



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



Année: 2021

Thèse N°: 390

**CANCER DE LA VESICULE BILIAIRE :**  
EXPERIENCE DU SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DE L'HMMIV  
(ETUDE RETROSPECTIVE A PROPOS DE 35 CAS)

**THESE**

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2021*

PAR

**Madame Maryeme AMMARI**

*Née le 02 Juin 1995 à Rabat*

*Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat*

*De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*

**Docteur en Médecine**

**Mots Clés :** Cancer vésicule biliaire; Chirurgie; Chimiothérapie; Radiothérapie

**Membres du Jury :**

**Monsieur Mohamed ICHOU**

Professeur d'Oncologie Médicale

**Monsieur Tarik MAHFOUD**

Professeur d'Oncologie Médicale

**Monsieur Rachid TANZ**

Professeur d'Oncologie Médicale

**Monsieur Abderrahmane EL HJJOUJI**

Professeur de Chirurgie Viscérale

**Madame Sanae MAJJAOUI**

Professeur de Radiothérapie

**Monsieur Reda KHMAMOUCHE**

Professeur d'Oncologie Médicale

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

**Co-Rapporteur**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :**  
**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**  
Mr. Mohamed KARRA

*\*Enseignant militaire*

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

### Décembre 1984

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

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

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)  
Neurologie

### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)  
Chimie thérapeutique

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - [Directeur du CHIS](#)  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie - Obstétrique  
Dermatologie

*\*Enseignant militaire*

### **Mars 1994**

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

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

### **Mars 1995**

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

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

### **Décembre 1996**

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

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

### **Novembre 1997**

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

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

### **Novembre 1998**

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

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

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

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

***\*Enseignant militaire***

### **Novembre 2000**

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

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### **Décembre 2001**

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

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie - [Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique

***\*Enseignant militaire***

Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

#### **Janvier 2004**

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

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie

***\*Enseignant militaire***

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

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

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie

***\*Enseignant militaire***

Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADÉ Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

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

Anesthésie réanimation  
 Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie- Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
 Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
 Pr. BENCHEBBA Driss \*

Chirurgie pédiatrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Traumatologie-orthopédie

***\*Enseignant militaire***

Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr.AHID Samir  
Pr.AIT EL CADI Mina  
Pr.AMRANI HANCHI Laila  
Pr.AMOR Mourad  
Pr.AWAB Almahdi  
Pr.BELAYACHI Jihane  
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr.BENCHEKROUN Laila  
Pr.BENKIRANE Souad  
Pr.BENSGHIR Mustapha \*  
Pr.BENYAHIA Mohammed \*  
Pr.BOUATIA Mustapha  
Pr.BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr.BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr.CHAIB Ali \*  
Pr.DENDANE Tarek  
Pr.DINI Nouzha \*  
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr.ELFATEMI NIZARE  
Pr.EL GUERROUJ Hasnae  
Pr.EL HARTI Jaouad  
Pr.EL JAOUDI Rachid \*  
Pr.EL KABABRI Maria  
Pr.EL KHANNOUSSI Basma  
Pr.EL KHLOUFI Samir  
Pr.EL KORAICHI Alae  
Pr.EN-NOUALI Hassane \*  
Pr.ERRGUIG Laila  
Pr.FIKRI Meryem  
Pr.GHFIR Imade  
Pr.IMANE Zineb  
Pr.IRAQI Hind  
Pr.KABBAJ Hakima  
Pr.KADIRI Mohamed \*  
Pr.LATIB Rachida  
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr.MEDDAH Bouchra  
Pr.MELHAOUI Adyl  
Pr.MRABTI Hind  
Pr.NEJJARI Rachid  
Pr.OUBEJJA Houda  
Pr.OUKABLI Mohamed \*  
Pr.RAHALI Younes  
Pr.RATBI Ilham  
Pr.RAHMANI Mounia  
Pr.REDA Karim \*

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie

***\*Enseignant militaire***

Pr.REGRAGUI Wafa  
Pr.RKAIN Hanan  
Pr.ROSTOM Samira  
Pr.ROUAS Lamiaa  
Pr.ROUIBAA Fedoua \*  
Pr SALIHOUN Mouna  
Pr.SAYAH Rochde  
Pr.SEDDIK Hassan \*  
Pr.ZERHOUNI Hicham  
Pr.ZINE Ali \*

Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

#### **Avril 2013**

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

#### **Mai 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

#### **Mars 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr.BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr.BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass \*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine Interne  
Gynécologie-Obstétrique

#### **Décembre 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### **Aout 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

***\*Enseignant militaire***

## **PROFESSEURS AGREGES :**

### **Janvier 2016**

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

### **Juin 2017**

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI EL Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

### **Mai 2018**

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

### **Novembre 2018**

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **Novembre 2019**

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL *	Anatomie Pathologique

***\*Enseignant militaire***

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

*\*Enseignant militaire*

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

*Mise à jour le 09/04/2021*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*

*\*Enseignant militaire*



# Dédicaces

## **A ALLAH**

*Le tout puissant, le Miséricordieux; ainsi qu'à son prophète  
Mohamed, paix et salut sur lui.*

*Par la grâce et la bonté de Dieu qui a toujours guidé nos pas et qui  
nous a donné la chance et la force d'étudier et d'en arriver là.*

*Je dédie cette thèse ...*

**À**  
***FEU SA MAJESTE LE ROI HASSAN II***



***Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde***

**À**

***SA MAJESTE LE ROI MOHAMED VI***

***Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces  
Armées Royales.***

***Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale***



***Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume***

**À**  
***SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE***  
***HERITIER MOULAY EL HASSAN***



***Que Dieu le garde***

**À**  
***SON ALTESSE ROYALE***  
***LE PRINCE MOULAY RACHID***



***Que Dieu le protège***

***À TOUTE LA FAMILLE ROYALE***



**A**

***Monsieur le Général de Corps d'Armée***

***Belkhir EL FAROUK***

***Inspecteur Général des Forces Armées Royales***

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*



**A**

***Monsieur le Médecin Général de Brigade***

***Mohammed ABBAR***

***Inspecteur du Service Santé***

*En témoignant de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*



**A**

***Monsieur le Médecin Général de Brigade***

***El Mehdi ZBIR***

***Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instructions Mohamed V  
– Rabat***

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération et sincère admiration*



**A**

***Monsieur le Médecin Général de Brigade***

***BOULAHYA Abdellatif***

***Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne – Marrakech***

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde  
considération*



**A**

***Monsieur le Colonel Major***

***Abderrazak SABIR***

***Médecin Chef du 3ème Hôpital de Laayoune***

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde  
considération*



**A**

***Monsieur le Médecin Colonel Major***

***Karim FILALI***

***Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire***

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération.*



**A**

***Monsieur le Médecin Colonel Major***

***Elbaaj Mohammed***

***Directeur de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail - Meknes***

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*

*A ceux qui me sont les plus chers*  
*A ceux qui ont toujours cru en moi*  
*A ceux qui m'ont toujours encouragé*

***Je dédie cette thèse à :***

***A mes parents, ma très chère maman Naima et mon très cher père  
Abderrahim.***

*Sans vous, je n'aurais pas été là.*

***A mon très cher père, Abderrahim***

*Aucun mot ne saurait jamais exprimer mon ultime reconnaissance, et ma gratitude pour tout ce que vous avez fait, faites et continuez toujours de faire . Vous êtes l'incarnation du meilleur père que l'on peut avoir. Vous avez toujours été là pour moi, à me soutenir et m'encourager dans le meilleur et dans le pire. Je vous dois pleinement ce que je suis aujourd'hui. J'espère être pour vous une source de fierté. Puisse Allah vous accorder la bonne santé et longue et heureuse vie.*

***A ma très chère mère, Naima***

*Vous êtes la meilleur des mamans, l'emblème du dévouement et du sacrifice. Vous avez toujours fait de nous une priorité. J'ai toujours été secouru par vos prières et votre bénédiction. Je ne saurais jamais exprimer l'extrême gratitude envers vos sacrifices et vos efforts pour nous mener la joie et le bien être. Je vous dois pleinement ce que je suis aujourd'hui, sans vous je n'aurais jamais été là et j'espère être une source de fierté pour vous. Puisse Allah vous protéger, préserver et accorder une longue vie.*

***A ma très cher sœur, Hasnae.***

*Tu as toujours été mon recours quand la vie ne me souriait pas, dans ces longues années d'études, tu savais choisir les mots pour me soutenir et me sortir de la bulle d'idée noirs que j'avais par moment. Que Allah te préserve et te donne la bonne santé et heureuse vie.*

***A mes très chers frères, Barae et Othmane .***

*Je vous aime, et je vous souhaite un avenir plein de bonheur et de réussite.*

***A mon très cher et adorable Mari, Adil.***

*Vous avez fait de moi votre priorité, vous étiez toujours disponible quand j'avais besoin de votre présence et même quand je n'en avais pas besoin. Je ne saurais trouver les mots pour exprimer la joie qui me submerge en ce moment et espère être aujourd'hui une fierté pour vous .Qu'allah vous préserve et vous donne la bonne santé et la longue vie.*

***A ma chère grand-mère, Fatima***

*Vous avez été d'un grand soutien pour moi, votre humour, votre sourire permanent m'ont été d'un secours sans pareil. Qu'Allah vous accorde la longue vie et la bonne santé.*

***A la mémoire de mon cher grand père, Mohamed***

*J'aurais tellement aimé que vous soyez là. Je sais que votre fierté aurait été d'assister à cette thèse.*

*Puisse Allah vous accorder un paradis éternel.*

***A mes cher grands parents paternels***

*Merci d'être là, et de me soutenir durant mon cursus, vos prières nous guident et continuent de nous guider et d'illuminer mon chemin.*

*Que Allah vous préserve et vous accorde la bonne santé.*

***A tous mes Amis et internes militaires de Rabat.***

*Je vous dédie cette thèse en témoignage à l'amitié qui a unis et aux moments aussi bons ou mauvais soient-ils que vous avons partagés ensemble. Puisse ce travail refléter mon affection envers vous.*

*Je vous souhaite le bonheur, la bonne santé et la réussite.*



# Remerciements

***A mon maître et président de thèse***

***Monsieur Ichou Mohamed.***

***Mr le général de brigade professeur d'oncologie médicale***

*Je vous remercie énormément d'avoir accepté de m'accorder cet honneur de  
présider ma thèse.*

*Je suis reconnaissante, Monsieur le Général, de vous voir aujourd'hui parmi  
nous pour vous exprimer ma profonde admiration de votre compétence  
qualifiée, votre dévouement et votre modestie.*

*J'en profite également pour vous remercier pour l'ultime bienveillance avec  
laquelle vous nous avez reçu, ainsi que d'avoir été à l'écoute et d'une oreille  
très attentive.*

*Recevez Mr le Général l'expression de mon respect profond et de ma  
gratitude la plus distinguée.*

***A mon maître et rapporteur de thèse***

***Professeur Tarik Mahfoud***

***Professeur d'oncologie médicale***

*Aucune expression ne saurait exprimer ma gratitude. Vous avez été un encadrant formidable, toujours à l'écoute pour me guider et me donner des conseils précieux. Puisse Allah vous accorder la longue vie afin que d'autres générations bénéficient puissent avoir la chance de profiter de votre savoir.*

***A mon maître et co-Rapporteur de thèse***

***Monsieur Réda Khmamouch***

***Professeur d'Oncologie Médicale***

*Je vous remercie d'avoir accepté de m'aider dans ma thèse et d'être toujours disponible impliqué et engagé pour ma thèse. Aucune expression ne saurait traduire ma reconnaissance.*

***A mon maître et juge de thèse***

***Monsieur Rachid Tanz***

***Professeur d'oncologie médicale.***

*Nous sommes reconnaissants à l'honneur que vous accordez en acceptant de faire parti des membres du Jury. Nous vous remercions infiniment d'avoir accepté de participer à ce travail.*

*A mon maître et juge de thèse*

*Monsieur Hajjouji Abderrahman*

*Professeur de chirurgie viscérale.*

*Nous vous remercions pour l'amabilité et la bienveillance avec laquelle vous nous avez accueilli.*

*Nous vous remercions infiniment d'avoir accepté de faire part de ce travail.*

***A mon maître et juge de thèse,***

***Madame Sanaa Majjaoui.***

***Professeur de Radiothérapie***

*Nous vous remercions pour la bienveillance et le sourire avec lesquels vous nous avez accueilli.*

*Nous sommes très heureux de vous voir accepter de faire part de ce travail.*



# Liste des abréviations

## Abréviations

<b>ACE</b>	: Antigène Carcino Embryonnaire.
<b>ADK</b>	: Adénocarcinome.
<b>AEG</b>	: Altération de l'état général
<b>AJBP</b>	: Anomalie de la jonction bilio-pancréatique.
<b>BSC</b>	: Best supportive care
<b>C3 ,C6</b>	: Cycle de chimiothérapie.
<b>CA 19-9,CA125,CA242,CA15-3</b>	:Antigènes Carbo-Hydrate.
<b>CC</b>	: Cholangiocarcinome.
<b>CPRE</b>	: Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique.
<b>CS</b>	: Cholangite sclérosante primitive.
<b>CVB</b>	: Cancer de la vésicule biliaire.
<b>DFS</b>	: Disease free survival ( survie sans maladie).
<b>EGFR</b>	: L'Epidermal Growth Factor Receptor
<b>FU</b>	: Fluorouracile
<b>GG</b>	: Ganglion
<b>HC DROIT</b>	: Hypochondre droit.
<b>HER</b>	:Human epidermical growth factor receptor
<b>HER</b>	:Human epidermical growth factor receptor
<b>HMG</b>	: Hépatomégalie.
<b>HMMV</b>	: Hôpital militaire Mohamed V.

<b>HV</b>	: Hépatite virale.
<b>IC</b>	: Intervalle de confiance
<b>IHC</b>	: L'immunohistochimie
<b>Ir192</b>	: Iridium 192
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>KC</b>	: Cancer.
<b>LV</b>	: Lithiase vésiculaire.
<b>MALT</b>	: Tissu lymphoïde associé aux muqueuses.
<b>NFS</b>	: Numération de la formule sanguine
<b>NP</b>	: Neuropathie périphérique
<b>NV</b>	: Nausée-vomissements
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>Pet scanner</b>	: Tomographie par émission de positons.
<b>PFS</b>	: Survie sans progression
<b>PGDFR</b>	: Facteur de croissance dérivé des plaquettes
<b>PS</b>	: Performans status.
<b>RAF</b>	: Rapidly accelerated fibrosarcoma
<b>RAS</b>	: Rat sarcoma
<b>RC</b>	: Réponse complète
<b>RCC</b>	: Radiochimiothérapie concomitante
<b>RCT</b>	: Radio chimiothérapie.
<b>RO</b>	: Réponse objective

<b>RP</b>	: Réponse partielle
<b>SD</b>	: Stabilité tumorale SD
<b>SG</b>	: Survie générale
<b>SSP</b>	: Survie sans progression
<b>T</b>	: Tumeur
<b>TAP</b>	: Thoraco Abdomino Pelvien
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>VB</b>	: Vésicule biliaire.
<b>VBP</b>	: Voie biliaire principale.
<b>VBP</b>	: Voie biliaire principale.
<b>VGEF</b>	: Facteur de croissance endothélial vasculaire
<b>VS</b>	: Vitesse de sédimentation.

A thick, dark blue vertical bar is positioned on the left side of the page. To its right, several thin, dark blue lines of varying lengths and curves extend outwards, creating an abstract, organic shape that resembles a stylized plant or a cluster of lines.

# Liste des illustrations

## Liste des Figures

<b>Figure 1 :</b> anatomie de la vésicule biliaire .....	4
<b>Figure 2 :</b> Rapports de la vésicule biliaire.....	6
<b>Figure 3 :</b> les différentes couches de la paroi de la vésicule biliaire.....	10
<b>Figure 4 :</b> Vue macroscopique d'une pièce de cholécystectomie d'un cancer de la vésicule biliaire. ....	40
<b>Figure 5 :</b> montrant les stades du cancer de la vésicule biliaire sur les différentes couches de la paroi.....	45
<b>Figure 6 :</b> Montrant une lithiase vésiculaire.....	51
<b>Figure 7 :</b> formation tissulaire endoluminale de la vésicule biliaire. ....	51
<b>Figure 8 :</b> Volumineuse masse tumorale de contenu hétérogène de 9 cm au dépend de la vésicule biliaire et débordant sur les segments IV et V du foie et comprimant la voie biliaire principale.....	52
<b>Figure 9 :</b> une volumineuse masse hyperéchogène visible dans la loge vésiculaire, envahissant le foie adjacent.....	52
<b>Figure 10 :</b> Coupe TDM montrant un processus bourgeonnant médio vésiculaire (1) se rehaussant de façon hétérogène après injection de PDC et envahissant le segment IV .....	53
<b>Figure 11 :</b> Vésicule à paroi épaissie (1). Masse hétérogène du segment IV (2), après injection de PDC.....	54
<b>Figure 12 :</b> coupe sagittale en TDM montrant une masse infiltrante de la VB envahissant le foie.....	54
<b>Figure 13 :</b> conduite à tenir devant un polype vésiculaire. ....	60
<b>Figure 14 :</b> schéma récapitulatif de l'ensemble des thérapies ciblées.....	69
<b>Figure 15 :</b> montrant les 2 types de prothèses mécanique et plastique.....	71
<b>Figure 16 :</b> conduite à tenir devant un cancer de la vésicule biliaire .....	71

## Liste des graphiques

<b>Graphique 1:</b> montre la distribution des patients par sexe. ....	14
<b>Graphique 2 :</b> montre la distribution des patients en fonction des antécédents. ....	15
<b>Graphique 3:</b> montre la distribution des patients en fonction des CDD. ....	16
<b>Graphique 4 :</b> montre la distribution des patients en fonction de leur PS. ....	17
<b>Graphique 5:</b> montre la fréquence des différents signes cliniques chez nos patients..	18
<b>Graphique 6:</b> les différents sièges métastatiques du KC de la vésicule biliaire. ....	22
<b>Graphique 7:</b> Répartition de nos patients selon leur stade tumoral. ....	23

## Liste des tableaux

<b>Tableau I:</b> résumant les différentes toxicités liés à la chimiothérapie .....	30
<b>Tableau II:</b> la classification TNM du Cancer de la vésicule biliaire.....	44
<b>Tableau III:</b> Les différents stades du cancer de la vésicule biliaire.....	45



# Sommaire

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Rappel</b> .....	3
1. Rappel anatomique .....	4
1.1 Anatomie descriptive .....	4
1.2 Les rapports de la vésicule biliaire .....	6
1.3 Vascularisation de la vésicule biliaire .....	7
1.4 Drainage lymphatique .....	7
1.5 Innervation .....	9
2. Rappel Histologique .....	9
<b>Patients et methods</b> .....	11
I. Type de l'étude .....	12
II. Matériels et méthodes .....	12
1. Critères d'inclusion .....	12
2. Critères d'exclusion .....	12
<b>Résultats</b> .....	13
I. Epidémiologie .....	14
1. Sexe .....	14
2. Age .....	14
3. Antécédents .....	15
4. Circonstances de découverte .....	16
II. Données cliniques .....	17
1. Examen clinique .....	17
1.1 : Etat général : Echelle OMS de 0 à 4.....	17

1.2. Signes cliniques .....	18
III. Biologie .....	19
1. Numération de la formule sanguine .....	19
2. Bilan hépatique .....	19
3. Bilan de la crase .....	19
4. Marqueurs tumoraux .....	19
IV. Imagerie .....	20
V. Données anatomopathologiques .....	20
1. Type histologique .....	20
2. Degré de différenciation .....	21
VI. Bilan d'extension.....	21
VII. Stades tumoraux .....	23
VIII. Traitement.....	24
1. Chirurgie .....	24
1.1. Curative .....	24
1.2.palliative .....	24
2. Chimiothérapie .....	25
2.1 Adjuvante .....	25
2.2 Stades avancés et/ou métastatiques .....	25
2.3 Chimiothérapie associée à la radiothérapie .....	26
3. Radiothérapie .....	27
3.1 Curative .....	27
3.2 Palliative.....	27
4. Traitement endoscopique .....	27

5. Thérapies ciblées .....	28
<b>IX. Résultats .....</b>	<b>28</b>
A- Efficacité .....	29
1. Stade localisé .....	29
2. Stades localement avancés et/ou métastatiques .....	29
2.1. Chimiothérapie de première ligne .....	29
2.1.1 Taux de réponse .....	29
2.1.2 Survie sans progression .....	29
2.2. Chimiothérapie de deuxième ligne .....	30
2.2.1 Taux de réponse .....	30
2.2.2 Survie sans progression .....	30
B- Toxicité .....	30
1- Chimiothérapie .....	30
2- Radiothérapie .....	31
<b>Discussion .....</b>	<b>32</b>
I. Épidémiologie .....	33
A. Epidémiologie DESCRIPTIVE .....	33
1. Incidence .....	33
2. Sexe .....	33
3. Age .....	34
B – Epidémiologie ANALYTIQUE .....	34
1. La lithiase vésiculaire .....	34
2. Anomalies de la jonction bilio-pancréatique .....	35
3. La Cholangite sclérosante primitive (CSP) .....	36

4. infections bactériennes chroniques de la bile .....	36
5. Autres .....	37
II. Anatomie pathologique .....	39
1. Macroscopie .....	39
2. Microscopie .....	40
2.1 Les Carcinomes (98%).....	40
2.2 Les Tumeurs non épithéliales.....	41
3. Etude immuno-histochimique .....	41
4. Extension .....	42
5. Classification .....	44
III. Diagnostic Positif.....	46
1. Clinique .....	46
1.1 Circonstances de découverte .....	46
1.2 Signes fonctionnels .....	46
2. Biologie .....	48
2.1 Hématologie .....	48
2.2 Bilan hépatique.....	48
2.3 Marqueurs tumoraux .....	49
3. Imagerie .....	49
3.1 Echographie abdominale.....	49
3.2 Tomodensitométrie abdominale (TDM) .....	53
3.3 Imagerie par résonance magnétique (IRM) .....	55
3.4 Echo endoscopie .....	55
3.5 Cholangiographie par voie rétrograde endoscopique (CPRE) .....	55

3.6 Bilan d'extension .....	56
4. Histologie .....	56
IV. Traitement .....	57
1. But .....	57
2. Moyens .....	57
2.1 Chirurgie .....	57
a. La Résection tumoral .....	58
b. La Chirurgie palliative .....	59
2.2 Radiothérapie .....	61
a. Radiothérapie externe .....	61
b. Curiethérapie .....	61
2.3 Chimiothérapie .....	62
2.4 Radiochimiothérapie .....	64
2.5 Thérapie ciblée .....	65
2.6 Soins palliatifs .....	70
3. Indications .....	72
V-Pronostic .....	73
<b>Conclusion</b> .....	<b>74</b>
<b>Résumés</b> .....	<b>76</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>80</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>84</b>



# Introduction

Le cancer de la vésicule biliaire est la plus fréquente tumeur maligne des voies biliaires. De progression lente, son diagnostic est souvent tardif avec un pronostic sombre. Il représente 80 à 95 % des cancers des voies biliaires dans le monde.[1]

C'est un cancer qui touche préférentiellement le sujet âgé de plus de 50ans avec une prédominance féminine.

