

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2011

THESE N°: 84

Actualites therapeutiques
dans la prise en charge de la vesicule biliaire

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

M^{me}. Sophia ADERKAOUI

Née le 22 Janvier 1984 à Midelt

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: Cancer – Vésicule biliaire – Chirurgie.

JURY Mr. M. AMRAOUI

PRESIDENT

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. A. ZENTAR

RAPPORTEUR

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. M. MAHI

Professeur Agrégé de Radiologie

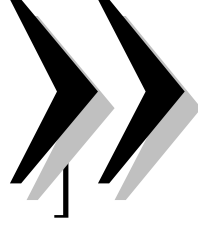
Mr. H. AZENDOUR

Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation

Mr. A. AIT ALI

Professeur Agrégé de Chirurgie Générale

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا
ولسانا ذاكرا وبدنا على البلاء صابرا





UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie

6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie

7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie

8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire

9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie

12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire

13. Pr. BENSOUDA Mohamed Anatomie

14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

- 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 17. Pr. BALAFREJ Amina
- 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 25. Pr. NAJI M'Barek *
- 26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27. Pr. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENSALID Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain *
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- 32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-ptisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 33. Pr. AJANA Ali
- 34. Pr. AMMAR Fanid
- 35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
- 36. Pr. EL FASSY FHIRI Mohamed Taoufiq
- 37. Pr. EL HAITEM Naïma
- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 41. Pr. LACHKAR Hassan
- 42. Pr. OHAYON Victor*
- 43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-ptisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- 48. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

49. Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

50. Pr. ADNAOUI Mohamed
51. Pr. AOUNI Mohamed
52. Pr. BENAMEUR Mohamed*
53. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
54. Pr. CHAD Bouziane
55. Pr. CHKOFF Rachid
56. Pr. KHARBACH Aïcha
57. Pr. MANSOURI Fatima
58. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
59. Pr. SEDRATI Omar*
60. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

61. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
62. Pr. ATMANI Mohamed*
63. Pr. AZZOUZI Abderrahim
64. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
65. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
66. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
67. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
68. Pr. BENSOUDA Yahia
69. Pr. BERRAHO Amina
70. Pr. BEZZAD Rachid
71. Pr. CHABRAOUI Layachi
72. Pr. CHANA El Houssaine*
73. Pr. CHERRAH Yahia
74. Pr. CHOKAIRI Omar
75. Pr. FAJRI Ahmed*
76. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
77. Pr. KHATTAB Mohamed
78. Pr. NEJMI Maati
79. Pr. OUAALINE Mohammed*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et

Hygiène

80. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
81. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

82. Pr. AHALLAT Mohamed
83. Pr. BENOUDA Amina
84. Pr. BENSOUDA Adil
85. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
86. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
87. Pr. CHRAIBI Chafiq
88. Pr. DAOUDI Rajae

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie

89. Pr. DEHAYNI Mohamed*
 90. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 91. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 92. Pr. FELLAT Rokaya
 93. Pr. GHAFIR Driss*
 94. Pr. JIDDANE Mohamed
 95. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 96. Pr. TAGHY Ahmed
 97. Pr. ZOUHDI Mimoun

Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

98. Pr. AGNAOU Lahcen
 99. Pr. AL BAROUDI Saad
 100. Pr. BENCHERIFA Fatiha
 101. Pr. BENJAAFAR Noureddine
 102. Pr. BENJELLOUN Samir
 103. Pr. BEN RAIS Nozha
 104. Pr. CAOUI Malika
 105. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 106. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
 107. Pr. EL AOUAD Rajae
 108. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 109. Pr. EL HASSANI My Rachid
 110. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
 111. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
 112. Pr. ERROUGANI Abdelkader
 113. Pr. ESSAKALI Malika
 114. Pr. ETTAYEBI Fouad
 115. Pr. HADRI Larbi*
 116. Pr. HASSAM Badredine
 117. Pr. IFRINE Lahssan
 118. Pr. JELTHI Ahmed
 119. Pr. MAHFOUD Mustapha
 120. Pr. MOUDENE Ahmed*
 121. Pr. OULBACHA Said
 122. Pr. RHRAB Brahim
 123. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
 124. Pr. SLAOUI Anas

Ophthalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophthalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

125. Pr. ABBAR Mohamed*
 126. Pr. ABDELHAK M'barek
 127. Pr. BELAIDI Halima
 128. Pr. BRAHMI Rida Slimane

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique

129. Pr. BENTAHILA Abdelali
 130. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 131. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 132. Pr. CHAMI Ilham
 133. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 134. Pr. EL ABBADI Najia
 135. Pr. HANINE Ahmed*
 136. Pr. JALIL Abdelouahed
 137. Pr. LAKHDAR Amina
 138. Pr. MOUANE Nezha

Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

139. Pr. ABOUQUAL Redouane
 140. Pr. AMRAOUI Mohamed
 141. Pr. BAIDADA Abdelaziz
 142. Pr. BARGACH Samir
 143. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
 144. Pr. BENZAOUZ Mustapha
 145. Pr. CHAARI Jilali*
 146. Pr. DIMOU M'barek*
 147. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
 148. Pr. EL MESNAOUI Abbes
 149. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 150. Pr. FERHATI Driss
 151. Pr. HASSOUNI Fadil
 Hygiène
 152. Pr. HDA Abdelhamid*
 153. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 154. Pr. IBRAHIMY Wafaa
 155. Pr. MANSOURI Aziz
 156. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 157. Pr. RZIN Abdelkader*
 158. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 159. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et

Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

160. Pr. AMIL Touriya*
 161. Pr. BELKACEM Rachid
 162. Pr. BELMAHI Amin
 163. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 164. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 165. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 166. Pr. GAOUZI Ahmed
 167. Pr. MAHFOUDI M'barek*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie

168. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
169. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
170. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
171. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
172. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
173. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

174. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
175. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
176. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
177. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
178. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
179. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
180. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
181. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
182. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
183. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
184. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
185. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
186. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
187. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
188. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
189. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
190. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
191. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
192. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
193. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

194. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
195. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
196. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
197. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
198. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
199. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
200. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
201. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
202. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

203. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
204. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
205. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

206. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
207. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
208. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
209. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
210. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
211. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
212. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
213. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
214. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
215. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
216. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
217. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
218. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
219. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
220. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
221. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
222. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
223. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
224. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

225. Novembre 2000

226. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
227. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
228. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
229. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
230. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
231. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
232. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
233. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
234. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
235. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
236. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
237. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
238. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
239. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
240. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
241. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
242. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
243. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
244. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
245. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

246. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
248. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
249. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
250. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
251. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
252. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-ptisiologie
253. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
254. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
255. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
256. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
257. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
258. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
259. Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi	Anatomie
260. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
261. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
262. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
263. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
264. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
265. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
266. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
267. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
268. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
269. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
270. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
271. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
272. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
273. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
274. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
275. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
276. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
277. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
278. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
279. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
280. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
281. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
282. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
283. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
284. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
285. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
286. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
287. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
288. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale

289. Pr. SEFIANI Yasser
 290. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 291. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

292. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 293. Pr. AMEUR Ahmed *
 294. Pr. AMRI Rachida
 295. Pr. AOURARH Aziz*
 296. Pr. BAMOU Youssef *
 297. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 298. Pr. BENBOUAZZA Karima
 299. Pr. BENZEKRI Laila
 300. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 301. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 302. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 303. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 304. Pr. CHKIRATE Bouchra
 305. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 306. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 307. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 308. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 309. Pr. EL MANSARI Omar*
 310. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 311. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 312. Pr. HADDOUR Leila
 313. Pr. HAJJI Zakia
 314. Pr. IKEN Ali
 315. Pr. ISMAEL Farid
 316. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 317. Pr. KRIOULE Yamina
 318. Pr. LAGHMARI Mina
 319. Pr. MABROUK Hfid*
 320. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 321. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 322. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 323. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 324. Pr. OUJILAL Abdelilah
 325. Pr. RACHID Khalid *
 326. Pr. RAISS Mohamed
 327. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 328. Pr. RHOU Hakima
 329. Pr. SIAH Samir *
 330. Pr. THIMOU Amal

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie

331. Pr. ZENTAR Aziz*
332. Pr. ZRARA Ibtisam*

Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

- | | |
|----------------------------------|---|
| 333. Pr. ABDELLAH El Hassan | Ophtalmologie |
| 334. Pr. AMRANI Mariam | Anatomie Pathologique |
| 335. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 336. Pr. BENKIRANE Ahmed* | Gastro-Entérologie |
| 337. Pr. BENRAMDANE Larbi* | Chimie Analytique |
| 338. Pr. BOUGHALEM Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 339. Pr. BOULAADAS Malik | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 340. Pr. BOURAZZA Ahmed* | Neurologie |
| 341. Pr. CHAGAR Belkacem* | Traumatologie Orthopédie |
| 342. Pr. CHERRADI Nadia | Anatomie Pathologique |
| 343. Pr. EL FENNI Jamal* | Radiologie |
| 344. Pr. EL HANCI ZAKI | Gynécologie Obstétrique |
| 345. Pr. EL KHORASSANI Mohamed | Pédiatrie |
| 346. Pr. EL YOUNASSI Badreddine* | Cardiologie |
| 347. Pr. HACHI Hafid | Chirurgie Générale |
| 348. Pr. JABOUIRIK Fatima | Pédiatrie |
| 349. Pr. KARMANE Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 350. Pr. KHABOUZE Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 351. Pr. KHARMAZ Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 352. Pr. LEZREK Mohammed* | Urologie |
| 353. Pr. MOUGHIL Said | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 354. Pr. NAOUMI Asmae* | Ophtalmologie |
| 355. Pr. SAADI Nozha | Gynécologie Obstétrique |
| 356. Pr. SASSENOU ISMAIL* | Gastro-Entérologie |
| 357. Pr. TARIB Abdelilah* | Pharmacie Clinique |
| 358. Pr. TIJAMI Fouad | Chirurgie Générale |
| 359. Pr. ZARZUR Jamila | Cardiologie |

Janvier 2005

- | | |
|--------------------------------|------------------------------------|
| 360. Pr. ABBASSI Abdellah | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| 361. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale |
| 362. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid | Microbiologie |
| 363. Pr. ALLALI Fadoua | Rhumatologie |
| 364. Pr. AMAR Yamama | Néphrologie |
| 365. Pr. AMAZOUZI Abdellah | Ophtalmologie |
| 366. Pr. AZIZ Nouredine* | Radiologie |
| 367. Pr. BAHIRI Rachid | Rhumatologie |
| 368. Pr. BARKAT Amina | Pédiatrie |

369. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
370. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
371. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
372. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
373. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
374. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
375. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
376. Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
377. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
378. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
379. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
380. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
381. Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
382. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
383. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
384. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
385. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
386. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
387. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
388. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAoui Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie

444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussein *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie

484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADÉ Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne

Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

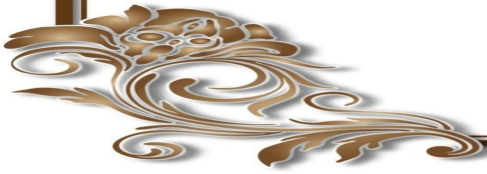
ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

- | | |
|------------------------------------|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootéchnie |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| 15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

** Enseignants Militaires*

Dédicaces



Toutes les lettres ne sauront trouver les mots qu'il faut

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect, la reconnaissance.*

Aussi, c'est tout simplement que :

Je dédie Ce travail.....



A mon très cher père

Ce modeste travail est le fruit de tous sacrifices déployés pour notre éducation.

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à notre égard.

Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous.

C'est grâce à vos percepts que nous avons appris à compter sur nous-mêmes.

Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne le prix « Père Exemplaire ».

Père : je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie heureuse



A ma très chère mère

(Mouni mouni)

Votre patience, votre bienveillance, votre dévouement et votre courage sont admirables.

Vous étiez toujours présente pour nous écouter, nous reconforter et nous montrer le droit chemin.

Vous avez déployé énormément d'efforts pour que nous ne manquions de rien.

Vous êtes une mère formidable.

Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance.

Que ce modeste travail soit un début de mes récompenses envers toi.

Puisse le grand puissant te donner bonne santé et longue vie...



A Mon Adorable et tendre Epoux Yassir

(Hobyno ana)

*Aucun mot ne saurait exprimer
mes sentiments les plus profonds envers toi.*

*Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans
égale, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études.*

*Je t'assure que sans ton aide,
tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.*

*Que ce travail soit le témoignage
de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.*



A mon beau père Boubker et ma belle mère Zohra,

*Je vous dédie ce travail en témoignage
de mon grand respect et ma profonde affection.*

*Je vous remercie de m'avoir motivé, consolidé, encouragé
et soutenu pour arriver à ce jour.*

Que dieu vous accorde la santé et une longue vie.

A mon oncle Rachid,

*Qui es pour moi mon deuxième père
que je respecte et j'aime énormément.*

*Tu n'as pas cessé de me soutenir, rassuré et de m'encourager durant
ces années. Tu étais toujours présent pour m'orienter et me conseiller.*

*Quoique je puisse te dire, ça ne sera jamais en mesure d'exprimer
ce que tu représente pour moi.*

*Pour ton aide si précieuse et ta sympathie, je t'offre ce travail et
j'espère qu'il saura te remercier comme il se doit.*



A Mes très chers frères : Tarek et Iliass :

Aucun remerciement n'est à la mesure de ce que vous avez fait pour moi. Votre amour et votre présence ont toujours été pour moi une motivation et une force.

Vous m'avez soutenue dans les différentes étapes de ma vie et de mes études.

Pour tous les moments de joie et de rire qu'on a partagés, je vous dédie ce travail pour vous exprimer tout mon amour et mon respect.

Puisse dieu vous procurer longue vie, bonne santé et un meilleur avenir plein de bonheur et de réussite.



A la mémoire de mes grands- pères

*J'aurais bien voulu que vous soyez parmi
nous en ce jour mémorable.*

*Que la clémence de dieu règne sur vous
et que sa miséricorde apaise vos âmes.*

A mes grands-mères

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer
toute l'affection et tout l'amour que je vous dois.*

Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.

A mes beaux frères et mes belles sœurs

*Puisse dieu vous procurer longue vie, bonne santé
et un meilleur avenir plein de bonheur et de réussite.*



À toutes mes tantes et tous mes oncles

et à tous mes cousins et cousines

En gage de ma profonde affection et de mon respect

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de prospérité.

À mes amies,

Soumia, Nezha, Ibtihal, Meryeme, Ouiame, hind, Ghizlane, Nadia,

Lamiae, Maria, Hajar, Sara, Hanane, Hafsa, Mouna, Hafida,

Assiya, Ikram, Fouzia, Karima,...

*Vous êtes plus que des amies. Vous étiez toujours présentes
pour me soutenir, m'écouter et me gâter, vous m'avez beaucoup*

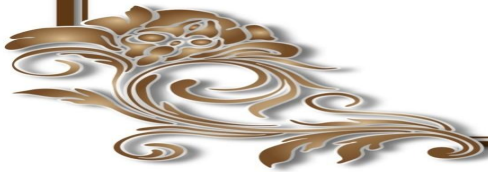
aidée, je vous en serai toujours reconnaissante.

Je vous aime et je vous dédie ce modeste travail.

À tous ceux que j'ai omis d'écrire leurs noms.

Que notre amitié demeure pour toujours.

Remerciements



*A notre Maître et Président de Thèse
Monsieur le Professeur M. AMRAOUI
Professeur de L'enseignement supérieur
Hôpital Avicenne
Service de chirurgie générale*

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre thèse.

Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration.

Vous serez pour nous, l'exemple de droiture et du sérieux dans l'exercice de la profession.

Veillez accepter Maître, l'assurance de mon estime et de mon profond respect.



*A notre Maître et Rapporteur de Thèse
Monsieur le Professeur A. ZENTAR
Professeur de L'enseignement supérieur
Hôpital militaire Rabat
Service chirurgie générale*

Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de diriger ce travail.

Nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Votre gentillesse extrême, vos qualités humaines et professionnelles nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et nous vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.



*A Notre Maître et Juge de Thèse
Monsieur le Professeur M. MAHI
Professeur agrégé
Hôpital militaire Rabat
Service de Radiologie*

*Nous vous remercions vivement de l'honneur
que vous nous faites en siégeant dans ce jury.*

*Veillez croire, cher Maître, à l'assurance de notre respect
et de notre grande reconnaissance*



A Notre Maitre et Juge de Thèse
Monsieur le professeur H. AZENDOUR
Professeur agrégé
Hôpital militaire Rabat
Service Anesthésie-Réanimation

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre
Thèse.

Nous rendons hommage à votre sérieux, humanisme et à votre
haute compétence.

Veillez trouver, cher maître, dans ce travail nos sincères
remerciements et toute la reconnaissance que nous vous
témoignons.

*A Notre Maitre et Juge de Thèse
Monsieur le Professeur A. AIT ALI
Professeur agrégé
Hôpital militaire Rabat
Service chirurgie générale*

Vous avez accepté avec grande amabilité de juger ce travail.

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous
exprimer,*

*Cher maître, nos sincères remerciements et notre profonde
reconnaissance.*

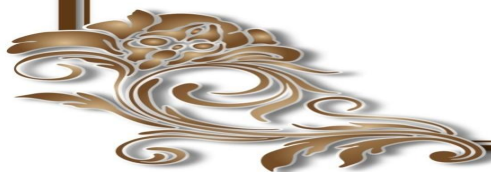
*A Docteur M. BOUCHENTOUF
médecin spécialiste en chirurgie générale,
Hôpital militaire Rabat
Service chirurgie générale*

Sans qui la réalisation de ce travail n'aurait pas été possible.

*Veillez trouver dans ce modeste travail ma grande
reconnaissance et immense gratitude.*



Sommaire



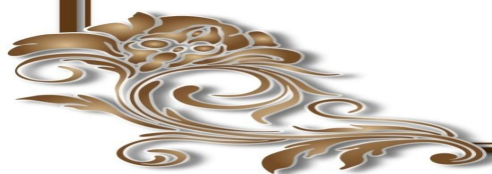
INTRODUCTION	1
INTERET DE LA QUESTION	3
RAPPELS	5
I- Rappel anatomique	6
A-Anatomie descriptive	6
B- Les rapports de la vésicule biliaire :.....	9
C- Vascularisation de la vésicule biliaire	10
D-Drainage lymphatique.....	11
E- Innervation :	13
II- Rappels anatomo-pathologiques	14
A. Macroscopie	14
1. Formes localisées.....	14
2. Formes diffuses :	14
B. Histopathologie	14
1. Lésions dysplasiques et carcinome in situ	14
2. Cancers primitifs de la vésicule biliaire	15
3. Cancers secondaires de la vésicule biliaire	17
C. Etude immunohistochimique.....	17
D. Biologie moléculaire	18
E. Extension	18
1. Extension directe	18
2. Extension lymphatique.....	19
3. Extension veineuse.....	22

4. Extension canalaire (ou intra-luminale)	22
5. Extension nerveuse	22
6. Extension péritonéale	22
F- Classification	24
1. Classification de BEAHRS et MAYERS.....	24
2. Classification de NEVIN.....	24
3. Classification TNM.....	25
PATIENTS ET METHODES	26
RESULTATS	30
I. Epidémiologie :	31
II. Présentation clinique :	33
III. Imagerie :.....	34
1. Echographie abdominale :	34
2. Tomodensitométrie (TDM) :.....	36
3. Bili-IRM :.....	39
IV. Prise en charge thérapeutique :.....	40
A. Patients opérés	40
a- Traitement à visée curative :.....	40
b-Traitement palliatif chirurgical :.....	40
c-Laparotomie exploratrice :	41
B. patients non opérés :	41
V. Répartition des malades ayant une tumeur découverte sur pièce de cholecystectomie selon le stade t	43
VI. La survie	43

DISCUSSION	44
I. Profil épidémiologique :	45
II. Diagnostic positif	46
1. Symptomatologie :	46
2- Biologie :	47
3- Imagerie :	48
a- Echographie	48
b- Echoendoscopie	50
c-Tomodensitométrie	51
d- Imagerie par résonance magnétique	53
e- Cholangiographie transhépatique CTH	54
f- Cholangiographie par voie rétrograde endoscopique CPRE	54
g- Angiographie hépatique	54
h- Imagerie fonctionnelle	55
4- Histologie	55
III- Traitement	56
A. But	56
B. Moyens	56
1. Traitement curatif	56
2. Traitement palliatif :	69
3. Traitement adjuvant :	78
a. Chimiothérapie :	78
b. Radiothérapie :	79

4- Perspectives d'avenir : thérapies ciblées dans les cancers de la vésicule biliaire :.....	80
C- Indications :	82
1- Approche thérapeutique basée sur le stade T	83
2- Les interventions palliatives :	87
3- Résection basés sur le siège de la tumeur et sur le type de croissance :	88
4- Chirurgie lorsque le diagnostic est établi en per-opératoire :.....	90
5- Chirurgie lorsque le diagnostic est établi en postopératoire	93
CONCLUSION	97
RESUMES	100
BIBLIOGRAPHIE	104

Introduction



Le cancer de la vésicule biliaire est le cinquième cancer du tractus digestif [1,2 ,3].

Il est le plus fréquent des tumeurs des voies biliaires (60%). [2,4]

Il suit une répartition géographique particulière, et son incidence augmente avec l'âge et le sexe féminin. [4]

Le cancer de la vésicule biliaire est une tumeur agressive classiquement dite de mauvais pronostic.

Dans 0,3 à 2,9% des cas, ce cancer est de découverte fortuite sur pièce de cholécystectomie. [5 ; 6]

Le traitement par cholécystectomie radicale ou étendue est potentiellement curatif, cependant ces procédures sont possibles pour seulement 10 à 30 % des patients. [3]

Tout stade confondu, le pronostic du cancer découvert sur pièce de cholécystectomie est meilleur que celui découvert en préopératoire [7].

Actuellement, il n'y'a pas de standard de chimiothérapie pour traiter les cancers de la vésicule biliaire qu'il soit en situation adjuvante ou métastatique. [4]

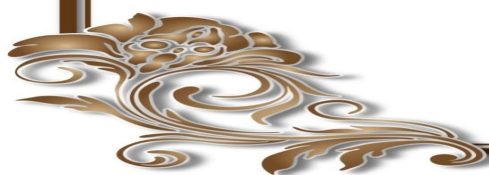
Ce travail rétrospectif porte sur une série de 72 cas de cancer de la vésicule biliaire colligés dans le service de Chirurgie viscérale I de l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, sur une durée de 11 ans allant du 1^{er} Janvier 2000 au 31 Décembre 2010.

Intérêt de la question

Intérêt de la question

Ce travail a pour objectif de faire un état des lieux, et de discuter les controverses et perspectives ayant permis une codification de la prise en charge du cancer de la vésicule biliaire au cours des dix dernières années, notamment pour le cancer de découverte fortuite, ceci en établissant des modalités de la chirurgie en fonction du stade, permettant ainsi d'améliorer le pronostic.

Rappels



I. RAPPEL ANATOMIQUE

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

A. Anatomie descriptive : [8,9]

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

Le fond est situé à la partie antéro-externe qui répond à l'échancrure cystique du bord antérieur du foie.

Le corps, de forme cylindrique, diminuant progressivement de calibre d'avant en arrière, est en rapport avec la face inférieure du foie. Le milieu de la fossette cystique sert de repère, avec le bord gauche de la veine cave sus-hépatique, pour déterminer l'emplacement de la scissure médiane du foie. La face inférieure du corps de la vésicule est recouverte de péritoine et repose sur le côlon droit et le duodénum (un rapport important expliquant les fistules cholécysto-digestives).

Le collet correspond à un entonnoir centré par le canal cystique. Il est situé à la partie la plus profonde de la fossette cystique, là où elle rejoint le hile du foie. Il est ainsi en rapport étroit avec le pédicule du foie droit dont l'élément le plus antérieur et inférieur est la branche droite de l'artère hépatique.

Le canal cystique, qui prolonge le collet vésiculaire, forme un angle ouvert en arrière et décrit un trajet oblique en bas, à gauche et en arrière pour aller rejoindre la voie biliaire principale. L'abouchement du canal cystique dans la voie biliaire principale ou confluent biliaire inférieur, situé habituellement au niveau du bord supérieur du premier duodénum, peut en effet avoir lieu à n'importe quel niveau entre le hile du foie et l'ampoule de Vater. La zone anatomique comprise entre le canal cystique à droite, la voie biliaire principale à gauche, le foie en haut, définit le triangle de Calot. Dans l'aire de ce triangle naît le plus souvent l'artère cystique. La longueur du canal cystique est extrêmement variable: dans 20 % des cas inférieure à 2 centimètres; dans 25 % des cas supérieure à 5 cm. Sa muqueuse porte une valve en spirale (valve de Heister). Sa paroi comporte un sphincter (sphincter de Lutkens). Il a souvent un trajet assez long, intra-péritonéal.

