



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2020

Thèse N° 236

**Profil épidémiologique des cancers de la
vésicule biliaire**

**Expérience du service de chirurgie viscérale
Hôpital Arrazi au CHU Mohammed VI de
Marrakech**

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 23/12/2020

PAR

Mr. Mohamed IDRISI

Né le 31 Décembre 1994 à Safi

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Vésicule biliaire – Cancer – Épidémiologie – Traitement – Chirurgie

JURY

M. A. LOUZI

Professeur de Chirurgie générale

PRESIDENT

M. K. RABBANI

Professeur de Chirurgie générale

RAPPORTEUR

M. R. EL BARNI

Professeur de Chirurgie générale

M. A. FAKHRI

Professeur d'Histologie – embryologie – cytogénétique

} **JUGES**



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريّتي
إنّي تبنت إليك و إنّي من المسلمين"
صدق الله العظيم





Serment d'Hippocrate

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

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique

AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	JALAL Hicham	Radiologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LOUHAB Nisrine	Neurologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie

BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURRAHOUE Aïcha	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUISS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie

EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale

BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique

AKKA Rachid	Gastro - entérologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	HAJJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgieréparatrice et plastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOUD Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation

EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio- organique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie- mycologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

LISTE ARRÊTÉE LE 01/10/2020



DEDICACES



Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le très-Miséricordieux.

En tout premier lieu, la louange entière est à Allah, gloire à lui qu'il soit exalté.

A l'aide d'Allah, le Tout Puissant, ce travail est achevé.

Le Prophète Mohamed (Paix et salut soient sur lui) a dit : « Celui qui vous fait un bien faites lui un bien équivalent, si vous ne trouvez pas de quoi lui faire un bien équivalent alors invoquez pour lui jusqu'à ce que vous voyiez que vous lui avez rendu ce bien ».

*(Rapporté par Abou Daoud dans
ses Sounan n°1672)*

Je dédie cette thèse...

A mes très chers parents

*Vous vous êtes imposés des immenses sacrifices pour mon
éducation et ma formation.*

*Je vous dois ce que je suis aujourd'hui, c'est grâce à vous
que j'ai pu embrasser cette carrière.*

*Quelles que soient mes expressions, aucun mot ne saurait
exprimer ma profonde gratitude envers vous.*

*Vos prières et vos encouragements me poussent toujours à
donner de mon mieux.*

*J'implore Allah, Tout Puissant, de vous prêter longue vie,
bonne santé et beaucoup de bonheur.*

Je vous aime...

A ma chère sœur ; A mon cher frère

*Je vous remercie énormément d'être toujours présents à
mes côtés pour m'aider et me soutenir.*

*En signe de mon affection fraternelle et de ma vive
reconnaissance, je vous offre ce modeste travail.*

*Puissent nos liens de fraternité se pérenniser et se
consolider encore plus.*

*Qu'Allah vous protège du mal et vous accorde santé,
bonheur et plein de prospérité.*

A la mémoire de mes grands-pères

J'aurais tellement aimé que vous soyez parmi nous.

*Votre bonté et votre générosité exceptionnelles restent
encore gravées dans mon esprit.*

*J'invoque Allah afin qu'il ait vos âmes dans sa sainte
miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.*

A mes grand-mères

*Tout au long de mon parcours, vos prières ont été pour moi
un grand support.*

*Je prie Allah à mon tour de vous donner santé et de vous
garder plus longtemps auprès de nous.*

*A mes précieuses tantes (maternelles en particulier) et
leurs conjoints*

A mes chers oncles

*A une famille au sein de laquelle je me suis toujours senti
chez moi et qui m'ont toujours traité comme leur fils.*

*Les mots m'échappent pour traduire mon amour et mon
attachement inconditionnels que je porte pour vous.*

*Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous
avez fait pour moi.*

*J'espère que cette dédicace pourra témoigner ma profonde
gratitude pour votre affection et soutien incomparables.*

*Qu'Allah vous procure santé, quiétude d'esprit et tout le
bonheur que vous méritez.*

A mes adorables cousins et cousines

*Pour tous les meilleurs et agréables moments qu'on a pu
partager ensemble.*

*Je vous dédie ce mémoire avec tous mes vœux sincères de
joie, santé et de réussite...*

A tous mes amis et collègues

Il me serait difficile de vous citer tous !

