. MALKA D, CHICHE L, DE BARBE T, DROMAN C, PRAT F, DELPERO JR, ROSMORDUC O.

TNCD: Cancers des voies biliaires (dernière mise à jour le 24/01/2014).

151. SAYF-RASSOUL.O, A.ACHOUR, BENOMAR BENELKHAIAT, M.KHOUCHANI, A.ELFIKRI, R.ELBARNI,

Cancer de la vésicule biliaire, état des lieux au service de chirurgie générale à l'hôpital militaire Avicenne. Thèse N° 050/15.