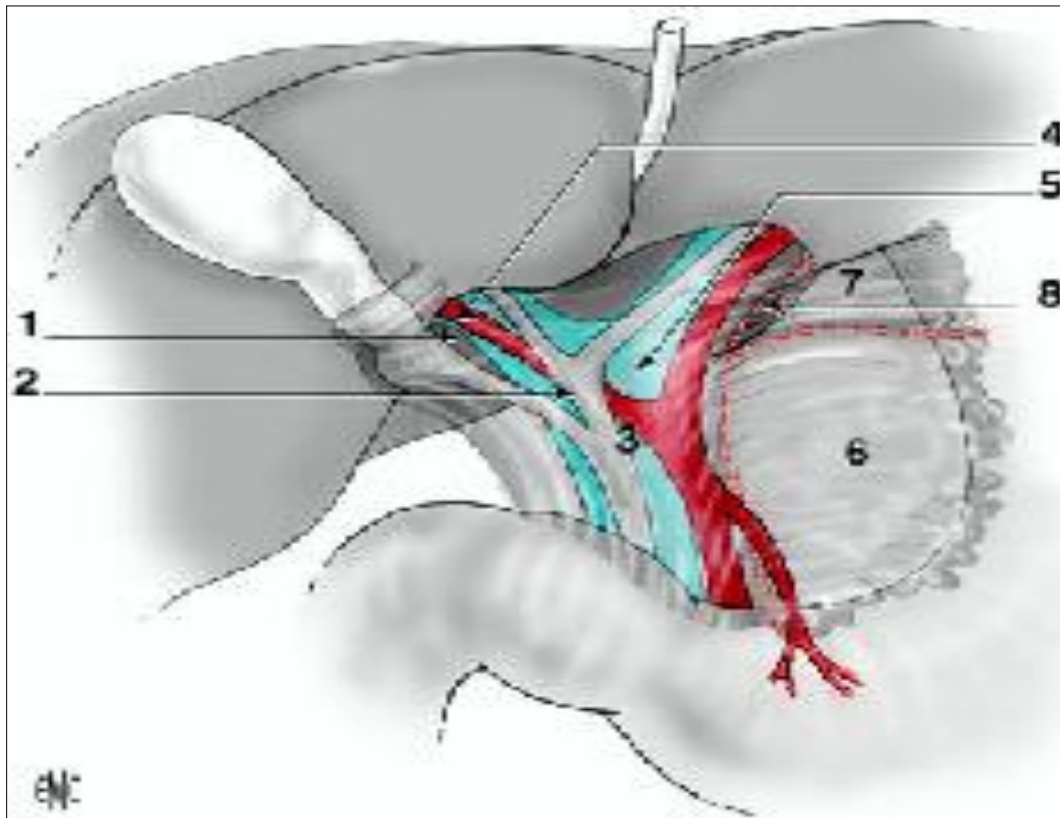


Figure1 [8] :

- | | |
|---|----------------------------------|
| 1. Triangle de Calot | 5. veine porte ; |
| 2. Voie biliaire principale ; | 6. pars accida (grisé) ; |
| 3. pars vasculosa du petit
épiploon (gris clair) ; | 7.pars condensata (gris foncé) ; |
| 4. Branche droite de
l'artère hépatique
moyenne ; | 8. ligament d'Arantius. |

B. Les rapports de la vésicule biliaire :

La vésicule biliaire se situe dans un carrefour ou ses rapports sont étroits avec plusieurs organes [9].

Le fond de la vésicule biliaire répond :

- ✧ En avant : à la paroi abdominale antérieure ;
- ✧ En bas : à la partie droite du côlon transverse et au génu supérieur duodénal ;
- ✧ En haut : à la face inférieure du foie.
- ✧ Le corps répond :
 - ✧ En haut : à la face inférieure du foie ;
 - ✧ En bas : à la partie droite du côlon et au deuxième duodénum.
- ✧ Le col et le canal cystique logés dans le bord droit du petit épiploon, répondent :
 - ✧ En haut : à la branche droite de l'artère hépatique et de la veine porte ainsi que le canal hépatique droit ;
 - ✧ En dedans : à la voie biliaire principale ;
 - ✧ En bas : à la région pyloro-duodénale ;
 - ✧ En dehors : au bord droit du petit épiploon ;
 - ✧ En arrière : à l'hiatus de Winslow et à la veine cave inférieure.

Ceci explique la multiplicité de dissémination aux organes de voisinage.

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

C. Vascularisation de la vésicule biliaire (figure 1 bis)

La vésicule biliaire reçoit sa vascularisation de l'artère cystique qui naît directement de l'artère hépatique ou de sa branche droite, se dirige à droite, croise le canal hépatique le plus souvent en arrière et aborde la vésicule biliaire par son collet où elle se divise en deux branches: superficielle et profonde. Nombreuses sont les variations de nombre et d'origine de l'artère cystique.

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

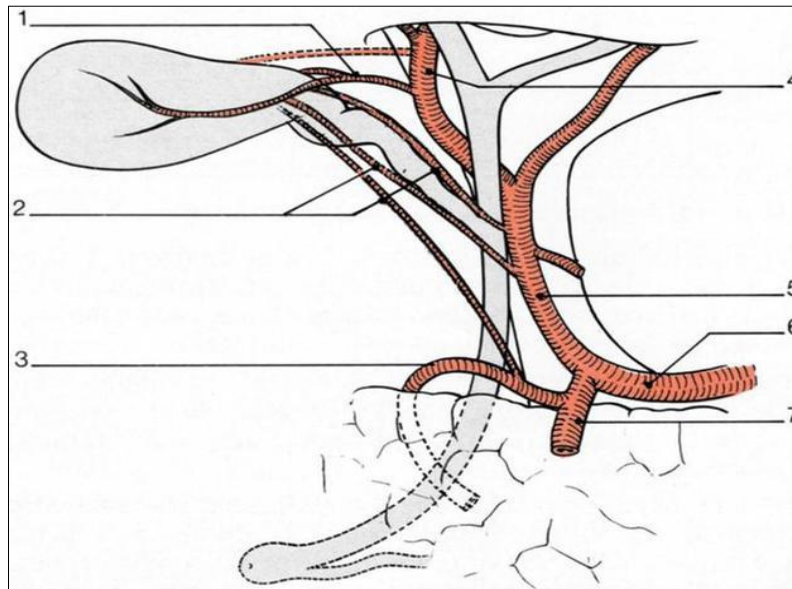


Figure 1 bis : Vascularisation artérielle des voies biliaires.

Artère cystique et ses variations principales.

1. Artère cystique « courte » ;
2. Artère cystique « longue » en position précholédocienne.
3. Artère pancréatico-duodénale postéro-supérieure.
4. Artère hépatique droite.
5. Artère hépatique propre.
6. Artère hépatique commune.
7. Artère gastroduodénale.

D. Drainage lymphatique (figure 2 et 2 bis)

Le drainage lymphatique de la vésicule biliaire suit deux réseaux :

Le réseau lymphatique superficiel rejoint les régions postérieure et inférieure du foie et qui se drainent vers les ganglions rétro-caves et interaortocaves.

Le Réseau lymphatique profond se draine soit vers le pédicule hépatique en suivant le pédicule porte à l'intérieur de la capsule de Glisson, soit vers les ganglions latéro-caves sus-diaphragmatiques en suivant le trajet des veines sus-hépatiques. Dans le pédicule hépatique, il existe deux chaînes lymphatiques parallèles à la veine porte:

- l'une, droite, est satellite de la voie biliaire, formant successivement la chaîne cystique puis la chaîne cholédocienne. À partir du ganglion cystique, elle passe par l'inconstant ganglion de Quénu intercystico-hépatique, puis par les ganglions rétro-duodéno-pancréatiques supérieurs, avant de se drainer dans les ganglions péri-aortiques ;

- l'autre, gauche, est satellite de l'artère hépatique. Deux à trois ganglions jalonnent son trajet latéro-artériel jusqu'aux ganglions cœliaques.

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

- ✧ Certains collecteurs de la vésicule biliaire traversent le parenchyme hépatique au niveau des segments IV et V ;

- ✧ D'autres aboutissent aux ganglions aortico-cœliaques d'une part et aux ganglions rétroduodéno pancréatiques puis aortico-lombaires d'autres part.

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

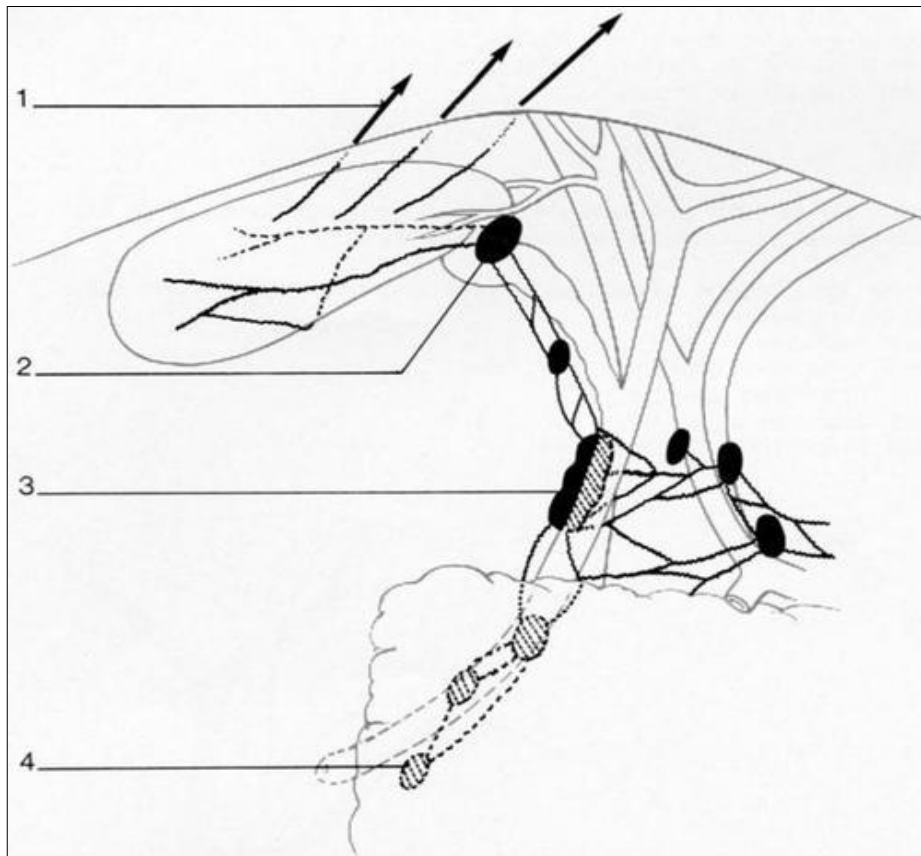


Figure 2 : Drainage lymphatique des voies biliaires.

1. Vaisseaux efférents gagnant les lymphatiques hépatiques.
2. Nœud du col de la vésicule biliaire.
3. Nœud de l'hiatus.
4. Nœuds pancréatico-duodénaux.

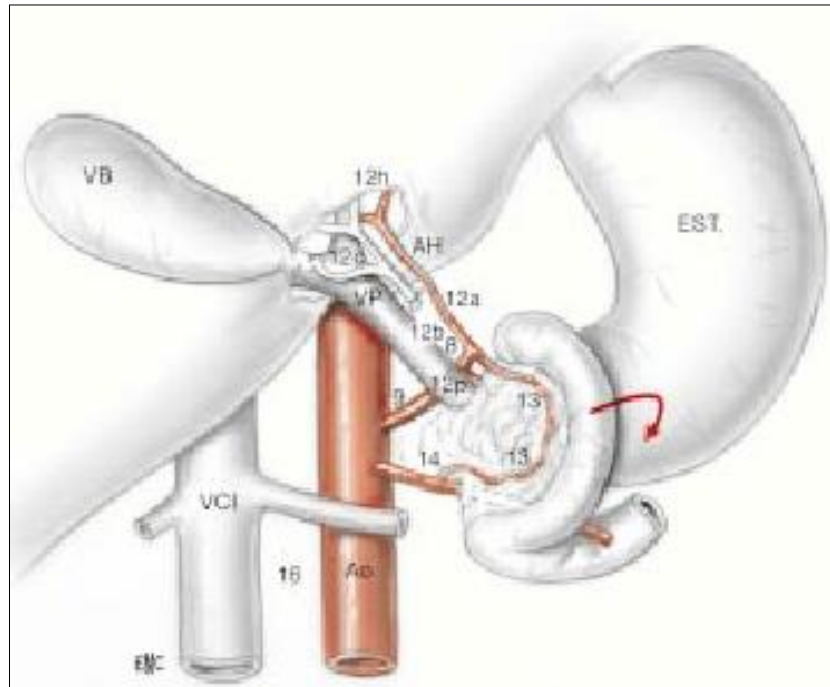


Figure 2bis [10]

EST : estomac ; D : duodénum ; VCI : veine cave inférieure ; AO : aorte ;

*VP : veine porte ; AH : artère hépatique ; VB : vésicule biliaire ; 12c : ganglion cystique ;
12h : ganglion hilare ; 12a : chaîne de l'artère hépatique ou portocholédocienne interne ; 12b :
chaîne péricholédocienne ou portocholédocienne externe ; 12p : chaîne périportale ; 13 : chaîne
pancréaticoduodénale postérosupérieure ; 8 : chaîne hépatique commune ; 9 : chaîne cœliaque ;
14 : chaîne mésentérique supérieure ; 16 : chaîne inter-
aorticombaire ou para-aortique.*

E. Innervation :

Le plexus cœliaque pour la plus grande part assure l'innervation de la vésicule biliaire. Les plexus nerveux cheminent par le pédicule hépatique et le pédicule cystique. [11]

II. RAPPELS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

A. Macroscopie

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

1. Formes localisées

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

Elle se présente sous forme de :

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

2. Formes diffuses :

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

B. Histopathologie

1. Lésions dysplasiques et carcinome in situ

Découvertes lors d'examens systématiques sur des pièces de cholécystectomie pour lithiase. Elles précèdent le carcinome invasif [12].

L'évolution d'une lésion dysplasique vers un carcinome in situ puis carcinome invasif se fait sur une durée de 15 ans environ [3, 13, 14].

2. Cancers primitifs de la vésicule biliaire

a. Carcinome

Il s'agit de:

- ✧ Adénocarcinome;
- ✧ Carcinome épidermoïde;
- ✧ Carcinome indifférencié ou anaplasique.

a. 1. Adénocarcinome

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

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

a. 2. Carcinome épidermoïde

Ce sont des carcinomes métaplasiques dont la fréquence varie entre 5 à 10% des cas [15].

Il peut être bien différencié nommé encore carcinome malpighien ou peu différencié.

b. Autres tumeurs rares

b. 1. Tumeurs neuroendocrines

Elles comportent:

- ✧ Les carcinoïdes: elles sont rattachées aux apudomes de l'intestin antérieur et peuvent être associées à un syndrome de Zollinger-Ellison ou sécréter une hormone telle que l'ACTH [16] ;
- ✧ Carcinomes à petites cellules: très rares.

b. 2. Tumeurs conjonctives

Elles sont représentées par les sarcomes dont la fréquence est de 1,5%. Elles sont réduites à quelques observations isolées de léiomyosarcome, fibrosarcome, rhabdomyosarcome, angiosarcome, ostéosarcome et chondrosarcome [16].

b. 3. Tumeurs mixtes

Elles constituent une variante histologique rare, associant une double composante maligne épithéliale et mésenchymateuse [16].

b. 4. Mélanome

C'est une tumeur rare, 19 cas sont rapportés dans la littérature, elle survient vers la 4ème et 5ème décennie [17]. La distinction entre mélanome primitif et secondaire peut être difficile à faire histologiquement.

b. 5. Lymphome malin non hodgkinien (LMNH)

Il est rare. Le siège primitif d'un LMNH au niveau de la vésicule biliaire ne peut être retenu qu'après avoir éliminé un LMNH dans d'autres localisations par un bilan complet [18, 19].

3. Cancers secondaires de la vésicule biliaire :

Il s'agit essentiellement de métastase de mélanome, de cancer digestif, de cancer pulmonaire, mammaire et rénal [15].

C. Etude immuno-histochimique

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

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

Cependant, certains marqueurs ont été étudiés :

- ✧ Alpha-foetoprotéine [20,21]: elle est mise en évidence le plus souvent dans les carcinomes de type papillaire;
- ✧ Antigène carcino-embryonnaire: c'est un marqueur souvent présent, dans les cancers du tube digestif, plus spécifique des cancers de la vésicule biliaire;
- ✧ Antigène carbo-hydrate 19-9 (CA19-9): Dans la série de KOMATSU, le CA19-9 a été détecté dans l'adénocarcinome tubulaire [22];
- ✧ Cyclines: selon la série de JIM, la cycline E a été exprimée dans 33% des cas des adénocarcinomes vésiculaires [23].

L'expression de la cycline E était en corrélation avec l'activité proliférative de la tumeur, ceci suggère que cette expression est en rapport avec la progression des carcinomes de la vésicule biliaire [24].

D. Biologie moléculaire

Peu d'informations sont disponibles concernant les modifications génétiques intervenant dans la carcinogenèse des cancers de la vésicule biliaire.

Les mutations du K-RAS ont été rapportées chez 39 à 59% des patients porteurs de cancer de la vésicule biliaire.

Les anomalies du gène suppresseur de la tumeur P53 sont retrouvées dans 35 à 92% des cas [25,26].

E. Extension

La compréhension du mode d'extension des cancers de la vésicule biliaire est facilitée par les caractéristiques anatomiques et histologiques [10].

L'extension des cancers vésiculaires se fait par voie lymphatique, vasculaire et nerveuse ainsi que par voie intra-péritonéale, canalaire ou par extension directe aux organes adjacents [28].

1. Extension directe

L'invasion des organes de voisinage est favorisée par l'absence de musculature muqueuse [1, 27]. En plus, l'absence de séreuse en regard du lit vésiculaire met le tissu conjonctif périmusculaire directement au contact du parenchyme hépatique [10,27]. .

Ainsi, les tumeurs du fond et du corps de la vésicule biliaire infiltrent le parenchyme hépatique, celles du col envahissent le canal cystique et peuvent s'étendre au canal hépatique commun, l'artère hépatique droite et la branche droite de la veine porte [27].

La vésicule biliaire contracte des rapports étroits avec le foie, le duodénum, le côlon transverse et l'estomac. L'extension par contiguïté prédomine au niveau du foie avec une fréquence de 34 à 95%, vient ensuite l'atteinte des voies biliaires extra-hépatiques dans 25 à 50% des cas, l'atteinte du tube digestif dans 10 à 20% des cas et celle du pancréas dans 10 à 20% des cas [29].

2. Extension lymphatique

La dissémination lymphatique est la première étape de la diffusion à distance [10]. C'est la voie d'extension la plus fréquente, l'envahissement ganglionnaire étant présent dans 54 à 64% des cas [30]. Cette fréquence s'explique par la richesse du réseau lymphatique.

La diffusion lymphatique commence par les ganglions cystiques qui se drainent vers les ganglions paracholédociens dont le ganglion de l'hiatus qui reçoit les lymphatiques du lobe droit et de la paroi vésiculaire, delà vers les ganglions pancréatico-duodénaux antérieurs et postérieurs puis dans les ganglions coeliaques pour se terminer dans les ganglions pré aortiques [29].

A noter que certains collecteurs de la vésicule traversent le parenchyme hépatique des segments IV, V et parfois VI [31].

Les ganglions du hile du foie sont infiltrés par voie rétrograde [29,3].

Cette diffusion lymphatique semble se faire sans saut ganglionnaire. En effet, YOKOYAMA a mis en évidence par immunohistochimie des microméastases dans des ganglions apparemment sains sur des coupes histologiques classiques [32] : ces techniques remettent en question l'hypothèse d'un envahissement N2 sans atteinte des ganglions N1 pédiculaires [33].

L'envahissement lymphatique semble très précoce [34], survenant avant l'envahissement hépatique [35]. Il est corrélé à l'envahissement pariétal [30]:comme on témoigne la quasi-absence de métastases ganglionnaires décelables par histologie classique [33 ,36 ,37] ou par immunohistochimie [32] pour les tumeurs pT1a, alors que la fréquence de l'envahissement ganglionnaire est estimée à : 12,5 à 20% des tumeurs T1b; 20 à 62% des tumeurs T2 et 60 à 81% des tumeurs T3 et T4 [33,38].

Ceci souligne l'importance du curage ganglionnaire au cours de la chirurgie à visée curative. Ce curage doit comprendre les relais les plus fréquemment atteints: cystiques, péricholédociens suivis par les ganglions rétroportaux et pancréatico-duodénaux [27].

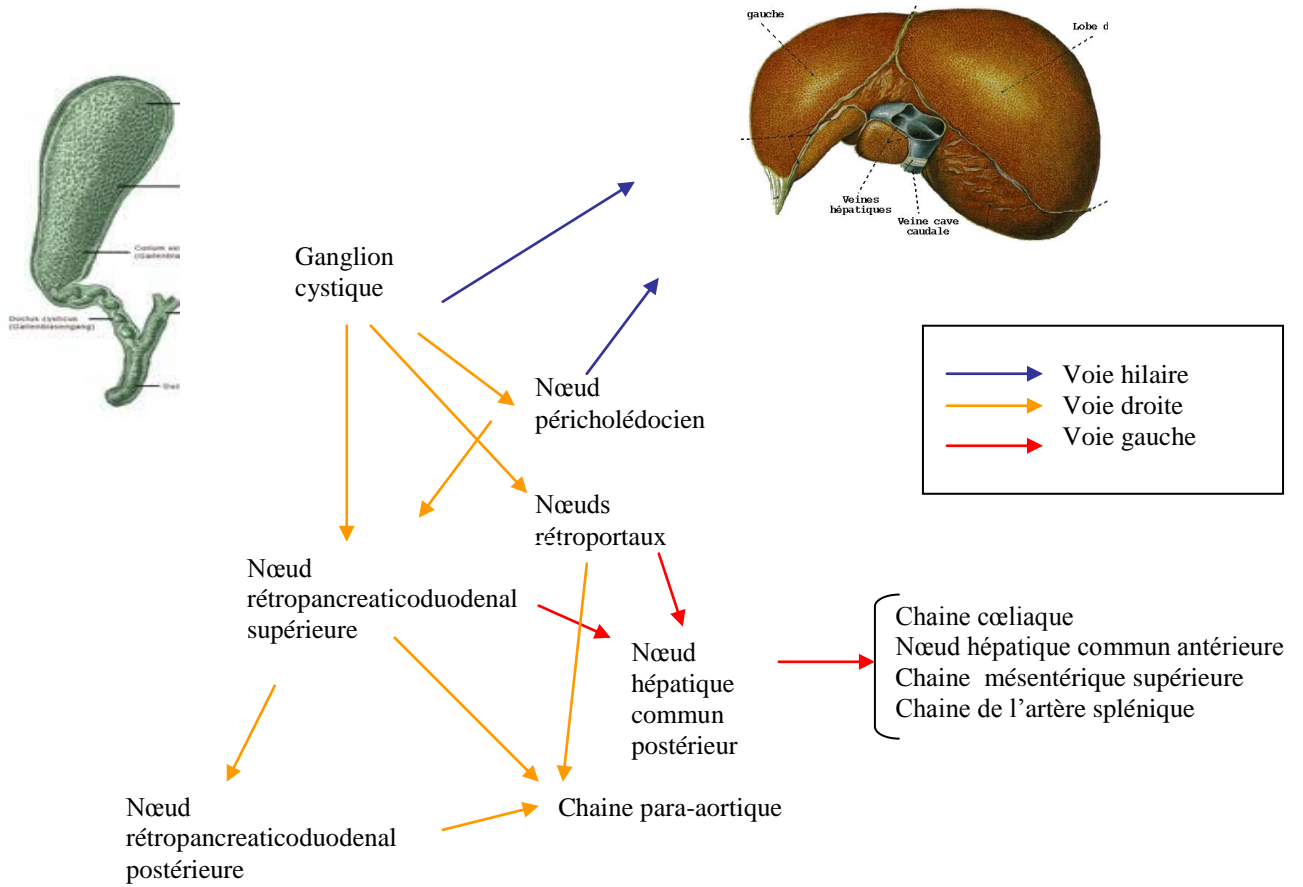


Schéma de Dr. Bouchentouf

3. Extension veineuse

Le drainage veineux de la VB est une voie importante de l'extension vers le lit hépatique [39, 40]. Cette voie a été étudiée après angiographie fluorescente hyper-sélective dans l'artère cystique au vert d'indocyanine [41]. Cette étude a montré que le drainage veineux de la VB se fait préférentiellement vers les segments IVb et V adjacents à la VB, mais également dans les segments distants IVa, III, II, I et VIII et a remis en question l'étendue de la résection en matière de cancer de la VB.

4. Extension canalaire (ou intra-luminale)

Le cancer peut s'étendre directement par voie intra ou péri-canalaire avec envahissement des voies biliaires extra-hépatiques. Cet envahissement est présent dans 19% des carcinomes papillaires [3].

5. Extension nerveuse

Elle se fait par les nerfs du ganglion semi lunaire droit, nerf vague et du plexus hilaire droit. Cet envahissement est présent dans 42% des cas selon BOERMA [42].

6. Extension péritonéale

Elle se voit dans les stades avancés. Une carcinose péritonéale est notée dans 25 à 30% des cas [29].

A noter que la cœlioscopie favorise l'extension cutanée et péritonéale (figure3). En effet, les publications de métastases pariétales après laparotomie sont exceptionnelles (moins de 1%), alors que les chiffres de greffes sur les orifices de trocars oscillent entre 12,5% dans les séries japonaises, 16% dans les séries suédoises [43] et 19% dans la série européenne multicentrique de PAOLUCCI et al [44]



Figure 3 : Photo d'une récurrence ombilicale d'un adénocarcinome de la vésicule biliaire initialement pT2 [Service de chirurgie viscérale I de l'Hôpital militaire de Rabat]

F. Classifications

Plusieurs classifications ont été proposées pour apprécier et chiffrer l'extension tumorale.

1. Classification de BEAHRS et MAYERS : [45]

- ✧ Tis: Cancer in situ ;
- ✧ T1: Invasion tumorale ne dépassant pas la musculuse;
- ✧ T2: Invasion tumorale limitée au tissu celluleux périmusculaire sans atteinte hépatique ni dépassement de la séreuse ;
- ✧ T3: Atteinte de tous les plans pariétaux avec envahissement de la séreuse et d'un ou deux organes voisins (ne devant pas dépasser 2cm dans le foie) ;
- ✧ T4 : Atteinte de tous les plans pariétaux et du foie sur plus de 2cm d'épaisseur ou atteinte de deux organes adjacents ou métastases à distance.

La classification de BEAHRS et MAYERS [45] classe les cancers en 5 stades, selon l'atteinte pariétale néanmoins elle omet l'envahissement ganglionnaire qui conditionne pourtant le pronostic.

2. Classification de NEVIN : [45]

- ✧ Degré 0: Cancer in situ limité à l'épithélium ou aux cellules glandulaires, n'ayant pas franchi la membrane basale;
- ✧ Degré1: Carcinome microinvasif propagé au chorion n'atteignant que la muqueuse;

- ✧ Degré 2: Microcancer envahissant la musculuse;
- ✧ Degré3: Atteinte de la séreuse sans envahissement ganglionnaire;
- ✧ Degré 4: Envahissement de toutes les couches de la vésicule et des ganglions cystiques;
- ✧ Degré 5: Extension au lit hépatique ou dissémination à distance.

3. Classification TNM :

Actuellement la classification TNM est la plus utilisée (Tableau1).