Le but de cette thèse est d'analyser une liste de 35 cas de cancer de la vésicule biliaire, réunis au service d'oncologie de l'HMMIV de Rabat s'étalant sur une durée de 5ans (Janvier 2015-Décembre 2020) en terme d'aspects épidémiologies, cliniques et thérapeutiques ainsi que pronostiques.



# Rappel

## 1. Rappel anatomique :

La vésicule biliaire est un organe en forme de poire située au niveau de l'hypochondre droit, impliqué dans le stockage et concentration de la bile. Ses rapports étroits avec les voies biliaires le foie et le cadre duodénal ne peuvent que témoigner du caractère délicat de la chirurgie d'exérèse tumorale.

### 1.1 Anatomie descriptive

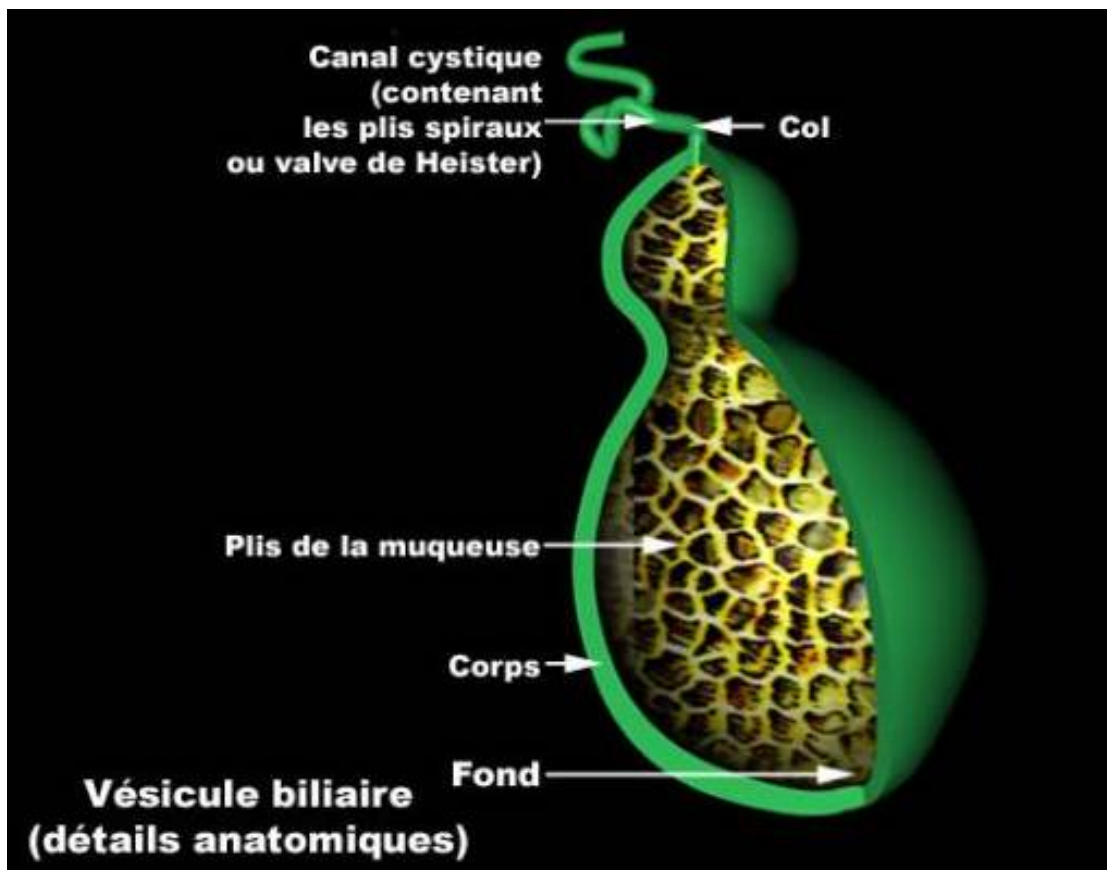


Figure 1 : anatomie de la vésicule biliaire[2]

La vésicule biliaire est piriforme située dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen. Il mesure environ 7 cm à 10 cm de longueur et 4 cm de largeur .Elle est située en avant sur la surface inférieure des segments hépatiques IV et V, La vésicule biliaire a une surface péritonéale inférieure et une surface hépatique supérieure. dans la loge cystique, entre, à droite le foie droit, et à gauche le lobe carré, le sillon transverse en arrière et le bord antérieur du foie en avant. Elle est fixée au foie par des adhérences solides.[3]

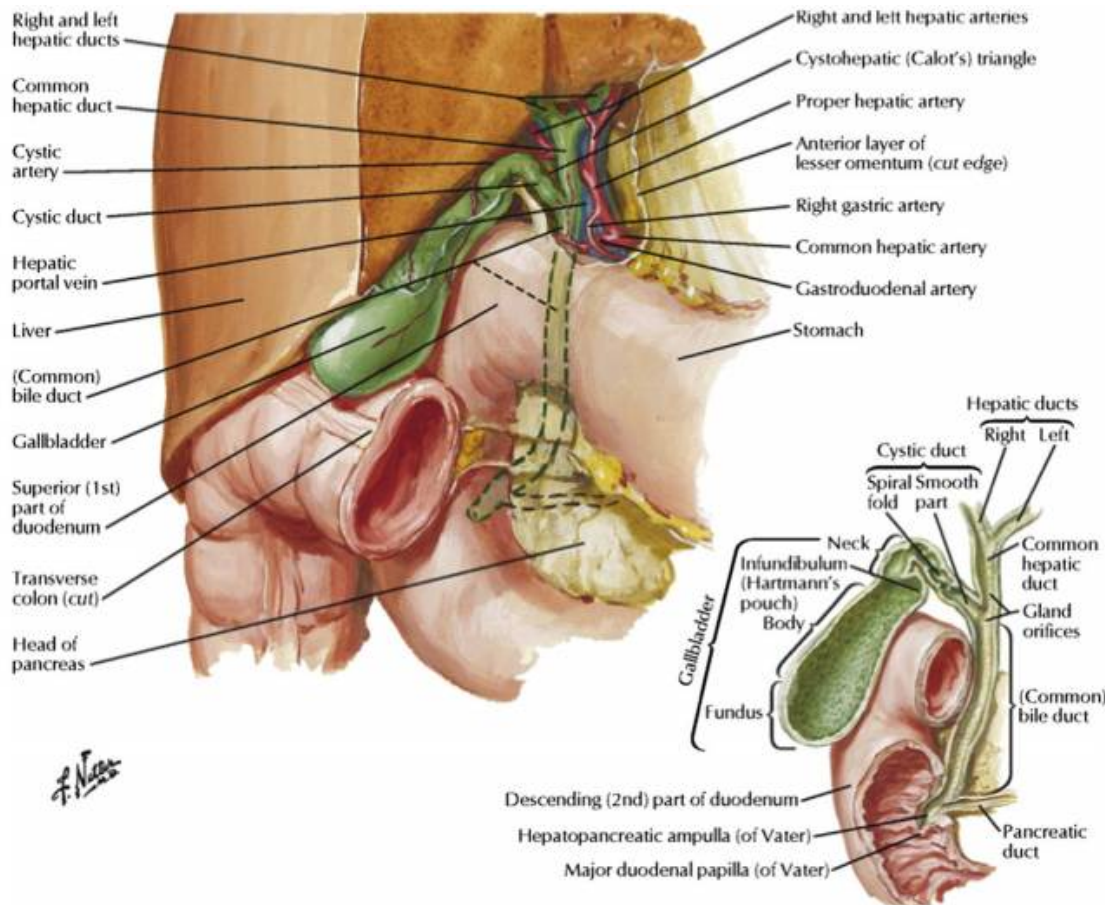
Le fond large, est situé à la partie antéro-externe, fait suite au corps en répondant au bord antérieur du foie,

Le corps, de forme cylindrique, se rétrécit dans l'infundibulum, qui se connecte ensuite au cou et au canal cystique et entre en rapport avec la face inférieure du foie. Sa face inférieure est tapissée de péritoine et répond à l'angle colique droit, le côlon transverse et le duodénum.

Le collet est un conduit 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. Il est ainsi en rapport rapproché avec le pédicule du foie droit et plus précisément avec la branche droite de l'artère hépatique.

Le canal cystique, qui fait suite au collet vésiculaire, se dirige obliquement en bas, à gauche et en arrière en formant un angle ouvert en arrière pour aller rejoindre la voie biliaire principale. La terminaison du canal cystique dans la voie biliaire principale se fait généralement au niveau du bord supérieur du premier duodénum, quelque soit le niveau entre le hile du foie et l'ampoule de Vater. [4]–[6]

## 1.2 Les rapports de la vésicule biliaire :



**Figure 2 :** Rapports de la vésicule biliaire.[7]

La vésicule biliaire se situe dans une intersection où elle rentre en contact rapproché avec plusieurs organes. Elle répond :

- ✓ En haut: la face interne du foie à la paroi abdominale antérieure.
- ✓ En bas : à la partie droite du côlon transverse, deuxième partie du duodénum(ou pylore de l'estomac)
- ✓ En avant :face viscérale du foie, côlon transverse,9<sup>e</sup> cartilage costal.

- ✓ En arrière : rein droit, première partie distale et deuxième partie proximale du duodénum.
- ✓ Médialement : première partie du duodénum, bord libre du petit épiploon et foramen épiploïque
- ✓ Latéralement : lobe droit du foie.

Par ailleurs, le col et le canal cystique logés dans le petit épiploon, entrent en contact étroit avec la branche droite de l'artère hépatique et celle de la veine porte, de même avec le canal hépatique droit.

Ceci explique la dissémination préférée des cancers de la face inférieure vers le duodénum, ceux de la face supérieure vers le parenchyme hépatique et ceux du collet vers le pédicule hépatique,

### **1.3 Vascularisation de la vésicule biliaire**

La vascularisation de la VB provient de l'artère cystique, c'est une branche de l'artère hépatique droite .Elle se dirige à droite, elle croise le canal hépatique le plus souvent en arrière, jusqu'au son collet où elle se divise en deux branches:

superficielle, et profonde.[8]

Le retour veineux se fait par de nombreuses petites veines qui pénètrent dans le foie par le lit vésiculaire, expliquant ainsi l'extension vers le foie adjacent. [9]

### **1.4 Drainage lymphatique :**

Le drainage veineux de la vésicule biliaire comprend les veines qui suivent le canal cystique et canaux hépatiques à drainer dans le foie via le système porte, ainsi que les veines qui se drainent directement de la vésicule biliaire au foie.

Les vaisseaux lymphatiques de la vésicule biliaire sont situés dans la couche sous-séreuse et drainés vers le nœud de Calot et les ganglions lymphatiques le long de la porte hépatique. Le drainage lymphatique peut également aller directement dans le foie le long des segments V et IV b avant d'atteindre les ganglions lymphatiques du ligament hépato-duodéal. Par conséquent, la résection radicale pour le cancer de la vésicule biliaire inclut systématiquement ces segments de foie [7][10].

Tous les vaisseaux lymphatiques du foie et de la vésicule biliaire sont déchargés dans les ganglions hépatiques et pancréato-duodénaux uniquement [11].

Trois voies de drainage ont pu être schématisées.

- 1) La voie cholécysto-rétro pancréatique qui peut être considérée comme la principale, comporte deux trajets, l'un descendant en spirale de la face antérieure de la voie biliaire principale vers son bord postéro-droit, et l'autre descendant directement à la face postérieure du conduit biliaire. Dans leur segment rétro portal, ces voies convergent vers un important nœud lymphatique qui apparaît comme le principal nœud terminal de cette voie. C'est le nœud principal rétro portal.
- 2) La voie cholécysto-coeliaque est utilisée par quelques lymphatiques de la vésicule biliaire qui se dirigent vers la gauche à travers le ligament hépato-duodéal pour rejoindre les nœuds coeliaques.

- 3) La voie cholécystro-mésentérique est empruntée par les lymphatiques qui descendent vers la gauche en avant de la veine porte et rejoignant les nœuds situés à l'origine de l'artère mésentérique supérieure. Ces trois voies convergent vers les nœuds lymphatiques abdomino-aortiques situés à proximité de la veine rénale gauche ; les nœuds situés dans l'espace inter-aortico-cave seront particulièrement importants [12].

### **1.5 Innervation**

La vésicule biliaire et le canal cystique reçoivent l'innervation des trois nerfs suivants :

- 1) le nerf phrénique droit transmet les informations sensorielles,
- 2) la branche hépatique du nerf vague droit fournit l'innervation parasympathique
- 3) le plexus cœliaque fournit des informations sympathiques[3], [13]

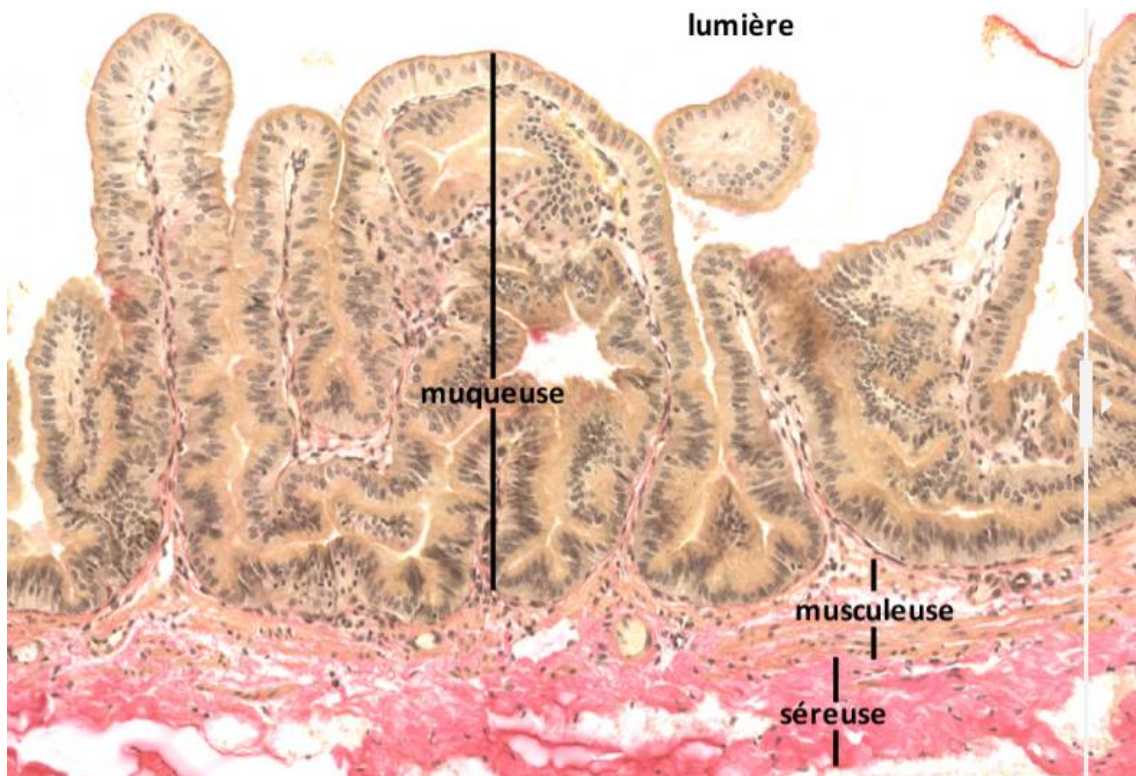
## **2. Rappel Histologique :**

La vésicule biliaire est composée de trois tuniques :

✓ La muqueuse : est formée d'un épithélium cylindrique et d'un tissu conjonctif lâche appelé la lamina propria dont il est séparé par une membrane basale. Disposé en formation microvilleuse, elle possède des inclusions profondes appelées de ROKITANSKY-ASCHOFF, s'infiltrant dans la couche muqueuse, s'étendant dans la couche musculaire en formant les poches diverticulaires de LUSCHKA facilitant la dissémination rapide du processus cancéreux de la VB

La musculuse : est plexiforme. Elle est composée d'une couche externe de faisceaux musculaires compacts disposés longitudinalement et d'une couche interne constituée de fibres musculaires externes disposées circulairement et de fibres musculaires internes disposées longitudinalement.[14]

✓ La séreuse : répond à la séreuse péritonéal, composé d'un tissu sous séreux lâche, où se trouvent de nombreux filets nerveux et vaisseaux lymphatiques, recouvert par un mésothélium. Elle est absente au niveau du lit vésiculaire où elle est remplacée par un adventice séparant la musculuse de la capsule de Glison.[15]



**Figure 3** : les différentes couches de la paroi de la vésicule biliaire.[16]



# Patients et méthodes

## **I. Type de l'étude :**

Notre travail consiste en une étude rétrospective descriptive.

## **II. Matériels et méthodes :**

Nous rapportons dans notre étude une série de 35 cas colligés au sein du service d'oncologie de l'HMMIV sur une période de 05ans allant de Janvier 2015 à Décembre 2020.

Les données ont été rassemblées par l'outil d'une fiche d'exploitation des dossiers médicaux du service d'oncologie médicale.

### **1. Critères d'inclusion :**

Patients de plus de 18ans.

Patients ayant un cancer de la vésicule biliaire confirmé histologiquement.

### **2. Critères d'exclusion :**

Malades n'ayant pas de preuve histologique de cancer de la vésicule biliaire Malades avec dossiers incomplets.



# Résultats

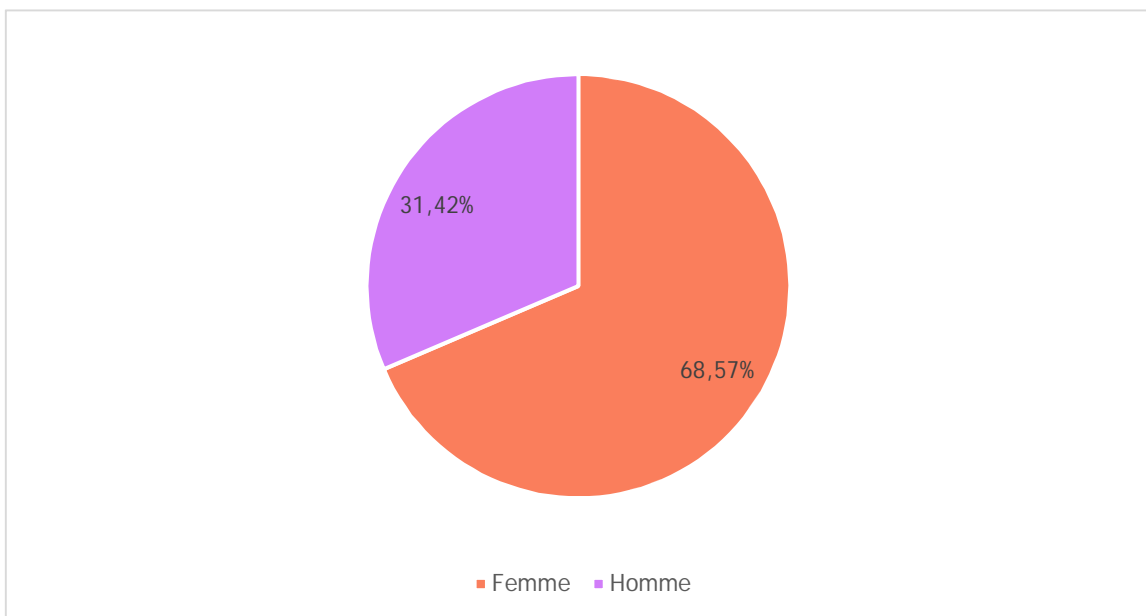
## I. Epidémiologie :

### 1. Sexe :

Nos patients étaient répartis comme suit :

Femme :24 patients parmi 35( 68.58%)

Homme :11 patients parmi 35(31.42%)



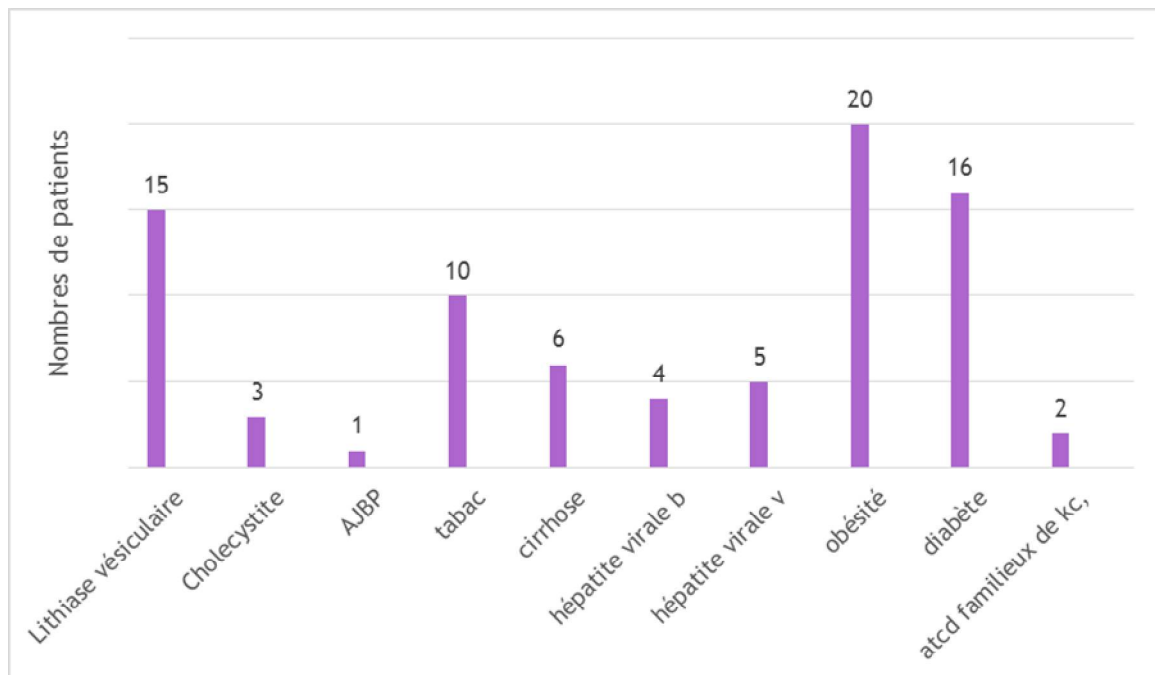
**Graphique 1:** Répartition des patients par sexe.

### 2. Age :

L'âge moyen de nos patients était de 63.5% (45-82ans).

### 3. Antécédents :

- >15 de nos patients avait un antécédent de LV (42.8%).
- >3 patients avaient une cholécystite (8.57%).
- > 1 patient avait une AJBP (2.8%).
- >10 patients étaient tabagiques (28.57%).
- >6 patients étaient cirrhotiques (17.14%).
- >9 patients étaient atteints d'une Hépatite virale B ou C (25.72%).
- >20 patients étaient obèses (57.14%).
- >16 patients étaient diabétiques (45.71%).
- >2 patients avaient des antécédents de KC dans la famille (5.7%).