*En témoignage de mon respect et ma considération pour
votre appui et vos encouragements.*

*Je vous souhaite beaucoup de bonheur et du succès, aussi
bien dans votre vie professionnelle que privée.*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la
réalisation de ce travail*

Merci pour votre assistance.

*A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour
ce travail.*



REMERCIEMENTS



A Notre Maître et Président du Jury
Monsieur LOUZI Abdelouahed
Professeur de Chirurgie générale au CHU
Mohammed VI de Marrakech

Vous nous avez accordé un honneur et un immense privilège en acceptant la présidence du jury de cette thèse.

Nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce modeste travail.

Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre grande estime et de nos sincères remerciements.

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse
Monsieur RABBANI Khalid
Professeur de Chirurgie générale au CHU
Mohammed VI de Marrakech

Nous avons apprécié la bienveillance et la sympathie avec lesquelles vous nous avez accueillis.

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier ce travail et de veiller à son élaboration.

Nous tenons à vous remercier pour votre disponibilité et votre modestie.

Veuillez accepter, Cher Maître, l'expression de notre respect et de notre profonde gratitude.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur EL BARNI Rachid

Professeur de Chirurgie générale et Chef de service à
l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech

*Vous nous avez accordé un honneur en acceptant de siéger
parmi ce jury de thèse.*

*Nous vous reconnaissons la spontanéité et l'amabilité avec
lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.*

*Veuillez recevoir, professeur, le témoignage de nos
remerciements et de nos sentiments les plus respectueux.*

A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur FAKHRI Anass

Professeur agrégé en Histologie - embryologie -
cytogénétique au CHU

Mohammed VI de Marrakech

*Nous sommes très honorés de vous avoir parmi les
membres du jury de notre thèse.*

*Nous vous remercions d'avoir bien voulu répondre à notre
souhait de juger ce travail.*

*Qu'il nous soit permis, de vous exprimer notre
considération et notre vive reconnaissance.*



LISTE DES ABREVIATIONS



Liste des abréviations

5-FU	:	5-Fluorouracile
ACE	:	Antigène carcino-embryonnaire
ADK	:	Adénocarcinome
ADP	:	Adénopathie
AEG	:	Altération de l'état général
AFP	:	Alpha-fœtoprotéine
AJBP	:	Anomalie de la jonction bilio-pancréatique
AJCC	:	American Joint Committee on Cancer
ATCD	:	Antécédents
CA 19-9	:	Antigène carbohydate 19-9
CPRE	:	Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique
CVB	:	Cancer de la vésicule biliaire
DKC	:	Dilatation kystique du cholédoque
FDR	:	Facteurs de risque
GGT	:	Gamma-glutamyltranspeptidase
HCDt	:	Hypochondre droit
HER	:	Human epidermal growth factor receptor
HTA	:	Hypertension artérielle
IC	:	Intervalle de confiance
IHC	:	Immunohistochimie
IMC	:	Indice de masse corporelle
IRM	:	Imagerie par résonance magnétique

LMNH	:	Lymphome malin non hodgkinien
LV	:	Lithiase vésiculaire
NFS	:	Numération formule sanguine
PAL	:	Phosphatase alcaline
PDC	:	Produit de contraste
PET	:	Tomographie par émission de positon
PS	:	Performance status (indice de performance)
RCP	:	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SG	:	Survie globale
SSP	:	Survie sans progression
TAP	:	Thoraco–abdomino–pelvienne
TDM	:	Tomodensitométrie
TP	:	Taux de prothrombine
UICC	:	L'Union Internationale Contre le Cancer
VB	:	Vésicule biliaire
VBIH	:	Voies biliaires intra–hépatiques
VBP	:	Voie biliaire principale
VS	:	Vitesse de sédimentation