Tableau 1 : Classification TNM selon UICC/AJCC (6ème édition; 2002) [46]

T: tumeur primitive	Tis : carcinome in situ. T1: Atteinte de la muqueuse ou de la musculuse. T1a: Atteinte limitée à la muqueuse. T1 b: Atteinte limitée à la musculuse. T2: Atteinte du tissu conjonctif périmusculaire, sans extension au delà de la séreuse ni au foie. T3: Tumeur étendue au-delà de séreuse (péritoine viscéral) ou envahissement du foie et/ou un autre organe de voisinage (estomac, côlon, duodénum, pancréas, épiploon, canaux biliaires). T4: Envahissement de la veine porte ou de l'artère hépatique ou deux organes extrahépatiques.		
N: Adénopathies Locorégionales	N0 : Pas d'atteinte ganglionnaire. N1: Atteinte des ganglions régionaux (cystiques, péricholédociens, hilaires, péripancréatiques, périoduodénaux, périportaux, coeliaques et mésentériques).		
M : Métastases à Distance	M0 : Pas de métastase à distance. M1: Présence de métastases à distance.		
Stade: Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stade III	T4	Tout N	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Patients et méthodes

Notre travail est une étude rétrospective réalisée sur une période de onze ans, allant du 1^{er} Janvier 2000 au 31 Décembre 2010.

Nous avons recensé soixante douze cas de cancers de la vésicule biliaire.

Seize cas ont été découverts sur pièce de cholécystectomie soit 22,2%.

Nous avons étudié :

- ✧ Les circonstances de découvertes
- ✧ Les éléments diagnostiques
- ✧ L'intervalle de reprise chirurgicale
- ✧ Les différentes techniques chirurgicales et leurs indications
- ✧ Le suivi

Fiche casuistique

Sexe : -M -F

Age

Etat général :

Classification de l'état général selon l'OMS :

0 - Activité normale sans restriction

1 - Restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger

2 - Ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps

3 - Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.

4 - Complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise.

Circonstances de découvertes :

- Ictère
- Angiocholite
- Coliques hépatiques
- Vomissements
- Altération de l'état général
- Fortuite (après cholécystectomie)
- Masse abdominale

Imagerie :

- Echographie

- TDM

- Cholangio-IRM

Classification pTNM

Traitement :

- Radical :

Cholécystectomie simple

Cholécystectomie selon Glenn

Bi-segmentectomie IVb et V

Hépatectomie droite

Cholécystectomie et bi-segmentectomie élargie aux organes de voisinage

- Palliatif :

Drainage biliaire chirurgicale et non chirurgicale

Anastomose bilio-digestive

Drainage biliaire percutané

Prothèse biliaire

Laparotomie exploratrice + biopsies

-Radiothérapie

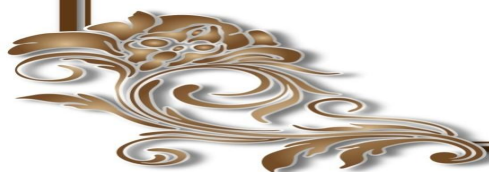
- Chimiothérapie

-Intervalle de reprise chirurgicale

-Durée de suivie

-La survie

Résultats



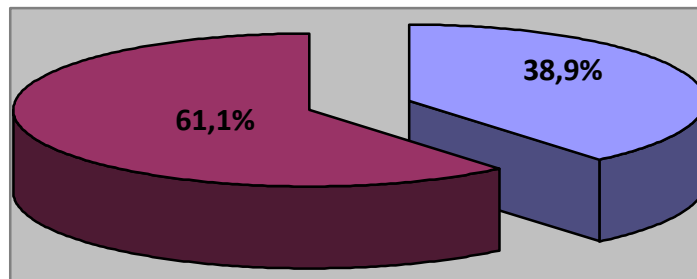
I. EPIDEMIOLOGIE

Les critères d'inclusions ont inclus dans notre étude tous les patients ayant un cancer de la vésicule biliaire découvert en préopératoire per-opératoire et postopératoire.

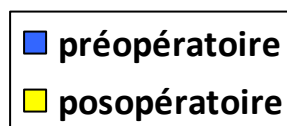
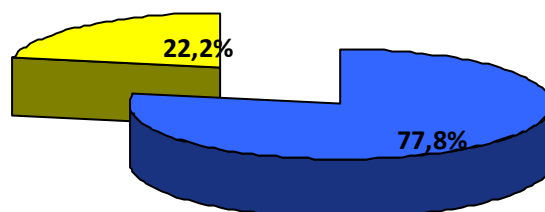
Sur la période d'étude, nous avons pris en charge 72 patients ayant un cancer de la vésicule biliaire. Ces malades sont répartis comme suit :

- ✧ 44 femmes (61,1%).
- ✧ 28 hommes (38,9%). (graphique1)
- ✧ Un sexe ratio de 1,6.
- ✧ Malades diagnostiqués en préopératoire : 56 patients soit 77,8%.
- ✧ Malades diagnostiqués en postopératoire sur pièce de cholécystectomie : 16 patients soit 22,2%. (Graphique 2)

Graphique n° 1: La répartition des patients par sexe



Graphique n°2: la répartition selon le moment du diagnostic



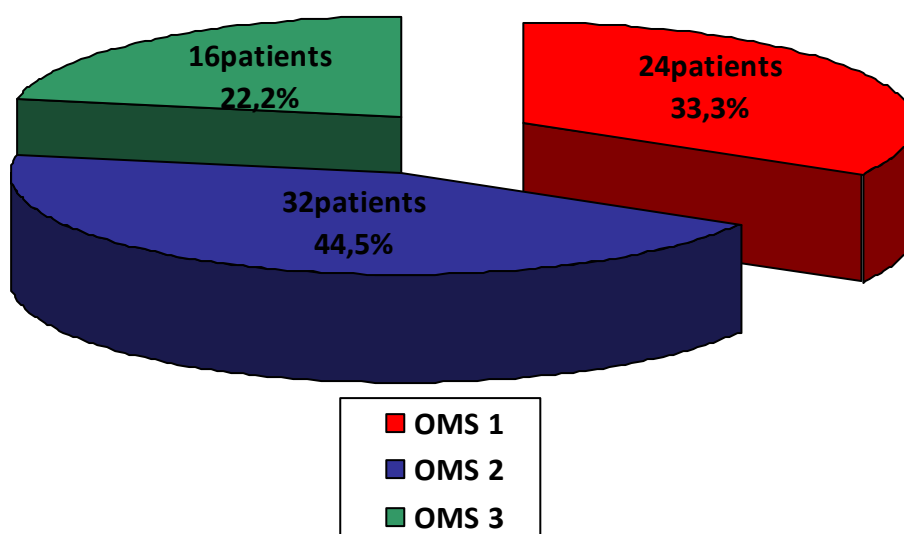
L'âge de nos patients variait entre 37 et 88 ans avec un âge moyen de 64 ans. Les sujets de sexe féminin avaient un âge moyen de 64 ans avec des extrêmes à 40 et 88 ans. Les sujets de sexe masculin avaient un âge moyen de 60 ans avec des extrêmes à 37 et 79 ans.

II. PRESENTATION CLINIQUE :

Au moment du diagnostic, l'état général des patients était qualifié selon la classification de l'OMS comme suit :

24 patients avait une échèle 1 (33,3%) ; 32 patients une échèle 2 (44,5%) et 16 patients un échèle 3 (22,2%). (Graphique 3)

Graphique n° 3: La répartition des malades selon la classification de l'OMS de l'état général



Les principales circonstances de découvertes étaient la douleur abdominale et l'ictère retrouvés respectivement chez 70 et 54 patients ; les autres signes révélateurs étaient : les vomissements chez 20 patients, l'altération de l'état général chez 48 patients, un prurit était associé à l'ictère chez 18 patients.

La découverte fortuite par l'examen histologique d'une pièce de cholécystectomie représente 16 cas soit 22,2%. (Tableau 2)

Tableau 2 :

Circonstances de découvertes	Nombre de patients	(%)
Douleur abdominale	70	97,2%
Altération de l'état général	48	66,7%
Ictère	28	38,9%
Vomissements	20	27,8%
Prurit	18	25%
Découverte fortuite	16	22,2%

III. IMAGERIE :

1. Echographie abdominale :

Tous les patients ont bénéficié d'une échographie abdominale.

- ✧ chez 16 patients : elle a juste mis en évidence des calculs de la vésicule biliaire.
- ✧ chez 7 malades : elle a suspecté une tumeur vésiculaire en montrant une masse tissulaire de la vésicule biliaire, avec infiltration du lit vésiculaire. (Figure 4 : A et B)
- ✧ chez 45 patients : elle a mis en évidence une masse de l'hypocondre droit sans certitude quand à l'origine vésiculaire.



Figures 4 (A et B) : Aspect échographique d'une masse vésiculaire hyperéchogène mesurant 3cm sans calculs biliaires [Chirurgie viscérale I de l'Hôpital militaire de Rabat]

2. Tomodensitométrie (TDM) :

La TDM a été réalisée chez 56 patients : (Figure 5)

- ✧ Elle a posé le diagnostic de cancer de la vésicule biliaire chez 29 patients ;
- ✧ Un envahissement hépatique chez 30 patients ;
- ✧ Un épaissement de la vésicule biliaire faisant évoquer une cholécystite aigüe a été retrouvé chez 20 patients ;
- ✧ Elle a révélé une masse de l'hypocondre droit remplaçant la vésicule biliaire chez 45 patients ;
- ✧ Des adénopathies profondes chez 15 patients ;

Pour les tumeurs découvertes en postopératoire, la TDM était réalisée en cas de tumeur \geq T1b (14 malades). Elle a montré la présence d'un envahissement du lit hépatique chez 2 malades et des métastases pariétales chez un malade initialement T1b (Figure6).

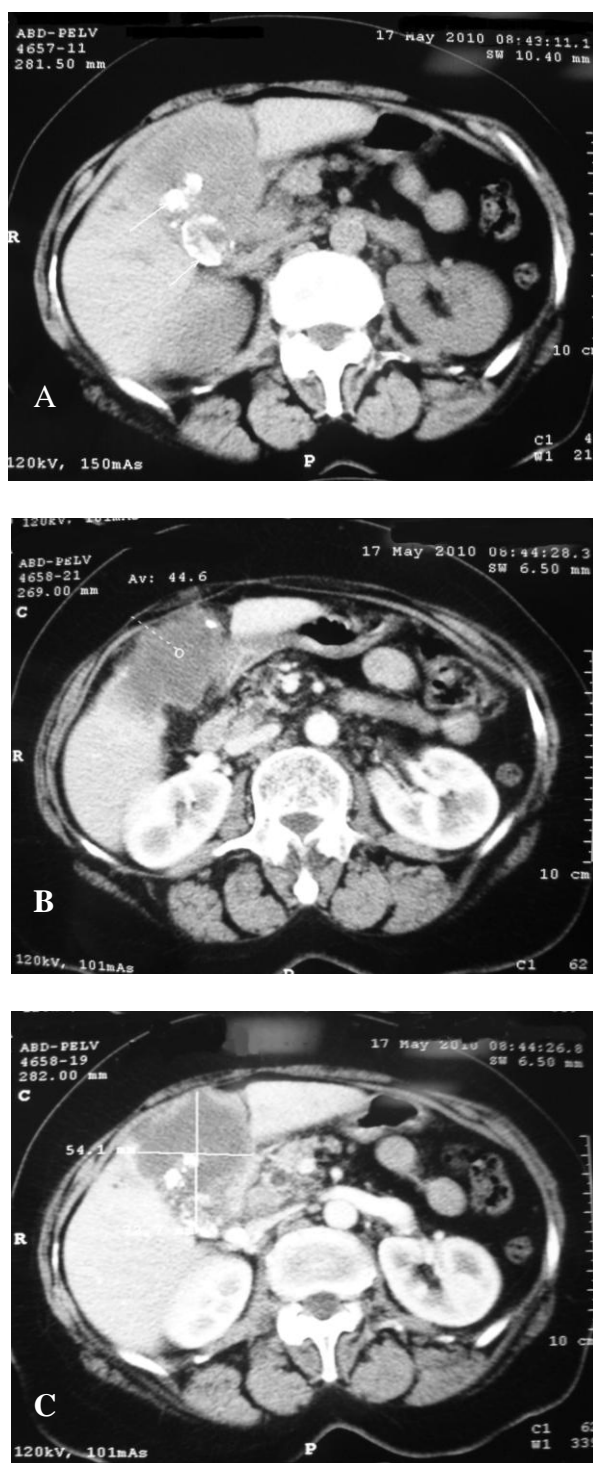


Figure 5 (A-B et C): Processus tumoral de la vésicule biliaire avec extension au parenchyme hépatique [chirurgie viscérale I de l'Hôpital militaire de Rabat]



Figure 6 (A et B) : coupes axiales tomodensitométriques d'une récidive ombilicale d'un adénocarcinome de la vésicule biliaire initialement pT2. [Chirurgie viscérale I de l'Hôpital militaire de Rabat]

3. Bili-IRM : (Figure 7 : A et B)

50 patients ont bénéficié d'une Bili-IRM, elle confirme le diagnostic de cancer de la vésicule biliaire et évalue l'extension locorégionale, et surtout l'extension vers le hile du foie chez 23 patients et vers la voie biliaire principale chez 17 patients.

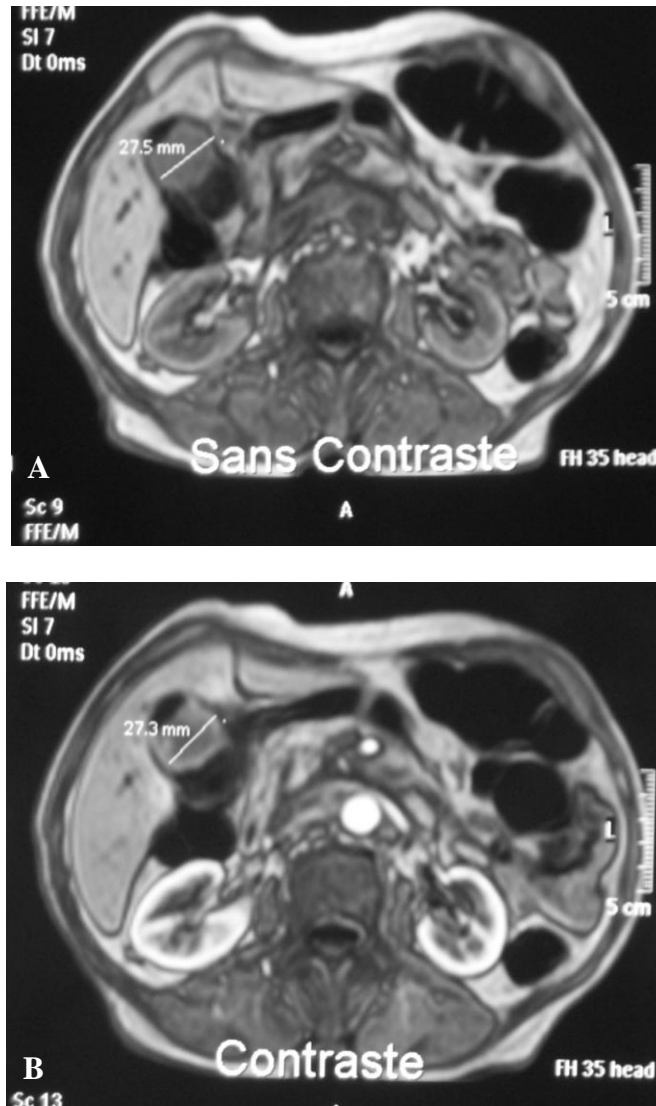


Figure 7 (A et B) : coupes axiales IRM montrant une vésicule biliaire siége d'une formation hypo-intense sans dilatation des voies biliaires.
[Chirurgie viscérale I de l'Hôpital militaire de Rabat]

IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

A. Patients opérés

52 patients ont été opérés, soit un taux d'opérabilité de 72,2%.

a- Traitement à visée curative :

21 patients (29,2%) ont bénéficié d'une résection jugée curative.

Les gestes chirurgicaux réalisés sont représentés par :

- ✧ Une cholécystectomie simple chez sept patients (9,7%);
- ✧ Une cholécystectomie élargie au lit vésiculaire type Glenn chez douze patients (16,7%);
- ✧ Une cholécystectomie avec bi-segmentectomies IVb-V avec curage pédiculaire dans un cas (1,4%), une cholécystectomie avec bi-segmentectomie IVb-V associée à une colectomie droite dans un autre cas (1,4%).

➤ Pour les tumeurs découvertes sur pièce de cholécystectomie, seuls les 12 malades, ayant des tumeurs T2 et T3, ont été réopéré pour une résection selon Glenn. Il n'ya pas eu de résection de la voie biliaire principale ni des sites des trocars.

Le délai de ré-intervention variait entre 15 et 60 jours avec un délai moyen de 29 jours.

b-Traitement palliatif chirurgical :

22 patients (30,5%) ont eu une dérivation hépatico-jéjunale

c-Laparotomie exploratrice :

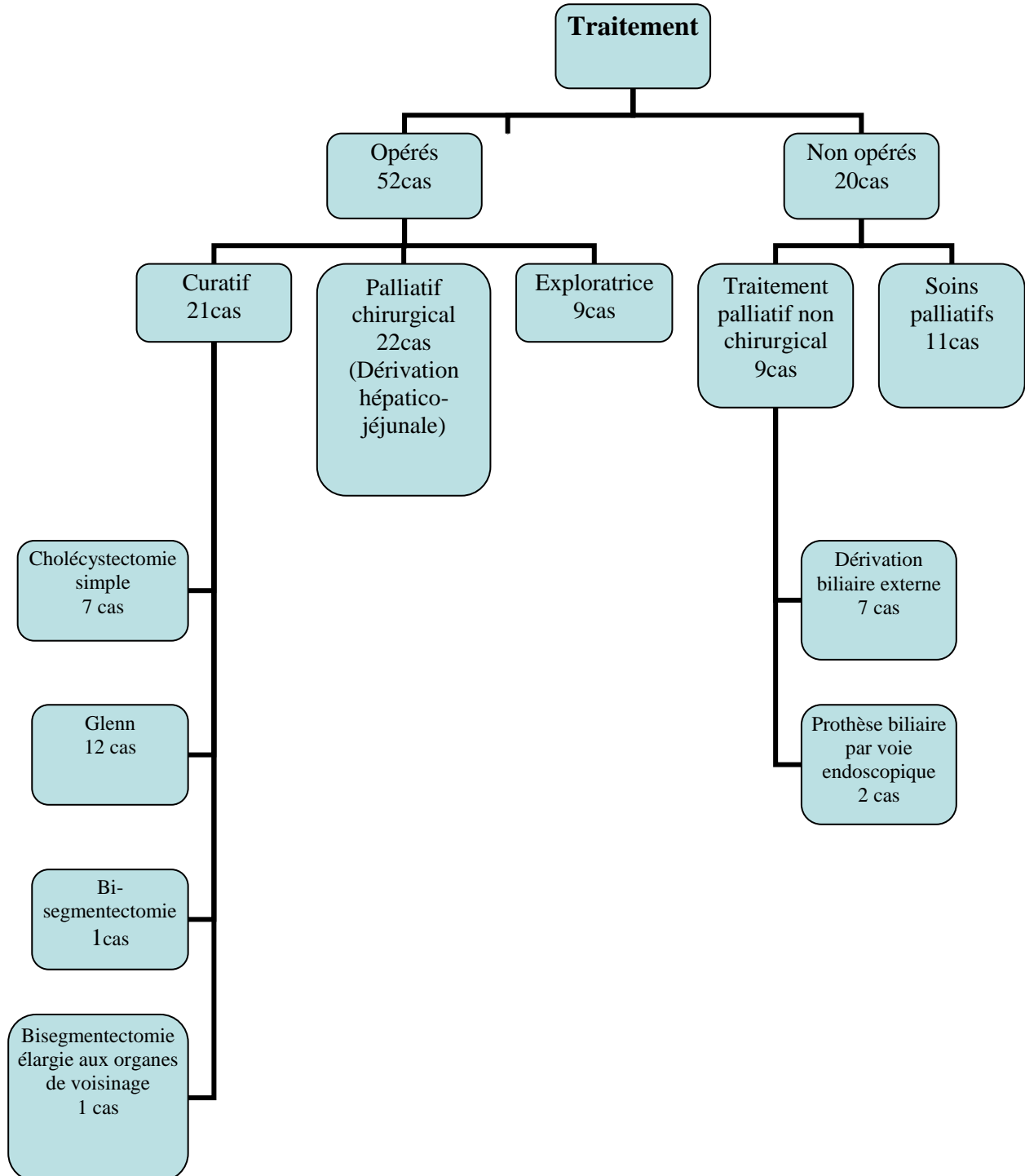
L'intervention chirurgicale s'est limitée à une simple laparotomie exploratrice avec biopsies dans 12,5% des cas (9 patients), en raison de la présence d'une carcinose péritonéale et ou d'un envahissement locorégional important.

B. patients non opérés :

20 patients soit 27,8% n'ont pas été opérés :

- ✧ 11 patients (15,3%) n'ont bénéficié que de simples soins palliatifs.
- ✧ 9 patients (12,5%) ont eu un traitement palliatif non chirurgical à type de :
 - Drainage biliaire externe percutané chez sept patients (9,7%) ;
 - Mise en place d'une prothèse biliaire par voie endoscopique chez deux patients (2,8%).

En résumé : Prise en charge thérapeutique des patients



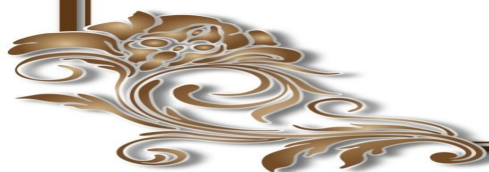
**V. REPARTITION DES MALADES AYANT UNE TUMEUR
DECOUVERTE SUR PIECE DE CHOLECYSTECTOMIE
SELON LE STADE T (Tableau 3) :**

Stade pT	Nombre	pourcentage
pT1a	2	12,5%
pT1b	2	12,5%
pT2	9	56,3%
pT3	3	18,7%

VI. LA SURVIE :

La survie moyenne des patients était proportionnelle au degré d'envahissement pariétal, elle était de 40 mois pour les T1, 23 mois pour les T2 et 6 mois pour les T3.

Discussion



I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :

Le cancer de la vésicule biliaire représente 3% de toutes les tumeurs malignes et se place au 5^{ème} rang des cancers digestifs [3]. La localisation vésiculaire est la plus fréquente des cancers des voies biliaires extra-hépatiques [27,48]. C'est un cancer relativement rare qui diffère des autres cancers du tractus digestif par sa prédominance féminine [47,25]. Il touche préférentiellement la femme avec un sexe ratio femme/homme de 4/1 [27].

Dans notre série la prédominance féminine est retrouvée avec un sexe ratio de 1,6.

Dans 0,2à 2,9% des cas, ce cancer est découvert sur pièce de cholécystectomie [5 ; 6].

Dans notre série ce cancer était de découverte fortuite dans 22,2% des cas.

Son incidence varie d'une région géographique à l'autre. Certaines ethnies sont plus fréquemment touchées, c'est le cas des indiens d'Amérique, des chiliens, des boliviens ainsi que les populations nord indiennes et de l'Europe centrale [3, 48, 43].

C'est une pathologie du sujet âgé, son incidence augmente avec l'âge, et l'âge moyen au diagnostic d'environ 75 ans [49], mais il peut survenir à un âge plus jeune dans les populations où la lithiase biliaire a une forte prévalence [50, 51].

Dans notre série, l'âge moyen de survenue était de 64 ans, avec des extrêmes à 37 et 88 ans.

Certaines situations pathologiques ont été clairement identifiées comme prédisposant au cancer de la vésicule biliaire (CVB). La cholécystite chronique lithiasique (particulièrement lithiases supérieurs à 2-3cm) est retrouvée chez plus de 75% des CVB [47]. Les anomalies de la jonction bilio-pancréatique sont rencontrés chez 15% des patients atteints de CVB [52], les calcifications éparses et les polypes de la vésicule biliaire augmentent le risque de CVB. Des écrits récents suggèrent que les polypes de plus de 10mm ont un potentiel de transformation maligne plus important [3].

II. DIAGNOSTIC POSITIF

Le cancer de la vésicule biliaire est diagnostiqué à un stade tardif dans la grande majorité des cas. Seul 5% des patients se présentent au début de la maladie [53] qui constitue pourtant la situation idéale permettant de réaliser une résection curative et par conséquent garantir un pronostic meilleur.

Notre série ne déroge pas de cette règle puisque 70,8% de nos patients se sont présentés à un stade de non résécabilité.

1. Symptomatologie :

La symptomatologie présentée par les patients est peu caractéristique et diffère peu de celle observée dans les affections bénignes de la voie biliaire. Aucun signe ne permet de suspecter une néoplasie à un stade précoce [54]. Malheureusement les symptômes du cancer sont le reflet de l'extension aux organes de voisinage :

La douleur abdominale est rapportée dans plus de 75% des cas [55] ; dans notre série elle a été retrouvée dans 97,2% des cas.

L'ictère constitue le mode de révélation du CVB dans 34% des cas [27], sa présence témoigne du caractère invasif et inextirpable de la tumeur, Il s'agit donc d'un facteur de mauvais pronostic [56] et oriente habituellement vers une prise en charge palliative. Dans notre série, l'ictère a été retrouvé dans 38,9% des cas.

La perte pondérale avec altération de l'état général est fréquente, elle est présente chez 66,7% de nos patients.

Le manque de spécificité des symptômes cliniques fait que le diagnostic de cancer vésiculaire doit être suspecté devant tout patient âgé de plus de 60 ans présentant une douleur même banale de l'hypochondre droit avec la survenue récente d'un amaigrissement [27].

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

2. Biologie :

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

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE), le carbohydrate antigène (CA19-9) et l'alpha- foetoprotéine sont les marqueurs tumoraux les plus utilisés. Selon BARTLETT et al [57], un taux d'ACE>4 ng/ml a une spécificité de 93% et une sensibilité de 50%. Une concentration du CA19-9> 20 UI/ml a une sensibilité et spécificité de 79%, sachant qu'il est en général élevé en présence de choléstase.