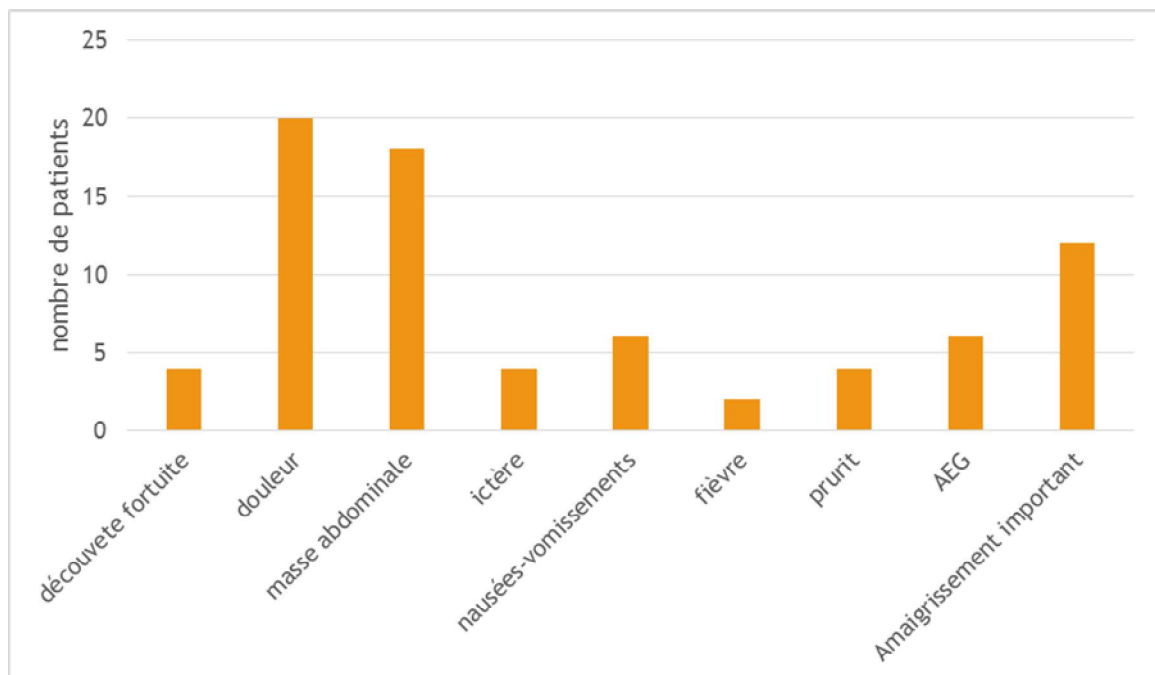


**Graphique 2 :** Répartition des patients en fonction des antécédents.

#### 4. Circonstances de découverte :

Le mode de révélation était :

- De découverte fortuite dans 4 cas (11.42%)
- Une Douleur abdominale dans 20 cas (57.14%)
- Une masse abdominale dans 18 cas (51.42%)
- L'ictère dans 4 cas (11.12 %)
- N/V dans 6 cas (17.14%)
- Fièvre dans 2 cas (5.7%)
- Prurit dans 4 cas (11.12%)
- AEG dans 6 cas (14.14%) et 12 patients présentaient un amaigrissement important(34.28%)



**Graphique 3:** Répartition des patients en fonction des CDD.

## II. Données cliniques :

### 1. Examen clinique :

#### 1.1 : Etat général : Echelle OMS de 0 à 4.

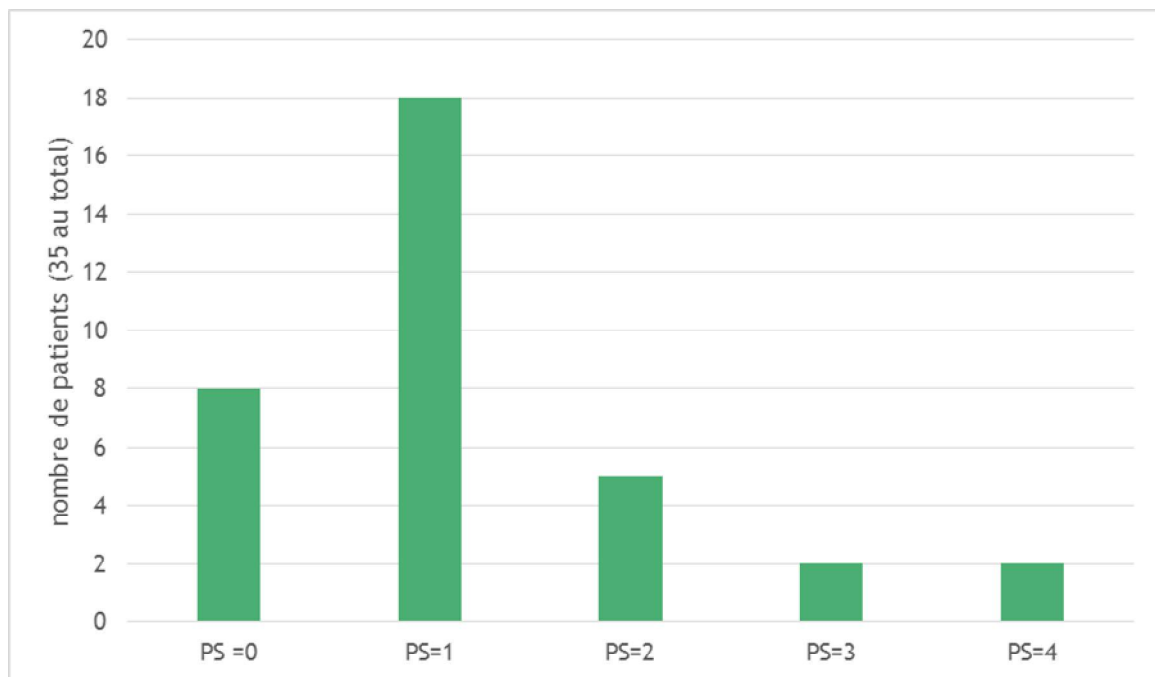
Dans notre étude il y avait :- 8 patients avaient un OMS à 0 (22.85%) .

-18 patients : OMS à 1(51.42%) .

- 5 patients : OMS à 2 (15.25%).

- 2 patients : OMS à3(5.7%).

- 2 patients : OMS à 4(5.7%).

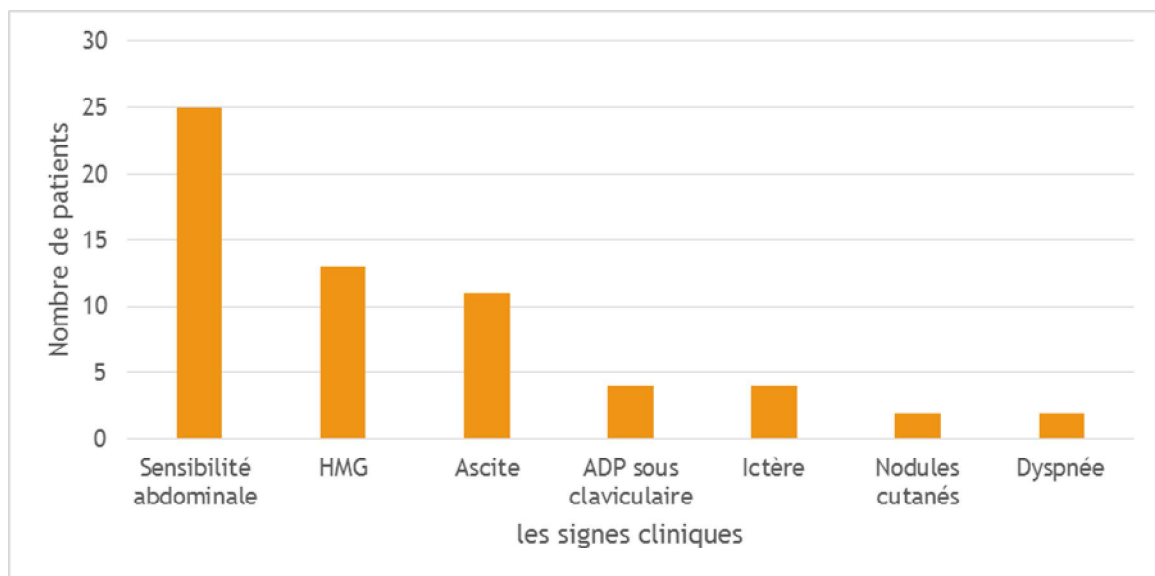


**Graphique 4** :Répartition des patients en fonction de leur PS.

## 1.2. Signes cliniques :

Les signes cliniques les plus fréquents étaient :

- Sensibilité abdominale chez 25 patients.(71.42%)
- HMG chez 13 patients.(37%)
- Ascite chez 11 patients.(31.42%)
- Ictère chez 4 patients.(11.42%)
- ADP sous claviculaire chez 4 patients.(11.42%)
- Nodules cutanés chez 2 patients.(5.7%)
- Dyspnée(en rapport avec une pleurésie) chez 2 patients.(5.7%)



**Graphique 5:** La fréquence des différents signes cliniques chez nos patients.

### **III. Biologie :**

#### **1. Numération de la formule sanguine :**

La NFS était normale chez 18 patients(51.32%).

Chez le reste des patients, les anomalies retrouvées sont étaient comme suit:

- Anémie chez 10 patients (28%).
- Hyperleucocytose chez 7 patients (20%)
- Pas de thrombopénie.

#### **2. Bilan hépatique :**

- La cytolysse hépatique était présente chez 5 patients (14.29%)
- la cholestase hépatique chez 17patients (48.57%)
- le bilan était normal chez le reste des patients 13 patients (37.14%).

#### **3. Bilan de la crase :**

6 patients avaient un TP bas (17.14% des cas).

#### **4. Marqueurs tumoraux :**

Le dosage des marqueurs tumoraux a été réalisé chez tous les patients :

- 26 patients avaient un ACE élevé (74% des cas).
- 18 patient avec des taux élevés de Ca19-9 (51.42 %des cas).

## IV. Imagerie :

- > L'échographie abdominale a été réalisée chez 28 patients (80%).
- > La TDM abdominale a été réalisée chez tous les patients.
- > La Bili-IRM a été réalisée chez 4 patients ictériques (11.42%)
- > Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique CPRE: Aucun patient n'a bénéficié d'une CPRE.
- > Echo-endoscopie n'a été réalisé chez aucun patient.

## V. Données anatomopathologiques :

### 1. Type histologique :

Tous les patients avaient un adénocarcinome.

Le diagnostic a été posé sur :

- Pièce opératoire chez 4 patients (11.42%)
- Biopsie d'une métastase dans chez 31 patients (88.57%) dont :
  - Biopsie hépatique chez 22 patients (62.85%),
  - Biopsie péritonéale chez 2 patients (5.7%),
  - Biopsie ganglionnaire chez 3 patients (8.5%),
  - Biopsie cutanée chez 2 patients (5.7%),
  - Biopsie pleurale chez 2 patients 5.7%.

## **2. Degré de différenciation :**

- La tumeur était bien différenciée chez 3 patients (8.5%),
- Moyennement différenciée chez 15 patients. (42.85%),
- Peu différenciée chez 10 patients (28.57%),
- La différenciation n'a pas été précisée chez 7 patients (20%).

## **VI. Bilan d'extension:**

- La TDM TAP : parmi les 35 patients, il y avait :
  - >4 patients une maladie localisée.(11.42%)
  - > 8 patients localement avancées.(22.85%)
  - >23 patients métastatiques. (65.71%)
- Pet scanner ; réalisé chez les 8 malades ayant une maladie localement avancée, a permis une migration de stade chez 2 patients.

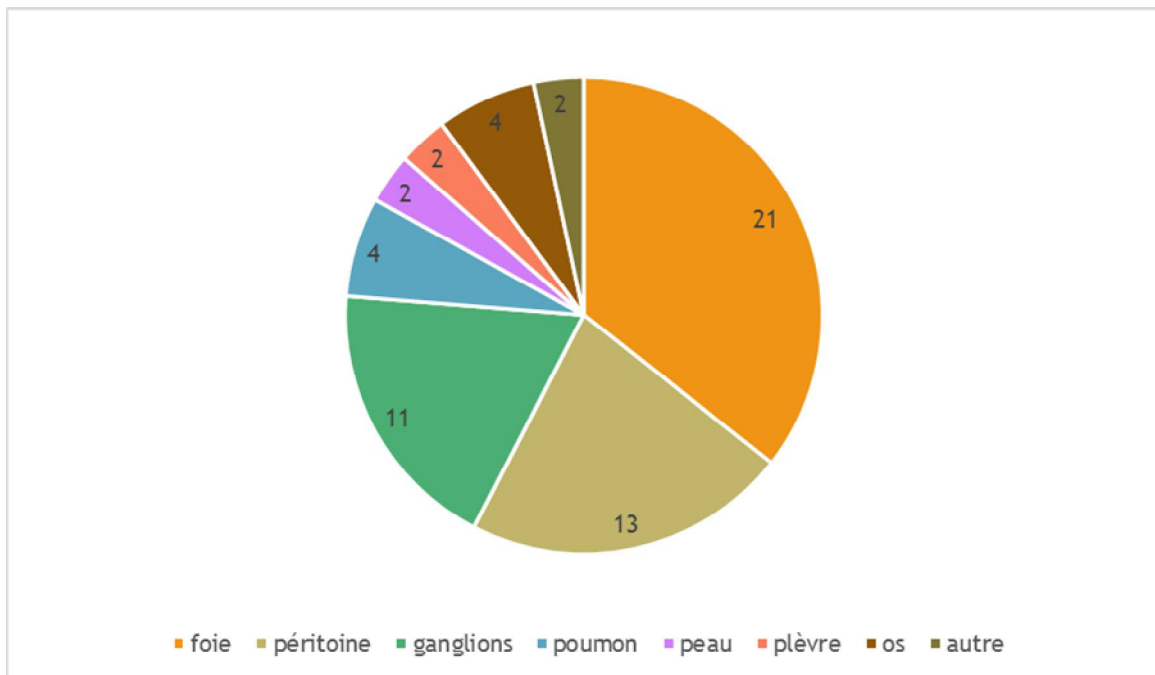
Donc, finalement ; Il y avait :

- >6malades avec maladie localement avancée.
- >2 métastatiques.
- Scintigraphie osseuse : a été réalisée chez 6 malades métastatiques au scanner ; 4 avaient des métastases osseuses.
- TDM cérébrale selon signes d'appels. : a été réalisée chez un seul malade qui présentait des céphalées et qui est revenue dans anomalies.

### Siège des métastases :

Le site des métastases était :

- Le foie chez 21 patients.(60%)
- Le Péritoine chez 13 patients.(37.14%
- Les Ganglions chez 11 patients.(31.42%
- Le Poumon chez 4 patients.(11.42%
- L'Os chez 4 patients.(11.42%)
- La peau chez 4 patients.(11.42%)
- La Plèvre chez 4 patients.(11.42%)
- Autres chez 2 patients.(5.7%)



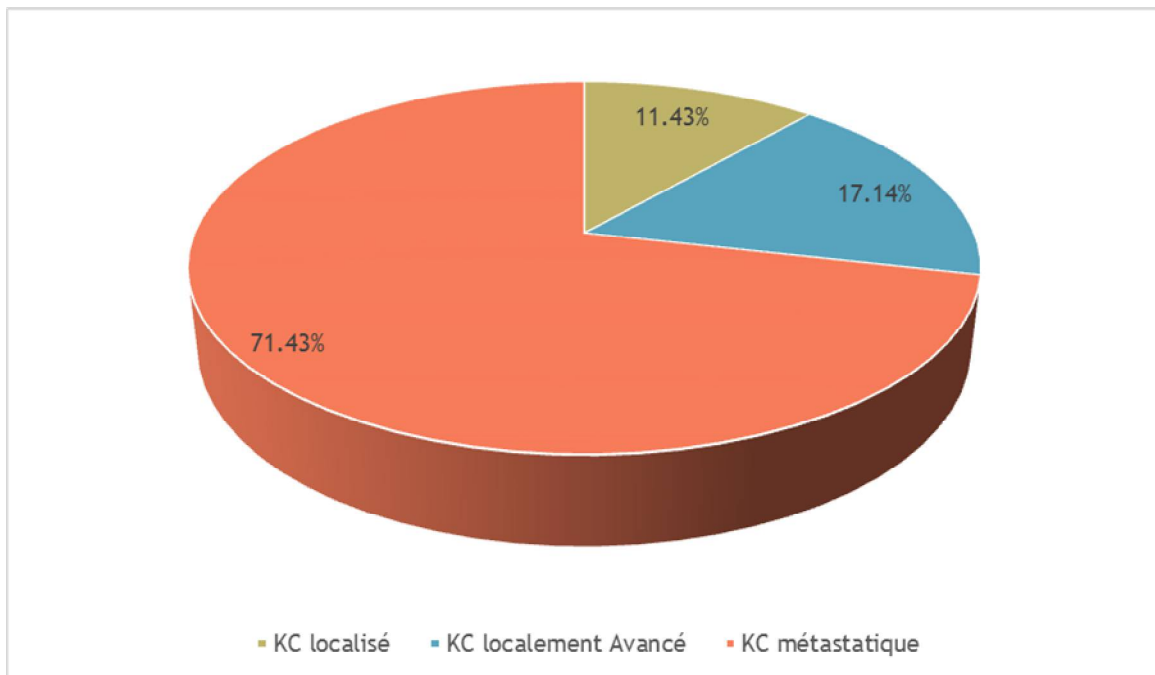
**Graphique 6:** les différents sièges métastatiques du KC de la vésicule biliaire.

## VII. Stades tumoraux:

Parmi nos 35 patients : 4 avaient un KC localisé ;

6 avaient un KC localement avancé ;

25 avaient un KC métastatique.



**Graphique 7:** Répartition de nos patients selon leur stade tumoral.

## VIII. Traitement:

### 1. Chirurgie :

#### 1.1. Curative :

Les 4 Malades avec un stade localisé ont été opérés :

> Une Cholécystectomie simple a été réalisée chez 1 patient : stade pT1a

> Une Cholécystectomie élargie au foie (bisegmentectomie (IVb-V) avec curage ganglionnaire a été réalisée chez 3 autres patients :

1<sup>er</sup> patient : pT2N0(0N+/5N)

2<sup>ème</sup> patient : pT2N0(0N+/8N)

3<sup>ème</sup> patient : pT2N1 (1N+/0N)

Les 4 patients étaient des incidentalomes (découverts fortuitement sur pièce opératoire), ils ont tous bénéficié d'une cholécystectomie totale pour lithiase vésiculaire et après découverte de l'ADK sur la pièce opératoire : 3 ont été repris ( $\geq$ T1b= bisegmentectomie +curage) et 1 seul patient n'avait pas été repris (pT1a).

#### 1.2.palliative :

> Aucun malade avec ictère n'a bénéficié d'un drainage chirurgical.

> 1 patient présentant une compression médullaire a bénéficié d'une laminectomie décompressive sur D12-L1 (parmi les 4 malades avec Métastase osseuse).

> 1 patiente a présenté une occlusion intestinale aiguë au cours de sa maladie et a bénéficié d'une laparotomie avec iléostomie.

- > 2 patientes avec Métastases pleurales avaient bénéficié d'un talcage pleural chirurgical pour pleurésies récidivantes de grande abondance.

## **2. Chimiothérapie :**

### **2.1 Adjuvante :**

Les 4 patients présentant un ADK de la VB localisé qui ont bénéficié d'une résection chirurgicale ont également bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante.

- 2 patients ont reçu une chimiothérapie selon le protocole capécitabine :  
1250mg x2 /j pendant 14j avec arrêt pendant sept jours (cycle de 21j), totalisant 08 cycles.
- 1 patient a reçu une chimiothérapie selon le protocole gemcitabine 1250mg/m<sup>2</sup>, J1 J8 J15 (cycle de 28jours), totalisant 06 cycles.
- 1 patient a reçu une chimiothérapie selon le protocole XELOX tous les 21j à dose de :
  - \* Capécitabine 1000mg/m<sup>2</sup> x 2/j pendant 14j.
  - \* OXALIPLATINE 130mg/m<sup>2</sup> à J1 totalisant 08 cycles.

### **2.2 Stades avancés et/ou métastatiques :**

● Il y avait : 31 patients avec stade localement avancé et/ou métastatique répartis comme suit :

- 6 patients avec un stade localement avancé.
- 25 patients métastatiques d'emblée, parmi lesquels il y avait :

4 patients en mauvais état général (OMS :3-4), ont été déclarés en soins de support palliatif.

• Sur les patients avec un stade avancé et/ou métastatique, seulement 27 ont bénéficié d'une chimiothérapie de première ligne selon les protocoles suivants :

- GEMCIS (Gemcitabine-Cisplatine) : chez 20 patients ;

Gemcitabine=1000mg/m<sup>2</sup> J1-J8 + Cisplatine= 25mg/m<sup>2</sup> J1-J8. J1=J22

- GEMOX (Gemcitabine-Oxaliplatine) : chez 3 patients ;

Gemcitabine=1000mg/m<sup>2</sup> J1-J15 + Oxaliplatine 100mg/m<sup>2</sup> J1-J15.

- Gemcitabine : chez 4 patients ;

Gemcitabine=1250mg/m<sup>2</sup> J1 , J8, J15. J1=J28

• Les autres patients (OMS :3-4) n'ont pas reçu de chimiothérapie. Ils ont été déclarés en soins palliatifs.

• Sur les 27 patients qui ont reçu une chimiothérapie de première ligne, seulement 13 ont reçu une chimiothérapie de deuxième ligne :

- 8 patients ont reçu une chimiothérapie selon protocole Irinotécan hebdomadaire 80mg/m<sup>2</sup> J1 J8 J15.( avec J1=J28)

- 5 patients ont reçu une chimiothérapie selon protocole FOLFIRI (Irinotécan 180mg/m<sup>2</sup> à J1, Acide Folinique 400mg/m<sup>2</sup> à J1 + 5FU bolus 400mg/m<sup>2</sup> à J1 et 5FU en perfusion continu 46H 2400mg/m<sup>2</sup> à J1 avec J1=J15.

### **2.3 Chimiothérapie associée à la radiothérapie :**

Une seule patiente qui avait un cancer localement avancé a reçu une chimiothérapie première selon le protocole GEMCIS.

Après 3 cycles : il y avait une réponse partielle très importante avec réduction de la taille tumorale de 65%. La patiente a bénéficié par la suite d'une RCC à base de capécitabine à la dose de 625mg/m<sup>2</sup> 2x/j en continu.

### **3. Radiothérapie :**

#### **3.1 Curative :**

● *1 seule patiente avec une maladie localement avancée (non métastatique) a reçu une RCC à base de capécitabine à la dose de 45gray (1.8gray/fraction) pendant 5 semaines.*

#### **3.2 Palliative:**

● Le patient opéré pour Compression médullaire D12-L1 a reçu une radiothérapie palliative (10x3 gray) avec une bonne tolérance et récupération fonctionnelle complète.

● 1 autre patient qui avait des métastases osseuses rebelles au traitement antalgique a bénéficié d'une radiothérapie antalgique sur une métastase du bassin (10 x3gray).

### **4. Traitement endoscopique :**

● Les 4 patients avec ictère au diagnostic ont bénéficié d'une Bili-IRM qui a objectivé un envahissement de la VBP pour 3 patients et un foie truffé pour le 4<sup>ème</sup> patient.