PLAN



INTRODUCTION	01
HISTORIQUE	04
RAPPEL	06
I. Rappel Anatomique	07
1. La vésicule biliaire	07
2. Le foie	14
3. Le pédicule hépatique	16
II. Facteurs de risque	21
1. La lithiase vésiculaire	21
2. Les anomalies de la jonction bilio-pancréatique et dilatations kystiques du cholédoque AJBP et DKC	21
3. Les polypes de la vésicule	22
4. La vésicule porcelaine	23
5. L'obésité	24
6. Le sexe féminin	24
7. Facteurs familiaux et génétiques	24
8. Autres facteurs	25
III. Anatomopathologie	25
1. Rappel histologique	25
2. Macroscopie	26
3. Microscopie	27
4. Etude immunohistochimique	29
5. Modes de dissémination des cancers vésiculaires	30
6. Classification TNM	31
IV. Clinique	34
1. Les signes fonctionnels	34

2. Les signes généraux	35
3. L'examen clinique	35
V. Examens paracliniques	36
1. Biologie	36
2. Radiologie	37
VI. Traitement	46
1. Buts	46
2. Moyens	47
3. Indications	63
VII. Facteurs pronostics	65
1. Clinique	65
2. Thérapeutiques	65
3. Anatomopathologiques	66
MATERIELS ET METHODES	68
I. Type d'étude	69
II. Lieu et période d'étude	69
III. Population cible	69
IV. Collecte de données	69
V. Saisie et analyse des données	70
VI. Considérations éthiques	70
RESULTATS	71
I. Epidémiologie	72
1. Répartition des patients en fonction des années	72
2. Age	72
3. Sexe	73
4. Facteurs de risque et antécédents	74

II. Etude clinique	75
1. Délai de consultation	75
2. Symptomatologie clinique révélatrice	76
3. Signes généraux	77
4. Examen clinique	77
III. Examens biologiques	78
1. Numération formule sanguine (NFS)	78
2. Bilan hépatique	78
3. Bilan de crase	79
4. Marqueurs tumoraux	79
IV. Examens radiologiques	80
1. Échographie abdominale	80
2. TDM abdominale	82
3. Bili-IRM	85
V. Traitement	87
1. Traitement chirurgical	87
2. Traitement palliatif non chirurgical	88
3. Laparotomie exploratrice	89
VI. Données anatomo-pathologiques	89
1. Données macroscopiques	89
2. Données microscopiques	90
3. Classification TNM	92
VII. Evolution	94
1. Suites immédiates	94
2. Suites lointaines	95
DISCUSSION	96
I. Epidémiologie	97
1. Incidence	97
2. Age	98

3. Sexe	99
II. Facteurs de risque	100
III. Etude clinique	102
1. Circonstances de découverte	102
2. Signes fonctionnels	102
3. Examen clinique	103
IV. Etude paraclinique	105
1. Biologie	105
2. Imagerie	106
V. Traitement	113
VI. Histologie	117
VII. Classification	119
VIII. Recul	120
1. Morbidité	120
2. Mortalité post-opératoire immédiate	121
3. Récidives locorégionales	121
4. Pronostic	121
CONCLUSION	124
ANNEXES	126
RESUMES	133
BIBLIOGRAPHIE	140



INTRODUCTION



Le cancer de la vésicule biliaire est un néoplasme malin peu fréquent, classé cinquième parmi les cancers du tube digestif, il représente 80% à 95% des cancers des voies biliaires [1].

C'est une tumeur survenant le plus souvent chez les femmes avec un âge moyen d'apparition de 65 ans [2].

La lithiasé vésiculaire, accompagnée d'une inflammation biliaire chronique, constituent les principaux facteurs de risque favorisant l'apparition et le développement du cancer.

Les symptômes sont non spécifiques et de manifestation généralement tardive. Le cancer est alors le plus souvent diagnostiqué à un stade avancé, ou de découverte fortuite au décours d'une étude anatomopathologique d'une pièce de cholécystectomie [3].