Une étude réalisée par ITOI et al en 2006 [58] a démontré que l'étude cytologique de la bile permet la distinction entre les lésions bénignes et malignes chez les patients présentant un épaissement de la paroi vésiculaire. Selon le même travail, l'étude cytologique de la bile comparée à la TDM présente une sensibilité à 100% pour le diagnostic du cancer vésiculaire versus 92% de sensibilité pour la TDM.

3. Imagerie :

a- Ecographie :

L'échographie est l'examen de première intention dans le diagnostic des pathologies de la vésicule biliaire. Elle permet de diagnostiquer 80% des cancers vésiculaires [59].

Dans 45% des cas, les cancers vésiculaires se présentent comme des lésions bourgeonnantes faisant saillie dans la lumière vésiculaire pouvant aller jusqu'à occuper voire remplacer toute la vésicule, avec, dans 18% des cas, une extension de la masse vésiculaire aux organes adjacents [59].

Dans la plupart des cas, les polypes et les carcinomes vésiculaires présentent une échogénéicité identique à celle de la paroi vésiculaire normale, ce qui rend difficile le diagnostic des petites lésions. D'autre part, pour les lésions plus évoluées, les limites de la lésions ne sont pas nettes, et il peut être difficile d'éliminer une lésion d'origine hépatique. Les tumeurs intra-vésiculaires sont souvent le siège de calculs et de calcifications pariétales rendant le diagnostic encore plus difficile.

Le cancer peut également prendre une forme infiltrante dans 18% des cas [60] avec un épaississement diffus ou localisé de la paroi. Cet aspect peut poser un problème de diagnostic différentiel avec une cholécystite, mais le caractère irrégulier et asymétrique de l'épaississement pariétal et surtout l'épaisseur supérieure à 1 cm doivent évoquer le diagnostic de cancer vésiculaire plutôt que de cholécystite [61,62].

Il existe encore la forme scléroatrophique, rare, dont le diagnostic est difficile.

L'échographie permet également :

- ✧ d'apprécier l'extension au foie, au pédicule hépatique et aux organes de voisinage ;
- ✧ d'apprécier la dilatation des voies biliaires retrouvée dans 50% des cas secondaire à l'extension directe ou à la compression par une adénopathie métastatique locorégional ;
- ✧ de déceler la présence d'ascite.

Pour les stades avancés, l'échographie a une sensibilité de 85% [63] ; Cependant, la détection des cancers débutants est plus difficile. Ils sont subdivisés en 2 types : protubérant et plat, et ne sont diagnostiqués selon WAGHOLIKAR et al. que dans 21% des cas [2]. Ce taux s'élève à 34% dans la série d'ONOHAMA et al. [64] ainsi que dans d'autres séries japonaises. Ce résultat meilleur rapporté par les japonais s'explique par la prédominance des lésions de type protubérant qui sont mieux identifiées par l'échographie et par la fréquence moindre de la lithiase qui interfère sur la précision de l'examen, elle est retrouvée dans 53-72% des cas dans les séries japonaises versus 85-99% dans les séries européennes [65] et sud-américaines [66].

Des publications récentes [67-68] soulignent l'intérêt de l'écho-doppler couleur dans le diagnostic différentiel entre les carcinomes vésiculaires et les autres lésions bénignes grâce à l'étude dynamique des flux vasculaires.

Bien que l'échographie soit l'examen le plus utilisé dans l'étude des affections de la vésicule biliaire en raison de son accessibilité et de son coût faible, son caractère opérateur-dépendant (en particulier dans les lésions débutantes) amène à discuter son rôle réel dans la prise en charge de ces affections.

Dans notre série tous les patients ont bénéficié d'une échographie, elle a permis d'évoquer le diagnostic de cancer de la vésicule biliaire chez 7 patients.

b- Echoendoscopie :

L'échoendoscopie est l'examen le plus performant pour déterminer l'extension du cancer vésiculaire en profondeur dans la paroi [56].

Selon FUJITA et al [69], l'échoendoscopie permet de décrire 4 types morphologiques de cancers :

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

L'étude réalisée par SADAMOTO et al. [70], trouve une forte corrélation entre ses différents types et la classification histopatologique pT :

- ✧ Toutes les lésions de type A correspondent au carcinome in situ pTis ;
- ✧ 75% des lésions de type B correspondent au pT1 ;
- ✧ 85% des lésions de type C correspondent pT2 ;
- ✧ Et 90% des lésions de type D correspondent au pT3-T4.

Même si YASUDA [71] dans son ouvrage publié en 2000, affirme que l'échoendoscopie n'est que très légèrement supérieure aux autres techniques d'imagerie dans le bilan d'extension des cancers vésiculaires, son utilisation se développe et semble prometteuse [71]. Ainsi, avec une précision diagnostique de plus de 80% [72,73], l'intérêt de l'échoendoscopie n'est plus contestable.

L'échoendoscopie avec cytoponction échoguidée a récemment été proposée dans le diagnostic des cancers de la vésicule biliaire [74], indication qui demande à être mieux évaluée [75].

Cet examen n'a été réalisé chez aucun de nos patients.

c- Tomodensitométrie (TDM) :

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

Elle permet de poser le diagnostic dans 60 à 74% des cas [76]. Le cancer vésiculaire peut se présenter sous forme de :

- une masse remplaçant la vésicule, souvent hétérogène, prenant le contraste de façon diffuse ou en périphérie en cas de nécrose centrale ;
- un épaissement pariétal localisé ou diffus, aspect pouvant évoquer le diagnostic de cholécystite. La présence d'un halo hypodense curviligne péri-vésiculaire est un signe spécifique de cholécystite compliquée permettant d'écartier le diagnostic de cancer vésiculaire quand il est retrouvé ;
- ou encore sous forme d'un polype ou d'une masse intra-luminale, dont le diamètre est souvent supérieur à 1 cm avec ou sans épaissement de sa base d'implantation [27].

La TDM semble être plus performante que l'échographie pour définir l'extension directe aux organe de voisinage à savoir le lit vésiculaire constitué par les segments IVb et V, les voies biliaires, l'estomac, le duodénum, l'angle colique droit, et également pour déceler la présence d'adénopathies (extension aux ganglions du hile, du pédicule hépatique, de la loge pancréatique et de la région cœliaque) et de métastases hépatiques ou péritonéales [63,77].

Des études récentes démontrent l'intérêt de la tomодensitométrie hélicoïdale dans l'étude de l'extension locorégionale du cancer vésiculaire et surtout son extension en profondeur de la paroi permettant ainsi d'évaluer la résecabilité de la tumeur [78,79, 80].

Dans notre série, 56 patients ont bénéficié d'une TDM : elle a permis de poser le diagnostic chez 29 patients, d'étudier l'extension locorégionale chez 47 patients.

d- Imagerie par résonance magnétique :

Technique de plus en plus utilisée dans le diagnostic du cancer de la vésicule biliaire. Il apparaît en hypo-signal en T1 et hyper-signal en T2 par rapport au signal hépatique. L'extension au foie est bien mise en évidence par les séquences pondérées en spin écho (SE) T2. Par contre, du faite de la présence d'artéfacts, l'extension au duodénum n'est pas bien étudiée. L'extension au petit épiploon et la présence d'adénopathies para-aortiques est bien mise en évidence par la séquence pondérée en SE T1 [81].

Les séquences à réaliser sont des séquences pondérées en SE T1 et SE T2. Certaines publications préconisent l'utilisation de séquences en écho de gradient (séquences flach) [81], ainsi que des séquences en suppression de graisse [82]. L'injection de dérivés de gadolinium en particulier de gadolinium-BOPTA qui présente une captation hépatobiliaire (au contraire du gadolinium-DTPA) semble être intéressante.

La combinaison cholangio-IRM, angioIRM et séquences classiques permet de mieux évaluer l'extension biliaire et vasculaire du cancer de la vésicule biliaire avec une sensibilité estimée à 100% [83].

Dans notre étude, la Bili-IRM a été réalisé chez 50 patients ; elle a permis d'étudier l'extension vers le hile du foie chez 23 patients et vers la voie biliaire principale chez 17 patients.

e- Cholangiographie transhépatique :

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

f- Cholangiographie par voie rétrograde endoscopique CPRE :

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

g- Angiographie hépatique :

Elle est réalisée dans le cadre du bilan préopératoire et permet de rechercher une atteinte portale ou artérielle qui contre-indiquerait la chirurgie.

L'atteinte de l'artère hépatique se traduit par une sténose de celle-ci ou d'une de ses branches. L'atteinte portale, se traduit par une sténose, une irrégularité de contours ou encore une amputation d'une de ses branches.

Actuellement cette technique est de moins en moins utilisée au profit de l'angio-IRM et de la TDM hélicoïdale [3].

h- Imagerie fonctionnelle :

La tomographie par émission de positron utilisant le F18 fluoro-desoxy-glucose ou pet-Scan est une technique très prometteuse en matière de diagnostic des cancers de la vésicule biliaire en cas d'échographie et/ou TDM non concluante, avec une sensibilité et une spécificité d'environ 80-90% [84].

Selon PETROWSKY et al [85], l'association TDM / Pet-Scan permet la détection des métastases à distance qui échappent à l'imagerie standard, ce qui influence la décision thérapeutique.

En résumé :

L'échographie reste la 1^{ère} modalité d'imagerie dans l'approche diagnostique du cancer de la vésicule biliaire. La TDM et l'IRM apportent des éléments complémentaires à l'échographie et gardent une importance capitale dans l'étude de l'extension tumorale.

4- Histologie :

L'examen histologique des pièces de cholécystectomie est l'examen clé dans le diagnostic et le suivi des cancers. C'est à l'heure actuelle, le seul moyen de détecter les cancers vésiculaires à un stade précoce où une résection optimale garantit un bon pronostic. Il permet de préciser le type de résection (R0 ou pas), l'atteinte du canal cystique, l'envahissement ganglionnaire ainsi que le type histologique qui est nécessaire pour un éventuel complément radio ou chimiothérapie.

III. TRAITEMENT

A. But

Le cancer de la vésicule biliaire est une affection néoplasique rare, souvent diagnostiquée à un stade avancé contribuant ainsi à aggraver le pronostic ;

Sa découverte pose deux perspectives:

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

B- Moyens [10]:

1. Traitement curatif :

Le traitement chirurgical curatif du cancer de la vésicule biliaire associe à l'exérèse tumorale, un curage ganglionnaire. Le but est d'effectuer une résection de type R0, c'est-à-dire sans résidu tumoral macro- (type R2) ou microscopique (type R1). Il est conditionné par l'extension locale et la dissémination à distance de la tumeur. Les cancers du collet se développent classiquement vers le pédicule hépatique, les cancers de la face inférieure vers le duodénum et le colon et ceux de la face supérieure dans le parenchyme hépatique.

a – L'exérèse tumorale

a-1. Cholécystectomie simple :

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

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

➤ Cholécystectomie élargie au lit vésiculaire : (figure 8)

Préconisée par Glenn, elle emporte la vésicule biliaire, la totalité du canal cystique et le parenchyme hépatique du lit vésiculaire. Cette résection se fait aux dépens des segments IVb et V, sur une épaisseur d'environ 3 cm. Un curage de type N1 lui est associé.

L'épaisseur du parenchyme hépatique réséqué dépend en fait de la distance séparant la vésicule des éléments glissoniens, les distances les plus courtes se situant au niveau du collet :

1,6 ± 0,7 mm du collet au canal hépatique droit, 5,9 ± 1,3 mm du collet à la convergence des canaux sectoriels droits.

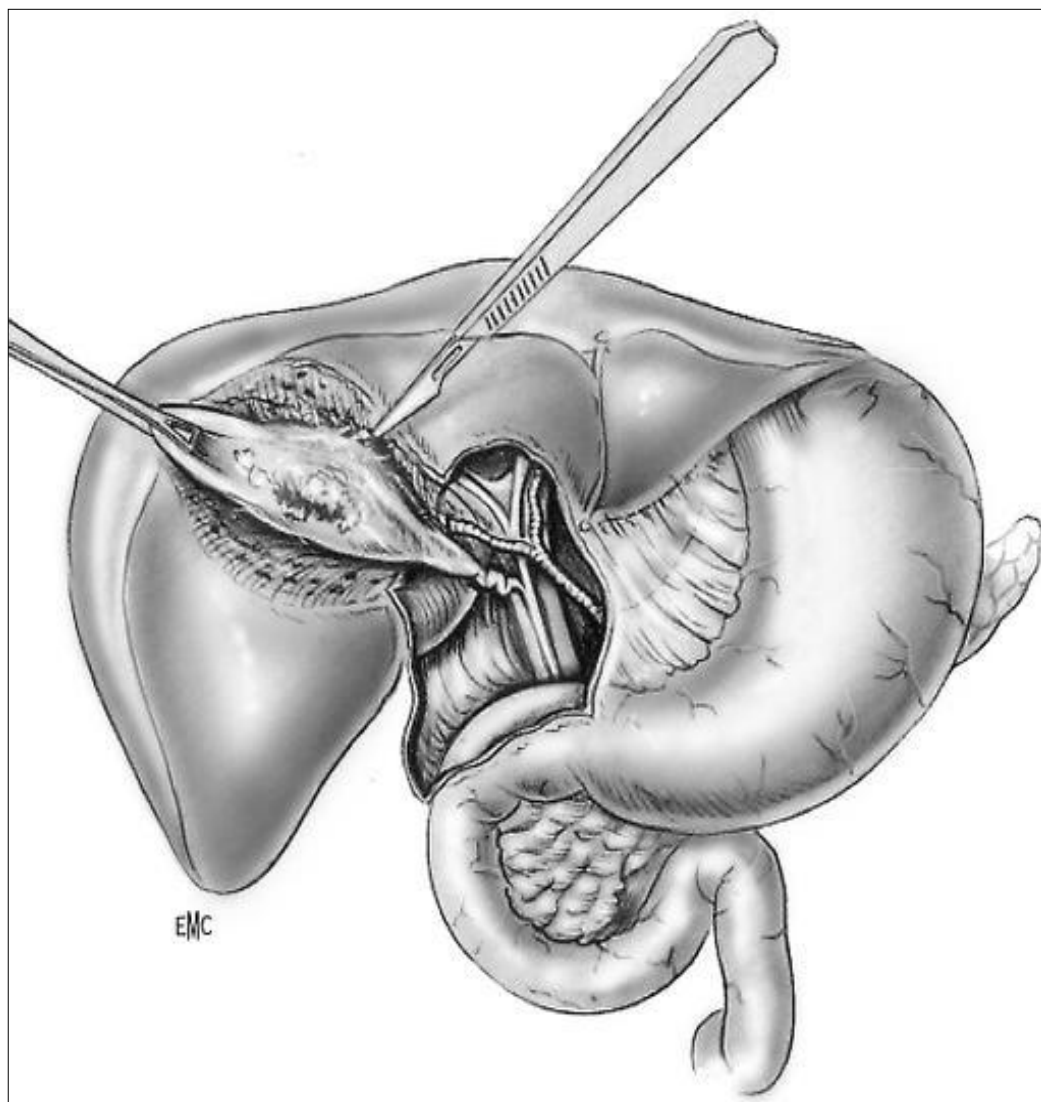


Figure 8: [10] Cholécystectomie selon Glenn.

➤ Cholécystectomie avec bi-segmentectomie IVb-V : (figure 9-10-11)

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

- ✧ ouverture de la scissure du ligament rond, à droite de celui-ci, avec ligature des éléments vasculobiliaires antérieurs du segment IV ;
- ✧ section parenchymateuse dans la scissure portale droite avec ligature des éléments vasculobiliaires du segment V ;
- ✧ section parenchymateuse postérieure avec ligature de la veine sus-hépatique médiane.

À gauche, la section parenchymateuse ouvre la scissure du ligament rond à droite de celui-ci et permet le contrôle des éléments vasculobiliaires situés au bord droit du récessus ombilical et au bord postérieur du lobe carré.

À droite, la section parenchymateuse passe dans le plan de la scissure latérale droite. Elle commence au bord antérieur du foie, à mi-distance de la vésicule biliaire et de l'angle antérieur droit du foie. Elle chemine parallèlement à la scissure principale, jusqu'à l'aplomb du hile et s'incline derrière le collet vésiculaire pour arriver au milieu du pédicule portal droit. L'ouverture du parenchyme à ce niveau permet de reconnaître un gros pédicule antéropostérieur qui est le pédicule sectoriel antérieur droit dont seule la partie antérieure est liée.

La section parenchymateuse postérieure est le temps le plus délicat de l'intervention. Sur la face antéro-supérieure du foie, la section capsulaire se fait à l'aplomb du hile. En commençant par les angles, on sectionne le parenchyme hépatique. Les pédicules provenant de la partie postérieure du foie sont liés. À une profondeur variable, on rencontre la veine sus-hépatique sagittale qui est le plus gros élément vasculaire de cette tranche. Sa ligature et sa section permettent de rejoindre facilement le bord antérieur du hile.

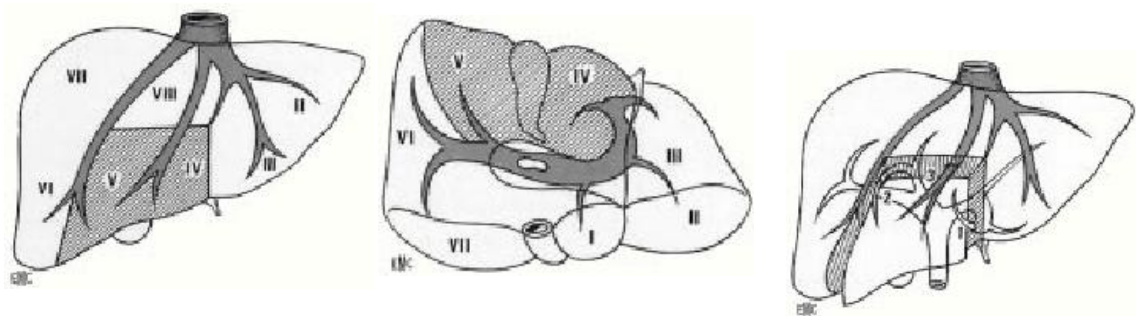
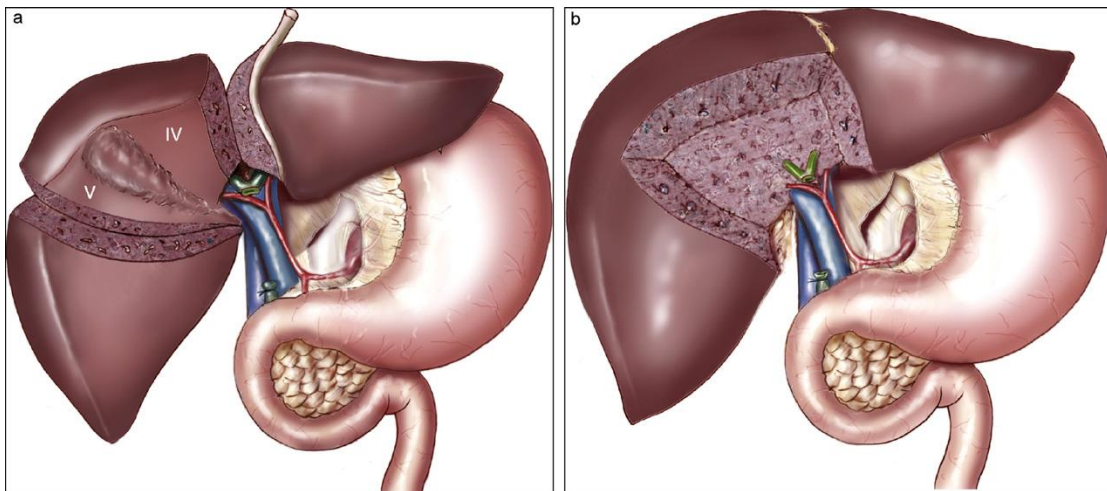
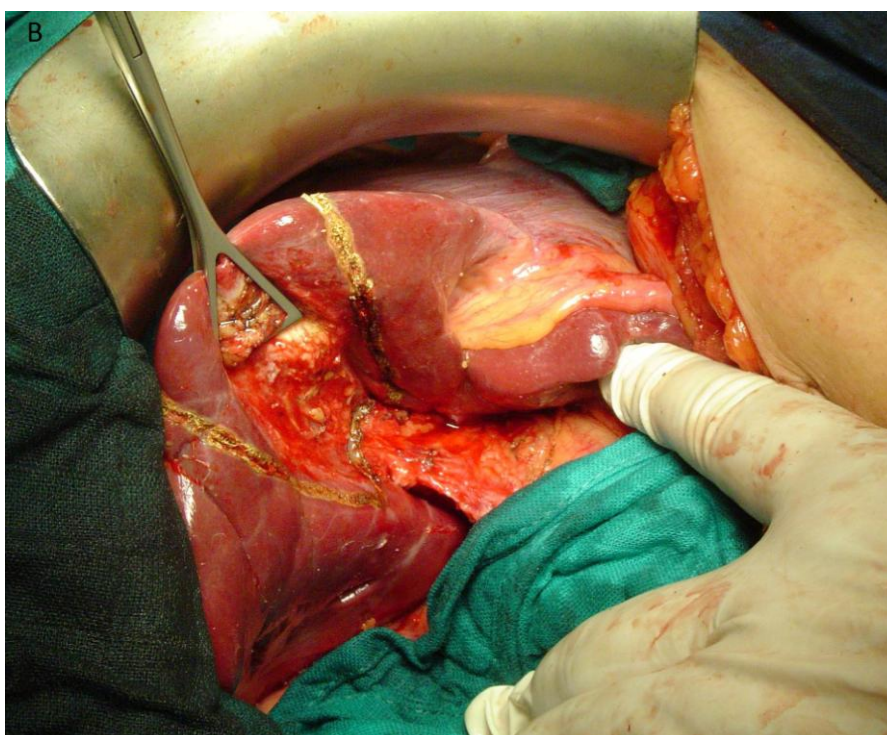
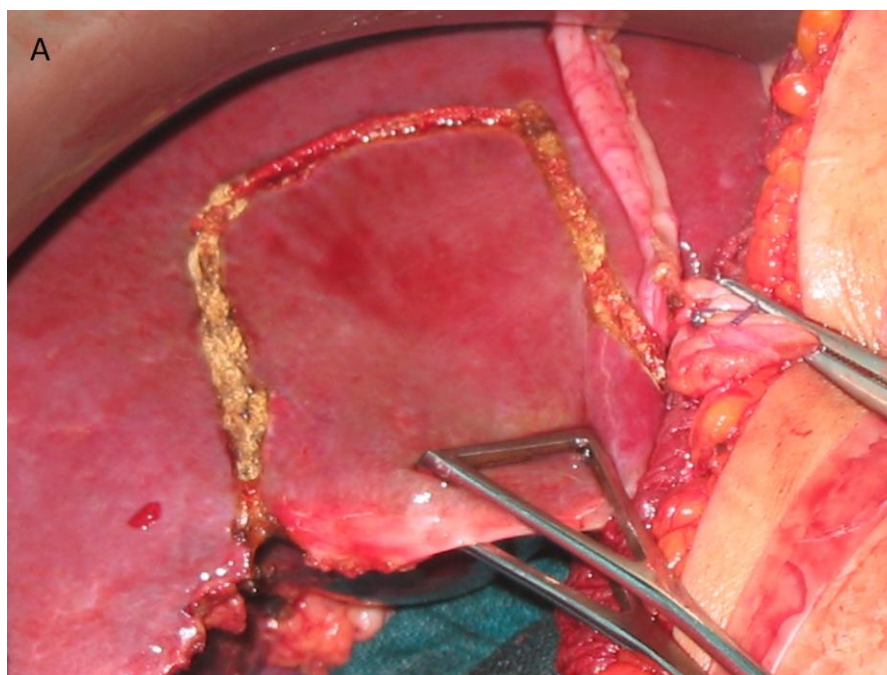
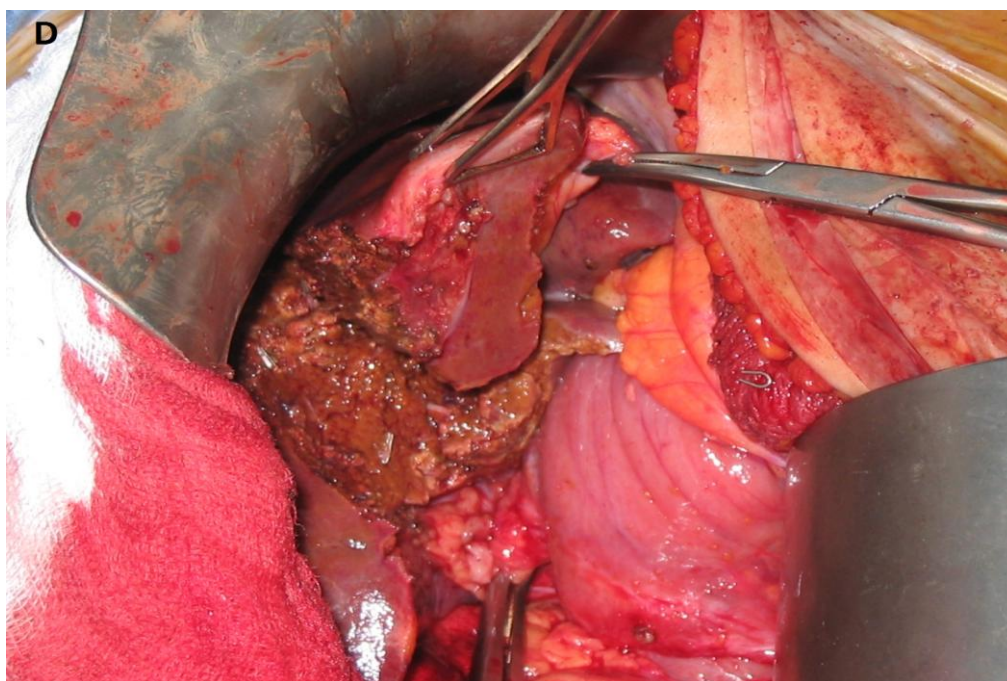
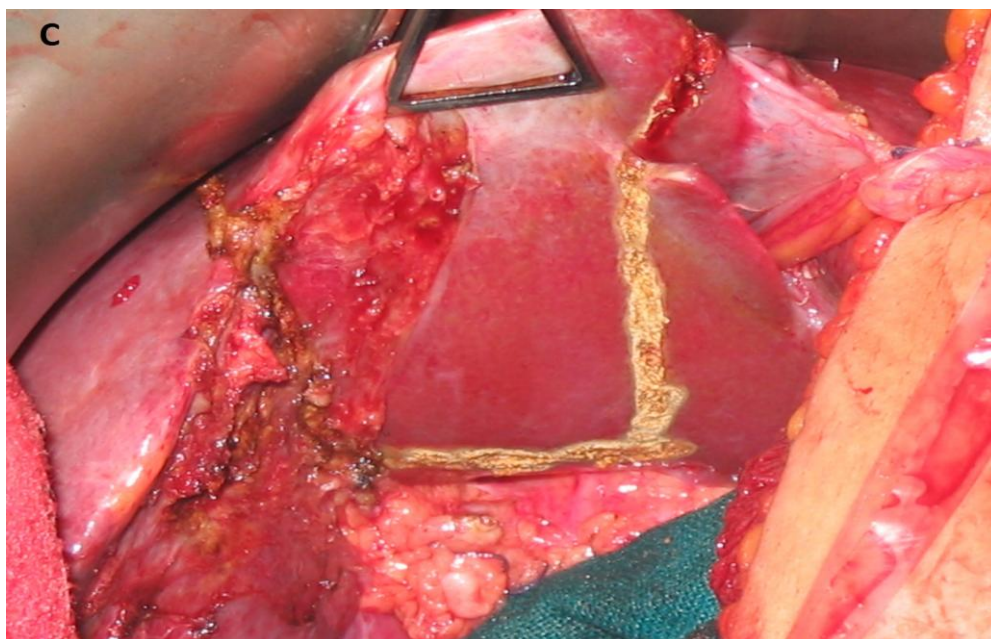


Figure 9 : [10,86] : Cholécystectomie avec bi-segmentectomie antérieure IVb-V.