Les 3 premiers patients ont bénéficié d'une CPRE avec mise en place d'une prothèse biliaire (2 prothèses métalliques et 1 prothèse plastique).

Pour le patient avec foie truffé : il n'a pas pu bénéficier d'une dérivation. Il a été déclaré en soins palliatifs.

● 8 autres patientes avec maladie localement avancée et/ou métastatiques qui avaient développé un ictère choléstatique après progression de la maladie ont bénéficié d'une bili-IRM qui a montré :

- Un envahissement VBP chez 3 patients qui ont tous bénéficié d'une prothèse biliaire.
- 2 patients qui ont présenté une dilatation des VBIH sans obstruction des VBEH ont reçu un drainage biliaire externe percutané.
- 3 patients ont présenté des métastases hépatiques. Ils n'ont pas pu bénéficier d'une dérivation.

### **5. Thérapies ciblées :**

Aucun de nos malades n'a bénéficié d'un traitement à base de thérapie ciblé.

## **IX. Résultats:**

Au total dans notre série, nous avons colligé :

- 4 patients avec un stade localisé, traités par chirurgie puis chimiothérapie adjuvante.
- 6 patients avec un stade localement avancé dont :
  - 1 patient a reçu une chimiothérapie première par RCC.
  - 5 patients ont reçu une chimiothérapie palliative.
- 25 patients avec un stade métastatique :
  - 21 patients ont reçu une chimiothérapie palliative
  - 4 patients (OMS :3-4) ont été déclaré en soins palliatifs.

## **A- Efficacité :**

### **1. Stade localisé :**

Les 2 patients ayant reçu le protocole Capécitabine ont commencé le traitement le 02/2020, ils sont toujours en bon contrôle, sans récurrence locale ni à distance.

Le patient qui a reçu Gemcitabine a commencé le traitement le mois 09/2018. Il a présenté une récurrence locale et métastatique au niveau du foie le mois 03/2021 (Survie sans récurrence= 30mois).

Le patient qui a reçu le protocole Xelox a commencé le mois 07/2019. Il est toujours en bon contrôle.

### **2. Stades localement avancés et/ou métastatiques :**

#### **2.1. Chimiothérapie de première ligne :**

27 patients ont bénéficié d'un traitement par chimiothérapie.

##### **2.1.1 Taux de réponse :**

- Réponse complète : 0 patients.
- Réponse partielle : 7 patients (26%).
- Stabilité tumorale : 13 patients (48%).
- Progression tumorale : 7 patients (26%).

##### **2.1.2 Survie sans progression :**

La médiane de survie des patients ayant reçu une chimiothérapie de première ligne est de 6.1 mois (2-20mois).

## 2.2. Chimiothérapie de deuxième ligne :

Sur les 27 patients qui ont reçu la chimiothérapie première, 13 patients ont reçu une chimiothérapie de deuxième ligne.

### 2.2.1 Taux de réponse :

- Réponse complète : 0 patients.
- Réponse partielle : 1 patient (8%).
- Stabilité tumorale : 3 patients (23%).
- Progression tumorale : 9 patients (69%).

### 2.2.2 Survie sans progression:

La médiane de survie des patients ayant reçu une chimiothérapie de deuxième ligne est de 2.2 mois (1-5 mois).

## B- Toxicité :

### 1- Chimiothérapie :

Toxicité	Grade 1-2	Grade 3-4
<u>Toxicité hématologiques :</u>		
Neutropénie	22	3
Thrombopénie	21	0
Anémie	24	1
<u>Toxicité hépatique :</u>		
Cytolyse hépatique	13	2
Cholestase hépatique	18	1
Anorexie	14	0
Fatigue	27	0
N/V	16	2
Dysfonction rénale	8	1
Infection	4	3
Occlusion	1	0

**Tableau I:** résumant les différentes toxicités liés à la chimiothérapie

## **2- Radiothérapie :**

La seule patiente qui a reçu une RCC avait une toxicité acceptable avec une bonne tolérance. Cependant, elle a été hospitalisée à 2 reprises pour transfusion sanguine.



# Discussion

# I. Épidémiologie

## A. Epidémiologie DESCRIPTIVE :

### 1. Incidence :

Le cancer de la vésicule biliaire (CVB) représente 1.2% de tous les cancers [17]. C'est le 5<sup>ème</sup> cancer digestif le plus fréquent [18]. Cependant, il est le plus fréquent des cancers biliaires.

Son incidence varie selon les groupes ethniques et les régions géographiques.

Le CVB est fréquemment retrouvé en Inde [19] et au Pakistan [20], à l'est de l'Asie, l'est de l'Europe, en Amérique du sud [21-22] et en Alaska. Une incidence élevée a été observée également en Corée, au Japon et dans certains pays d'Europe centrale et orientale [23]. Par contre, cette incidence est plus basse en Europe du nord et l'Amérique du nord [24].

Concernant le continent africain, il n'existe pas de chiffre concernant l'incidence du cancer de la vésicule biliaire, Néanmoins, en Algérie on note une très grande fréquence de cette tumeur où elle occupe la 3<sup>ème</sup> place des tumeurs malignes digestives après celle 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 [25].

Au Maroc, il est difficile d'apprécier l'incidence exacte du CVB en absence de statistiques nationales.

### 2. Sexe :

Les rapports d'incidence femmes-hommes sont généralement d'environ 3[26], [27], mais variait de 1 en Extrême-Orient à plus de 5 en Espagne et en Colombie. [23].

**Notre étude est en accord avec ces données, vu que la prédominance est féminine avec un sex ratio femme/homme de 2.18.**

### **3. Age :**

La fréquence du cancer de la VB ascensionne avec l'âge, quel que soit le sexe, particulièrement entre la sixième et septième décennie, et rarement avant cinquante ans. L'âge moyen oscille entre 55 ans et 68 ans [28].

**La moyenne d'âge dans notre étude est de 63 ans, et ceci est concordant avec les données de la littérature**

## **B – Epidémiologie ANALYTIQUE [30], [31] :**

### **1. La lithiase vésiculaire :**

Les preuves à l'heure actuelle indiquent que les calculs biliaires sont un cofacteur dans la causalité du cancer de la vésicule biliaire. La preuve absolue de leur rôle en tant que cause du cancer de la vésicule biliaire fait défaut[32]mais on admet qu'ils agissent 2 mécanismes: en provoquant une irritation chronique et en ralentissant la vidange vésiculaire.[28]

Elle représente le facteur de risque le plus important avec un risque relatif trois fois plus élevé .En effet, elle a été décrite dans 60 à 90 % des cas de cancers vésiculaires.

Certaines études affirment une association entre le risque de CVB et la présence de gros calcul.[23] En effet, de gros calculs ( $\geq 3$ cm) ont été trouvés chez 40% des patients atteints d'un cancer de la vésicule biliaire. Le risque relatif de cancer de la vésicule biliaire chez les sujets présentant des calculs  $\geq 3$ cm était de 9.2 par rapport aux sujet présentant des calculs  $\leq 1$ cm (intervalle de confiance à 95 % :2.3-37)[33].

**Dans notre étude, la lithiase vésiculaire a été retrouvée dans 43% des cas.**

## **2. Anomalies de la jonction bilio-pancréatique :**

Les AJBP sont des malformations congénitales dans lesquelles les voies pancréatiques et biliaires se rejoignent anatomiquement à l'extérieur de la paroi duodénale [34].

Dans les AJBP, le canal commun est si long que l'action du sphincter n'affecte pas la jonction pancréatico-biliaire, et le suc pancréatique reflue fréquemment dans les voies biliaires. La persistance du suc pancréatique reflué endommage l'épithélium des voies biliaires et favorise le développement du cancer, entraînant des taux plus élevés de carcinogenèse dans les voies biliaires [35-36].

Les conditions physiopathologiques dues au reflux pancréatobiliaire surviennent chez les patients présentant une confluence élevée des canaux pancréaticobiliaires, un canal commun  $\geq 6$  mm de long et une occlusion de la communication lors de la contraction du sphincter [34].

**Dans notre série, un seul patient présentait une AJBP.**

### **3. La Cholangite sclérosante primitive (CSP) :**

La CSP est une maladie hépatique évolutive rare caractérisée par des sténoses des voies biliaires causées par des lésions inflammatoires et fibrotiques [37]. Les patients atteints de CSP sont généralement des patients de sexe masculin, avec un âge médian de 40 ans, le plus souvent atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin. Les symptômes cliniques de la CSP peuvent être l'absence de tout symptôme, la fatigue et le prurit ou une maladie du foie en phase terminale.

Le diagnostic de CSP peut être posé si les trois critères suivants sont réunis:

- Cholestase chronique,
- Caractéristiques radiologiques ou histologiques typiques,
- Exclusion des causes de cholangite sclérosante secondaire [38].

Par conséquent, Les patients atteints de CSP sont à risque de développer une cholangite aiguë itérative et une cirrhose biliaire secondaire. Ainsi, la CSP est associée également à un risque accru de cholangiocarcinome et de carcinome de la vésicule biliaire [39].

**Aucun de nos patients n'avait de CSP.**

### **4. infections bactériennes chroniques de la bile :**

Les infections bactériennes chroniques entraînent une inflammation chronique, et augmentent ainsi le risque de cancer de la vésicule biliaire. La plupart des études ont montré une bonne association d'infections mixtes bactériennes et à Salmonella dans la cancérogenèse du cancer de la vésicule

biliaire, en particulier dans la zone de forte endémicité de la typhoïde. La dégradation bactérienne de la bile et l'inflammation chronique peuvent également jouer un certain rôle dans le processus cancérigène. Des mutations dans plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs et oncogènes (P53 et K-ras) ont également été trouvées dans quelques études [40]. Ces infections peuvent comprendre les suivantes :

- La bactérie *Salmonella typhi* (*S. typhi*) cause la fièvre typhoïde. Cette bactérie peut parfois être présente dans le corps sans en avoir les symptômes. Les personnes porteuses ont souvent des calculs biliaires, ce qui peut contribuer à l'augmentation du risque de CVB. La dégradation bactérienne de la bile et l'inflammation chronique peuvent également jouer un certain rôle dans le processus cancérigène [41].
- La *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) a été associée à un risque augmenté de CVB. Sa présence peut engendrer des calculs biliaires et une inflammation chronique[42].

#### **5. Autres [43]:**

- ✓ L'âge : est considéré comme un facteur de risque de malignité à partir de 60 ans [6].
- ✓ Le sexe féminin : la présence des lithiases vésiculaires et des CVB est plus élevée chez les patients de sexe féminin [44].

✓ L'origine ethnique : importante car il existe une grande disparité mondiale du CVB. Par exemple, l'Inde du nord, la Corée, le Japon et le Pakistan, ainsi que l'Amérique du Sud, ont le régime le plus élevé du cancer de vésicule biliaire dans le monde. Par contre de basses incidences ont été trouvées à Singapour et au Nigéria [43, 45].

✓ L'obésité : avec le syndrome métabolique prédispose tous les deux au cancer de la vésicule biliaire [46]. l'association cancer et obésité se révèle plus accentuée chez les femmes que les hommes [47].

**Elle a été décrite dans 57% des cas de notre série.**

✓ Facteurs familiaux [48] et génétiques : le risque d'ADK est multiplié par 5 chez la descendance, surtout chez les femmes.

✓ Facteurs hormonaux : la contraception orale augmente le risque du cancer de la vésicule biliaire [49].

✓ Exposition au tabac [49]:Les cigarettes contiennent des nitrosamines qui peuvent endommager l'ADN en entraînant aux mutations génétiques et soulever le risque de cancer de la vésicule biliaire [43].

**Dans notre série, 28.57% de nos patients étaient tabagiques.**

✓ Vessie porcelaine: forme particulière de la cholécystite chronique semble être également un facteur de risque [50,51].

✓ Présence de polypes de la vésicule biliaire :il existe une association entre les polypes et un risque accru de malignité [52]. Pour cela une résection est recommandée chez les patients de plus de 50 ans symptomatiques, et pour les polypes solitaires, de plus de 10 mm de diamètre, ou associé à des calculs biliaires ou à une croissance de polypes sur une échographie en série [53].

✓ L'adénomyomatose de la vésicule biliaire a récemment été suggérée comme ayant un potentiel malin. L'utilisation de l'échographie a augmenté la détection des tumeurs bénignes de la vésicule biliaire, et le potentiel précancéreux des adénomes de la vésicule biliaire est désormais incontesté [54].

## **II. Anatomie pathologique :**

Dans la plupart des cas, le cancer de la vésicule biliaire se développe sur 5 à 15 ans, lorsque la métaplasie évolue vers une dysplasie, un carcinome *in situ*, puis un cancer invasif.

### **1. Macroscopie [55] :**

Le cancer de la vésicule biliaire peut se présenter sous forme de :

- Un épaississement localisé ou irrégulier de la paroi vésiculaire est un signe majeur.
- Un polype au delà de 10 mm est considéré comme lésion précancéreuse
- Masse tissulaire sus-hépatique
- Un abcès atypique péri vésiculaire ou hépatique
- Exceptionnellement, une vésicule porcelaine, à paroi calcifiée, d'exploration difficile en échographie, est le lit d'un cancer (20 % des cas)



**Figure 4 :** Vue macroscopique d'une pièce de cholécystectomie d'un cancer de la vésicule biliaire.[56]

## **2. Microscopie :[57]**

### **2.1 Les Carcinomes (98%)**

-Adénocarcinome :

C'est le type histologique le plus souvent retrouvé de l'ordre de 80 à 95% [23].

Il se développe à partir du revêtement épithélial. Il est composé de structures glandulaires de taille variable, entourées par des cellules de variable hauteur, cylindrique haute ou cubique ressemblant à l'épithélium biliaire superficiel. Il peut s'agir d'adénocarcinome bien, moyennement, peu différencié ou anaplasique. On trouve les adénocarcinomes papillaires (les plus fréquents), tubulaires, mucineux, à cellules claires ou à cellules squameuses [58].

Tous les patients de notre série avaient un adénocarcinome.

-Carcinome épidermoïde :

Le carcinome épidermoïde de la vésicule biliaire est rare et plus fréquent chez les femmes de plus de 55 ans[59]. C'est une tumeur rare et de mauvais pronostic. La survie médiane estimée de 4,2 mois [59]. Il représente moins de 2% des carcinomes de la VB [60].

- Carcinome adénosquameux :

C'est une tumeur rare, qui se présente sous forme de tumeurs plus grosses à des stades cliniques avancés par rapport à l'adénocarcinome. La survie globale était pire pour les tumeurs adénosquameuses à la fois globalement et après résection à visée curative [61] de fréquence estimée entre 1.4 et 9.6% [62].

- Carcinome indifférencié :

Il est caractérisé, en dehors du caractère épithélial, par l'absence de toute différenciation. C'est une tumeur très agressive envahissant directement les organes de voisinage, avec envahissement ganglionnaire et dissémination péritonéale [63].

## **2.2 Les Tumeurs non épithéliales**

- Les tumeurs primitives non épithéliales sont exceptionnelles. Elles sont représentées par les sarcomes (1 à 2 % des cancers) et les lymphomes (seulement 28 cas rapportés dans la littérature) avec en majorité des lymphomes de MALT et des lymphomes diffus à grande cellule B [63-64].

## **3. Etude immuno-histochimique :**

Sa place est majeure dans le cadre des CVB. Elle aide à s'orienter vers le type histologique dans les formes peu différenciées.

Certains marqueurs ont été plus identifiés dans le CVB :

- ✓ Alpha-foetoprotéine (AFP) : elle se voit plus souvent dans les carcinomes de type papillaire .
- ✓ Antigène carcino-embryonnaire (ACE): c'est un marqueur des cancers du tube digestif, plus spécifique des cancers de la vésicule biliaire.
- ✓ Antigène carbo-hydrate 19-9 (CA19-9): retrouvé souvent dans l'adénocarcinome tubulaire .[65]

#### **4. Extension :**

Le mode de dissémination de ce cancer est triple :

- vers le foie et la partie haute de la voie biliaire principale,
- vers les ganglions du pédicule hépatique, la lame rétroportale, la région coeliaque et les relais lymphatiques interaortiques,
- et enfin vers le péritoine.

Le foie peut ainsi être touché soit de façon directe (envahissement direct du parenchyme adjacent), soit par métastases périnerveuses et lymphatiques (engainements des nerfs périciliaires), soit par voie intraportale (veines hépatiques de drainage), sous forme de nodules parenchymateux multiples. À titre d'exemple lorsque la tumeur atteint la couche musculaire de la vésicule (T1b ou T2) il existe un envahissement ganglionnaire chez un patient sur deux [51].

Le cancer de la vésicule présente certaines particularités de dissémination :

- ce cancer est « extrêmement lymphophile ». Les canaux lymphatiques sont très nombreux dans la sous-séreuse, d'où la fréquence de l'envahissement ganglionnaire dès les stades T2. C'est le plan de dissection chirurgical entre foie et vésicule, source de dissémination après cholécystectomie. Les lymphatiques se drainent d'une part vers le pédicule hépatique, rejoignant le territoire coeliaque, d'autre part directement vers le parenchyme hépatique, notamment en cas d'obstacle cystique ou pédiculaire;

- atteinte hépatique directe par voie hématogène : le drainage veineux de la vésicule se fait en partie directement dans le parenchyme hépatique vers les veines sus-hépatiques, d'où la fréquence des métastases dans les segments contigus (IVb-V);
- dissémination endoluminale biliaire, pouvant entraîner une contamination précoce de la voie biliaire principale (VBP), du hile et/ou des voies biliaires intrahépatiques ;
- dissémination péritonéale : les cellules du cancer vésiculaire présentent une très forte affinité pour tous les matériaux inertes. Les pinces à préhension coelioscopiques ensemencent rapidement le péritoine, d'où la fréquence plus importante des greffes néoplasiques sur les trajets des trocarts.[55], [66]

## 5. Classification : [55], [67]

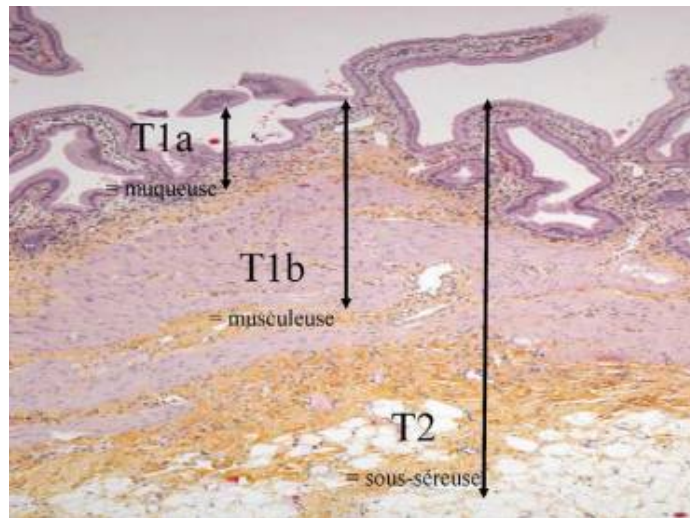
### Classification TNM-UICC-AJCC (8<sup>ème</sup> édition 2017) des cancers de la vésicule biliaire (canal cystique inclus)

Tableau II: la classification TNM du Cancer de la vésicule biliaire.

<b>T</b>	<b>CRITERES</b>
TX	Indéfini
T0	Absence de tumeur primitive
TIS	Carcinome in situ
T1	T atteignant la lamina propria ou la musculéuse
T1a	T atteignant la lamina propria
T1b	T atteignant la musculéuse
T2	T atteignant les tissus périmusculaires, sans envahir la séreuse ou dans le tissu hépatique
T2a	T envahissant les tissus périmusculaires, sans envahir la séreuse (face péritonéale)
T2b	T envahissant les tissus périmusculaires, sans extension au foie (face hépatique)
T3	T perforant le péritoine viscéral et/ou le foie et/ou un organe/structure extra-hépatique adjacente (estomac, duodénum, colon, pancréas, épiploons, voies biliaires extra-hépatiques)
T4	envahissement du tronc porte, de l'artère hépatique ou atteinte de plus de 2 organes adjacents extra-hépatiques
<b>N</b>	
NX	Indéterminé
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	1 à 3 métastases ganglionnaires régionales
N3	≥ 4 métastases ganglionnaires régionales
<b>M</b>	
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance

**Tableau III:** Les différents stades du cancer de la vésicule biliaire.

STADES	T	N	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1a	N0	M0
<b>IB</b>	T1b	N0	M0
<b>IIA</b>	T2a	N0	M0
<b>IIB</b>	T2b	N0	M0
<b>IIIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIIB</b>	T1-T2-T3	N1	M0
<b>IVA</b>	T4	N0-N1	M0
<b>IVB</b>	TOUT T TOUT T	N2 TOUT N	M0 M1



**Figure 5 :** montrant les stades du cancer de la vésicule biliaire sur les différentes couches de la paroi.[68]

### III. Diagnostic Positif

#### 1. Clinique :

##### 1.1 Circonstances de découverte :

- Découverte fortuite [69] : dans 50 à 70 % des cas au cours d'une cholécystectomie réalisée pour pathologie présumée bénigne particulièrement en cas de cholécystite aiguë [70].

Soit par la découverte per opératoire du carcinome suspectée devant des signes macroscopiques à l'examen de la vésicule, soit avant ou après exérèse (19 à 25% des cas ) ou par l'examen anatomopathologique d'une pièce de cholécystectomie (75% des cas). Cependant, le délai de réponse anatomopathologique et de sa lecture par le chirurgien est souvent long, ce qui rend l'évolution carcinologique possible dans cet intervalle [55].

**Dans notre étude, cette circonstance de découverte a concerné 11.42% des cas.**

##### 1.2 Signes fonctionnels :

Le diagnostic clinique des CVB reste difficile en l'absence d'une symptomatologie bien définie de la maladie [71]. En effet, Les symptômes et les signes du CVB ne sont pas spécifiques et apparaissent souvent tardivement dans l'évolution clinique de la maladie. De ce fait, devant tout patient âgé de plus de 60ans présentant une douleur même banale de l'hypochondre droit avec AEG, le diagnostic de cancer vésiculaire doit être évoqué.

*-La douleur abdominale [30], [72-73]:*

C'est un symptôme cardinal rencontré dans 81% des cas [72]. Il peut prendre des aspects divers partant d'une simple douleur de l'hypochondre droit ou épigastralgies atypiques à une colique hépatique. D'évolution variable, pouvant être d'apparition récente ou évoluant depuis des mois, voire des années.

**Ce symptôme concerne 57% de nos malades.**

*-L'ictère [74]:*

C'est un signe fréquent, retrouvé chez 76% des patients [72] sa présence témoigne de l'envahissement de la voie biliaire principale, c'est un indicateur de malignité avancée [75] nécessitant un traitement palliatif : drainage biliaire et chimiothérapie.

**L'ictère était présent chez 11.42% de nos patients.**

*- - Altération de l'état général :*

*Triade =amaigrissement +asthénie +anorexie entrant dans le cadre du syndrome néoplasique.*

AEG et l'amaigrissement a été concerné 51.42%.

*-Les nausées et les vomissements [76]: les N/V ont intéressé 17.14% des cas.*

*-Fièvre[76]: la fièvre a concerné 5.7% des cas.*

*Examen physique :*

-L'ictère[69] est principal signe révélateur des CVB après la douleur. C'est un signe tardif et témoigne souvent d'une extension locale. Il est présent dans 76% des cas.