Les explorations radiologiques notamment l'échographie et la tomodensitométrie contribuent considérablement à la prise en charge des patients, elles interviennent non seulement dans le diagnostic précoce du cancer vésiculaire mais aussi dans le bilan d'extension locorégionale et dans la surveillance [6].

Le diagnostic de certitude jusqu'à présent ne peut être établi qu'uniquement par l'examen anatomopathologique. Il s'agit dans la majorité des cas d'un adénocarcinome [4].

Quant au traitement, il repose essentiellement sur la résection chirurgicale radicale ce qui permet de limiter le risque de récurrence et d'extension de la tumeur et d'améliorer ainsi le pronostic [5].

Les recommandations concernant la chimio et/ou radiothérapie adjuvante ou palliative pour le cancer de la vésicule biliaire sont pas encore bien définies [7].

Le cancer de la vésicule biliaire reste à l'heure actuelle de très mauvais pronostic, vu que le taux de survie à 5 ans ne dépasse pas 10% [3].

L'objectif de ce travail est de dresser un profil épidémiologique des cancers de la vésicule biliaire en analysant rétrospectivement une série constituée de 31 cas colligés au service de chirurgie viscérale, hôpital Arrazi au CHU Mohammed VI de Marrakech sur une durée de 4 ans

(Janvier 2016–Décembre 2019) avec une mise au point, à l'aide des revues de la littérature, sur les différents aspects cliniques, thérapeutiques, et pronostiques de cette pathologie.



HISTORIQUE



Le cancer de la vésicule biliaire a été décrit pour la première fois en 1777 à l'occasion de deux constatations biopsiques publiées par un chirurgien Viennois : Maximilian Von Stoll [9].

En 1839, M. Cruveilhier citait, de façon très incidente, la maladie dans son traité d'Anatomie Pathologique Générale puis le nombre des observations s'est multiplié.

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

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

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

En 1957, COUINAUD a proposé une trisegmentectomie hépatique emportant la partie antérieure des segments IV, V et VI alors que PACK proposait en 1961 une trisegmentectomie des segments IV, V et VIII [10].

Les travaux de FAHIM en 1962, ont permis une meilleure connaissance du mode d'envahissement de ce cancer [11].

Sur le plan anatomopathologique NEVIN et MORAN proposaient en 1976 leurs classifications et en 1987, l'union Internationale Contre le Cancer (UICC) a établi la classification TNM qui présente en plus un intérêt pronostique [12].



RAPPEL



I. Rappel Anatomique :

La vésicule biliaire est un organe 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.

1. La vésicule biliaire :

1.1. Anatomie descriptive [104, 105] (Figure 1) :

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

On lui décrit :

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

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

La zone anatomique comprise entre le canal cystique à droite, la voie biliaire principale à gauche, le foie en haut, définit le triangle de calot. Dans l'aire de ce triangle naît le plus souvent l'artère cystique. La longueur du canal cystique est extrêmement variable allant de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Sa muqueuse porte une valve en spirale (valve de Heister). Sa paroi comporte un sphincter (sphincter de Lutkens). Il a souvent un trajet assez long, intra-péritonéal.