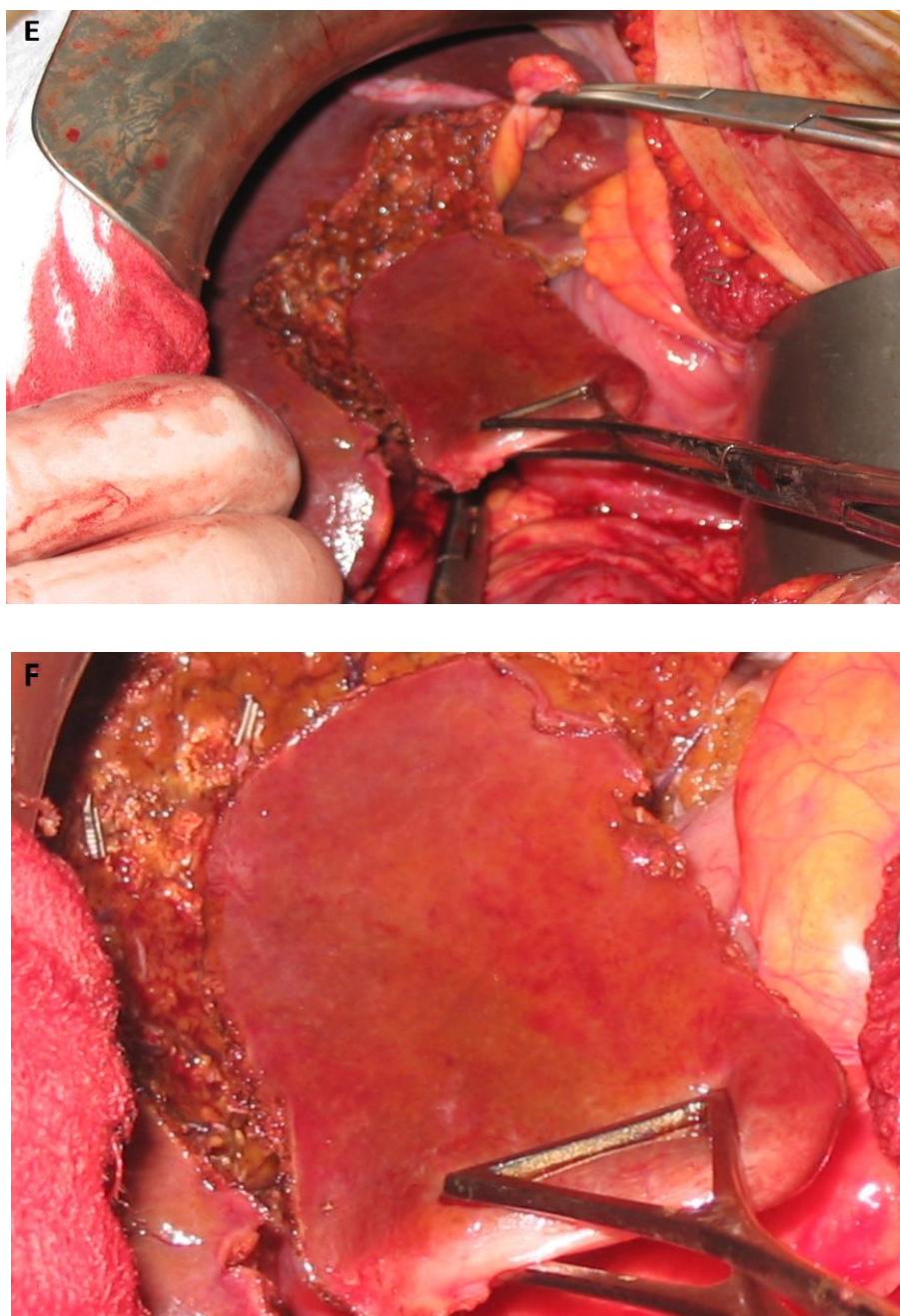


Figure 10 (A-B-C-D-E-F) : photos d'une bi-segmentectomie IVb-V réalisée au service de chirurgie viscérale I de l'Hôpital militaire de Rabat

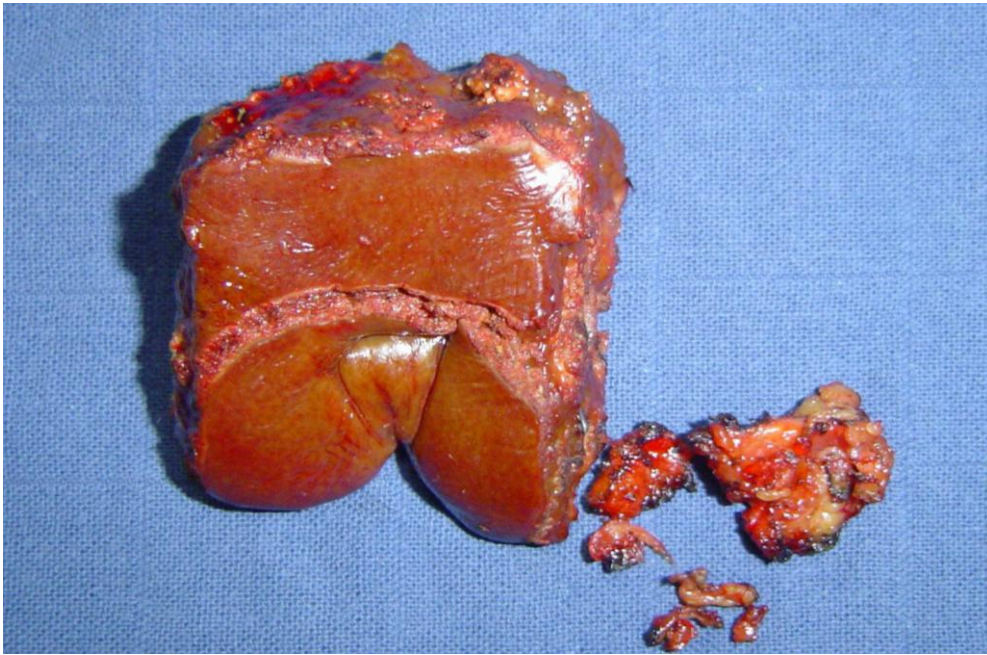


Figure 11 : pièce de bi-segmentectomie IVb-V
[chirurgie viscérale I de l'Hôpital militaire de Rabat]

➤ Cholécystectomies avec pluri-segmentectomies : (figure 12)

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

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

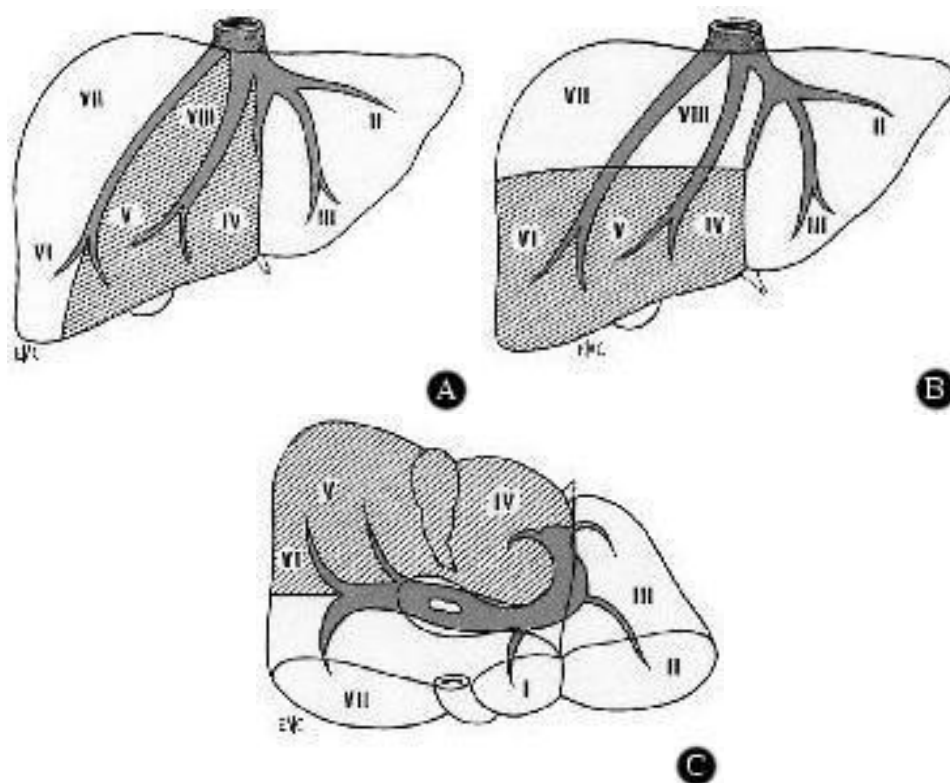


Figure 12 : [10] Cholécystectomie avec résections plurisegmentaires.

A. Selon Pack et Stalport

B, C. Selon Couinaud.

- Cholécystectomie avec hépatectomie droite élargie au segment IV (lobectomie droite) : (figure 13)

Préconisée dès 1955 par Pack, carcinologiquement très satisfaisante, elle ne peut être réalisée que si le lobe gauche représente plus de 15 à 20 % du volume total du foie. Elle commence par le temps hilair : repérage et contrôle de la branche porte droite et de la branche droite de l'artère hépatique. Après libération du foie droit, repérage de la veine cave inférieure et de la veine sus-hépatique droite, les pédicules portaux du segment IV sont abordés par dissection du bord droit du ligament rond dans la scissure ombilicale. La

dissection passe sur le bord droit du pédicule glissonien gauche. À la face inférieure du foie, l'incision suit le flanc droit de la scissure ombilicale ; de sagittale elle devient frontale, s'infléchit vers la droite en passant en avant du bord postérieur du lobe carré en longeant le versant antérieur du sillon transverse hilaire. On rejoint ainsi la dissection des éléments droits du hile. Après clampage du pédicule portal droit, l'incision parenchymateuse est poursuivie sur le bord droit du ligament suspenseur jusqu'à son triangle postérieur, se recourbe pour atteindre le bord droit de la veine cave inférieure puis descend le long de celle-ci. À la face inférieure du foie, la section parenchymateuse amorcée en avant du bord postérieur du lobe carré se poursuit dans un plan frontal incliné en bas. À l'aplomb du bord droit de la veine cave, elle redevient sagittale.

Le foie ouvert, sont liés successivement : le pédicule du foie droit, la veine sus-hépatique médiane en respectant la veine sus-hépatique gauche, la veine sus-hépatique droite et d'éventuelles veines sus-hépatiques accessoires ou inférieures.

Cette hépatectomie peut être réalisée sous simple clampage pédiculaire ou sous exclusion vasculaire totale.

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

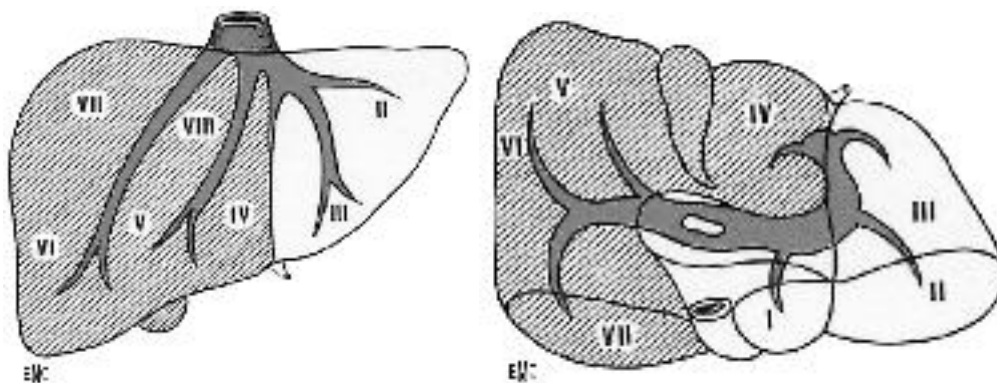


Figure 13 : [10] Cholécystectomie avec hépatectomie droite élargie au segment IV.

b-3. Cholécystectomie et bi- ou tri-segmentectomie élargie aux organes de voisinage :

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

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

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

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

coeliaques puis les relais rétroduodéno pancréatiques et péricholédociens. Certains auteurs tels Shimada et Shirai [10] proposent d'effectuer ce curage, des relais préaortiques au ganglion cystique, en systématisant chaque groupe ganglionnaire, l'atteinte des ganglions préaortiques ne permettant plus une chirurgie d'exérèse curative.

c- Résection de la voie biliaire principale :

La résection systématique (en dehors d'un envahissement tumoral) de la voie biliaire principale (VBP) au cours de la chirurgie radicale du cancer de la vésicule biliaire reste controversée. Elle a l'avantage théorique d'une meilleure lymphadénectomie et l'absence de risque de nécrose de la VBP. Mais elle n'apporte pas d'avantages en termes de suites postopératoires et de survie à distance. Une extension de l'exérèse ne semble donc justifiée que par une extension de la tumeur au canal cystique ou à la voie biliaire principale elle-même [87].

d. Embolisation portale

La réalisation de l'embolisation portale a été rapportée chez un certain nombre de patients ayant un cancer de la vésicule biliaire et candidat à une résection hépatique étendue et complexe [88].

Elle a pour but d'hypertrophier le futur foie restant lorsque le volume de celui-ci est inférieur à 30% à la volumétrie TDM. Associée à un drainage biliaire du futur foie restant, elle permet d'intervenir en l'absence de cholestase et d'augmenter les réserves hépatiques fonctionnelles, avec pour objectif de diminuer la mortalité et la morbidité postopératoire liée à l'insuffisance hépatocellulaire [89].

Une étude récente [88] réalisée sur une série de 240 malades, parmi lesquels on compte 90 cas de cancers de la vésicule biliaire envahissant le hile, a rapporté des survies à 3 ans et 5 ans de 25,3% et 17,1% respectivement chez les patients porteurs de cancer vésiculaire ayant eu une embolisation portale préopératoire. Selon la même étude, 32% des malades ayant un cancer vésiculaire n'ont pas eu de résection à cause d'un envahissement locorégional et métastatique important, ce qui suggère de réaliser pour ces cancers une évaluation laparoscopique préalable.

2. Traitement palliatif :

A. Traitement palliatif chirurgical

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

a- drainages prothétiques :

a-1. Drainage interne-externe par intubation transtumorale (technique de Praderi) : (figure 14)

Par une cholédocotomie effectuée sur une portion libre, la masse tumorale obstruant le cholédoque est forée par un tuteur métallique, malléable, boutonné, type Béniqué. Après franchissement de la zone tumorale, le tuteur, poussé dans les voies biliaires intra-hépatiques dilatées, passe à travers le parenchyme hépatique et perfore la capsule de Glisson. Cette tunnellation est effectuée sous contrôle manuel. La perforation de la capsule de Glisson doit se situer sur la face supérieure du foie, loin des pédicules portes et sus-hépatiques. Un drain plastique multiperforé est alors introduit dans ce tunnel ; une extrémité est sous-sténotique de préférence sortie par une anastomose biliodigestive sur une anse en Y tunnelisant le drain, l'autre extériorisée en transcutanée. Le drain peut ainsi être changé en cas d'obstruction, mais les risques de surinfection biliaire sont majorés.

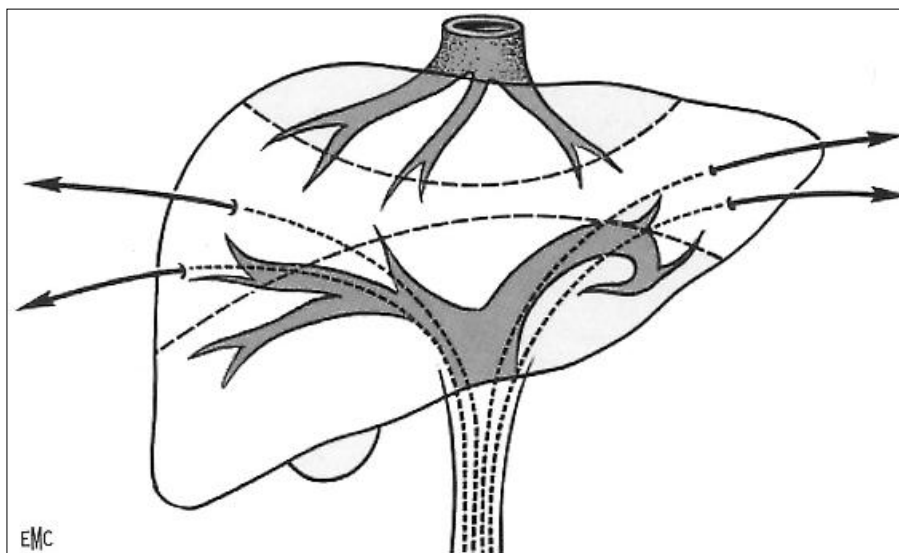


Figure 14 : [10] Intubation transtumorale selon Praderi

a-2. Intubation transtumorale à drain perdu : (Figure 15)

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

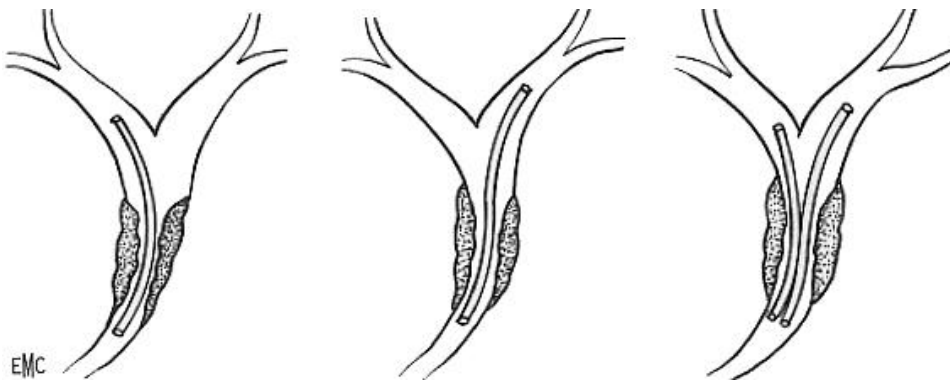


Figure 15 [10] : Intubation transtumorale à drain perdu selon Hugué.

a-3. Prothèse de Kron : (Figure 16)

Ce sont des prothèses siliconées à extrémité supérieure conique. Il existe des prothèses courtes pour intubation transtumorale et réimplantation cholédocienne, des prothèses en « Y » pour drainer les deux foies, des prothèses longues pour ponter les voies biliaires. Lors d'intubation transtumorale et réimplantation cholédocienne, l'étanchéité est assurée par des ligatures circulaires sans chercher à refermer la cholécotomie. Lors de pontage biliaire, l'extrémité supérieure de la prothèse est placée dans la portion canalaire dilatée sus-anastomotique, et son extrémité inférieure réintroduite à la Witzel dans l'estomac, le duodénum ou le grêle.

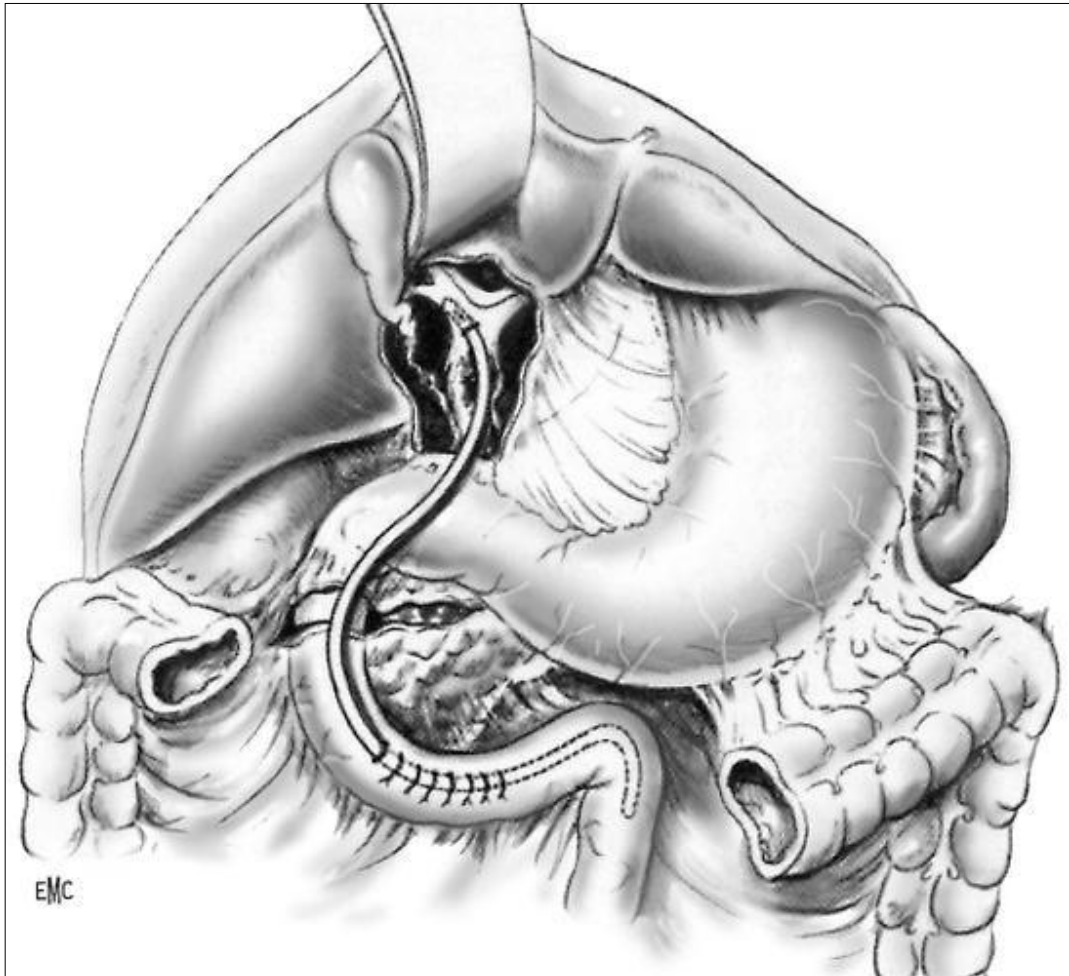


Figure 16 : [10] Prothèse de Kron.

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

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

b - Anastomoses bilio-digestives :

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

b-1. Anastomose extra-hépatique :

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

b-2. Anastomose intra-hépatique :

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

➤ Anastomose intra-hépatique gauche :

C'est la plus utilisée. Le canal biliaire du segment III, situé au-dessus et en avant du bord supérieur de la veine porte du segment III, est abordé par ouverture de la scissure ombilicale. Ayant été repéré par échographie per-opératoire ou par ponction à l'aiguille fine, il est ouvert longitudinalement sur 2 à 3 cm. L'anastomose sur anse en « Y » est en général latéro-latérale.

➤ Anastomoses intra-hépatiques droites :

Elles sont utilisées lorsqu'il existe une atrophie du lobe gauche et portent alors sur le canal hépatique du segment V ou du segment VI. Les anastomoses intra-hépatiques droite et gauche sont confectionnées sur les segments III d'une part, et IV-V d'autre part.

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

B. Traitement palliatif non chirurgical

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

a. Drainage biliaire transhépatique percutané [90]

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

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

Après avoir opacifié l'arbre biliaire, un guide est introduit soit au niveau du même site de ponction soit en changeant la voie d'abord, en fonction de la disposition des canaux biliaires, en choisissant le canal dont la morphologie est la plus adaptée à la manipulation (figure 17). Les différents types de drainages sont le drainage externe, le drainage interne-externe et l'endoprothèse.

- Le drainage externe : où le cathéter est placé en amont de l'obstacle, permet de drainer la bile vers l'extérieur. Ce type de drainage est indiqué lorsqu'il s'agit d'un contexte d'urgence avec angiocholite, où on préfère limiter les manipulations et drainer vers l'extérieur la bile infectée.

- Le drainage interne-externe : où le cathéter est placé à travers la zone d'obstruction, permet de faire communiquer les voies biliaires en aval de l'obstacle avec les voies biliaires en amont de celui-ci et avec le milieu extérieur.

- Le drainage interne ou endoprothèse : consiste en la mise en place au niveau du site d'obstruction d'un stent métallique ou d'une prothèse en plastique qui assure la béance du canal biliaire et par conséquent permet l'écoulement de la bile vers les voies naturelles. Ce type de drainage a l'avantage d'être moins douloureux et moins contraignant pour le patient.