- Formation de l'Hypochondre droit : [77]

Présente dans 15 à 50% des cas. Elle est non douloureuse, dure, à bord inférieur émoussé, et mobile à la respiration. L'examen peut trouver une simple sensibilité ou une défense de l'hypochondre droit ou carrément un Murphy positif.

- Hépatomégalie

Elle est soit secondaire à un envahissement tumoral ou à une obstruction biliaire

- Ascite : observée dans les cas métastatiques.

**Dans notre étude, la masse de l'hypochondre droit a été présente dans 57% des cas, l'hépatomégalie chez 37% des patients, l'ascite dans 31.4% des cas et l'ictère dans 11.4% des cas.**

## **2. Biologie :**

Les perturbations biologiques observées ne sont pas spécifiques.

### **2.1 Hématologie**

Un syndrome d'inflammation en rapport avec une cholécystite chronique :

Une anémie

Une hyperleucocytose modérée

Une vitesse de sédimentation augmentée

### **2.2 Bilan hépatique**

Il peut être perturbé :

Un syndrome de cholestase ou une cytolyse hépatique [30] peuvent être présents en rapport avec une obstruction des voies biliaires ou du un envahissement hépatique.

**Dans notre étude, La cytolysse hépatique était présente chez 14.29% des patients et la cholestase hépatique chez 48.57% des cas.**

**Δ Dans notre étude, La cytolysse hépatique était présente chez 14.29%, la cholestase hépatique chez 48.57%.**

### **2.3 Marqueurs tumoraux [30]**

Il n'existe pas de marqueur spécifique des tumeurs malignes des voies biliaires.

L'ACE et CA19-9 [78] sont des marqueurs souvent positifs dans les cancers du tube digestif surtout ceux des voies biliaires. Ils orientent vers le caractère malin et sont utiles dans le suivi de la maladie [79]. Les dosages de CA242, CA15-3, CA19-9 et CA 125 sont d'assez bons marqueurs pour discriminer les patients atteints d'un carcinome de la vésicule biliaire de la lithiase biliaire. L'association du CA242 et du CA125 est sensible et spécifique [80].

## **3. Imagerie :**

### **3.1 Echographie abdominale**

C'est l'examen de première intention [69]. Elle est recommandée comme étude diagnostique initiale de dépistage de la maladie de la vésicule biliaire. Elle permet de diagnostiquer 80% des cancers vésiculaires [81].

Le CVB peut prendre plusieurs aspects échographiques :

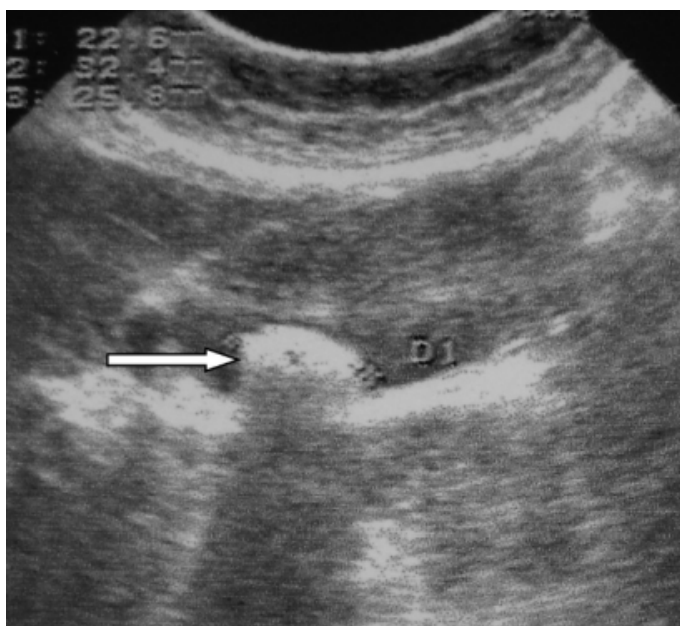
- Un épaissement irrégulier de la paroi vésiculaire d'une épaisseur supérieur à 1cm doit faire évoquer le diagnostic [82].
- Lésion polypoïde : le néoplasme de la VB peut prendre la forme d'une lésion polypoïde, pédiculée ou sessile [83-84].

- Un épaissement pariétal irrégulier, supra-centimétrique et segmentaire du corps vésiculaire [85].
- Parfois, masse hypoéchogène, hétérogène, mal limitée comblant la lumière vésiculaire et sans interface nette avec le foie [86].

Ces signes peuvent être associés à :

- Une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques due à une compression du cholédoque [87].
- Des calculs vésiculaires (parfois visibles) puisque le cancer vésiculaire est fréquemment associé aux lithiases vésiculaires [87].
- Présence de ganglions lymphatiques rétro péritonéaux [88].

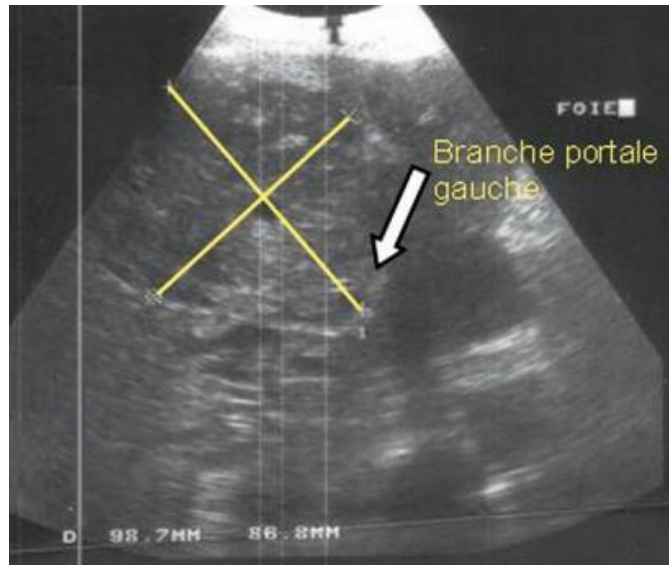
L'échographie en temps réel s'est avérée avoir des limites inhérentes à la stadification du carcinome de la vésicule biliaire. Sa précision, bien qu'améliorée dans une étude prospective, ne permet pas de classer avec précision la maladie. Des modalités d'imagerie plus précises sont donc nécessaires pour stadifier avec précision la maladie en préopératoire, afin d'éviter des laparotomies inutiles [89].



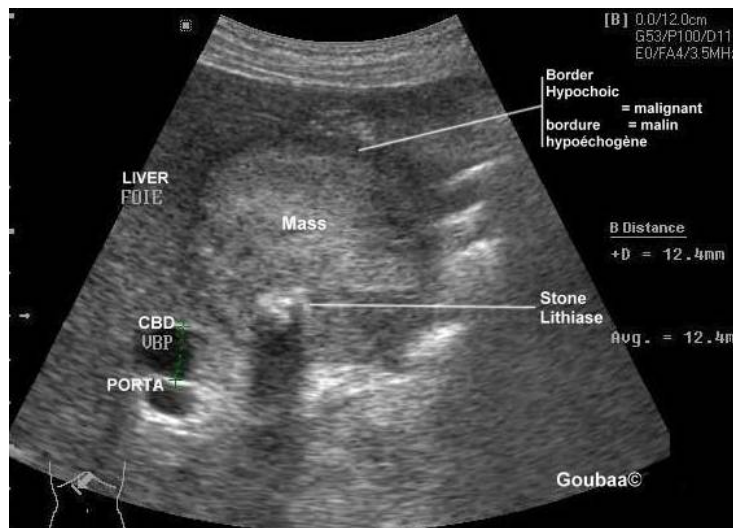
**Figure 6 :** Montrant une lithiase vésiculaire[90]



**Figure 7 :** formation tissulaire endoluminale de la vésicule biliaire.[90]



**Figure 8 :** Volumineuse masse tumorale de contenu hétérogène de 9 cm au dépend de la vésicule biliaire et débordant sur les segments IV et V du foie et comprimant la voie biliaire principale.[90]



**Figure 9 :** une volumineuse masse hyperéchogène visible dans la région du loge vésiculaire, envahissant le foie [91]

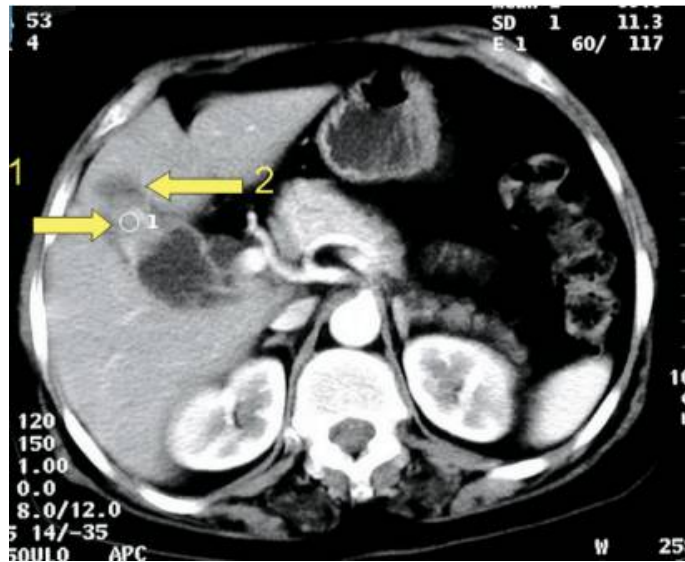
**L'échographie a été réalisé chez 80% des patients.**

### **3.2 Tomodensitométrie abdominale (TDM) :**

Examen primordial dans le diagnostic du cancer de la vésicule biliaire.

Elle permet d'identifier toute extension aux ganglions lymphatiques, l'atteinte hépatique ou les métastases à distance. Réalisée en préopératoire, elle détermine la résecabilité de la vésicule biliaire avec une grande précision (jusqu'à 93%) [92]. Le cancer vésiculaire peut se traduire par :

- Une masse tissulaire hypodense sous-hépatique se rehaussant après injection [86] : Situation la plus fréquente[93]
- Une masse faisant saillie dans la lumière de la vésicule, dont le diamètre est souvent supérieur à 1 cm avec ou sans épaissement de sa base d'implantation.
- Un épaissement diffus ou localisé de la paroi vésiculaire [94].



**Figure 10 :** Coupe TDM montrant un processus bourgeonnant médio vésiculaire (1) se rehaussant de façon hétérogène après injection de PDC et envahissant le segment IV (2).[90]



**Figure 11 :** Vésicule à paroi épaissie (1). Masse hétérogène du segment IV (2), après injection de PDC.[90]



**Figure 12 :** coupe sagittale en TDM montrant une masse infiltrante de la VB envahissant le foie.[56]

**La TDM a été réalisée chez tous nos patients.**

### **3.3 Imagerie par résonance magnétique (IRM) :**

L'IRM a assumé un rôle croissant en tant que modalité d'appoint pour l'imagerie de la vésicule biliaire, principalement chez les patients qui sont incomplètement évalués par échographie [95]. Notamment, lorsqu'elle est complétée par une bili-IRM et à une angio-IRM [90].

### **3.4 Echo endoscopie [96]:**

Elle permet également le diagnostic mais son intérêt réside surtout dans la détermination de l'envahissement de la tumeur en profondeur dans la paroi vésiculaire, dans le parenchyme hépatique et les voies biliaires, permettant ainsi de distinguer le cancer précoce d'un cancer avancé. Elle est réalisée afin d'établir le bilan d'extension d'un cancer vésiculaire et détermine l'infiltration dans la paroi [85].

### **3.5 Cholangiographie par voie rétrograde endoscopique (CPRE) [97]:**

Rarement utilisée. Elle met en évidence l'obstacle, visualise sa limite inférieure [78]; mais ne pouvant pas toujours franchir celui-ci, empêche son étude sur toute sa hauteur. Cependant, une fois franchi, elle permet la pose d'une prothèse biliaire palliative à l'ictère.

### **3.6 Bilan d'extension :**

Il est indispensable et comporte :

- La TDM TAP avec injection [97] est la pierre angulaire du bilan d'extension locorégionale et la recherche de métastases à distance.
- Le PET scanner: Son rôle reste à être déterminé. L'utilisation de la tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 a une sensibilité et une spécificité d'environ 80—90 % pour le diagnostic du cancer de la vésicule biliaire [27]. Quelques études ont rapporté son utilité, en montrant l'exactitude du PET pour le diagnostic de bénignité ou de malignité de lésions vésiculaires [57]. En fait, le PET-scanner a tendance à montrer une meilleure prédiction de la résecabilité que la TDM avec une signification limite, en particulier en raison de métastases à distance inattendues [98].
- L'écho endoscopie contribue aussi bien dans le diagnostic que dans l'extension locorégionale du carcinome vésiculaire.
- La Radiographie thoracique: n'est plus de pratique courante.
- La TDM cérébrale si signes d'appel.
- La scintigraphie osseuse si signes d'appel.

### **4. Histologie[69]**

Elle permet le diagnostic de certitude et le suivi des cancers [99]. En effet, elle permet de préciser le type histologique, l'envahissement ganglionnaire [100] et à distance permettant son incorporation dans le système TNM. Ainsi, elle représente un outil simple et précis pour déterminer le pronostic après résection

du CVB [101]. Cependant, l'examen histologique n'est pas systématique. Etant donné que seules les vésicules présentant des lésions suspectes (telles que polypes, nodules, ulcères, paroi indurée ou pénétration dans le lit du foie) sont envoyées pour examen histologique. Parallèlement, un cancer de la vésicule biliaire (pT1) précoce manqué à l'examen macroscopique ne nécessite aucune autre intervention chirurgicale en dehors de la cholécystectomie [102].

## **IV. Traitement**

### **1. But :**

Le traitement du cancer de la vésicule biliaire vise:

- \* Dans les formes localisées : à assurer une exérèse chirurgicale dans un but curatif.
- \* Dans les formes localement avancées ou métastatiques: à pallier les symptômes, à améliorer la qualité de vie et éventuellement prolonger la survie [1].

### **2. Moyens :**

#### **2.1 Chirurgie [30]:**

La chirurgie est le seul traitement curatif du cancer vésiculaire[103-104]. Mais elle n'est possible que dans les stades localisés, cédant ainsi la place au traitement palliatif dans les stades avancés.

Elle doit obéir à des règles carcinologiques afin de ne pas compromettre le pronostic de la maladie. A savoir une exérèse chirurgicale complète R0 (c'est-à-dire sans résidu tumoral ni macroscopique ni microscopique) associée à un curage ganglionnaire [42].

### a. La Résection tumoral

Le traitement chirurgical réglé comporte systématiquement l'association d'une hépatectomie partielle emportant le lit vésiculaire et ses veinules de drainage et d'un curage ganglionnaire du pédicule hépatique emportant les premiers relais ganglionnaires.

Si le cancer a été découvert sur pièce de cholécystectomie coelioscopique, il faut y associer l'exérèse transpariétale de cylindres de paroi abdominale (de la peau au péritoine) emportant chaque site des trocards coelioscopiques précédemment utilisés, pour traiter d'éventuelles greffes tumorales pariétales. Pour cela, La cholécystectomie coelioscopique est contre-indiquée en cas de suspicion pré- ou peropératoire d'un cancer de la vésicule à cause du risque de récurrences sur les trajets des trocars [105]. Si la seule exérèse du lit vésiculaire emportant 2 à 3 cm de profondeur du parenchyme hépatique adjacent est parfois réalisée en cas d'atteinte limitée à la musculuse (T2) sur la pièce de cholécystectomie, la majorité des équipes recommande une exérèse hépatique réglée emportant les segments IVb et V et parfois plus étendue en cas de tumeur intrahépatique envahissant les segments adjacents. L'extension du curage ganglionnaire aux seconds relais rétroduodénaux pancréatiques et cœliaques et paraaortiques est discutée. La résection du moignon cystique avec examen extemporané est souhaitable et peut justifier en cas d'atteinte tumorale une résection associée de la voie biliaire principale, suivie d'une anastomose biliodigestive sur anse en Y montée sur la convergence biliaire, parfois également nécessaire si la voie biliaire principale est envahie ou dévascularisée par l'étendue du curage du pédicule hépatique. Les Japonais rapportent des chirurgies régionales plus extensives associant une duodéno pancréatectomie et

l'exérèse des organes adjacents envahis [106]. Mais ces résections majeures sont responsables d'une morbidité postopératoire qui dépasse 40 % et restent exceptionnellement réalisées en Occident, où leur utilité est discutée. La transplantation hépatique n'a pas d'indication dans cette situation [35]. En outre, il ne semble pas nécessaire d'exclure les patients atteints de cholécystite ou d'hypertrophie de la paroi de la vésicule biliaire de subir des procédures laparoscopiques au motif qu'ils pourraient avoir un cancer de la vésicule biliaire [107].

**La chirurgie curative a concerné 4 patients dans notre série. Ils avaient tous une maladie localisée.**

### **b. La Chirurgie palliative**

L'objectif du traitement chirurgical du cancer de la vésicule biliaire est d'obtenir une résection complète R0, seule à être potentiellement bénéfique. La place de la chirurgie palliative reste limitée aux très rares indications de dérivation biliodigestive sur le canal biliaire du segment III, quand la tumeur atteignant la voie biliaire principale est responsable d'un ictère et qu'une contreindication à l'exérèse prévue est découverte en peropératoire [35].

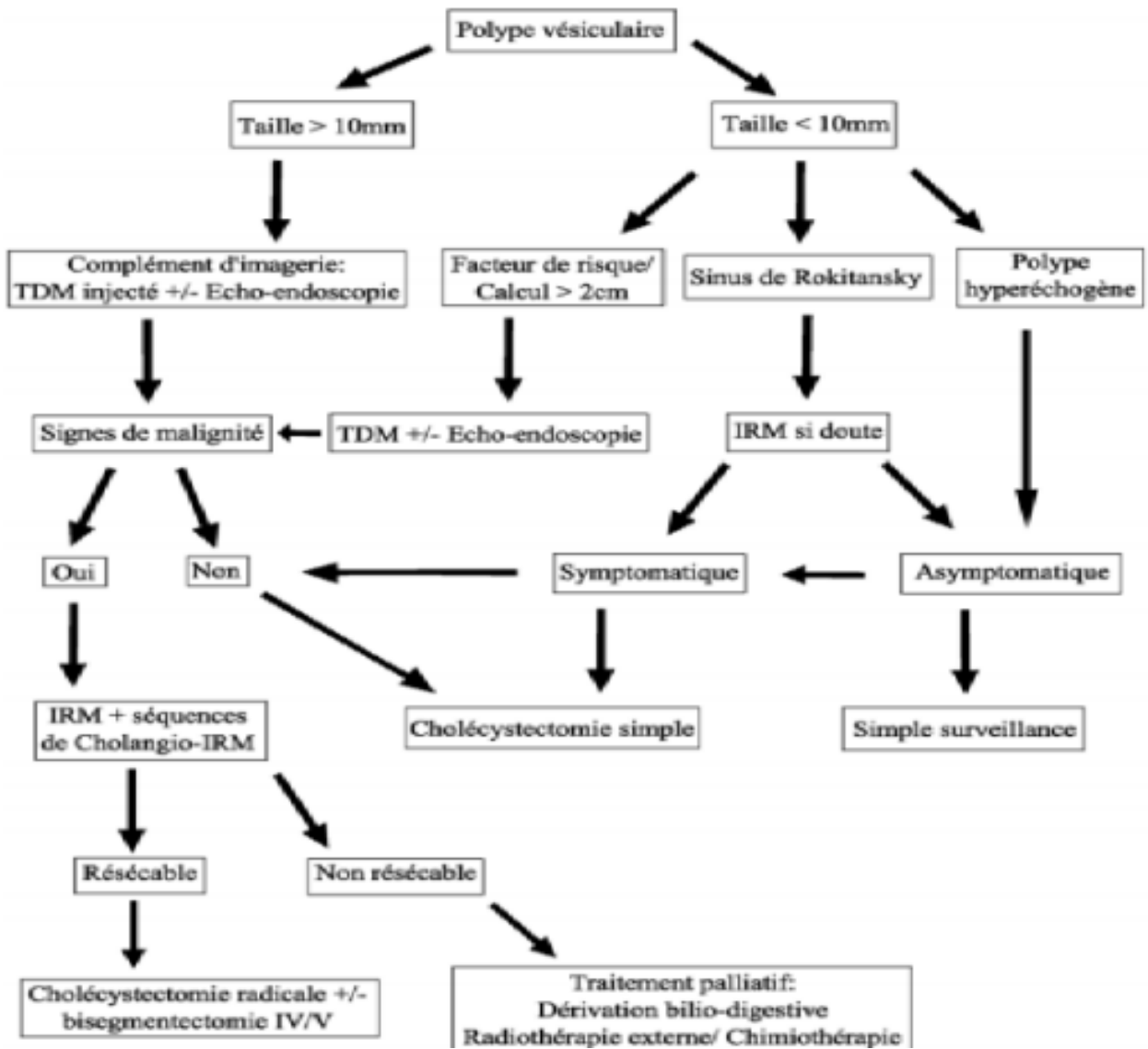


Figure 13 : conduite à tenir devant un polype vésiculaire [108].

## **2.2 Radiothérapie :**

Le mode d'extension et le taux accru la récurrence locorégionale dans le cancer de la vésicule biliaire fait de la radiothérapie peropératoire et postopératoire une option thérapeutique rationnelle. Cependant, les apports de la radiothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire sont décevants.

### **a. Radiothérapie externe :**

Utilisée comme traitement adjuvant, la radiothérapie externe a montré certains avantages en survie [109-110]. Elle est également utilisée comme traitement palliatif du carcinome avancé de la vésicule biliaire non résécable dans le but de soulager ses symptômes [111].

Cependant, le contrôle de la tumeur est rarement réalisé par la radiothérapie seule du fait de la radiorésistance de la tumeur. En outre, la proximité des tissus normaux dose-limiteurs, limite considérablement le potentiel de livraison d'une dose suffisante pour éradiquer la tumeur.

Il n'existe aucune étude prospective permettant de définir la place de la radiothérapie. Une étude rétrospective de faible effectif ne suggère pas de bénéfice de la radiothérapie chez les patients en résection R0 [112].

### **b. Curiethérapie :**

La curiethérapie endo-luminale à base d'Ir-192 a également été utilisée, par une approche percutanée trans-hépatique, pour le traitement palliatif de l'ictère dû à l'obstruction des voies biliaires. Cette technique permet de mieux protéger les tissus normaux adjacents, étant donné qu'elle irradie localement les tissus atteints. Cependant, les irradiations ne sont pas homogènes sur l'ensemble de la tumeur et elle prédispose au risque de surinfection plus que d'autres techniques [113].

**La radiothérapie seule n'a intéressé que 5.7% de nos patients dans un but et ceci est en accord avec les données de la littérature.**

### **2.3 Chimiothérapie :**

La chimiothérapie implique des agents utilisés pour l'inhibition non spécifique de la prolifération des cellules tumorales, généralement via le blocage de la synthèse d'ADN, qui a été largement impliquée dans le traitement d'une variété de cancers. Le National Comprehensive Cancer Network a proposé deux options pour le traitement du CVB : un traitement à agent unique, qui est un traitement à base de fluoropyrimidine ou de gemcitabine, et un régime multi-agents, qui comprend l'oxaliplatine, le cisplatine et la capécitabine. Bien qu'il existe des données limitées pour définir un schéma thérapeutique standard ou un bénéfice définitif, les schémas thérapeutiques combinés de FOLFOX (5-fluorouracile et oxaliplatine), CAPOX (capécitabine et oxaliplatine), GECIS (gemcitabine et cisplatine), et GEMOX (gemcitabine et oxaliplatine) restent les principaux programmes de chimiothérapie dans les essais cliniques [114].