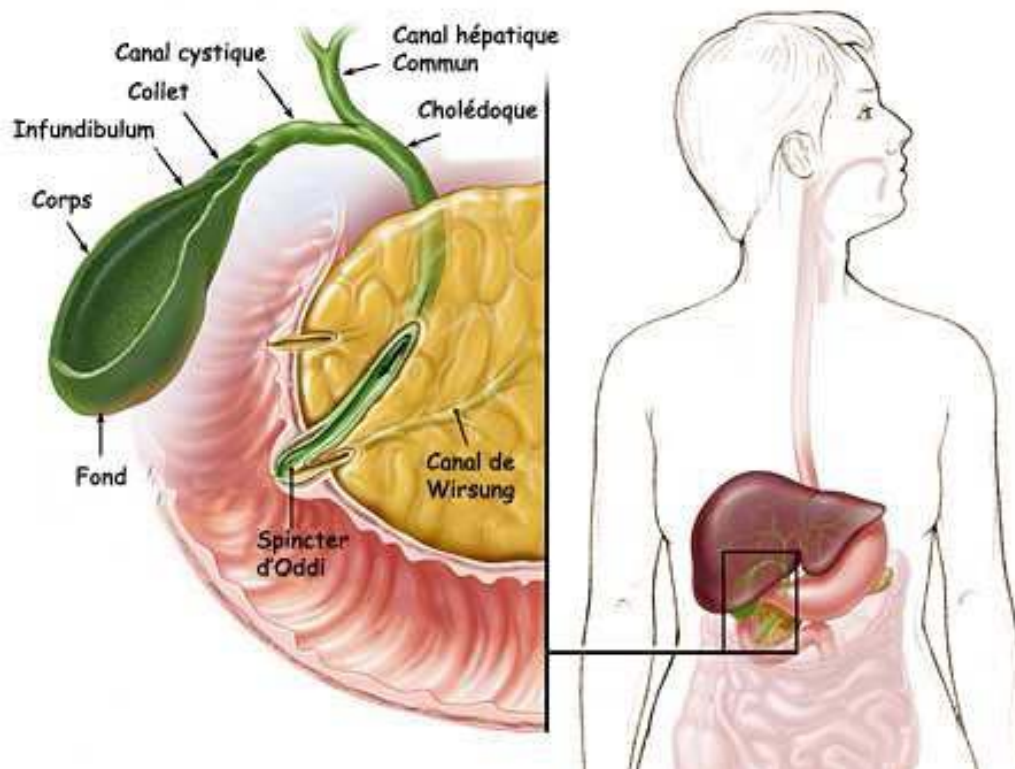


Figure 1: Anatomie de la vésicule biliaire [103].