- Les endoprothèses sont indiquées chez les patients ayant une espérance de vie de plus de trois mois pour les obstacles malins. Les prothèses en plastique sont le plus souvent utilisées par voie endoscopiques car bien que rapidement obstruées, leur remplacement est facile. Leur calibre important les rend difficiles à manipuler par voie trans-hépatique.

- Les prothèses métalliques auto expansibles (figure 17) sont moins déformables par la poussée tumorale et sont donc moins souvent obstruées, elles adhèrent mieux à la paroi canalaire et leur technique de mise en place est plus facile du moment qu'elles peuvent être introduites à travers un drain de petit calibre et dilatées par la suite. Elles ont l'inconvénient d'être plus coûteuses. Elles sont associées à une morbidité plus faible, mais il n'y a pas de différence avec les prothèses en plastique en terme de survie.

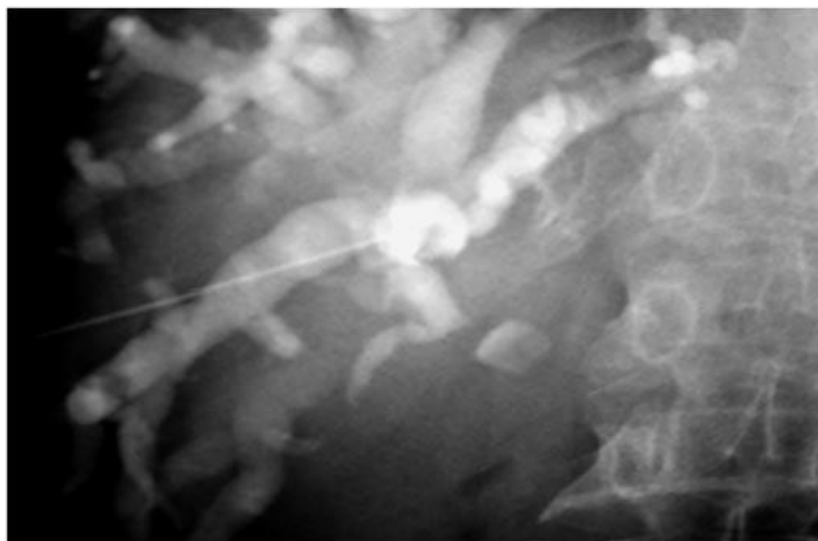


Figure 16 a [90] : Drainage externe : 1a-ponction des voies biliaires par une aiguille fine et opacification des voies biliaires dilatées

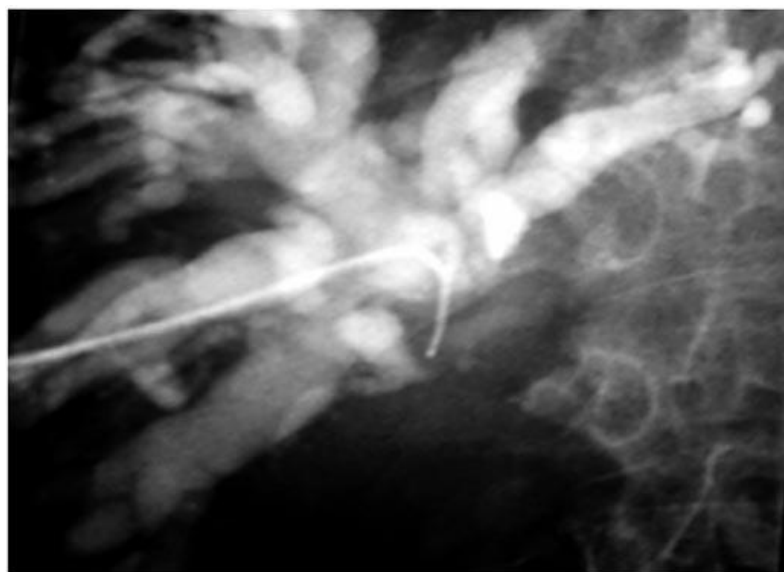


Figure 16 b : -introduction d'un guide métallique avant la mise en place du drain



Figure 17 [90] : Endoprothèse métallique dans la voie biliaire principale

b- Drainage biliaire endoscopique transpapillaire

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

Le choix de la voie d'abord percutanée ou endoscopique varie selon les équipes. Une seule étude prospective randomisée a comparé les deux voies d'abord [91]. Elle a démontré que la voie endoscopique était significativement supérieure à la voie percutanée pour le drainage (81% versus 61%) et la survie à 30 jours (85% versus 67%). Dés lors, la pose de prothèse par voie endoscopique a été considérée comme la méthode de référence. Cependant, le problème majeur posé par les prothèses plastiques souvent utilisées est leur obstruction quasi-inéluctable dans un délai moyen de 4 mois, ceci a amené au développement des prothèses métalliques. Des études randomisées, incluant au

total plus de 300 malades [92 ,93] et ayant comparé les prothèses métalliques et plastiques, ont montré une très nette amélioration de la perméabilité (9 mois versus 4 mois) et une diminution de la fréquence de ré-intervention lors de la mise en place de prothèses métalliques, sans modification significative de la survie des malades. Pour ces raisons, malgré un coût plus élevé, les prothèses métalliques ont supplanté les prothèses plastiques dans le traitement palliatif des sténoses malignes des voies biliaires extra-hépatiques chez les malades ayant une survie estimée supérieure à 6 mois.

3. Traitement adjuvant :

A. Chimiothérapie :

Il n'y a pas de recommandations concernant la chimio et/ou radiothérapie adjuvante ou palliative pour le cancer de la vésicule biliaire. La plupart des données à ce jour dérivent d'études phase II regroupant un effectif réduit de malades, ou qui concernent les cholangiocarcinomes sans distinction précise du siège de la tumeur.

Plusieurs molécules semblent être actives sur ce type de cancer : 5FU, Gemcitabine, Mitomycine –C, Cisplatine, Oxaliplatin, Capécitabine [94,95]. Une étude contrôlée prospective randomisée de phase III menée chez 112 patients opérés pour carcinomes biliopancréatiques a montré que la survie à 5 ans chez les malades ayant eu une résection pour cancer de la vésicule biliaire était supérieure pour les malades qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante à base de mitomycine-5FU (26% vs 14%) [96].

b. Radiothérapie :

Le mode d'extension et le taux de récurrence locorégionale élevé dans le carcinome vésiculaire fait de la radiothérapie per-opératoire et postopératoire une option thérapeutique très rationnelle et attractive. Cependant, les rapports de la radiothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire sont décevants, les résultats sont contradictoires et la plupart des séries ont un petit nombre de patients [3].

La radiothérapie externe, comme traitement adjuvant, a montré certains avantages en survie. Todoroki et al [97] ont utilisé la radiothérapie per-opératoire pour le stade IV du carcinome de la vésicule biliaire après résection complète de la tumeur. La survie cumulative de 3 ans était de 10,1% pour les patients qui ont été traités avec résection chirurgicale et radiothérapie, comparativement à 0 pour un groupe semblable de patients subissant une résection seule. Récemment, une survie favorable a été rapportée dans la résection complète du carcinome vésiculaire suivie de radiothérapie externe combinée à une chimiothérapie à base de fluorouracil [98]. La série de la Mayo clinique regroupant 73 patients atteints de tumeurs de la vésicule biliaire stade I-II rapporte un bénéfice de la radio chimiothérapie sur la survie globale pour les tumeurs T3 et/ou N1 [99]. Cette étude a été confirmée par une équipe coréenne qui a montré un gain concernant les stades T2N1M0 et T3N1M0 en terme de survie sans récurrence et a conclu que la radio chimiothérapie est un facteur pronostique indépendant pour les tumeurs T2/T3 [100]. Ces résultats sont encourageants et le rôle de la radiothérapie en tant qu'adjuvant à la chirurgie doit être étudié d'avantage avant d'être recommandé comme traitement standard pour le carcinome vésiculaire. La radiothérapie externe peut également être

utilisée comme traitement palliatif du carcinome avancé de la vésicule biliaire. Cependant, le contrôle de la tumeur est rarement réalisé par la radiothérapie seule en raison de la radiorésistance relative de la tumeur.

En outre, la proximité des tissus normaux dose-limites, limite considérablement le potentiel de livraison d'une dose suffisante pour éradiquer la tumeur. La curiethérapie endoluminale à l'aide 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.

4- Perspectives d'avenir : thérapies ciblées dans les cancers de la vésicule biliaire :

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

La famille des récepteurs tyrosine kinase comprend l'EGFR, human epidermal growth factor receptor (HER)2, HER3, HER4 [101,102].

L'EGFR et HER2/neu sont dérégulés dans les cancers des voies biliaires. La fréquence de la surexpression de l'EGFR par immunohistochimie (IHC) varie entre 21 et 100 % [103]. Plus de 67 % des tumeurs biliaires avec une surexpression d'EGFR par IHC ont une amplification de l'EGFR par hybridation fluorescente in situ (FISH) [104]. Le transforming growth factor α (TGF- α) a été trouvé également élevé dans le cancer vésiculaire. Les acides biliaires activent l'EGFR et la prolifération cellulaire par l'intermédiaire du TGF- α [105].

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

L'erlotinib (Tarceva^R) [98] en monothérapie avait montré un taux de survie sans progression (SSP) à 6 mois de 17 % chez 42 patients avec un cancer des voies biliaires avancé dans une étude phase II, 16 patients avaient un cancer vésiculaire. La mutation de l'EGFR n'a pas été cherchée.

Le lapatinib (Tyverb^R), un anti EGFR-1 et anti HER2, a été étudié dans une étude phase II incluant les cancers des voies biliaires et des carcinomes hépatocellulaires chez 17 patients. Aucune réponse n'a été obtenue [106].

Le cétuximab (Erbitux^R) a été l'objet d'une étude francoallemande de phase II randomisée multicentrique rapportée par Malka et al, ayant porté sur 101 patients avec un cancer des voies biliaires avancé, traité par une chimiothérapie à base de gemcitabine et oxaliplatine seule ou en association avec le cétuximab. La randomisation était stratifiée sur le stade et sur la localisation tumorale (vésicule vs autre). Les résultats de survie sans progression à 4 mois étaient supérieurs dans le bras associant le cétuximab (44 % versus 61 %, respectivement) [107].

b-Thérapies anti-angiogéniques

L'angiogenèse est nécessaire pour la croissance tumorale. Elle est médiée par un facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Le VEGF a été détecté dans les tumeurs des voies biliaires. Son expression est corrélée à un stade avancé de la maladie et à un mauvais pronostic [4].

Le bévacizumab (Avastin^R), un anti- VEGF, a été testé dans une étude phase II en association avec GEM et oxaliplatine chez 35 patients avec un cancer des voies biliaires. Le taux de réponse partielle était de 40 %, la médiane de SG était de 12,7 mois (IC à 95%, 7,3–18,1 mois) et la médiane de SSP était de 7 mois (IC à 95 %, 5,3–10,3 mois) [108].

Le sorafénib (Nexavar^R) inhibe la tyrosine kinase qui cible le c-Raf/b-Raf, le récepteur du VEGF 2/3 et le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) [109]. Des mutations activatrices de Ras [110,111] et Raf [112,113] sont présents dans le cancer des voies biliaires. Une phase II de 31 patients avec cancer des voies biliaires avait testé le sorafénib en monothérapie. Plus de 66 % des patients avaient une toxicité grade 3-4, 6 % avaient une réponse partielle non confirmée, 29 % avaient une stabilisation de la maladie. La médiane de 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) [114].

D'autres nouvelles molécules sont en cours d'essai dans les cancers des voies biliaires notamment l'AZD6244 qui est un inhibiteur sélectif de MEK, bortezomib, un inhibiteur du protéasome, AZD2171 qui est un inhibiteur de tyrosine kinase pan-VEGFR, PDGFR-b et c-Kit [4].

C- Indications :

La compréhension du mode d'extension du cancer de la vésicule biliaire a permis d'établir une stratégie bien définie de la prise en charge de ce cancer.

La chirurgie optimale pour le cancer de la vésicule biliaire (CVB) dépend de l'étendue de la maladie. Les principes généraux définissant l'étendue de la résection peuvent être basés sur : le stade T de la maladie selon la classification TNM, le siège de la tumeur, et son mode de croissance [115].

1- Approche thérapeutique basée sur le stade T :

Le stade T dans la classification TNM du cancer de la vésicule biliaire est le facteur le plus utile pour déterminer l'intervention chirurgicale [116]. L'exérèse tumorale indiquée à chaque stade T vise à assurer une résection R0. Une résection plus étendue ne confère pas une survie supplémentaire tant que R0 est réalisé [117].

T1a

Une cholécystectomie simple est suffisante pour accomplir une chirurgie à visée curative pour le stade T1a du CVB. Toutefois, il est essentiel d'apporter de l'attention à la marge d'exérèse du canal cystique, parce que le statut de cette marge est le facteur pronostique le plus important dans certains cancers débutants [118]. Si le canal cystique est envahi il faut compléter par la résection de la voie biliaire principale.

Il n'y a pas de différence dans la récurrence ou la survie entre une cholécystectomie simple ou radicale [119,120]. Le taux de métastases ganglionnaires semble être moins de 2,5%, et la plupart des chirurgiens n'effectuent pas une lymphadénectomie systématique pour ces tumeurs débutantes [119, 121-123]. De même, si la vésicule n'est pas perforée lors de la procédure, il n'y a aucune indication pour effectuer l'excision des sites du trocart. [119]

T1b :

Cette étape devient plus controversée. Alors que certaines tumeurs de stade T1b sont traitées de la même manière que T1a avec une cholécystectomie simple, [124] d'autres sont traités par cholécystectomie radicale comme pour les T2 [125].

La seule chance de guérison dans CVB est une résection R0. La morbidité et la mortalité conférées par cholécystectomie élargie au lit vésiculaire associée à une lymphadénectomie du ligament hépato duodéal peut dépasser un taux de mortalité d'environ 15% à 10 ans même dans les meilleures figures pronostiques, ce qui balance la décision chirurgicale vers une résection supplémentaire.

Certes, les patients doivent être avertis de la forte probabilité de ne pas trouver de résidu tumoral dans la pièce de résection, [126] mais la conséquence de laisser du résidu tumoral insoupçonné in situ fournit un fort soutien pour une intervention chez un patient en bonne forme. Une résection hépatique de plus de 2cm de profondeur d'une tumeur qui, selon toute probabilité, ne s'est pas propagée dans le foie est excessive. Peut-être la raison principale de la chirurgie est de bien stratifier les patients de stade IA du stade IB après curage ganglionnaire.

T2 :

Même dans le stade T2 de la maladie, il reste un argument de la suffisance de la cholécystectomie simple, avec une survie à 5 ans plus de 73% dans une petite série.[126] Des arguments plus convaincants en faveur d'une résection étendue, y compris le taux de métastases ganglionnaire qui est de 20 à 62%[33,38], proviennent d'autres séries (voir tableau 4). La cholécystectomie radicale, incluant la résection d'une partie ou la totalité des segments IVb / V, et une lymphadénectomie régionale incluant les relais N1 et N2 ont été établis comme l'indication minimale pour les tumeurs de stade T2 [116, 118]. La résection hépatique doit peut-être s'étendre à une bi-ségmentectomie IVb / V, 6,12 au lieu d'une simple résection de 2cm de profondeur afin de purifier définitivement le foie envahi et d'effectuer un curage ganglionnaire le long de la capsule de Glisson [116,129], bien que cette question reste non résolue [129, 130].

Le diagnostic préopératoire des CVB de stade T2 n'est pas facile, quel que soit le progrès de l'imagerie médicale, il est généralement établi par l'examen histologique après simple cholécystectomie [116]. Les adénopathies découvertes radiologiquement en postopératoire ne sont pas une contre-indication à la chirurgie quant la différenciation entre inflammation et invasion néoplasique devient impossible.

Tableau 4 :

Survie à cinq ans pour le stade T2 de la maladie après simple cholécystectomie ou reprise chirurgicale avec cholécystectomie radicale.		
Auteur	survie à 5 ans	
	Cholécystectomie simple (%)	Cholécystectomie radicale (%)
Fong et al[131]	19	61
Shirai et coll[127]	40	90
Chijiwa et al[132]	17	75
Wakai et al[120]	50	100
Registre allemand[133]	35	55

T3 :

Les tumeurs de stade T3 doivent être diagnostiquées radiologiquement avant cholécystectomie [134]. La chirurgie n'est appropriée que s'il ya un véritable potentiel de réaliser une résection R0 [130], sans atteinte ganglionnaire évidente. La présence même minime d'adénopathie semble prédire la dissémination tumorale ultérieure [135]. La résection en bloc des organes adjacents envahis, tels que le côlon transverse ou l'estomac peut être approprié [136], bien que la duodéno pancréatectomie céphalique puisse présenter plus d'un défi.

La chirurgie agressive avec résections étendues ne peut être recommandée en tant que pratique de routine [130], mais plutôt au cas par cas par sélection appropriée à chaque tumeur T3 [137]. La survie à cinq ans peut être améliorée de 0 à 63/67% pour des patients judicieusement choisis [138-140]. Bien entendu, ces résultats sont tempérés par l'incapacité de réaliser effectivement une résection R0 au moment de l'opération [119]. De toute évidence, les résections étendues si elles sont en mesure d'atteindre R0 sont mieux que pas de résection si la morbidité et la mortalité sont acceptables; la sélection des patients, l'aptitude chirurgicale et la volonté des chirurgiens de réaliser des procédures étendues sont tous pris en considération [141], mais une approche agressive pour limiter localement la maladie peut être justifiée [125,142]. Une bi-segmentectomie IVb / V ou hépatectomie droite élargie serait la résection appropriée dans la majorité des tumeurs T3.

- Dans notre série, vingt et un patients ont bénéficié d'un traitement curatif en se basant sur le stade T :

Sept patients de stade T1a et T1b ont eu une simple cholécystectomie, douze patients ayant des tumeurs de stade T2 et T3 ont eu une cholécystectomie selon Glenn, des exérèses plus élargies ont été réalisées chez deux patients de stade T3, à type d'une bi-segmentectomie IVb-V dans un cas et d'une bi-segmentectomie associée à une colectomie droite dans l'autre.

2- Les interventions palliatives :

Les traitements palliatifs sont appropriés pour les stades T3 et T4 de la maladie, (à l'exception de rares cas où une résection en bloc de plusieurs organes est possible) [136].

Les formes inopérables de la maladie découvertes au moment de l'exploration peuvent être traitées avec un contournement du segment III (par anastomoses biliodigestives) afin de soulager les symptômes liés à l'obstruction biliaire, mais la morbidité de cette procédure est élevée et les patients peuvent être mieux servis en procédant à un drainage biliaire percutané postopératoire [136]. Le stenting par voie endoscopique et les tubes d'alimentation sont les soins palliatifs les plus appropriés si la non résecabilité est déterminée en peropératoire [121].

Dans notre série, 31 patients ont eu des interventions palliatives à type de : 22 dérivations hépaticojéjunales, 7 cas de drainages biliaires externes et 2 prothèse biliaire par voie endoscopique.

3- Résection basés sur le siège de la tumeur et sur le type de croissance :

a- Tumeur Infiltrante / croissance expansive

Le comportement pathologique de la croissance des cancers avancés de la vésicule biliaire est décrit dans la littérature japonaise [143]. Le mode de croissance expansif ou infiltrant des nodules discontinus vu en dernier est signalé. C'est la mesure la plus pertinente pour décider de la résection hépatique pour les tumeurs T3 qui s'étendent vers le lit hépatique. Dans ce cas, une lésion T3 expansive au lit hépatique peut bénéficier d'une résection R0 avec une bisegmentectomie IVb/V [144]. Les tumeurs infiltrantes à cet endroit et à cette profondeur nécessitent une hépatectomie droite élargie au segment IV.

Les tumeurs T3 s'étendant vers le hile hépatique exigent une hépatectomie droite élargie indépendamment de la croissance infiltrante ou expansive (même si la croissance infiltrante peut rendre une résection R0 impossible par l'invasion maligne des structures du pédicule hépatique). Pour les tumeurs T2, la croissance infiltrante indique une résection formelle des segments IVb/V [144].

b- Localisation anatomique

60% des CVB se trouvent au niveau du fond vésiculaire et 30% dans le corps, avec seulement 10% des tumeurs situées au niveau du collet [121].

La distance entre le col de la vésicule biliaire et le canal hépatique droit peut être inférieur à 2mm (et seulement 6mm de la bifurcation des canaux droits antérieure et postérieure), ce qui rend une résection R0 difficile à réaliser avec une résection cunéiforme des tumeurs de ce siège. Une hépatectomie droite élargie peut être plus appropriée pour les cancers du collet vésiculaire [145,146]. Le rôle de l'hépatectomie élargie dans la diminution de la récurrence locale ou régionale et de prolonger les résultats à long terme a un mérite théorique, mais n'est pas bien défini [129]. Les patients atteints de tumeurs situées dans le col de la vésicule biliaire ont tendance également à l'invasion du ligament hépato-duodéal plus fréquemment que ceux avec des tumeurs situées dans le fond ou le corps vésiculaire, et cela appuie l'argument de la résection des voies biliaires extra-hépatiques pour toutes les lésions T2 ou plus dans cette région [116,147]. Quelle que soit l'invasion du ligament hépato-duodéal, si l'empiétement de la marge indique la résection du canal hépatique droit et l'accomplissement d'une hépatectomie droite élargie, une résection en bloc doit également comprendre la voie biliaire principale pour la même marge latérale. Pour les tumeurs T3 dans le

corps ou le fond vésiculaire, l'hépatectomie droite élargie peut être encore plus appropriée, mais la préservation des voies biliaires extra-hépatiques est plus susceptible d'être réalisée, et reste certainement plus souhaitable pour le stade T2 des CVB [116, 121]. Les lésions T2 du fond ou le corps vésiculaire n'exigent qu'une bi-segmentectomie IVb/V pour une résection R0.

Aussi bien que le siège anatomique au niveau du col de la vésicule biliaire indique une hépatectomie élargie, la proximité des gaines glissoniennes semble prédisposer les tumeurs de cette région à l'implication de ces structures plus que se qu'on trouve dans les tumeurs du lit du foie. Décrites comme des tumeurs de type «hile hépatique», elles indiquent également une hépatectomie droite élargie au segment IV avec résection des voies biliaires [130,143]. Les lésions type 'lit du foie' sont la conséquence de l'infiltration direct du lit vésiculaire et peuvent avoir une résection R0 avec des résections moindres selon le stade T.

4- Chirurgie lorsque le diagnostic est établi en per-opératoire :

Le cancer de la vésicule biliaire est de découverte fortuite dans environ 0,3% (et jusqu'à 2,9% dans les zones de forte prévalence), des vésicules biliaires retirées pour une maladie bénigne présumée [5,6]. Certains de ces cancers doivent être détectés au moment de la laparoscopie. D'autres devraient être enlevés dans la salle d'opération une fois l'échantillon est retiré. Les caractéristiques suggérant un examen plus approfondi de la pièce de l'examen extemporané comprennent:

- ✧ Muqueuse contractée ou scléreuse macroscopiquement
- ✧ Épaississement d'une partie de la paroi vésiculaire

- ✧ Les tissus normaux remplacés par du tissu conjonctif dans toutes les couches pariétales
- ✧ Changement macroscopique de la couleur de la muqueuse
- ✧ Existence de lésions polypoïdes [148]

c. L'examen extemporané :

Du point de vue des anatomopathologistes, l'examen extemporané est inadéquat et l'échantillon limite le diagnostic puisque la lésion entière ne peut pas être examinée. Cependant, pour les chirurgiens, l'extemporané est utile dans la prise de décisions en per-opératoire, avec une exactitude rapportée pour le cancer de la vésicule biliaire de 88,2% [5], et une sensibilité et spécificité de plus de 90% et 100% dans une autre étude [149]. Malheureusement, la précision en ce qui concerne la profondeur d'invasion (stade T) qui est critique dans la détermination d'une nouvelle intervention chirurgicale n'est pas de 100% [149]. Même dans le cadre de cancer de la vésicule connus lors d'une laparotomie, les diagnostics permanents et la marge de résection de la voie biliaire pour l'examen extemporané étaient incompatibles dans 25% des patients en raison du sur-diagnostic de la pièce d'anatomopathologie ou d'une nouvelle reconnaissance des cellules cancéreuses par histologie permanente [150]. Les patients candidats à une cholécystectomie laparoscopique pour une pathologie bénigne n'ont pas été correctement stadifiés ou consentis, et ainsi une résection oncologique définitive peut ne pas convenir en ce moment. Toutefois l'examen extemporané permet de prévenir le clinicien afin de minimiser le délai d'organisation d'une ré-intervention appropriée.

b- Quand faut-il convertir en laparotomie et stade tumorale?

On s'attendrait à ce que le pronostic pour les patients soumis à une opération en deux étapes soit moins favorable que pour ceux traités par une procédure unique, mais cela est difficile à démontrer [141]. En fait, il existe un certain nombre d'études ne montrant aucune différence de survie entre les patients diagnostiqués pendant ou après cholécystectomie laparoscopique [119, 149,152].

Certes, la décision de convertir en laparotomie doit être prise si la dissection est difficile ou le risque de rupture de la vésicule biliaire semble élevé, pour minimiser le risque de diffusion intra-péritonéale des cellules malignes [152]. Certains convertissent systématiquement en laparotomie et résèquent radicalement la tumeur y compris les orifices de trocarts [153, 154] qui doit emporter tous les plans pariétaux : péritoine, aponévrose, muscle, tissu sous cutané et peau, en passant à 1 cm de la plaie précédente. (Figure 18) Les lésions T3 doivent être diagnostiquées par imagerie préopératoire, et les lésions T1a sont traitées efficacement par cholécystectomie laparoscopique, ne laissant que les lésions T1b et T2 qui peuvent être rencontrées de manière inattendue en per-opératoire.

Les tumeurs T2 découvertes en per-opératoire doivent bénéficier d'une cholécystectomie selon Glenn avec résection des orifices de trocart en cas de laparoscopie.