Une étude rétrospective sur la chimiothérapie néoadjuvante affirme que les patients ayant subi le traitement gemcitabine-cisplatine ont eu un taux de réponse global qui était de 67,5%. Et Au total, 46 % des patients ont subi une résection R0.et a conclu l'augmentation de la résécabilité et la survie chez les patients atteints de cancer de la vésicule biliaire localement avancé [115]. Le CVB localement avancé reste une maladie de mauvais pronostic. La chimiothérapie à visée néoadjuvante dans le CVB résécable localement avancé/limite a montré de bons taux de réponse. Cela a entraîné une résection chirurgicale curative ou une stabilisation de la maladie chez une proportion significative de patients. Ainsi, les patients qui subissent une chirurgie définitive après une réponse favorable à la chimiothérapie ont une bonne survie [116].

Concernant la chimiothérapie adjuvante, seul un essai de phase III a montré son intérêt (5FU + mitomycine C) uniquement pour les cancers de la vésicule biliaire (survie à 5 ans de 26 %). Il n'y avait pas de bénéfice mais simplement une tendance à l'amélioration du pronostic. Il n'y avait pas non plus de bénéfice dans le sous-groupe des patients en résection R1[117].

Un autre essai, bien conduit a pu montrer un bénéfice en survie de l'association gemcitabine +cisplatine, considérée désormais comme le standard dans les situations métastatiques [118]. Les résultats encourageants de cette combinaison dans la présente étude, ainsi que les rapports d'autres essais de phase II, suggèrent que la gemcitabine pourrait jouer un rôle actif dans la gestion du cancer de la vésicule biliaire[119].

Une autre étude, a rapporté des taux de réponse globaux satisfaisants de 55% avec l'association de Gemcitabine et de Cisplatine chez les patients atteints de CVB avancé. Ces derniers présentent un ictère et subissent un stent suivi d'une chimiothérapie ont des taux de réponse et de survie similaires à ceux qui se présentent sans ictère[120].

Comme tout traitement, la chimiothérapie n'est pas dépourvu d'effets secondaires et encore moins de toxicité, on note des effets hématologiques tels que une neutropénie, thrombopénie, nécessitant la transfusion[119].ou des effets non hématologiques : nausées vomissements, neuropathie périphérique.[121] Cependant, il a été démontré que l'association Gemcitabine-Oxaliplatine(elle-ci moins toxiques pour les reins) avait une activité anti tumorale modeste et est bien toléré chez les patients atteints de CVB avancés. Parallèlement ,une toxicité hématologique et non hématologique de grade 3 ou 4 est survenue plus fréquemment au cours des études gemcitabine-cisplatine que gemcitabine-oxaliplatine [121].

**Dans notre étude, la chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne a été réalisée chez 27 patients : GEMCIS(n=20), GEMOX (n=3) et Gemcitabine (n=4) alors que la chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne n'a été administré que chez 13 patients.**

**La toxicité de la chimiothérapie a été dominé par la toxicité hématologique, et la toxicité générale à type de nausées vomissements anorexie et asthénie.**

#### **2.4 Radiochimiothérapie :**

Dans une étude prospective mais non randomisée, chez 91 patients réséqués d'un cholangiocarcinome extrahépatique, les auteurs montrent que la radiochimiothérapie (RCT) adjuvante permettrait d'obtenir des taux de survie à 5 ans identiques chez les patients en résection R1 (35 %) comparés à ceux ayant une résection complète (36 %). En analyse multivariée, le seul facteur pronostique retrouvé était l'envahissement ganglionnaire (N0 vs N1). La présence de résidus microscopiques (résection R1) n'avait pas d'impact sur la survie chez les patients ayant reçu une RCT postopératoire. Ces données méritent d'être validées dans une étude prospective randomisée car elles suggèrent, là encore, un effet « de rattrapage » de la RCT lorsque la résection est en marge limite. L'irradiation adjuvante permettrait ainsi d'élargir les indications opératoires. Une étude rétrospective n'a cependant pas montré de bénéfice de la radiochimiothérapie sur la radiothérapie seule. La localisation de la tumeur pourrait également influencer l'efficacité de la radiochimiothérapie [122] .

Une autre étude rétrospective, sur 92 patients réséqués d'un cholangiocarcinome extrahépatique, suggère que la radiochimiothérapie améliorerait la survie globale et cela de manière plus marquée pour les tumeurs distales (41 mois vs 25 mois) [117].

**Dans notre étude, une seule patiente a bénéficié de la RCC.**

### **2.5 Thérapie ciblée :**

La thérapie ciblée pour les cancers a été initialement développée en 1988 sur la base du concept de produits chimiques spécifiques capables d'éliminer certains micro-organismes au début des années 1900. Depuis lors, l'efficacité de la thérapie ciblée a été largement étudiée dans plusieurs cancers pour bloquer spécifiquement un certain nombre de molécules cibles étroitement associées à la prolifération, à la différenciation, à la migration, à la souche cancéreuse, à l'angiogenèse vasculaire et aux réponses immunitaires antitumorales des cellules tumorales [123], [124]. Un grand volume de médicaments pour la thérapie ciblée ont été créés, qui se composent principalement de petites molécules et d'anticorps immunisés. Les petites molécules de poids moléculaire < 900 Da peuvent être facilement transportées dans les cellules pour inactiver des protéines ou des enzymes spécifiques, inhibant ainsi la croissance des cellules tumorales [125, p. 2], tandis que les anticorps thérapeutiques se lient spécifiquement aux récepteurs de la membrane cellulaire ou à leurs ligands pour réguler la prolifération cellulaire ou l'apoptose [126]. Certains médicaments ont été développés pour cibler des molécules extracellulaires qui interviennent dans l'angiogenèse ou la réaction immunitaire dans le microenvironnement tumoral, entraînant une inhibition de la croissance tumorale, de l'angiogenèse et des métastases [127].

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

La famille des récepteurs tyrosine kinase comprend l'EGFR, HER2, HER3, HER4. HERs sont des récepteurs de surface cellulaire qui abritent un domaine transmembranaire de tyrosine kinase capable d'activer plusieurs voies de

signalisation en aval lors de la liaison avec le facteur de croissance épidermique (EGF). HER2 a été bien apprécié pour jouer un rôle crucial dans la biologie du cancer et est un partenaire fonctionnel essentiel pour la liaison au récepteur d'un autre membre de la famille orchestrant un hétérodimère, tandis que HER2 lui-même forme un homodimère en tant que liaison de ligand apparenté [128]. Une anomalie de HER2 avec surexpression génique et/ou mutations activées a été rapportée dans plusieurs cancers, tels que le cancer du sein, le cancer du côlon, le cancer du poumon, le cancer de l'estomac et le CVB [128], [129].

La fréquence des mutations de HER2 et HER3 s'est avérée être de 9,8 % et 11,8 %, respectivement, ce qui explique les activations de la voie de signalisation ErbB dans la GBC [130]. À l'appui des preuves, ces mutations activées de HER2/3 dans les lignées cellulaires GBC ont entraîné une augmentation significative de la prolifération cellulaire et du développement tumoral chez les animaux[131], soulignant le rôle essentiel des mutations HER2/3 dans le développement de la CVB.

- Erlotinib et gefitinib sont des inhibiteurs sélectifs réversibles du domaine tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique(EGFR). Ils agissent de manière compétitive au site de liaison à l'ATP de l'EGFR afin d'inhiber la phosphorylation de la tyrosine induite par le ligand, bloquant ainsi l'activation induite par le ligand du récepteur et des voies en aval.

- Le lapatinib inhibe les processus de signal du récepteur en se liant à la poche de liaison à l'ATP du domaine de la protéine kinase EGFR/HER2, empêchant l'auto-phosphorylation et l'activation ultérieure du mécanisme de signal..

Il a été démontré également que les voies EGFR ET HER2 sont des cibles thérapeutiques appropriées pour les CVB. La combinaison de la Gemcitabine avec des médicaments ciblant ces voies donne des résultats encourageants et des études cliniques supplémentaires pourraient être justifiées.

✓ Thérapies anti-angiogéniques :

L'angiogenèse est médiée par un facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Celui-ci a été détecté dans les tumeurs des voies biliaires. Son expression est liée à un stade avancé de la maladie et à un mauvais pronostic.

- une étude de phase II multicentrique et multinationale a révélé que la monothérapie au sunitinib (inhibiteur de plusieurs RTK dont le VEGFR) montrait une efficacité marginale chez les patients atteints de CVB métastatique. ET le taux de contrôle de la maladie était de 50,0 % [132].

- Dans un essai de phase II, l'antagoniste VEGFR2 vandétanib en monothérapie ou les combinaisons de chimiothérapie n'ont pas produit d'avantages notables sur la SSP dans le CVB avancé [133].

- Une étude de phase II multicentrique sur l'anticorps VEGF bevacizumab en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine dans le CVB avancé avec un essai à un seul bras a démontré que le taux de réponse était de 40 % et que la SG était de 12,7 mois [134],[135]. De surcroît, les études ont montré que l'association de la bévacizumab avec la chimiothérapie est bénéfique pour le cancer de la vésicule biliaire [136].

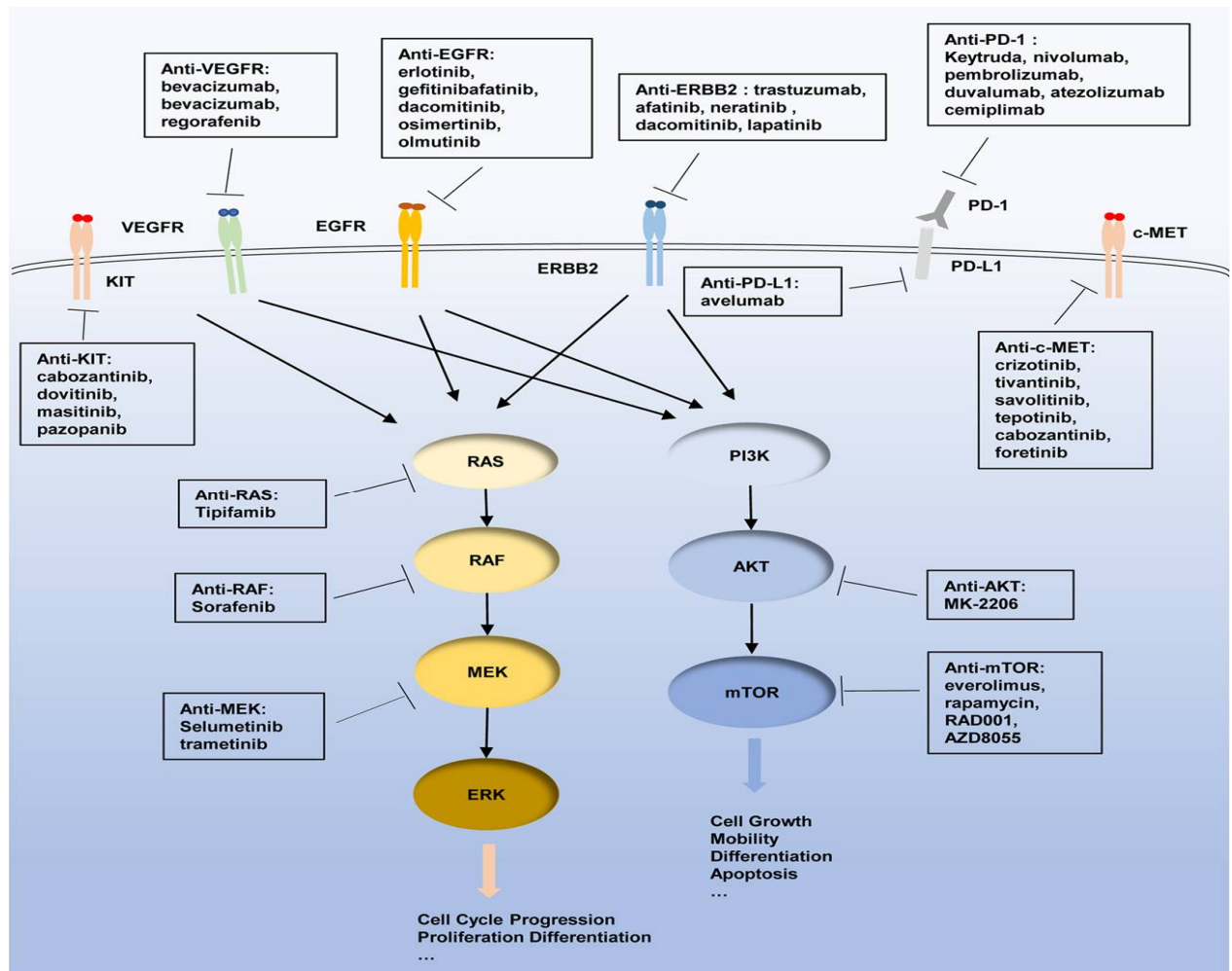
- Un essai de phase II sur le bevacizumab en association avec l'erlotinib mais aucun médicament cytotoxique traditionnel chez des patients atteints de CVB non résecable a démontré un taux de réponse de 18,4 %, un délai de progression (TTP) de 4,4 mois [134], [137].

-Le Sorafénib inhibe la tyrosine kinase qui cible le c-Raf/b-Raf. Leurs mutations [138],[139] sont présentes 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 confirmé, 29% avaient une stabilisation de la maladie. La médiane de SSP 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) [134], [137].

**Aucun de nos patients n'a bénéficié d'un traitement à base de thérapies ciblées.**

NB :

L'activation des kinases RAF est un des paramètres biochimiques souvent impliqués dans les tumeurs humaines. [140]Du fait de leur rôle oncogénique, les kinases de la famille RAF agissent par la transduction du signal et la physiologie des cellules cancéreuses. Chez les mammifères, la famille des kinases RAF est constituée de trois types de protéines : A-RAF, B-RAF et C-RAF .Ces trois RAFs sont codées par des gènes distincts mais présentent d'importantes homologues de séquence .Elles partagent une organisation commune avec un domaine carboxy-terminal qui porte l'activité sérine/thréonine kinase, alors que le domaine amino-terminal est régulateur et possède la particularité essentielle d'interagir avec les protéines RAS activées. Le domaine amino-terminal concentre l'essentiel des différences de séquence entre les kinases RAF [141].



**Figure 14 :** schéma récapitulatif de l'ensemble des thérapies ciblées [114].

## 2.6 Soins palliatifs

• Drainage biliaire : meilleur traitement palliatif pour soulager les symptômes et améliorer la qualité de vie [142]. Il se révèle indispensable en cas d'ictère de prurit dans le cadre d'angiocholite[143].Il allonge la survie des patients.

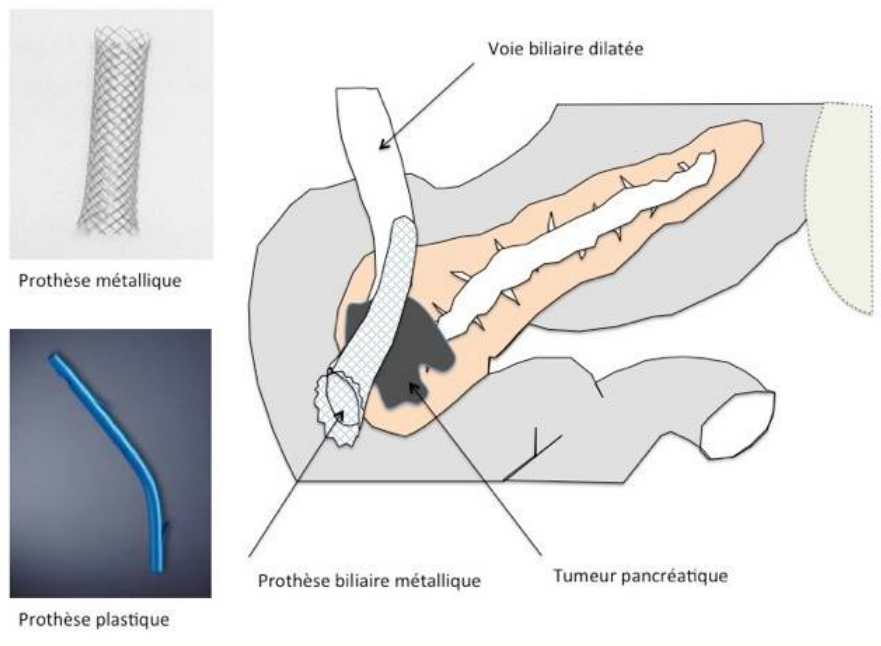
Le drainage peut-être :

- externe indiqué en situation d'urgence consiste à drainer la bile vers l'extérieur grâce à un drain.
- ou interne grave à la pose d'un stent ou prothèses.

Il existe deux types de prothèses mécaniques et plastiques : [67]Les prothèses métalliques non couvertes sont plus longtemps perméables et plus économiques que les prothèses métalliques couvertes ou plastiques, notamment en l'absence de métastases hépatiques et pour une taille tumorale < 3 cm et une localisation sous-hilaire[30], [122] les prothèses plastiques semblent être moins chères mais ont un risque de migration susceptible de générer une obstruction du cystique [144].

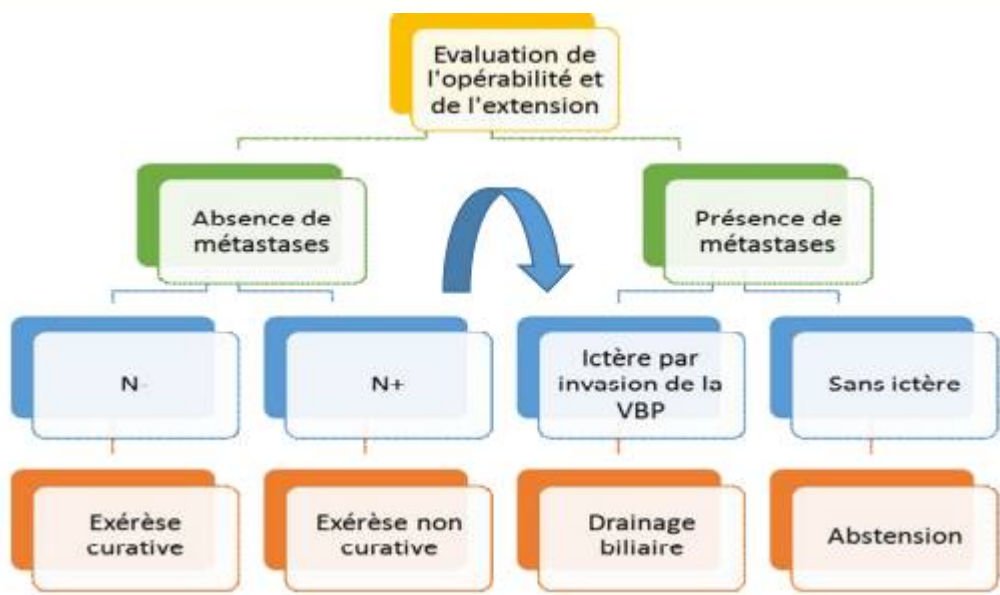
Le drainage biliaire a été réalisé chez 8 patients dans notre étude.

La radiothérapie externe ou interne comme traitement palliatif pour soulager les symptômes et améliorer la qualité de vie [145].



**Figure 15 :** montrant les 2 types de prothèses mécanique et plastique [146].

- Chimiothérapie combinée[78].
- Quoique, ni la radiothérapie, seule ou associée à une curiethérapie, ni de la radio-chimiothérapie n'ont montré un bénéfice de survie [67].



**Figure 16 :** conduite à tenir devant un cancer de la vésicule biliaire [147].

### 3. Indications :

La connaissance du mode d'extension du cancer de la vésicule biliaire a permis de construire une stratégie bien définie de la prise en charge de ce cancer. La chirurgie optimale pour le cancer de la vésicule biliaire dépend du stade T de la maladie selon la classification TNM, le siège de la tumeur, et son mode de croissance.

La chirurgie est le seul traitement potentiellement curatif pour les stades localisés.

== les stades : Tis, T1a : • Cholécystectomie seule (si vésicule biliaire retirée intacte)

- Curage ganglionnaire : pas nécessaire.

La chimiothérapie ou radiothérapie n'a aucun intérêt en cas de tumeur résécable chez des patients opérables[148]

==Les stades :  $\geq$  T1b : • Cholécystectomie,

Associé à :

- pour les Tumeurs T1b, T2 limitées de la vésicule biliaire envahissant uniquement le lit vésiculaire et  $< 20$  mm : résection du lit vésiculaire (segments IVb-V)
- Tumeurs  $\geq$  T2 ou N+ : résection de la voie biliaire principale et des segments hépatiques envahis avec  $\pm$  résection/reconstruction vasculaire
- Curage ganglionnaire : • la présence de ganglions pédiculaires positifs ne contre indique pas la résection.
- para-aortique : non recommandé (en cas de ganglions para-aortiques positifs, résection étendue non recommandée)

En revanche, si l'état général est trop altéré (PS > 2), l'abstention est recommandée (soins de support exclusifs) [149] [150].

Certaines études suggèrent la chimiothérapie systémique adjuvante ou radiochimiothérapie après résection R0 de la maladie T2-4 DU CANCER de la vésicule biliaire N1 [151].

Les patients métastatiques avec atteinte ganglionnaire N2 ne bénéficie pas de résection radicale mais doivent bénéficier d'un traitement palliatif.

**NB=Les métastases ganglionnaires para-aortiques, cœliaques et mésentériques : contre indiquent à la résection élargie.**

## **V-Pronostic :**

La tumeur des voies biliaires est traditionnellement considérée comme une maladie hautement mortelle avec une survie globale à 5 ans inférieure à 5%.[152] Le taux de survie moyen global pour les patients atteints d'un cancer de la vésicule biliaire est de 6 mois [153], [154]. L'âge, le stade pTNM, une résection chirurgicale adaptée sont des facteurs pronostiques consensuels. Les autres facteurs évoqués n'ont pas fait la preuve de leur efficacité, notamment l'administration d'un traitement adjuvant [55].



# Conclusion

Le cancer de la vésicule biliaire est un cancer rarissime. Il survient le plus souvent chez les femmes de plus de 50ans.

La lithiase vésiculaire est considérée comme le principal facteur de risque, associé à l'obésité et les facteurs hormonaux.

Il est souvent de découverte fortuite, mais quand il se manifeste, il prend l'allure d'une douleur de type colique hépatique ou un ictère.

L'échographie est l'examen de première intention mais pas suffisant pour établir le diagnostic. Quant à la TDM abdomino-pelvienne, c'est un examen essentiel aussi bien pour le diagnostic que pour l'extension.

L'examen histologique permet à lui seul d'établir le diagnostic de certitude du cancer de la vésicule biliaire.

La cholécystectomie est le seul traitement potentiellement curatif de ce cancer.

La chimiothérapie de 1<sup>er</sup> choix reste la gencitabine-cisplatine.

Les traitements palliatifs sont réservés aux patients dont la PS est supérieure à 2.

Enfin, Le pronostic du cancer de la vésicule est dépendant de l'âge, stade TNM et la possibilité de réaliser un traitement chirurgical curatif, mais reste un pronostic sombre.



# Résumés

---

## Résumé

**Titre:** cancer de la vésicule biliaire: Expérience du service d'oncologie médicale de l'HMMIV.

**Auteur:** AMMARI MARYEME.

**Rapporteur:** Professeur TARIK MAHFOUD.

**Mots clés:** Cancer-Vésicule biliaire-Chirurgie-Chimiothérapie-Radiothérapie.

Le cancer de la vésicule biliaire est rare dont le pronostic est souvent fatal. Il se place au 5<sup>ème</sup> rang des cancers digestifs, mais il est le plus fréquent des cancers des voies biliaires.

Notre étude rétrospective rapporte une série de 35 cas colligés au service d'oncologie médicale de l'HMMIV de Rabat s'étalant sur une durée de 5ans de 2015 à 2020.

L'âge moyen des patients était de 63,5 ans (45-82) avec une prédominance féminine (69%).Les facteurs de risque étaient la lithiase biliaire, le diabète et l'obésité.

Le mode de révélation principal était la présence d'une douleur et/ou d'une masse suivie d'un amaigrissement. L'ictère était rare.

L'échographie et la TDM abdominales sont les examens réalisés pour le diagnostic. La Bili-IRM est demandée en cas d'ictère avant la réalisation d'une dérivation.

La TDM TAP est l'examen de référence pour le bilan d'extension. Le PET scanner permet souvent une migration de stade. Au total, il y avait 4 patients avec une maladie localisée, 6 localement avancée et 25 métastatique.

Sur le plan thérapeutique, la chirurgie représente le traitement de référence. Dans notre étude 4 patients ont bénéficié d'une chirurgie curative suivie d'une chimiothérapie adjuvante.

Pour les 31 patients avec une forme avancée et/ou métastatique, 4 ont été déclarés en soins de support. Les 27 autres ont reçu une chimiothérapie à base de gemcitabine-cisplatine. La radiochimiothérapie (RCC) a un intérêt limité dans les formes localement avancées non métastatiques. Une seule patiente a bénéficié d'une RCC après réponse à une chimiothérapie initiale.

Enfin, la dérivation biliaire, n'est réalisée qu'en cas d'ictère. Dans notre série, 6 patients ont bénéficié d'une dérivation prothétique et 2 autres d'un drainage biliaire externe percutané.

## Abstract

**Title :** Gallbladder cancer: Experience in the medical oncology department of the HMMIV.

**Author :** AMMARI MARYEME.

**Reporter :** Professor TARIK MAHFOUD.

**Keywords :** Cancer-Gallbladder-Surgery-Chemotherapy-Radiotherapy.

Gallbladder cancer is a rare cancer with an often fatal prognosis. It ranks 5th among digestive cancers, but it is the most common cancer of the bile ducts.

Our retrospective study reports a series of 35 cases collected from the medical oncology service of the HMMIV in Rabat spanning a period of 5 years from January 2015 to December 2020.

The middle age of the patients was 63.5 years (45-82) with a predominance of women (69%). The main risk factors were gallbladder lithiasis, diabetes and obesity.

The main mode of disclosure was the presence of pain and / or a mass followed by weight loss. Jaundice was rare.

Abdominal ultrasound and CT are the tests done for diagnosis. Bili-MRI is required especially in case of jaundice before performing a possible bypass.

The TAP CT is the gold standard exam for the extension workup. The PET scanner often allows stage migration. In total, there were 4 patients with localized disease, 6 locally advanced and 25 metastatic.

From a therapeutic standpoint, surgery is the standard treatment. In our study 4 patients underwent curative surgery followed by adjuvant chemotherapy.

For the 31 patients with an advanced and / or metastatic form, 4 were declared in supportive oncology care. The other 27 received chemotherapy. The most widely used protocol was gemcitabine and cisplatin. Radiochemotherapy (RCC) is of limited interest in locally advanced non-metastatic forms. Only one patient received RCC after responding to initial chemotherapy.

Finally, the biliary bypass, is only performed in case of jaundice. In our series, 6 patients received a prosthetic bypass and 2 others received percutaneous external biliary drainage.

## ملخص

**العنوان :** سرطان الحويصلة الصفراوية نخبرة في قسم الأورام الطبية في المستشفى العسكري بالرباط.

**المؤلف :** مريم عماري.

**المشرف :** استاذ طارق محفوظ.

**الكلمات الأساسية :** سرطان - مرارة - جراحة - علاج كيميائي - علاج إشعاعي.

سرطان المرارة هو سرطان نادر مع تشخيص قاتل في كثير من الأحيان. إنه يحتل المرتبة الخامسة بين سرطانات الجهاز الهضمي ، لكنه أكثر أنواع سرطان القنوات الصفراوية شيوعًا.

تشير دراستنا بأثر رجعي إلى سلسلة من 35 حالة تم جمعها من خدمة الأورام الطبية في المستشفى العسكري بالرباط على مدى 5 سنوات من يناير 2015 إلى ديسمبر 2020.

كان متوسط عمر المرضى 63.5 سنة (45-82) مع غلبة للنساء (69%). كانت عوامل الخطر الرئيسية هي تحص المرارة والسكري والسمنة.

كان الأسلوب الرئيسي للكشف هو وجود ألم و / أو كتلة متبوعة بفقدان الوزن. كان اليرقان نادرا.

فحص البطن بالموجات فوق الصوتية والتصوير المقطعي المحوسب هي الاختبارات التي يتم إجراؤها للتشخيص. مطلوب ببلي إرم خاصة في حالة اليرقان قبل إجراء تجاوز محتمل.

ماسح التصوير المقطعي هو الاختبار القياسي الذهبي لعمل التمديد. غالبًا ما يسمح ماسح التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني بالانتقال إلى المرحلة. في المجموع ، كان هناك 4 مرضى يعانون من مرض موضعي ، 6 متقدمين محليًا و 25 مصابًا بالنقائل.

من وجهة النظر العلاجية ، الجراحة هي العلاج القياسي. في دراستنا خضع 4 مرضى لجراحة علاجية متبوعة بعلاج كيميائي مساعد.

بالنسبة إلى 31 مريضًا لديهم شكل متقدم و / أو نقلي ، تم الإعلان عن 4 في رعاية الأورام الداعمة. تلقى الـ 27 الآخرون العلاج الكيميائي. كان البروتوكول الأكثر استخدامًا هو سيسبلاتين+ جيمسيتابينفي.

العلاج الإشعاعي الكيميائي له أهمية محدودة في الأشكال غير النقيية المتقدمة محليًا. تلقى مريض واحد فقط سرطان الخلايا الكلوية بعد الاستجابة للعلاج الكيميائي الأولي.

أخيرًا، يتم إجراء المجازة الصفراوية فقط في حالة اليرقان. في سلسلتنا ، تلقى 6 مرضى مجازة اصطناعية وتلقى اثنان آخران تصريحًا صفراويًا خارجيًا عن طريق الجلد.



# Annexes





Nombre de cycles reçus : .....

■ Protocole en 2 ème ligne :.....

Evaluation après C3 : clinique      bio      radio

Après C6 :clinique      bio      radio

Nombre de cycles reçus : .....

➤ Radiothérapie palliative: oui non

➤ Traitement palliatif :

Dérivation biliaire : oui non

Prothèse biliaire endoscopique : oui non

Drainage biliaire externe : oui non

■ Pronostic :

Survie globale

Survie sans rechute métastatique

Si décédé : nombre années entre diagnostic et décès :.....



# Bibliographie

- [1] « Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10998654/> (consulté le juill. 02, 2021).
- [2] « Cancer de la vésicule biliaire - Vulgaris Médical ». <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/cancer-de-la-vesicule-biliaire> (consulté le août 14, 2021).
- [3] M. W. Jones, S. Hannoodee, et M. Young, « Anatomy, Abdomen and Pelvis, Gallbladder », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Consulté le: août 25, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459288/>
- [4] D. Castaing et L.-A. Veilhan, « Anatomie du foie et des voies biliaires », *EMC - Hépatologie*, vol. 3, n° 4, p. 1-14, janv. 2008, doi: 10.1016/S1155-1976(08)46207-1.
- [5] « Le Foie et les Voies biliaires : Anatomie », *Centre Hépto-Biliaire Paul Brousse*, août 14, 2014. <https://www.centre-hepto-biliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html> (consulté le mai 12, 2021).
- [6] « Vésicule biliaire : anatomie et pathologies - Ooreka », *Ooreka.fr*. [//digestion.ooreka.fr/astuce/voir/751361/vesicule-biliaire](https://digestion.ooreka.fr/astuce/voir/751361/vesicule-biliaire) (consulté le juill. 10, 2021).

- [7] K. M. Keplinger et M. Bloomston, « Anatomy and Embryology of the Biliary Tract », *Surg. Clin. North Am.*, vol. 94, n° 2, p. 203-217, avr. 2014, doi: 10.1016/j.suc.2014.01.001.
- [8] « La vésicule biliaire et les voies biliaires », *CHUV*. <https://www.chuv.ch/fr/chirurgie-viscerale/chv-home/en-bref/staff/nos-teams/hepatobiliaire-et-pancreas/la-vesicule-biliaire-et-les-voies-biliaires> (consulté le juill. 10, 2021).
- [9] Y. Kodad, « thèse de Yassir kodad 1983 », août 18, 1983. <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/369/M0912011.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (consulté le juill. 10, 2021).
- [10] S. Zoukal, « Cancer de la vésicule biliaire : Expérience du service d'Oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès (à propos de 51 cas) », p. 113, 29 mars 2016.
- [11] M. R. Sapin et A. K. Usovich, « [Anatomy and topography of the regional lymph nodes of the liver and gallbladder », *Vopr. Onkol.*, vol. 29, n° 5, p. 45-52, janv. 1983.
- [12] M. Ito, Y. Mishima, et T. Sato, « An anatomical study of the lymphatic drainage of the gallbladder », *Surg. Radiol. Anat.*, vol. 13, n° 2, p. 89-104, juin 1991, doi: 10.1007/BF01623880.
- [13] « Vésicule biliaire : définition et explications », *AquaPortail*. <https://www.aquaportail.com/definition-12209-vesicule-biliaire.html> (consulté le juill. 10, 2021).

- [14] E. S. Cortez et C. P. Maala, « Anatomy of the gallbladder of the Philippine water buffalo (*Bubalus bubalis* L.). », *Philipp. J. Vet. Med.*, vol. 47, n° 2, p. 58-65, 2010.
- [15] « HS - La vésicule biliaire ». <https://www.histology.be/atlas/HSH/general/right/HS-Dig-GlAn-VBi.htm> (consulté le mai 12, 2021).
- [16] P. nicolas-l, « La vésicule biliaire – LABORATOIRE D’HISTOLOGIE et D’EMBRYOLOGIE ». <https://histologie.univ-nantes.fr/la-vesicule-biliaire/> (consulté le sept. 20, 2021).
- [17] P. Rawla, T. Sunkara, K. C. Thandra, et A. Barsouk, « Epidemiology of gallbladder cancer », *Clin. Exp. Hepatol.*, vol. 5, n° 2, p. 93-102, mai 2019, doi: 10.5114/ceh.2019.85166.
- [18] C. H. E. Lai et W. Y. Lau, « Gallbladder cancer — A comprehensive review », *The Surgeon*, vol. 6, n° 2, p. 101-110, avr. 2008, doi: 10.1016/S1479-666X(08)80073-X.
- [19] V. K. Kapoor et A. J. McMICHAEL, « Gallbladder cancer: An ‘Indian’ disease », *Natl. Med. J. INDIA*, vol. 16, n° 4, p. 5, 2003.
- [20] G. Randi, S. Franceschi, et C. L. Vecchia, « Gallbladder cancer worldwide: Geographical distribution and risk factors », *Int. J. Cancer*, vol. 118, n° 7, p. 1591-1602, 2006, doi: 10.1002/ijc.21683.
- [21] E. C. Lazcano-Ponce *et al.*, « Epidemiology and Molecular Pathology of Gallbladder Cancer », *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 51, n° 6, p. 349-364, 2001, doi: 10.3322/canjclin.51.6.349.

- [22] B. L. Strom *et al.*, « Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case–control study », *Cancer*, vol. 76, n° 10, p. 1747-1756, 1995, doi: 10.1002/1097-0142(19951115)76:10<1747::AID-CNCR2820761011>3.0.CO;2-L.
- [23] « Gallbladder cancer worldwide: Geographical distribution and risk factors - Randi - 2006 - International Journal of Cancer - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.21683> (consulté le août 09, 2021).
- [24] S. Hamza, J.-M. Phelip, et C. Lepage, « Epidemiology of biliary duct cancers », 2012. <https://doi.org/10.4267/2042/45921>
- [25] D. D. Hammouda, « EQUIPE DU REGISTRE »:, p. 17, 2004.
- [26] « InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Appareil digestif - Cancer des voies biliaires & de la vésicules - Le cancer de la vésicule biliaire ». <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancers-des-voies-biliaires-vesicule/le-cancer-de-la-vesicule-biliaire.html/> (consulté le juill. 11, 2021).
- [27] A. Sharma, K. L. Sharma, A. Gupta, A. Yadav, et A. Kumar, « Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update », *World J. Gastroenterol.*, vol. 23, n° 22, p. 3978-3998, juin 2017, doi: 10.3748/wjg.v23.i22.3978.

- [28] « Gallbladder Carcinoma Associated with Gallstones: Acta Chirurgica Belgica: Vol 102, No 3 ». <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00015458.2002.11679296> (consulté le juill. 11, 2021).
- [29] « Registre des cancers du Grand Casablanca ». <https://www.irc.ma/registres-observatoires/registre-des-cancers/registre-populationnel/registre-des-cancers-du-grands-casablanca> (consulté le juill. 25, 2021).
- [30] « Cancer de la vésicule biliaire », *Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse*, oct. 07, 2014. <https://www.centre-hepato-biliaire.org/content/cancer-de-la-vesicule-biliaire> (consulté le mai 12, 2021).
- [31] E. Masson, « Lésions précancéreuses de la vésicule biliaire », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/132720/lesions-precancereuses-de-la-vesicule-biliaire> (consulté le mai 12, 2021).
- [32] S. V. Shrikhande, S. G. Barreto, S. Singh, T. E. Udwadia, et A. K. Agarwal, « Cholelithiasis in gallbladder cancer: Coincidence, cofactor, or cause! », *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO*, vol. 36, n° 6, p. 514-519, juin 2010, doi: 10.1016/j.ejso.2010.05.002.
- [33] A. B. LOWENFELS, A. M. WALKER, D. P. ALTHAUS, G. TOWNSEND, et L. DOMELLÖF, « Gallstone Growth, Size, and Risk of Gallbladder Cancer: An Interracial Study », *Int. J. Epidemiol.*, vol. 18, n° 1, p. 50-54, mars 1989, doi: 10.1093/ije/18.1.50.
- [34] K. T *et al.*, « Pancreaticobiliary maljunction and biliary cancer », *J. Gastroenterol.*, vol. 50, n° 3, mars 2015, doi: 10.1007/s00535-014-1015-2.

- [35] F. Paye, « Traitement chirurgical du cancer de la vésicule biliaire – Surgical management of gallbladder cholangiocarcinoma », p. 2.
- [36] Y. Renard *et al.*, « Anatomie des anomalies de jonction bilio-pancréatiques : intérêt pratique des critères japonais et européens », *Morphologie*, vol. 100, n° 330, p. 123-124, sept. 2016, doi: 10.1016/j.morpho.2016.07.095.
- [37] J. T. Lewis, J. A. Talwalkar, C. B. Rosen, T. C. Smyrk, et S. C. Abraham, « Prevalence and risk factors for gallbladder neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis: evidence for a metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence », *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 31, n° 6, p. 907-913, juin 2007, doi: 10.1097/01.pas.0000213435.99492.8a.
- [38] R. Kanthan, J.-L. Senger, S. Ahmed, et S. C. Kanthan, « Gallbladder Cancer in the 21st Century », *J. Oncol.*, vol. 2015, p. e967472, sept. 2015, doi: 10.1155/2015/967472.
- [39] S. Lemoine, M. Camus, E. Chambenois, et D. Wendum, « Primary sclerosing cholangitis », *Hépto-Gastro Oncol. Dig.*, vol. 25, n° 9, p. 912-921, nov. 2018, doi: 10.1684/hpg.2018.1680.
- [40] S. Kumar, S. Kumar, et S. Kumar, « Infection as a risk factor for gallbladder cancer », *J. Surg. Oncol.*, vol. 93, n° 8, p. 633-639, juin 2006, doi: 10.1002/jso.20530.
- [41] S. Kumar, S. Kumar, et S. Kumar, « Infection as a risk factor for gallbladder cancer », *J. Surg. Oncol.*, vol. 93, n° 8, p. 633-639, 2006, doi: 10.1002/jso.20530.

- [42] « Facteurs de risque du cancer de la vésicule biliaire - Société canadienne », *www.cancer.ca*. <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/gallbladder/risks/?region=qc> (consulté le juill. 11, 2021).
- [43] M. D. says, « Causes de cancer de vésicule biliaire », *News-Medical.net*, sept. 13, 2012. [https://www.news-medical.net/health/Causes-of-gallbladder-cancer-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Causes-of-gallbladder-cancer-(French).aspx) (consulté le mai 12, 2021).
- [44] Pr N.Benmaarouf, « cancer de la vésicule biliaire ». [http://www.facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers\\_produits/fichier\\_produit\\_3716.pdf](http://www.facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_3716.pdf) (consulté le juill. 25, 2021).
- [45] P. S. Yalcin, « Carcinoma of the gallbladder », p. 5.
- [46] D. Zakaria et A. Shaw, « Cancers attribuables à l'excès de poids au Canada en 2010 », *Promot. Santé Prév. Mal. Chron. Au Can.*, vol. 37, n° 7, p. 223-234, juill. 2017, doi: 10.24095/hpcdp.37.7.01f.
- [47] S. C. Larsson et A. Wolk, « Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis », *Br. J. Cancer*, vol. 96, n° 9, p. 1457-1461, mai 2007, doi: 10.1038/sj.bjc.6603703.
- [48] « Diagnosis of gallbladder cancer », *News-Medical.net*, sept. 13, 2012. <https://www.news-medical.net/health/Diagnosis-of-gallbladder-cancer.aspx> (consulté le juill. 11, 2021).

- [49] U. Dutta, « Gallbladder cancer: Can newer insights improve the outcome? », *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 27, n° 4, p. 642-653, 2012, doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.07048.x.
- [50] « Cancers de la vésicule et des voies biliaires - Pourquoi moi ? », *Figaro Santé*. <https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/cancers-vesicule-voies-biliaires/pourquoi-moi> (consulté le juill. 11, 2021).
- [51] R. Kianmanesh, S. Scaringi, B. Castel, Y. Flamant, et S. Msika, « Lésions précancéreuses de la vésicule biliaire », *J. Chir. (Paris)*, vol. 144, n° 4, p. 278-286, août 2007, doi: 10.1016/S0021-7697(07)91953-5.
- [52] M. Okamoto *et al.*, « Ultrasonographic evidence of association of polyps and stones with gallbladder cancer », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 94, n° 2, p. 446-450, févr. 1999, doi: 10.1016/S0002-9270(98)00756-4.
- [53] R. P. Myers, E. A. Shaffer, et P. L. Beck, « Gallbladder Polyps: Epidemiology, Natural History and Management », *Can. J. Gastroenterol.*, vol. 16, n° 3, p. 187-194, 2002, doi: 10.1155/2002/787598.
- [54] M. C. Aldridge, F. Gruffaz, D. Castaing, et H. Bismuth, « Adenomyomatosis of the gallbladder. A premalignant lesion », *Surgery*, vol. 109, n° 1, p. 107-110, janv. 1991.

- [55] M. Isambert, C. Leux, S. Métairie, et J. Paineau, « Cancer de la vésicule de découverte fortuite : quand, pourquoi, comment réopérer », *J. Chir. Viscérale*, vol. 148, n° 2, p. 89-97, avr. 2011, doi: 10.1016/j.jchirv.2010.11.002.
- [56] « Lésions pariétales de la vésicule », *FMC-HGE*, nov. 22, 2010. <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2010-paris/lesions-parietales-de-la-vesicule-2/> (consulté le sept. 19, 2021).
- [57] K. M. Reid, A. Ramos-De la Medina, et J. H. Donohue, « Diagnosis and Surgical Management of Gallbladder Cancer: A Review », *J. Gastrointest. Surg.*, vol. 11, n° 5, p. 671-681, avr. 2007, doi: 10.1007/s11605-006-0075-x.
- [58] I. Ka, M. Faye, P. S. Diop, A. B. N. A. C. Faye, J. M. Ndoeye, et B. Fall, « Cancers biliaires: aspects épidémiologiques cliniques et thérapeutiques à propos de 20 cas », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 29, n° 1, Art. n° 1, 2018, doi: 10.4314/pamj.v29i1.
- [59] G. Calderillo-Ruiz, R. Herrera-Goepfert, C. Díaz-Romero, B. Carbajal-López, et H. López-Basave, « [Gallbladder epidermoid carcinoma] », *Rev. Med. Chil.*, vol. 146, n° 12, p. 1438-1443, déc. 2018, doi: 10.4067/s0034-98872018001201438.
- [60] S. Melliani, « Carcinome épidermoïde de la vésicule biliaire : A propos d'un cas et revue de la littérature. », Thesis, 2016. Consulté le: juill. 11, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/15117>

- [61] G. Murimwa *et al.*, « Comparative Outcomes of Adenosquamous Carcinoma of the Gallbladder: an Analysis of the National Cancer Database », *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract.*, vol. 25, n° 7, p. 1815-1827, juill. 2021, doi: 10.1007/s11605-020-04729-w.
- [62] F. Farah-Klibi *et al.*, « Carcinome adénosquameux primitif de la vésicule biliaire », *Gastroentérologie Clin. Biol.*, vol. 32, n° 6-7, p. 632-634, juin 2008, doi: 10.1016/j.gcb.2008.04.024.
- [63] J. Zemour, M. Marty, B. Lapuyade, D. Collet, et L. Chiche, « Vésicules tumorales et pseudo-tumorales : diagnostic et conduite à tenir », *J. Chir. Viscérale*, vol. 151, n° 4, p. 295-306, sept. 2014, doi: 10.1016/j.jchirv.2014.03.011.
- [64] S. R. Viswanathan, Z. Khalpey, et S. W. Ashley, « Gallbladder lymphoma », *Med. Oncol.*, vol. 28, n° 3, p. 810-812, sept. 2011, doi: 10.1007/s12032-010-9535-y.
- [65] J.-M. Phelip, « Les marqueurs sanguins tumoraux en cancérologie digestive », vol. 20, p. 8, 2013.
- [66] O. Lundberg, « Port site metastases after laparoscopic cholecystectomy », *Eur. J. Surg. Suppl. Acta Chir. Suppl.*, n° 585, p. 27-30, 2000, doi: 10.1080/110241500750056508.
- [67] Dr malka, « tncd\_chap-08-cancer-voies-biliaires\_2019-12-16\_v2.pdf », 2019. [https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd\\_chap-08-cancer-voies-biliaires\\_2019-12-16\\_v2.pdf](https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-08-cancer-voies-biliaires_2019-12-16_v2.pdf) (consulté le août 03, 2021).