Aux États-Unis les lésions polypoïdes, les épaissements irréguliers et d'autres lésions suspectes, indiquent une laparotomie selon le seuil de suspicion de malignité. Toute vésicule biliaire suspecte de malignité est une contre à la coelioscopie. [149]

5- Chirurgie lorsque le diagnostic est établi en postopératoire :

En plus des cancers précoces qui sont petits ou produisant des altérations architecturales minimales, l'inflammation sévère est une autre raison commune qui fait avancer la malignité négligée au cours d'une cholécystectomie laparoscopique. [155] Dans la majorité des cas les CVB de stade T2 sont de découverte fortuite après une cholécystectomie de routine. [156] Il faut se rappeler que même dans la laparotomie, des lésions T2 ont été omises comme elles le sont maintenant en laparoscopie. [134] Heureusement, même dans une chirurgie en 2 temps, aucune différence significative dans les résultats n'est trouvée. Le pire pronostic des patients opérés par laparoscopie ne peut être vérifié en termes de courbes de survie séparément du stade tumorale, en particulier pour les tumeurs au stade de début. [157, 158, 159] En fait, la découverte fortuite de tumeur a même démontré qu'elle confère une amélioration de la survie à 5 ans pour des groupes répartis par stade dans un certain nombre d'études. [152,158] Comme quand le diagnostic est préopératoire, la sélection et l'étendue de la re-résection est basée sur le stade T. [119, 136] Les modifications inflammatoires et les adhérences postopératoires des structures environnantes à la fosse de la vésicule biliaire rendent la détermination précise de l'ampleur de l'invasion du cancer difficile. Dans ces cas, la résection en bloc des tissus adhérents avec hépatectomie est l'intervention

la plus prudente [136]. Sans oublier l'excision pariétale au niveau des orifices de trocarts afin de limiter le risque de récurrence pariétale (pour la cholécystectomie laparoscopique) (figure 18). Comme toujours, l'intégralité de la résection est un paramètre important pour le pronostic. [151]

Pas toutes les tumeurs T2 n'auront une maladie résiduelle sur le spécimen de re-résection. L'envahissement ganglionnaire sera présent dans plus de 62% [33,38] et relègue clairement les patients au second stade. La maladie résiduelle a un impact sur la survie, la diminuant de 84,8% à 36,9% dans une étude, même quand il n'y avait aucun effet reléguant au second plan [117]. La maladie résiduelle et la capacité de réaliser R0 étaient significatives pour le pronostic (et pas l'étendue de la résection, tant que R0 a été réalisé) [117]. Le moment précis de la chirurgie n'est pas clairement défini. Il serait judicieux d'entreprendre ceci dans le plus bref délai, de préférence dans les 2 mois [116,130], et certainement dans une petite étude prospective il y'avait une différence frappante avec une survie à 5 ans de 0% lorsque la résection a été retardé d'environ 11 mois plutôt qu'une survie à 5 ans de 63,5% lorsque résection a été faite à 2 mois (pour les lésions T2) [116].

Dans notre étude, le diagnostic a été établi en postopératoire chez seize patients dont onze avaient des tumeurs T2 et T3, ils ont été réopéré pour une résection selon Glenn. Le délai de ré-intervention variait entre 15 et 60 jours avec un délai moyen de 29 jours.

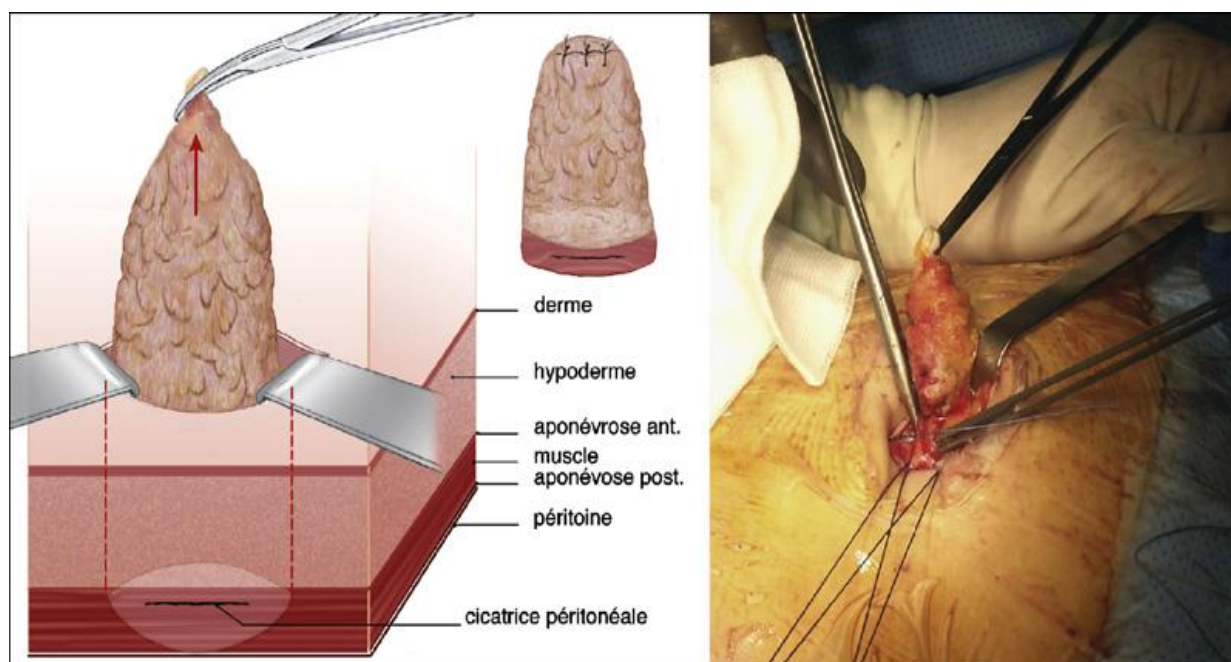


Figure 18 [86] : Résection des orifices de trocart

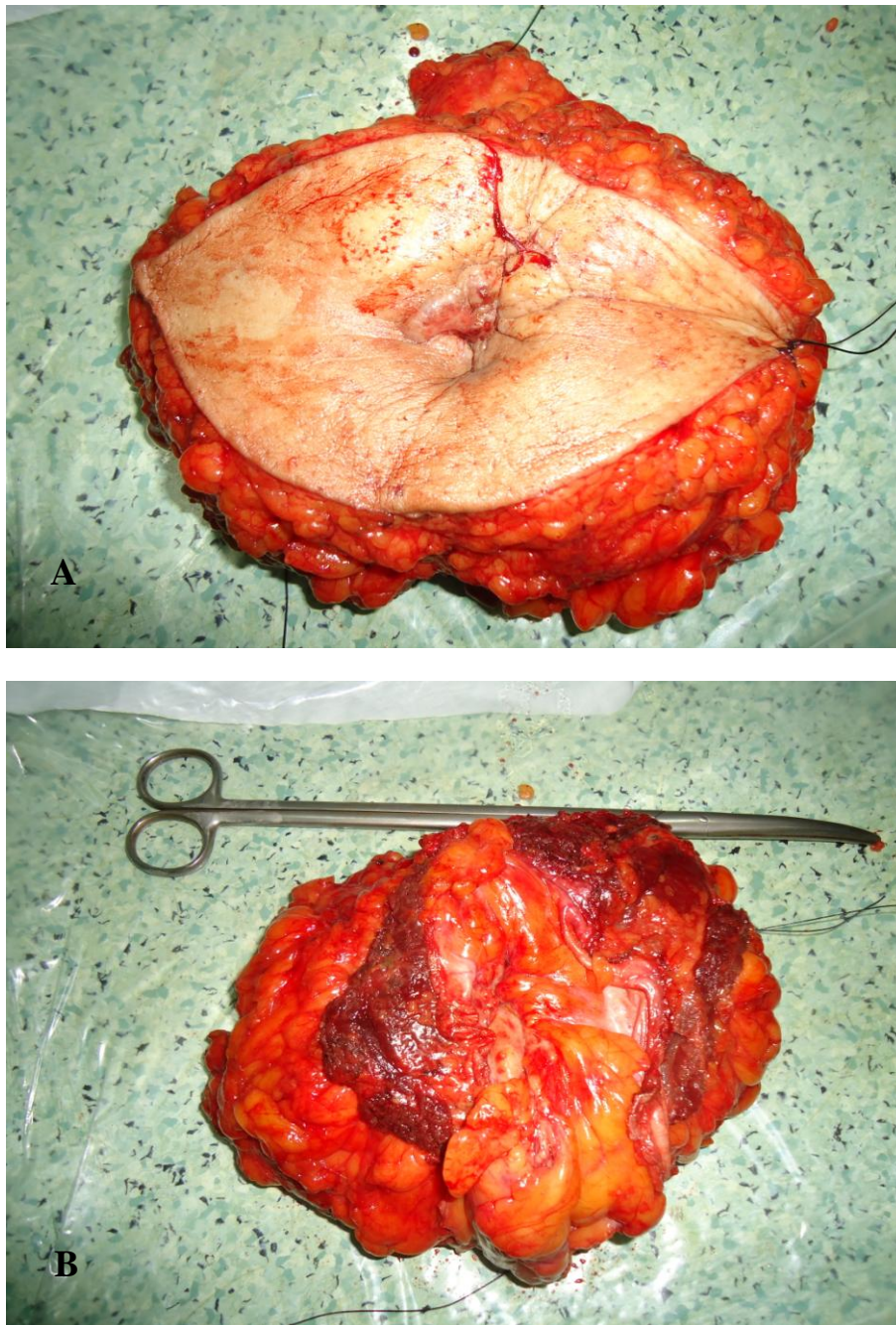
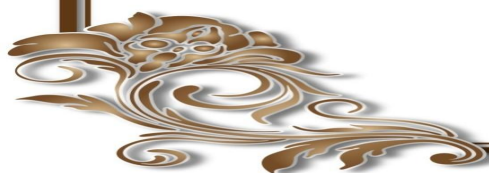


Figure 19 (A-B) : pièce d'une récurrence ombilicale d'un adénocarcinome de la vésicule biliaire initialement pT2. [Chirurgie viscérale I de l'Hôpital militaire de Rabat]

Conclusion



e cancer de la vésicule biliaire est une affection réputée par son pronostic redoutable.

Le diagnostic repose essentiellement sur l'échographie ou mieux encore l'échoendoscopie. La TDM et l'IRM sont surtout utilisées pour l'évaluation de l'extension tumorale.

Il est de découverte fortuite sur pièce de cholécystectomie dans 0,3 à 2,9% des cas.

La cholécystectomie laparoscopique est contre-indiquée en cas de suspicion de cancer.

Le cancer vésiculaire reste un formidable défi chirurgical, l'étendue de la résection hépatique dépend principalement du stade T, mais une considération doit également être donnée au siège de la tumeur et au type de croissance. Cela implique également le curage ganglionnaire et la résection des voies biliaires. La re-résection après cholécystectomie laparoscopique non curative a ses propres difficultés de différenciation des modifications inflammatoires postopératoires, de l'invasion maligne.

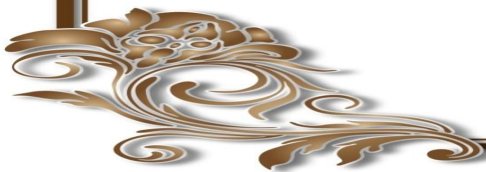
Le traitement palliatif occupe une place importante dans la prise en charge du cancer de la vésicule biliaire, puisqu'il est à ce jour le traitement le plus entrepris à cause du diagnostic tardif.

L'examen histologique systématique des pièces de cholécystectomie est essentiel pour la détection du cancer à un stade précoce ou une résection optimale garantit un bon pronostic.

La radiothérapie et la chimiothérapie semblent être prometteuses, mais il n'existe pas encore de standard pour le traitement adjuvant dans la prise en charge du cancer de la vésicule biliaire.

Les malades doivent être inclus dans des protocoles d'études idéalement prospectifs.

Résumés



RESUME

Thèse n° 84: Actualités thérapeutiques dans la prise en charge du cancer de la vésicule biliaire

Auteur : ADERKAOUI Sophia

Mots clés : Cancer-Vésicule biliaire-Chirurgie

Le cancer de la vésicule biliaire est le cinquième cancer du tractus digestif. Il est de découverte fortuite sur pièce de cholécystectomie dans 0,3 à 2,9% des cas. Le traitement de ce cancer est actuellement bien codifié grâce à la compréhension de son mode d'extension.

Il s'agit d'une étude rétrospective basée sur soixante douze cas de cancers de la vésicule biliaire, sur une durée de onze ans, dont seize cas sont découverts sur pièce de cholécystectomie (22,2%).

52 patients parmi les 72 ont été opérés. 21 patients (34,4%) ont eu une résection jugée curative dont 7 cholécystectomies, 12 interventions de Glenn, une bi-segmentectomie IVb-V avec curage pédiculaire, et une hépatectomie avec colectomie droite. 31 patients (50,8%) ont eu des interventions palliatives à type de 22 dérivations hépatico-jéjunales, 7 cas de drainages biliaires externes et deux prothèses biliaires par voie endoscopique. Neuf patients (14,8%) ont eu une simple laparotomie exploratrice.

Pour les tumeurs découvertes sur pièce de cholécystectomie, seuls les 12 malades ayant des tumeurs T2 et T3 ont été réopérés pour une résection selon Glenn. La résection de la voie biliaire principale et des sites des trocarts n'a pas été réalisée. Le délai moyen de réintervention était de 21 ± 3 jours.

La chirurgie demeure le seul traitement à visée curative du cancer de la vésicule biliaire. L'étendue de la résection hépatique dépend principalement du stade T, mais une considération doit également être donnée au siège de la tumeur et au type de croissance, cela implique également le curage ganglionnaire et la résection de la voie biliaire principale.

ABSTRACT

Thesis n° 84: Therapeutic actualities in gallbladder cancer

Author: ADERKAOUI Sophia

Keywords: Cancer-Gallbladder- Surgery

Cancer of the gallbladder is the fifth most common cancer of the digestive tract. It is fortuitous discovery on part of cholecystectomy in 0.3 to 2.9% of cases. The treatment of this cancer is now well codified by understanding its mode of extension.

This is a retrospective study based on sixty twelve cases of cancer of the gallbladder, over a period of eleven years, including six cases are discovered on part of cholecystectomy (22.2%).

52 patients among the 72 were operated. 21patients (34.4%) underwent curative resection including: 7 cholecystectomies, 12 interventions Glenn, segmental resection of segments IVb and V with pedicle dissection and hepatectomy with right colectomy. 31 patients (50.8%) had palliative surgery in type of: 22 hepatico -jejunal derivations, 7 cases of external biliary drainage and two by endoscopic biliary stents. Nine patients (14.8%) had an exploratory laparotomy.

For the tumors found on part of cholecystectomy, only the 12 patients with T2 and T3 tumors were re-operated for resection according to Glenn. Resection of the bile duct and the trocars port sites was not performed. The average time to reoperation was 21 ± 3 days.

Surgery remains the only curative treatment of gallbladder cancer. The extent of hepatic resection depends primarily on the T stage, but consideration also needs to be given to tumor location and growth type, it also involves the lymphadenectomy and bile duct resection.

ملخص

أطروحة رقم 84: المستجدات العلاجية في سرطان المرارة
من طرف: صوفية أدرقاوي
الكلمات الأساسية: سرطان- المرارة- الجراحة

يحتل سرطان المرارة المرتبة الخامسة من أورام الجهاز الهضمي الخبيثة. في يتم اكتشافه صدفة على قطعة المرارة المستأصلة 0.3 حتى 2،9 ٪ من الحالات. علاج هذا السرطان هو الآن مقتن جيدا بفضل فهم طريقة توسعه.

يتعلق الأمر بدراسة استعادية مرتكزة على 62 حالة سرطان المرارة، وعلى مدة 11 سنة ، بما في ذلك 16 حالة تم اكتشافها على قطعة المرارة المستأصلة (22.2 ٪).

خضع 52 مريضا من بين 72 للعلاج الجراحي. 21 مريضا (34.4 ٪) استفادوا من جراحة ذات هدف شفائي بما في ذلك: الاستئصال البسيط للمرارة عند 7 حالات، استئصال المرارة الموسع للكبد حسب "لثلين" عند 12 حالة، استئصال المرارة مع قطاعا الكبد IV و V عند حالة واحدة، وأخيرا قطع الكبد مع استئصال الكولون الأيمن عند حالة واحدة أخرى. استفاد 31 مريضا (50.8 ٪) من عمليات تلطيفية التي تشكلت من: 22 تسريب كبدي صائمي، 7 حالات من الصرف الصفراوي الخارجي، حالتان من الدعامة المرارية بالمنظار. و اقتصرت الجراحة على شق البطن للاستقصاء عند 9 مرضى (14.8 ٪).

بالنسبة للأورام التي تم اكتشافها على قطعة المرارة المستأصلة، تمت إعادة الجراحة فقط عند 12 مريضا المصابين بالأورام T2 و T3 من أجل استئصال المرارة الموسع للكبد حسب "لثلين". استئصال القناة الصفراوية الرئيسية و مواقع الميزل لم يتم تنفيذها.

الجراحة تظل العلاج الوحيد ذو هدف علاجي بالنسبة لسرطان المرارة. امتداد استئصال الكبد يعتمد بشكل رئيسي على الطور T، ولكن يجب أيضا النظر إلى موقع الورم ونوع النمو، و هذا يشمل أيضا تشريح الغدد للمفاوية واستئصال القناة الصفراوية الرئيسية.

Bibliographie



- [1] **GLEHEN O., CZYGLIK O., DONSBECK A.V., ISAAK S., GILLY F.N., FRANCOIS Y.& VIGNAL J. ,**
« Cancer de la vésicule biliaire de découverte fortuite » Ann Chir 2000 ;
125 : 137-43.
- [2] **WAGHOLIKAR G.D., BEHARI A., KRISHNANI N., KUMAR A., SIKORA S.S., SAXENA R. & KAPOOR V.K.,**
« Early gallbladder cancer », J Am Coll Surg 2002 ; 194 : 137-141 ;
- [3] **MISRA S., CHATURVEDI A., MISRA N.C & SHARMA I.D.,**
« Carcinoma of the gallbladder », The Lancet oncology Vol 4 March
2003: 167-76
- [4] **HALIMA ABAHSSAIN, PAULINE AFCHAIN, NAWFAL MELAS, NABIL ISMAILI, RABIA RAHALI, HIND M. RABTI, HASSAN ERRIHANI**
« Chimiothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire »
Cancérologie/Gastroentérologie. Presse Med. 2010; 39: 1238–1245 ;
2010 Elsevier Masson SAS.
- [5] **SUN CD, ZHANG BY, WU LQ, LEE WJ.**
Laparoscopic cholecystectomy for treatment of unexpected early-stage
gallbladder cancer. J Surg Oncol 2005;91(4):253–7.
- [6] **GIULIANTE F, ARDITO F, VELLONE M, CLEMENTE G, NUZZO G.**
Port-sites excision for gallbladder cancer incidentally found after
laparoscopic cholecystectomy. Am J Surg 2006;191(1):114–6.

- [7] **PAWLIK TM, GLEISNER AL, VIGANO L, KOOBY DA, BAUER TW,**
Frilling A., Adams R.B., Staley C.A., Trindade EN, Schulick RD, Choti
M.A., Capussotti L.
Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder
carcinoma: implications for re-resection. J Gastrointest Surg. 2007
Nov;11(11):1478-86.
- [8] **CASTING D., VEILHAN L.-A.**
« Anatomie du foie et des voies biliaires ». EMC (Elsevier Masson SAS,
Paris), Hépatologie, 7-001-A-10 ,2008.
- [9] **BOUCHET Y., PASSAGIA J.G. & LOPEZ J.F.,**
« Anatomie des voies biliaires extrahépatiques », Encycl Med Chir
App.digestif 40900, 10-1990 ;
- [10] **MATHONNET M., GAINANT A. et CUBERTAFOND P.**
« Cancers de la vésicule biliaire. Technique chirurgicale ». Encycl
Méd Chir, Techniques chirurgicales – Appareil digestif, 40-970-A,
2001.
- [11] **PERLEMUTER L. & WALIGORA L.,**
« Cahier d’anatomie-Abdomen1 », 3^{ème} édition 63-68 ;
- [12] **CATAZANO G., CORVISIER N. & BENEVENT J.,**
«Cancer de la vésicule biliaire : étude anatomopathologique », Paris
Masson, 1998 : 33-44
- [13] **ALBORES SAAVEDRA J., ALCANTRA VAZGUEZ A., CRUZ ORTIZ
H. & HERRA GEOPFERT R.,**
« The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma: hyperplasia,
atypical hyperplasia and carcinoma in situ», Cancer 1980; 45: 919-27;

- [14] **ROA I., ARAYA J.C., VILLASECA M. & ETAL E.,**
«Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: an estimate of the period required for progression», *Gastroenterology* 1996; 111: 232-36;
- [15] **SAUT S.H. & STERNBERG S.,**
«Gallbladder and extra hepatic biliary», *Diagnostic surgical pathology*, second edition Raven Press, Ltd. New York, 1994, 1591-1600;
- [16] **MARTIN E. & FELDMANN G.,**
« Histopathologie du foie et des voies biliaires de l'adulte et de l'enfant », p : 331-335 ;
- [17] **DONG X. & DEMATOS P.,**
«Melanoma of the gallbladder», *Cancer* January 1999; 85 (1): 32-38;
- [18] **CHATILA R., FIEDLER P.N. & VENDER R.T.,**
«Primary Lymphoma of the gallbladder », *Am J of gastroentereol*, 91(10): 2242-44, 1996;
- [19] **JAE C.D. & BONSON M.W.,**
«Cancers des voies biliaires éxtrahépatiques», *Encyl Méd Chir , Foie, Pancréas* 7075.A, 10-1988, 12p ;
- [20] **LAURENT S.T. & ESTERL R.,**
«gallbladder carcinoma producing AFP», *J Clin Gastroenterol*, 28 (2), 155-58, 1999 ;
- [21] **COCQUYT V. & PIPELEERS M.,**
« Increasing serum of AFP in a patient with replasing gallbladder carcinoma », *Am J cliniconcology*, 19 (5): 465-68, 1996;

- [22] **ONO T., KOMATSU M. & HOCHIMO T.,**
«Alfa FP, ACE, CA19-9, producing gallbladder cancer», J gastroenterology 31 (5): 742-46, 1996;
- [23] **JIM Y.M., YIM H. & SHIM,**
«Cyclin E expression in benign and malignant epithelial neoplasms of the gallbladder », Yousei medical J 38 (5): 301-6, 1997;
- [24] **EGUSHI N., FUJII K. & TSUKIDA A.,**
« Cyclin E over expression in Human gallbladder carcinoma », Oncology reports, 6(1): 93-96, 1999;
- [25] **LAZCANO PONCE E.C., MIQUEL J.F., MUNOZ N. & al ;**
«Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer», CA Cancer. J Clin 2001; 51: 349-64;
- [26] **MISRA S., CHATURVEDI A., GOEL M.M. & al.,**
«Overexpression of p53 protein in gallbladder carcinoma in north India» Eur J Surg Oncol 2000; 26: 164-67;
- [27] **RODRIGUEZ FERNANDEZ A., GOMEZ-RIO M., MEDINA-BENITEZ A. & VILLAR-DEL MORAL J.,**
« Application of modern imaging methods in diagnostic of gallbladder cancer», J Surg Oncol 2006; 93: 650-664;
- [28] **FAHIM R.B., MCDONALD J.R., RICHARDS J.C. & FERRIS D.O.,**
«Carcinoma of the gallbladder: a study of its modes of spread », Ann Surg 1962; 156: 114-24;

- [29] **WINDE F., KAUZ G., BERNS T., REERS B., MELLIN W. & BUNTE H., -**
«Problèmes thérapeutiques posés par le cancer de la vésicule biliaire», J Chir (Paris), 1993, n°5, p.252-259.
- [30] **MURATORE A., POLTSARI R. & CAPUSSOTI L.,**
«Radical syrgery for gallbladder cancer: current options », Eur J Surg Oncol 2000; 26: 438-43;
- [31] **BOUDINET F. & CUBERTAFOND F.,**
« Drainage lymphatique des voies biliaires. In : Les cancers des voies biliaires extrahépatiques » Paris : Masson, 1988 : 1-9 ;
- [32] **YOKOYAMA N., SHIRAI Y. & HATAKEYAMA K.,**
«Imminohistochemical detection of lymph node micrometastases from Gallbladder carcinoma using monoclonal anticytokeratin antibody», Cancer 1999; 85: 1465-1469;
- [33] **SHIMADA H., ENDO I., TOGO S., NAKANO A., IZUMI T. & NAKAGAWARA G.,**
« The role of lymph node dissection in the treatement of the gallbladder carcinoma », Cancer 1997; 79: 892-899;
- [34] **FONG Y., HEFFERNAN N. & BLUMGART L.H.,**
«Gallbladder cancer discovered during laparoscopic cholecystectomy: an aggressive reresection is beneficial », Cancer 1998; 83: 423-427;
- [35] **DE ARETXABALA X., ROA I., BURGOS L., FLORES P., ARAJA J.C., HUENCHULLAN I. & al ,**
«Operative findings in patient with gallbladder carcinoma», Br J Surg 1990, 77: 291-293;

- [36] **TSUKADA K., HATAKEYAMA K., KUROSAKI I., UCHIDA K., SHIRAI Y., MUTO T. & al.,**
«Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage », Surgery 1996; 120: 816-821;
- [37] **TSUKADA K., KUROSAKI I., UCHIDA K., SHIRAI Y., YOKOYAMA N. & AL.,**
«Lymph nodes spread from carcinoma of the gallbladder », Cancer 1997; 80: 661-667;
- [38] **WAKAI T, SHIRAI Y, YOKOYAMA N, AJIOKA Y, WATANABE H, HATAKEYAMA K.**
Depth of subserosal invasion predicts long-term survival after resection in patients with T2 gallbladder carcinoma. Ann Surg Oncol. 2003 May;10 (4): 447-54.
- [39] **SHIRAI Y, TSUKADA K, OHTANI T, WATANABE H, HATAKEYAMA K.**
Hepatic metastases from Carcinoma of the gallbladder. Cancer 1995 Apr 15;75(8):2063-8.
- [40] **YOSHIMITSU K, HONDA H, KANEKO K, KUROIWA T, IRIE H, CHIJIWA K, TAKENAKA K, MASUDA K.**
Anatomy and clinical importance of cholecystic venous drainage: helical CT observations during injection of contrast medium into the cholecystic artery. AJR Am J Roentgenol. 1997 Aug; 169(2):505-10.