- [68] Y.NACEREDDINE,T.SAIB, « cancer\_de\_la\_vesicule\_biliaire\_de\_decouverte\_fortuite\_-\_quelle\_attitude.pdf », 2017. [http://www.pressemedicale.com/sites/default/files/cancer\\_de\\_la\\_vesicule\\_biliaire\\_de\\_decouverte\\_fortuite\\_-\\_quelle\\_attitude.pdf](http://www.pressemedicale.com/sites/default/files/cancer_de_la_vesicule_biliaire_de_decouverte_fortuite_-_quelle_attitude.pdf) (consulté le sept. 20, 2021).
- [69] « Aspects anatomopathologiques des cancers de la vésicule biliaire (à propos de 30 cas) – Centre Hospitalier Universitaire Hassan II ». <http://www.chu-fes.ma/aspects-anatomopathologiques-des-cancers-de-la-vesicule-biliaire-a-propos-de-30-cas/> (consulté le juin 08, 2021).
- [70] « Gallbladder Cancer - Surgical Oncology Clinics ». [https://www.surgonc.theclinics.com/article/S1055-3207\(19\)30047-X/fulltext](https://www.surgonc.theclinics.com/article/S1055-3207(19)30047-X/fulltext) (consulté le août 17, 2021).
- [71] I. Baiu et B. Visser, « Gallbladder Cancer », *JAMA*, vol. 320, n° 12, p. 1294-1294, sept. 2018, doi: 10.1001/jama.2018.11815.
- [72] Y. Batra *et al.*, « Gallbladder cancer in India: A dismal picture », *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 20, n° 2, p. 309-314, 2005, doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03576.x.
- [73] E. Tarpila, K. Borch, E. Kullman, et G. Liedberg, « Gallbladder cancer: current status in clinical practice », *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 14, n° 1, p. 51-54, févr. 1988.
- [74] C. Rau *et al.*, « Cancer de la vésicule biliaire révélé par un ictère dû à un thrombus tumoral endobiliaire », *Ann. Chir.*, vol. 129, n° 6, p. 368-371, juill. 2004, doi: 10.1016/j.anchir.2004.04.011.

- [75] W. G. Hawkins, R. P. DeMatteo, W. R. Jarnagin, L. Ben-Porat, L. H. Blumgart, et Y. Fong, « Jaundice Predicts Advanced Disease and Early Mortality in Patients With Gallbladder Cancer », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 11, n° 3, p. 310-315, mars 2004, doi: 10.1245/ASO.2004.03.011.
- [76] « Symptômes du cancer de la vésicule biliaire - Société canadienne du ca », *www.cancer.ca*. <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/gallbladder/signs-and-symptoms/?region=on> (consulté le juin 08, 2021).
- [77] O. S. Rassoul et A. Achour, « Cancer de la vésicule biliaire, état des lieux au service de chirurgie générale. Hôpital militaire Avicenne », p. 3, 2015.
- [78] « Bile Duct Cancer (Cholangiocarcinoma) Treatment (PDQ®)–Patient Version - National Cancer Institute », févr. 10, 2020. <https://www.cancer.gov/types/liver/patient/bile-duct-treatment-pdq> (consulté le juill. 11, 2021).
- [79] J. Ezenfis, « Cancers des voies biliaires », in *Les cancers digestifs*, Paris: Springer-Verlag, 2006, p. 179-194. doi: 10.1007/2-287-30874-1\_10.
- [80] Å. Andréén-Sandberg, « Diagnosis and Management of Gallbladder Cancer », *North Am. J. Med. Sci.*, vol. 4, n° 7, p. 293-299, juill. 2012, doi: 10.4103/1947-2714.98586.

- [81] R. P. Detwiler, D. S. Kim, et J. K. Longerbeam, « Ultrasonography and Oral Cholecystography: A Comparison of Their Use in the Diagnosis of Gallbladder Disease », *Arch. Surg.*, vol. 115, n° 9, p. 1096-1098, sept. 1980, doi: 10.1001/archsurg.1980.01380090064015.
- [82] « JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ». <https://www.snfge.org/content/cancer-de-la-vesicule-biliaire-du-diagnostic-au> (consulté le juill. 11, 2021).
- [83] S. Okaniwa, « Role of conventional ultrasonography in the diagnosis of gallbladder polypoid lesions », *J. Med. Ultrason.*, vol. 48, n° 2, p. 149-157, avr. 2021, doi: 10.1007/s10396-019-00989-5.
- [84] R. A. Boulton et D. H. Adams, « Gallbladder polyps: when to wait and when to act », *The Lancet*, vol. 349, n° 9055, p. 817, mars 1997, doi: 10.1016/S0140-6736(05)61744-8.
- [85] R. Vialle *et al.*, « Place de l'imagerie dans le diagnostic et le bilan des tumeurs de la vésicule biliaire », *Gastroentérologie Clin. Biol.*, vol. 32, n° 11, p. 931-941, nov. 2008, doi: 10.1016/j.gcb.2008.09.009.
- [86] T. Ziadi, M. Oukabli, M. Menfaa, S. M. Drissi, et A. Hommedi, « Léiomyosarcome de la vésicule biliaire: à propos d'un cas », *Oncologie*, vol. 12, n° S1, p. 71-73, déc. 2010, doi: 10.1007/s10269-010-1968-6.

- [87] M. Hedfi, T. Jomni, C. Abdelhedi, K. Sassi, et A. Chouchene, « [Squamous cell carcinoma of the gallbladder: report of a case] », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 22, p. 382, janv. 2015, doi: 10.11604/pamj.2015.22.382.8350.
- [88] H.-C. Yeh, « Ultrasonography and Computed Tomography of Carcinoma of the Gallbladder », *Radiology*, vol. 133, n° 1, p. 167-173, oct. 1979, doi: 10.1148/133.1.167.
- [89] S. P. Haribhakti, V. K. Kapoor, R. B. Gujral, et S. P. Kaushik, « Staging of carcinoma of the gallbladder--an ultrasonographic evaluation », *Hepatogastroenterology.*, vol. 44, n° 17, p. 1240-1245, sept. 1997.
- [90] W. Zouaoui *et al.*, « DIG-WS-25 Aspect en imagerie du cancer de la vesicule biliaire : a propos de 40 cas », *J. Radiol.*, vol. 88, n° 10, p. 1535, oct. 2007, doi: 10.1016/S0221-0363(07)81717-3.
- [91] « Gallbladder carcinoma carcinoma ultrasonography and ultrasound liver infiltration échographie carcime et cancer vésicule biliaire échographie envahissement foie ». [http://medicalechography.com/IMAGES/1JHvesneo\\_F.htm](http://medicalechography.com/IMAGES/1JHvesneo_F.htm) (consulté le sept. 20, 2021).
- [92] M. Rakić *et al.*, « Gallbladder cancer », *Hepatobiliary Surg. Nutr.*, vol. 3, n° 5, p. 221-226, oct. 2014, doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.03.

- [93] S. Weiner, M. Koenigsberg, H. Morehouse, et J. Hoffman, « Sonography and computed tomography in the diagnosis of carcinoma of the gallbladder », *Am. J. Roentgenol.*, vol. 142, n° 4, p. 735-739, avr. 1984, doi: 10.2214/ajr.142.4.735.
- [94] « Fiche maladie : Carcinome vésiculaire », *Radeos.org*.  
[http://www.radeos.org/maladie/fiche-carcinome-vesiculaire\\_1100.html](http://www.radeos.org/maladie/fiche-carcinome-vesiculaire_1100.html)  
(consulté le juill. 11, 2021).
- [95] O. A. Catalano *et al.*, « MR Imaging of the Gallbladder: A Pictorial Essay », *RadioGraphics*, vol. 28, n° 1, p. 135-155, janv. 2008, doi: 10.1148/rg.281065183.
- [96] « L'écho-endoscopie des voies biliaires », *CHU de Liège*.  
[https://www.chuliege.be/jcms/c2\\_17204606/fr/institut-de-cancerologie-arsene-burny/l-echo-endoscopie-des-voies-biliaires](https://www.chuliege.be/jcms/c2_17204606/fr/institut-de-cancerologie-arsene-burny/l-echo-endoscopie-des-voies-biliaires) (consulté le juin 08, 2021).
- [97] « Diagnostic du cancer de la vésicule biliaire - Société canadienne du cancer ». <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/gallbladder/diagnosis/?region=qc> (consulté le juin 08, 2021).
- [98] J. Kim, J. K. Ryu, C. Kim, J. C. Paeng, et Y.-T. Kim, « Is There Any Role of Positron Emission Tomography Computed Tomography for Predicting Resectability of Gallbladder Cancer? », *J. Korean Med. Sci.*, vol. 29, n° 5, p. 680-684, avr. 2014, doi: 10.3346/jkms.2014.29.5.680.

- [99] « Article medicale Tunisie, Article medicale ». [https://www.latunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie\\_3095\\_fr](https://www.latunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie_3095_fr) (consulté le juill. 11, 2021).
- [100] O. Moukhchane, « Adénocarcinome de la vésicule biliaire de découverte fortuite. », Thesis, 2016. Consulté le: juill. 11, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/15818>
- [101] T. Tran *et al.*, « Histologic classification and grading enhances gallbladder cancer staging: A population-based prognostic score validated by the U.S. Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. », *J. Clin. Oncol.*, vol. 35, n° 4\_suppl, p. 356-356, févr. 2017, doi: 10.1200/JCO.2017.35.4\_suppl.356.
- [102] C. Oommen, A. Prakash, et J. Cooper, « Routine Histology of Cholecystectomy Specimens is Unnecessary », *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, vol. 89, n° 7, p. 738-738, oct. 2007, doi: 10.1308/003588407X209473.
- [103] A. Cariati, E. Piromalli, et F. Cetta, « Gallbladder cancers: associated conditions, histological types, prognosis, and prevention », *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 26, n° 5, p. 562-569, mai 2014, doi: 10.1097/MEG.0000000000000074.
- [104] C. B. Taner, D. M. Nagorney, et J. H. Donohue, « Surgical treatment of gallbladder cancer », *J. Gastrointest. Surg.*, vol. 8, n° 1, p. 83-89, janv. 2004, doi: 10.1016/j.gassur.2003.09.022.

- [105] O. Glehen *et al.*, « Cancers vésiculaires de découverte fortuite », *Ann. Chir.*, vol. 125, n° 2, p. 137-143, févr. 2000, doi: 10.1016/S0001-4001(00)00114-8.
- [106] Y. Nimura, « Extended surgery in bilio-pancreatic cancer: the Japanese experience », *Semin. Oncol.*, vol. 29, n° 6 Suppl 20, p. 17-22, déc. 2002, doi: 10.1053/sonc.2002.37371.
- [107] K. Suzuki, T. Kimura, et H. Ogawa, « Is laparoscopic cholecystectomy hazardous for gallbladder cancer? », *Surgery*, vol. 123, n° 3, p. 311-314, mars 1998.
- [108] E. Masson, « Place de l'imagerie dans le diagnostic et le bilan des tumeurs de la vésicule biliaire », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/902039/figures/place-de-limagerie-dans-le-diagnostic-et-le-bilan-> (consulté le août 14, 2021).
- [109] J. Park *et al.*, « Postoperative Radiotherapy for Gallbladder Cancer: Fifteen-year Experience at a Single Institution », *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 78, n° 3, p. S296, nov. 2010, doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.705.
- [110] C. H. C. Pilgrim, R. T. Groeschl, E. J. Quebbeman, et T. C. Gamblin, « Recent advances in systemic therapies and radiotherapy for gallbladder cancer », *Surg. Oncol.*, vol. 22, n° 1, p. 61-67, mars 2013, doi: 10.1016/j.suronc.2012.12.001.

- [111] M. L. Yap, D. L. O’Connell, D. E. Goldsbury, M. F. Weber, et M. B. Barton, « Actual Versus Optimal Radiotherapy Utilisation for Metastatic Cancer Patients in the 45 and Up Study Cohort, New South Wales », *Clin. Oncol.*, mars 2021, doi: 10.1016/j.clon.2021.02.008.
- [112] J. Edeline, É. Boucher, et K. Boudjema, « Neoadjuvant and adjuvant treatment of biliary tract cancer, an update », *Hépatogastro Oncol. Dig.*, vol. 22, n° 4, p. 327-333, avr. 2015, doi: 10.1684/hpg.2015.1139.
- [113] dr ollaya, « these50-15.pdf ». <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2015/these50-15.pdf> (consulté le août 03, 2021).
- [114] X. Song, Y. Hu, Y. Li, R. Shao, F. Liu, et Y. Liu, « Overview of current targeted therapy in gallbladder cancer », *Signal Transduct. Target. Ther.*, vol. 5, n° 1, p. 1-19, oct. 2020, doi: 10.1038/s41392-020-00324-2.
- [115] B. Sirohi *et al.*, « Neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gallbladder cancer », *Future Oncol.*, vol. 11, n° 10, p. 1501-1509, mai 2015, doi: 10.2217/fon.14.308.
- [116] V. A. Chaudhari *et al.*, « Outcome of neoadjuvant chemotherapy in “locally advanced/borderline resectable” gallbladder cancer: the need to define indications », *HPB*, vol. 20, n° 9, p. 841-847, sept. 2018, doi: 10.1016/j.hpb.2018.03.008.
- [117] J.-M. Phelip, L. Rinaldi, X. Coulaud, et C. Lepage, « La chimiothérapie adjuvante des cancers des voies biliaires », *Cancéro Dig.*, n° 1, 2012, doi: 10.4267/2042/45923.

- [118] E. Masson, « Chimiothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/274578/chimiotherapie-dans-le-cancer-de-la-vesicule-bilia> (consulté le juin 29, 2021).
- [119] D. C. Doval *et al.*, « A Phase II study of gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naive, unresectable gall bladder cancer », *Br. J. Cancer*, vol. 90, n° 8, p. 1516-1520, avr. 2004, doi: 10.1038/sj.bjc.6601736.
- [120] S. Misra, A. Chaturvedi, et N. C. Misra, « Gallbladder cancer », *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*, vol. 9, n° 2, p. 95-106, avr. 2006, doi: 10.1007/s11938-006-0028-1.
- [121] S. M. Woo *et al.*, « A Multicenter Phase II Trial of Gemcitabine Plus Oxaliplatin in Unresectable Gallbladder Cancer », *Gut Liver*, vol. 7, n° 5, p. 594-598, sept. 2013, doi: 10.5009/gnl.2013.7.5.594.
- [122] B. Chauffert et J.-P. Joly, « Medical treatments of bile duct carcinoma: is there anything new? », *Hépto-Gastro Oncol. Dig.*, vol. 20, n° 3, p. 198-204, mars 2013, doi: 10.1684/hpg.2013.0841.
- [123] Y. T. Lee, Y. J. Tan, et C. E. Oon, « Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity », *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 834, p. 188-196, sept. 2018, doi: 10.1016/j.ejphar.2018.07.034.
- [124] « Current targeted therapies in lymphomas - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31580408/> (consulté le août 18, 2021).

- [125] D.-Y. Oh et Y.-J. Bang, « HER2-targeted therapies - a role beyond breast cancer », *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 17, n° 1, p. 33-48, janv. 2020, doi: 10.1038/s41571-019-0268-3.
- [126] « Therapeutic Antibodies in Cancer Therapy - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27236554/> (consulté le août 18, 2021).
- [127] N. A. Seebacher, A. E. Stacy, G. M. Porter, et A. M. Merlot, « Clinical development of targeted and immune based anti-cancer therapies », *J. Exp. Clin. Cancer Res. CR*, vol. 38, n° 1, p. 156, avr. 2019, doi: 10.1186/s13046-019-1094-2.
- [128] « Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25276427/> (consulté le août 18, 2021).
- [129] M. Yan, M. Schwaederle, D. Arguello, S. Z. Millis, Z. Gatalica, et R. Kurzrock, « HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients », *Cancer Metastasis Rev.*, vol. 34, n° 1, p. 157-164, mars 2015, doi: 10.1007/s10555-015-9552-6.
- [130] M. Li *et al.*, « Whole-exome and targeted gene sequencing of gallbladder carcinoma identifies recurrent mutations in the ErbB pathway », *Nat. Genet.*, vol. 46, n° 8, p. 872-876, août 2014, doi: 10.1038/ng.3030.

- [131] « Genomic ERBB2/ ERBB3 mutations promote PD-L1-mediated immune escape in gallbladder cancer: a whole-exome sequencing analysis - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29954840/> (consulté le août 18, 2021).
- [132] J. H. Yi *et al.*, « A phase II study of sunitinib as a second-line treatment in advanced biliary tract carcinoma: a multicentre, multinational study », *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 48, n° 2, p. 196-201, janv. 2012, doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.017.
- [133] A. Santoro *et al.*, « A randomized, multicenter, phase II study of vandetanib monotherapy versus vandetanib in combination with gemcitabine versus gemcitabine plus placebo in subjects with advanced biliary tract cancer: the VanGogh study », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 26, n° 3, p. 542-547, mars 2015, doi: 10.1093/annonc/mdu576.
- [134] H. Abahssain *et al.*, « Chimiothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire », *Presse Médicale*, vol. 39, n° 12, p. 1238-1245, déc. 2010, doi: 10.1016/j.lpm.2010.09.002.
- [135] A. X. Zhu *et al.*, « 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.*, vol. 11, n° 1, p. 48-54, janv. 2010, doi: 10.1016/S1470-2045(09)70333-X.

- [136] S. V. Aagre, M. Tonse, A. Talele, S. Sharma, et S. H. Advani, « Bevacizumab based chemotherapy is a promising option in metastatic gallbladder adenocarcinoma », *Mol. Clin. Oncol.*, vol. 15, n° 2, p. 1-5, août 2021, doi: 10.3892/mco.2021.2315.
- [137] « SWOG 0514: A phase II study of sorafenib (BAY 43–9006) as single agent in patients (pts) with unresectable or metastatic gallbladder cancer or cholangiocarcinomas | Journal of Clinical Oncology ». [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2007.25.18\\_suppl.4639](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.4639) (consulté le juill. 12, 2021).
- [138] S. O'mahony, M. Longfellow, M. J. McMahon, A. T. Axon, et P. Quirke, « Detection of c-Ki-ras mutations in bile samples from patients with pancreatic and biliary cancers », *Clin. Mol. Pathol.*, vol. 48, n° 6, p. M316-318, déc. 1995, doi: 10.1136/mp.48.6.m316.
- [139] A. Tannapfel *et al.*, « Mutations of the BRAF gene in cholangiocarcinoma but not in hepatocellular carcinoma », *Gut*, vol. 52, n° 5, p. 706-712, mai 2003, doi: 10.1136/gut.52.5.706.
- [140] C. Wellbrock, M. Karasarides, et R. Marais, « The RAF proteins take centre stage », *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 5, n° 11, p. 875-885, nov. 2004, doi: 10.1038/nrm1498.
- [141] A. Galmiche et Z. Ezzoukhry, « Régulation de la survie cellulaire par les kinases de la famille RAF », *médecine/sciences*, vol. 26, n° 8-9, Art. n° 8-9, août 2010, doi: 10.1051/medsci/2010268-9729.

- [142] « Le cholangiocarcinome : cancer des voies biliaires », *AFEF - Société Française d'Hépatologie*. <https://afef.asso.fr/la-maladie/maladies/le-cholangiocarcinome-cancer-des-voies-biliaires/> (consulté le juill. 11, 2021).
- [143] D. Malka *et al.*, « Cancer des voies biliaires : les tables de la loi. Les recommandations du Thésaurus National de Cancérologie Digestive », *Cancéro Dig.*, vol. 1, n° 2, p. 112, 2009, doi: 10.4267/2042/28036.
- [144] J.-P. Arpurt *et al.*, « Les prothèses biliaires », *Acta Endosc*, p. 11, 2009.
- [145] « Soins de soutien pour le cancer des canaux biliaires - Société canadienne », [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca). <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/bile-duct/supportive-care/?region=on> (consulté le juill. 11, 2021).
- [146] « Les examens et traitements endoscopiques | CBIPPS ». <https://www.cbipps.fr/examens-et-interventions/examens-traitements-endoscopiques/> (consulté le sept. 20, 2021).
- [147] E. Masson, « Cáncer de la vesícula biliar. Técnica quirúrgica », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/es/article/955031/cancer-de-la-vesicula-biliar-tecnica-quirurgica> (consulté le août 14, 2021).
- [148] D. Malka, « Prise en charge médicale du cholangiocarcinome – Medical management of cholangiocarcinoma », p. 5, 2007.
- [149] M. Shoup et Y. Fong, « Surgical indications and extent of resection in gallbladder cancer », *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, vol. 11, n° 4, p. 985-994, oct. 2002, doi: 10.1016/s1055-3207(02)00041-8.

- [150] D. Dr MALKA, « CANCER-DES-VOIES-BILIAIRES.pdf », janv. 24, 2014. <https://onconormandie.fr/wp-content/uploads/2017/10/CANCER-DES-VOIES-BILIAIRES.pdf> (consulté le juill. 10, 2021).
- [151] T. A. Aloia *et al.*, « Gallbladder Cancer: expert consensus statement », *HPB*, vol. 17, n° 8, p. 681-690, août 2015, doi: 10.1111/hpb.12444.
- [152] A. Duffy *et al.*, « Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC) », *J. Surg. Oncol.*, vol. 98, n° 7, p. 485-489, 2008, doi: 10.1002/jso.21141.
- [153] C. H. E. Lai et W. Y. Lau, « Gallbladder cancer--a comprehensive review », *Surg. J. R. Coll. Surg. Edinb. Irel.*, vol. 6, n° 2, p. 101-110, avr. 2008, doi: 10.1016/s1479-666x(08)80073-x.
- [154] A. Duffy *et al.*, « Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC) », *J. Surg. Oncol.*, vol. 98, n° 7, p. 485-489, déc. 2008, doi: 10.1002/jso.21141.

## Serment d'Hippocrate

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

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

## قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله علم ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 390

سنة : 2021

# سرطان الحويصلة الصفراوية: تجربة قسم الأورام الطبية في المستشفى العسكري التعليمي بالرباط (دراسة استرجاعية بصدد 35 حالة)

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2021/ /

## من طرف

**السيدة مريم عماري**

المزادة في 02 يونيو 1995 بالرباط

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

## لنيل شهادة

## دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : سرطان؛ مرارة؛ جراحة؛ علاج كيميائي؛ علاج إشعاعي

## أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد محمد إيشو أستاذ في علم الأورام الطبية
مشرف	السيد طارق محفوظ أستاذ في علم الأورام الطبية
عضو	السيد رشيد الطنز أستاذ في علم الأورام الطبية
عضو	السيد عبد الرحمان الحجوجي أستاذ في جراحة الأحشاء
عضو	السيدة سناء مجاوي أستاذة في العلاج بالأشعة
مساعد مشرف	السيد رضا خمামوش أستاذ في علم الأورام الطبية