- [41] **KAI K, SATOH S, WATANABE T, ENDO Y.**
Evaluation of cholecystic venous flow using indocyanine green fluorescence angiography. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010 Mar; 17(2):147-51.
- [42] **BOERMA E.J.,**
« Towards an oncological resection of gallbladder cancer» *Eur J Surg Oncol* 1994; 20: 537-544;
- [43] **PANDY M.,**
«Risk factors for gallbladder : a reappraisal», *Eur J cancer Prev* 2003; 12: 15-24;
- [44] **PAOLUCCI V., SCHAEFF B., ACHNEIDER M. & GUTT C.,**
«Tumour seeding following laparoscopy: International survey», *World J Surg* 1999; 23: 989-997.
- [45] **BEAHR O.H. & MYERS M.H.,**
«Manuel for staging of cancer in second Edition », lippincott and company, Philadelphia, 1983;
- [46] **SOBIN L.H. & WITTEKIND C.H.,**
« Digestive system: gallbladder. In: TNM classification of malignant tumours », 6th edn. New York: Wiley-liss, 2002: 84-86;
- [47] **RANDTI G., FRANCESHI S. & LA VECCHIA C.,**
« Gallbladder cancer worldwide : geographical distribution and risk factors », *Int. J. Cancer*: 118, 1591-1602 (2006);
- [48] **DONHUE H., STEWART A.K. & MENCK H.R.**
«The national center data base report on carcinoma of the gallbladder, 1989-1995 », *Cancer* 1998; 83: 2618-2628;

- [49] **MANFREDI S., BENHAMICHE A.M., ISAMBERT N., PROST P., JOUVE J.L. & FAUVRE J.,**
«Trends in incidence and management of gallbladder carcinoma : a population based study in france », *Cancer* 2000; 89: 757-762;
- [50] **MOERMAN C.J. & BUENO-DEMESQUITA H.B.,**
« The epidemiology of gallbladder cancer: lifestyle related risk factors and limited surgical possibilities for prevention », *hepatogastroenterology* 1999, 46 (27): 1533-1539;
- [51] **LOWENFELS A.B., MAISONNEUVE P., BOYLE P. & ZATONSKI W.A.,**
«Epidemiology of gallbladder cancer », *hepatogastroenterology* 1999, 46 (27): 1529-1532;
- [52] **HU B., GONG B. & ZHOU D.Y.,**
« Association of anomalous pancreatobiliary ducta junction with Gallbladder carcinoma in Chines patients: an ERCP study », *Gastrointest endosco* 2003; 57: 541-545;
- [53] **KAUSHIK S.P. & KPOOR V.K.,**
« The chllenge of gallbladder cancer », *Hepatogastro enterology* 1999, 46 (27): 1527-1528.
- [54] **ELMALKI H.O., AIT TALEB K., MOHCINE R., CHEFCHAOUNI M., IFRINE L., BELKOUCHI A. & BALAFREJ S.,**
« Quelle attitude chirurgicale devant un cancer de la vésicule biliaire? », *Maghreb médical* 2001, 21 (357): 200-201.

- [55] **MEHLER C., SIBERT A., KAZEROUNI F. & MENU Y.,**
« Tumeurs malignes des voies biliaires et de la vésicule biliaire », Radiodiagnostic IV- Appareil digestif, EMC 33-500-A-20.1994.
- [56] **NOSHIRO H., CHJIWA K., YAMAGUSHI K., SHIMIZU S., SUGITANI A. & TANAKA M. ,**
« Factors affecting surgical outcome for gallbladder carcinoma», Hepatogastroenterology 2003; 50: 939-44.
- [57] **BARTLETT D.L. & FONG Y.,**
«Tumours of the gallbladder » In: BLILMGART L.H., FONG Y., editors: Surgery of the liver and biliary tract. 3th edition. London: WB Saunders; 2000, 993-1015;
- [58] **ITOI T., SOFUNI A., ITOKAWA F., KURIHARA T., TSUTCHIYA T., MORIYASU F.,YAMAGICHI T. & SERIZAWA H.,**
« Preoperative diagnosis and management of thick-walled gallbladder based on bile cytology obtained by endoscopic transpapillary gallbladder drainage tube », Gastrointest Endosc 2006; 64: 512-9.
- [59] **CHJIWA K., SUMIYOSHI K. & NAKAYAMA F.,**
« Impact of recent advances in hepatobiliary imaging techniques on preoperative diagnosis of carcinoma of the gallbladder », World J Surg 1991; 15: 322-327.
- [60] **MORGUCHI M., TAZAWA J., HAYASHI Y., TAKENAWA H., NAKAYAMA E., MARUMO F., & al.,**
«Natural history of polypoid lesions in the gallbladder», Gut 1996; 39; 860-2.

- [61] **DALLA PALMA L., RIZZATTO G. & POZZI MUCELLI R.S., & al.,**
«Grey scale ultrasonography in the evaluation of carcinoma of the gallbladder», Br J Radiol 1980; 53: 662-667.
- [62] **SOIVA M., ARO K., PARNILO M., &al.,**
«Ultrasonography in carcinoma of the gallbladder», Acta Radiol 1987; 28: 711-714.
- [63] **HAWKINS W.G., DE MATTEO R.P., JARNAG W.R., & al,**
« jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with gallbladder cancer », Ann Surg Oncol 2004; 11: 310-315.
- [64] **ONOHAMA H., YAMAMOTO M., TAKADA M., URAKAWA T., AJIKI T., YAMADA I., FUJITA T. & SAITOH Y.,**
«Diagnostic imaging of early gallbladder cancer: retrospective study of 53 cases», World J SURG 23, 708-712, 1999.
- [65] **CUBERTAFOND P., GAINANT A. & CUCCHIARO G.,**
«Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder. Results of the French Surgical Association Survey», Ann Surg 1994; 219:275-280.
- [66] **DE ARETXBALA X., ROSSI R.L., OBERFIELD R.A. & HEALY G.A.,**
«Gallbladder cancer», In: Pitt HA, CARRLOCKE DL & FERRUCCI JT., eds Hepatobiliary and pancreatic disease. The team approach to management, 1st ed. Boston: Little Brown; 1995: 295-304.
- [67] **UENO N., TOMIYAMA T., TANO S., WADA S. & KIMURA K.,**
«Diagnosis of the gallbladder carcinoma with colour Doppler Ultrasonography», Am J Gastroenterol 1996 oct; 9 (8): 1647-49.

- [68] **KOMATSUDA T., ISHIDA H., KONNO K. & al.,**
«Gallbladder carcinoma: colour Doppler Sonography», *Abdom Imaging* 2000; 25: 194-197.
- [69] **FUJITA N., NOD Y., KOBAYASHI G., KIMURA K. & YAGO A.,**
«Diagnosis of depth of invasion of carcinoma by EUS», *Gastrointest Endosc* 1999; 50:659-63.
- [70] **SADAMOTO Y., KUBO H., HARADA N., TANAKA M., EGUCHI T. & NAWATA H.,**
«Preoperative diagnosis and staging of gallbladder carcinoma by EUS», *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 536-41.
- [71] **PYO C.J., JOON L.S. & SIK L.K. &al.,**
«EUS and the prediction of gallbladder neoplastic polyps; are polyps of 5 to 15 mm diameter really a homogenous group», *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 138-9.
- [72] **FUJIMOTO T., KATO Y., KITAMURA T. & HIRATSUKA T., Case report:**
«Hypoechoic area as an ultrasound finding suggesting subserosal invasion in polypoid carcinoma of the gallbladder», *Br J Radiol* 2001; 74: 455-7.
- [73] **DONOHUE J.H.,**
«Present status of the diagnosis and treatment of gallbladder carcinoma», *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 530-4.
- [74] **JACOBSON B.C., PITMAN M.B. & BRUGGE W.R.,**
«EUS- guided FNA for the diagnosis of gallbladder masses », *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 251-254.

- [75] **ROSEAU G.,**
«Application de l'échoendoscopie digestive en pathologie vésiculaire»,
Presse Med 2004; 33: 954-60.
- [76] **CHIJIWA K., SUMIYOSHI K. & NAKAYAMA F.,**
«Impact of recent advances in hepatobiliary imaging techniques on
preoperative diagnosis of carcinoma of the gallbladder», World J Surg
1991; 15: 322-327.
- [77] **YUN E.J., CHO S.G., PARK S., & AL.,**
«Gallbladder carcinoma and chronic cholecystitis : with two-phase spiral
CT», Abdom Imaging 2004; 29: 102-108.
- [78] **KUMARAN V., GULATI S., PAUL B., & AL.,**
«The role of dual-phase helical CT in assessing respectability of
carcinoma of the gallbladder», Eur Radiol 2002; 12: 1993-1999.
- [79] **YOSHIMITSU K., HONDA H., SHINOZAKI K. & al.,**
«Helical CT of the local spread of carcinoma of the gallbladder:
Evaluation according to the TNM system in patients who underwent
surgical resection», AJR Am J Roentgenol 2002; 179: 423-428.
- [80] **KIM B.S., HA H.K., LEE D. & al.,**
«Accuracy of CT in local staging of gallbladder carcinoma», Acta Radiol
2002; 43: 71-76.
- [81] **KERSTING-SOMMERHOFF B., HELMBERGER H. & BAUTZ W.,**
«Radiologic diagnosis and staging of gallbladder and bile duct tumours
», Endoscopy 1993; 25: 86-91.

- [82] **SEMELKAS R.C., CHEW W., HRICAK H.T. & al.,**
«Fat-saturation MR Imaging of the upper abdomen», *Am J Roentgenol* 1990; 155: 1111-1116.
- [83] **SIAUVE N.,**
«Imagerie digestive», *J Radiol* 2001; 82, Hors série I-Clinique A13-A17.
- [84] **KLUGE R., SCHMIDT F., CACA K., B ARTHEL H., HESSE S., GEORGI P. & al.,**
«Positron emission tomography with 18F Fluoro-2-Desoxy-D-Glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer», *Hepatology* 2001; 33; 1029-35.
- [85] **RETROWSKY H., WILDBRETT P., HUSARIK H.B., HANY T.F., STAM S., JOSHUM W. & CLAVIEN P.A.,**
«Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma», *Journal of Hepatology* 45 (2006) 43-50.
- [86] **M. ISAMBERT, L. CHICHE.**
«Segmental hepatic resection (Segments IVb-V) with lymph node dissection for gallbladder cancer », 10.1016/j. j visc surg. 2010. 02.005.
- [87] **S. BERKANE, F. ALI BENAMARA, L. ABID**
«La résection de la voie biliaire principale au cours de la chirurgie du cancer de la vésicule biliaire n'améliore pas la survie», *Journal de Chirurgie Viscérale*, volume 147, Issue 4, Supplément 1, Septembre 2010, page 9.

- [88] **MAGINO J.M., KAMIYA H., NISHORO T., EBATA T., ARAI Y. & NIMURA Y.,**
« two hundred forty consecutive portal vein embolisations before extended hepatectomy for biliary cancer: surgical outcome and long-term follow-up », *Ann Surg* 2006; 243: 364-372.
- [89] **SEYAMA Y., KUBOTA K., SANO K., NOIE T., TAKAYAMA T. & al.,**
« Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and survival rate », *Ann Surg* 2003, 238: 73-83.
- [90] **LEILA BEN FERHAT, ASMA BEN AICHA, ANIS ASKRI, LASSAAD DRIDI, LOTFI HENDAOU,**
« Drainage biliaire percutané: efficacité et complications à court et à moyen terme à travers une série de 50 cas », *la tunisie médicale-* 2009; vol 87(n°1): 50-54.
- [91] **SPEER A.G., COTTON P.B., RUSSEL RCG., MASON R.R., HATFIELD A.W., LEUNG J.W. & al.,**
« Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice », *Lancet* 1987; 2: 57-62.
- [92] **DAVID P.H., GROEN A.K., RAUWS E.A., TYTGAT G.N., HUIBREGTE K.,**
« Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction », *Lancet* 1992; 340: 1488-92.

- [93] **PRAT F., CHAPAT O., DUCOT B., PONCHON T., PELLETIER G., FRITSH J. & al.,**
« Randomised trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant structures of the common bile duct », *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 1-7.
- [94] **ALBERTS SR, AL-KHATIB H, MAHONEY MR ET AL.**
Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *Cancer* 2005; 103: 111-18
- [95] **YONETO T, YOSHIKAWA K, FUJII Y.**
A patient with recurrent gallbladder cancer responding to chemotherapy with CDDP/CPT-11 and gemcitabine. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2005 Jan;32(1):99 102.
- [96] **TAKADA T, AMANO H, YASUDA H, NIMURA Y, MATSUSHIRO T, KATO H, NAGAKAWA T, NAKAYAMA T.**
Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer*.2002 Oct 15; 95(8):1685-95.
- [97] **TODOROKI T, IWASKI Y, ORII K, ET AL.**
Resection combined with intraoperative radiation therapy (IORT) for stage IV (TNM) gallbladder carcinoma. *World J Surg* 1991; **15**: 357–66.

- [98] **PHILIP PA, MAHONEY MR, ALLMER C, THOMAS J, PITOT HC, KIM G ET AL.**
« Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer ». J Clin Oncol 2006;24: 3069-74.
- [99] **GOLD DG, MILLER RC, HADDOCK MG, GUNDERSON LL, QUEVEDO F, DONOHUE JH, BHATIA S,**
Nagorney DM. Adjuvant Therapy for Gallbladder Carcinoma: The Mayo Clinic Experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Mar 16.
- [100] **CHO SY, KIM SH, PARK SJ, HAN SS, KIM YK, LEE KW, LEE WJ, WOO SM, KIM TH.**
Adjuvant chemoradiation therapy in gallbladder cancer. J Surg Oncol. 2010 Jul 1;102(1):87-93.
- [101] **OLAYIOYE MA, NEVE RM, LANE HA, HYNES NE ET AL.**
« The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer ». EMBO J 2000;19:3159-67.
- [102] **Yarden Y, Sliwkowski MX.**
« Untangling the ErbB signalling network ». Nat Rev Mol Cell Biol 2001;2:127-37.
- [103] **ITO Y, TAKEDA T, SASAKI Y, YAMADA T, ISHIGURO S, IMAOKA S ET AL.**
« Expression and clinical significance of the erbB family in intrahepatic cholangiocellular carcinoma ». Pathol Res Pract 2001;197:95-100.

- [104] NAKAZAWA K, DOBASHI Y, SUZUKI S, FUJII H, TAKEDA Y, OOI A ET AL.**
« Amplification and overexpression of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, and c-met in biliary tract cancers ». *J Pathol* 2005; 206:356-65.
- [105] WERNEBURG NW, YOON JH, HIGUCHI H, GORES GJ.**
« Bile acids activate EGF receptor via a TGF α dependent mechanism in human cholangiocyte cell lines ». *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285 ([G31–6]).
- [106] RAMANATHAN RK, BELANI CP, SINGH DA, TANAKA M, LENZ HJ, YEN Y, KINDLER HL ET AL.**
« A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer ». *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:777-83.
- [107] MALKA D, TRARBACH T, FARTOUX L, MENDIBOURE J, DE LA FOUCHARDIÈRE C, VIRET F ET AL.**
« A multicenter, randomized phase II trial of gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) alone or in combination with biweekly cetuximab in the first-line treatment of advanced biliary cancer: interim analysis of the BINGO trial ». *J Clin Oncol* 2009;27:4520.
- [108] ZHU AX, MEYERHARDT JA, BLASZKOWSKY LS, KAMBADAKONE AR, MUZIKANSKY A, ZHENG H 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* 2010;11:48-54.

[109] TAKIMOTO CH, AWADA A.

« Safety and antitumor activity of sorafenib (Nexavar^W) in combination with other anti-cancer agents: a review of clinical trials ». *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:535-48.

[110] YAMAGUCHI K, NAKANO K, NAGAI E, CHIJIWA K, KINOSHITA M, OHTA M ET AL.

« Ki-ras mutations in codon 12 and p53 mutations (biomarkers) and cytology in bile in patients with hepatobiliary-pancreatic carcinoma ». *Hepatogastroenterology* 2005;52:713-8.

[111] SAETTA AA.

« K-ras, p53 mutations, and microsatellite instability (MSI) in gallbladder cancer ». *J Surg Oncol* 2006;93:644-9.

[112] SAETTA AA, PAPANASTASIOU P, MICHALOPOULOS NV, GIGELOU F, KORKOLOPOULOU P, BEI T ET AL.

« Mutational analysis of BRAF in gallbladder carcinomas in association with K-ras and p53 mutations and microsatellite instability ». *Virchows Arch* 2004;445:179-82.

[113] TANNAPFEL A, SOMMERER F, BENICKE M, KATALINIC A, UHLMANN D, WITZIGMANN H ET AL.

« Mutations of the BRAF gene in cholangiocarcinoma but not in hepatocellular carcinoma ». *Gut* 2003; 52:706-12.

[114] EL-KHOUEIRY AB, RANKIN C, LENZ HJ.

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

- [115] **C. PILGRIM, VAL USATOFF, PETER M. EVANS**
« A review of the surgical strategies for the management of gallbladder carcinoma based on T stage and growth type of the tumour », *EJSO* 35 (2009) 903-907.
- [116] **SUZUKI S, YOKOI Y, KURACHI K, ET AL.**
Appraisal of surgical treatment for pT2 gallbladder carcinomas. *World J Surg* 2004; 28(2):160–5.
- [117] **PAWLIK TM, GLEISNER AL, VIGANO L, ET AL.**
Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *J Gastrointest Surg* 2007;11(11):1478–86 [discussion 1486e7].
- [118] **EGUCHI H, ISHIKAWA O, OHIGASHI H, ET AL.**
Surgical significance of superficial cancer spread in early gallbladder cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35(3):134–8.
- [119] **MEKEEL KL, HEMMING AW.**
Surgical management of gallbladder carcinoma: a review. *J Gastrointest Surg* 2007;11(9):1188–93.
- [120] **WAKAI T, SHIRAI Y, YOKOYAMA N, NAGAKURA S, WATANABE H, HATAKEYAMA K.**
Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection. *Br J Surg* 2001;88(5):675–8.
- [121] **REID KM, RAMOS-DE LA MEDINA A, DONOHUE JH.**
Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a review. *J Gastrointest Surg* 2007;11(5):671–81.

- [122] **YAMAGUCHI K, TSUNEYOSHI M.**
Subclinical gallbladder carcinoma. *Am J Surg* 1992;163(4):382–6.
- [123] **SHIRAI Y, YOSHIDA K, TSUKADA K, MUTO T.**
Inapparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. *Ann Surg* 1992; 215(4):326–31.
- [124] **KANG CM, LEE WJ, CHOI GH, ET AL.**
Does “clinical” R0 have validity in the choice of simple cholecystectomy for gallbladder carcinoma? *J Gastrointest Surg* 2007;11(10):1309–16.
- [125] **SCHEINGRABER S, JUSTINGER C, STREMOVSKAIA T, WEINRICH M, IGNA D, SCHILLING MK.**
The standardized surgical approach improves outcome of gallbladder cancer. *World J Surg Oncol* 2007;5:55.
- [126] **PRINCIPE A, DEL GAUDIO M, ERCOLANI G, GOLFIERI R, CUCCHETTI**
A, Pinna AD. Radical surgery for gallbladder carcinoma: possibilities of survival. *Hepatogastroenterology* 2006;53(71):660–4.
- [127] **SHIRAI Y, YOSHIDA K, TSUKADA K, MUTO T, WATANABE H.**
Early carcinoma of the gallbladder. *Eur J Surg* 1992;158(10):545–8.
- [128] **REDDY SK, MARROQUIN CE, KUO PC,**
Pappas TN, Clary BM. Extended hepatic resection for gallbladder cancer. *HPB (Oxford)* 2007;194(3): 355–61.

[129] TSUJI T, KANEMITSU K, HIRAOKA T, ET AL.

A new method to establish the rational extent of hepatic resection for advanced gallbladder cancer using dye injection through the cystic artery. *Ann Surg Oncol* 2004; 6(1): 33–66.

[130] LAI CH, LAU WY.

Gallbladder cancer - a comprehensive review. *Surgeon* 2008;6(2):101–10.

[131] FONG Y, BRENNAN MF, TURNBULL A, COLT DG, BLUMGART LH.

Gallbladder cancer discovered during laparoscopic surgery. Potential for iatrogenic tumor dissemination. *Arch Surg* 1993;128(9):1054–6.

[132] CHIJIWA K, KAI M, NAGANO M, HIYOSHI M, OHUCHIDA J, KONDO K.

Outcome of radical surgery for stage IV gallbladder carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14(4):345–50.

[133] GOETZO T.O., PAOLUCCI V.

“Benefits of the german registry” *Ann Surg.* 2008 Jan; 247(1): 104-8.

[134] DE ARETXABALA XA, ROA IS, MORA JP, ET AL.

Laparoscopic cholecystectomy: its effect on the prognosis of patients with gallbladder cancer. *World J Surg* 2004;28(6):544–7.

[135] HAWKINS WG, DEMATTEO RP, JARNAGIN WR, BEN-PORAT L, BLUMGART LH, FONG Y.

Jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with gallbladder cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;11(3):310–5.

[136] MILLER G, JARNAGIN WR.

Gallbladder carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(3):306–12.

- [137] **WAKABAYASHI H, ISHIMURA K, HASHIMOTO N, OTANI T, KONDO A, MAETA H.**

Analysis of prognostic factors after surgery for stage III and IV gallbladder cancer. *Ann Surg* 2004;30(8):842–6.

- [138] **BARTLETT DL, FONG Y, FORTNER JG, BRENNAN MF, BLUMGART LH.**

Longterm results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. *Ann Surg* 1996;224(5):639–46.

- [139] **KAI M, CHIJIWA K, OHUCHIDA J, NAGANO M, HIYOSHI M, KONDO K.**

A curative resection improves the postoperative survival rate even in patients with advanced gallbladder carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(8):1025-32.

- [140] **MISRA S, CHATURVEDI A, MISRA NC, SHARMA ID.**

Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* 2003;4(3):167–76.

- [141] **XIAO WD, PENG CH, ZHOU GW, ET AL.**

Surgical treatment for Nevin stage IV and V gallbladder carcinoma: report of 70 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005;4(4):589–92.

- [142] **SHIMIZU H, KIMURA F, YOSHIDOME H, ET AL.**

Aggressive surgical approach for stage IV gallbladder carcinoma based on Japanese Society of Biliary Surgery classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14(4):358–65.

[143] OGURA Y, TABATA M, KAWARADA Y, MIZUMOTO R.

Effect of hepatic invasion on the choice of hepatic resection for advanced carcinoma of the gallbladder: histologic analysis of 32 surgical cases. *World J Surg* 1998; 22(3):262–6 [discussion 266e7].

[144] KOHYA N, MIYAZAKI K.

Hepatectomy of segment 4a and 5 combined with extra-hepatic bile duct resection for T2 and T3 gallbladder carcinoma. *J Surg Oncol* 2008;97(6):498–502.

[145] KAPOOR VK.

Advanced gallbladder cancer: Indian “middle path”. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14(4):366–73.

[146] YAMAGUCHI K, CHIJIWA K, SHIMIZU S, YOKOHATA K, TSUNEYOSHI M, TANAKA M.

Anatomical limit of extended cholecystectomy for gallbladder carcinoma involving the neck of the gallbladder. *Int Surg* 1998; 83(1):21–3.

[147] SHIMIZU Y, OHTSUKA M, ITO H, ET AL.

Should the extrahepatic bile duct be resected for locally advanced gallbladder cancer? *Surgery* 2004; 136(5):1012–7 [discussion 1018].

[148] AKYUREK N, IRKORUCU O, SALMAN B, ERDEM O, SARE M,

Tatlicioglu E. Unexpected gallbladder cancer during laparoscopic cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004;11(5):357–61.

[149] KWON AH, IMAMURA A, KITADE H, KAMIYAMA Y.

Unsuspected gallbladder cancer diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy. *J Surg Oncol* 2008;97(3):241–5.

- [150] **YAMAGUCHI K, SHIRAHANE K, NAKAMURA M, ET AL.**
Frozen section and permanent diagnoses of the bile duct margin in gallbladder and bile duct cancer. *HPB (Oxford)* 2005;7(2):135–8.
- [151] **YILDIRIM E, CELEN O, GULBEN K, BERBEROGLU U.**
The surgical management of incidental gallbladder carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(1):45–52.
- [152] **SHIH SP, SCHULICK RD, CAMERON JL, ET AL.**
Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. *Ann Surg* 2007;245(6):893–901.
- [153] **SHUKLA HS, TEWARI M.**
Laparoscopy and gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2007; 96(2):91–2.
- [154] **WEILAND ST, MAHVI DM, NIEDERHUBER JE, HEISEY DM, CHICKS DS, RIKKERS LF.**
Should suspected early gallbladder cancer be treated laparoscopically? *J Gastrointest Surg* 2002;6(1):50–6 [discussion 56e7].
- [155] **AKATSU T, UEDA M, SHIMAZU M, ET AL.**
Long-term survival of patients with gallbladder cancer detected during or after laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2005;29(9):1106–9 [discussion 1110].
- [156] **WRIGHTBE, LEECC, IDDINGS DM, KAVANAGH M, BILCHIK AJ.**
Management of T2 gallbladder cancer: are practice patterns consistent with national recommendations? *Am J Surg* 2007;194 (6):820–5 [discussion 825e6].

[157] SIKORA SS, SINGH RK.

Surgical strategies in patients with gallbladder cancer: nihilism to optimism. *J Surg Oncol* 2006; 93(8):670–81.

[158] GOETZE T, PAOLUCCI V.

Does laparoscopy worsen the prognosis for incidental gallbladder cancer? *Surg Endosc* 2006;20(2):286–93.

[159] FONG Y, JARNAGIN W,

Blumgart LH. Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. *Ann Surg* 2000; 232(4):557–69.

Serment

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 بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي 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 بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

المستجدات العلاجية في
سرطان المرارة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيدة : صوفية أدرقاوي
المزداة في: 22 يناير 1984 بميدلت

لذيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان – المرارة – الجراحة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

السيد: محمد عمراوي

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: عزيز زنطار

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: محمد ماحي

أستاذ مبرز في الأشعة

السيد: هشام أزندور

أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير

السيد: عبد المنعم آيت علي

أستاذ مبرز في الجراحة العامة

أعضاء

}