➤ **Vascularisation de la vésicule biliaire :**

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

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

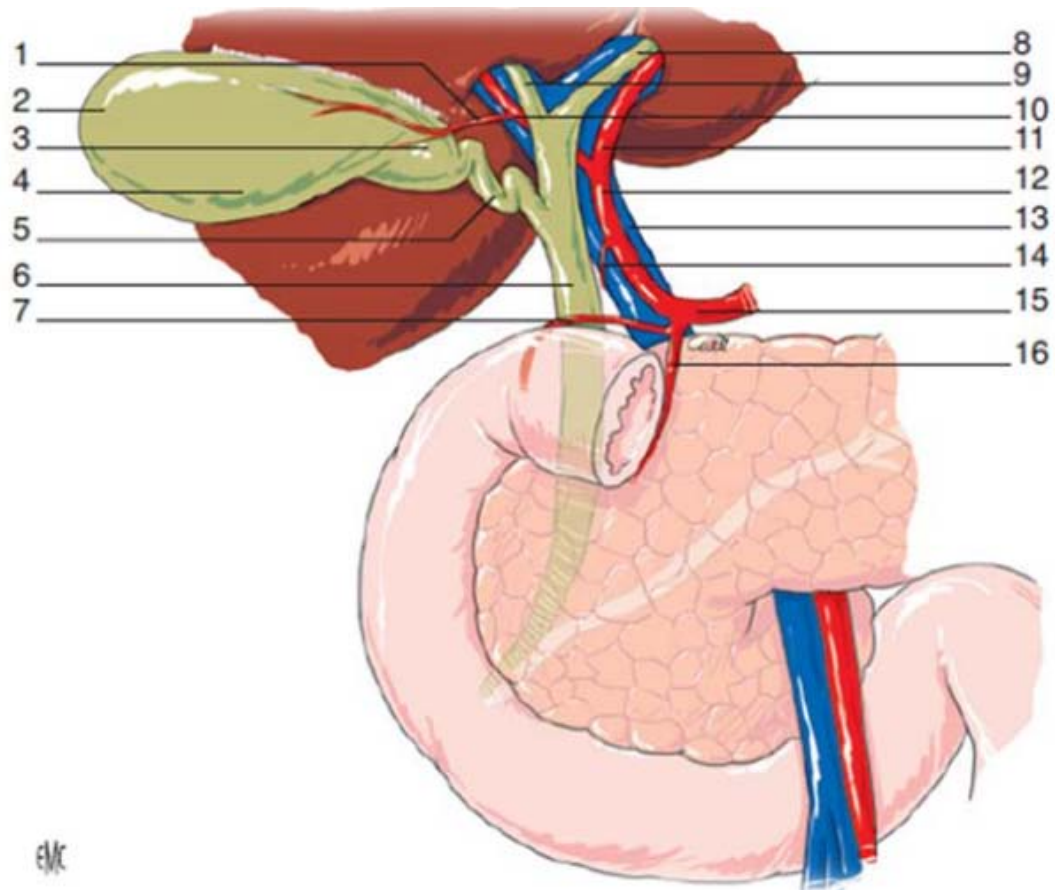


Figure 2: Vascularisation artérielle de la vésicule biliaire [109].

1. Artère cystique ; 2. Fond vésiculaire ; 3. Col vésiculaire ; 4. Corps vésiculaire ; 5. Canal cystique ; 6. Conduit cholédoque ; 7. Artère pancréatico-duodénale supéro-postérieure ; 8. Conduit hépatique gauche ; 9. Conduit hépatique droit ; 10. Branche droite de l'artère hépatique propre ; 11. Branche gauche de l'artère hépatique propre ; 12. Artère hépatique propre ; 13. Veine porte ; 14. Artère pylorique ; 15. Artère hépatique commune ; 16. Artère gastroduodénale.

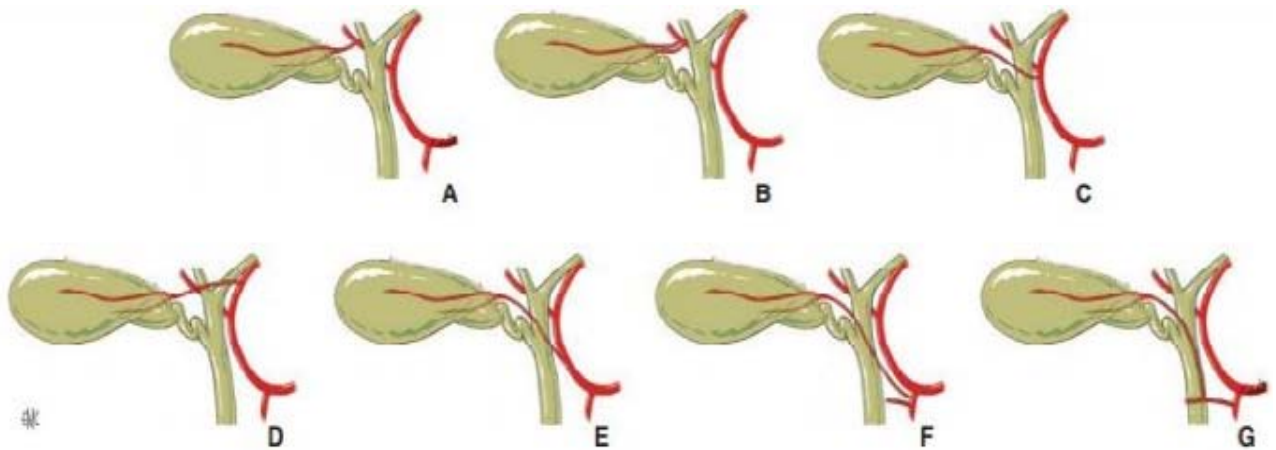


Figure 3: Variations de l'artère cystique [109].

- A. Artère cystique « courte », disposition habituelle.
- B. Naissance séparée de deux branches cystiques.
- C. Artère cystique « longue », naissant à l'origine de la branche droite.
- D. Artère cystique « longue », naissant de la branche gauche.
- E. Artère cystique « longue », naissant de l'artère hépatique propre.
- F. Artère cystique « longue », naissant de la gastroduodénale.
- G. Artère cystique « longue », naissant de la pancréatico-duodénale supéropostérieure.

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.

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

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

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

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

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

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

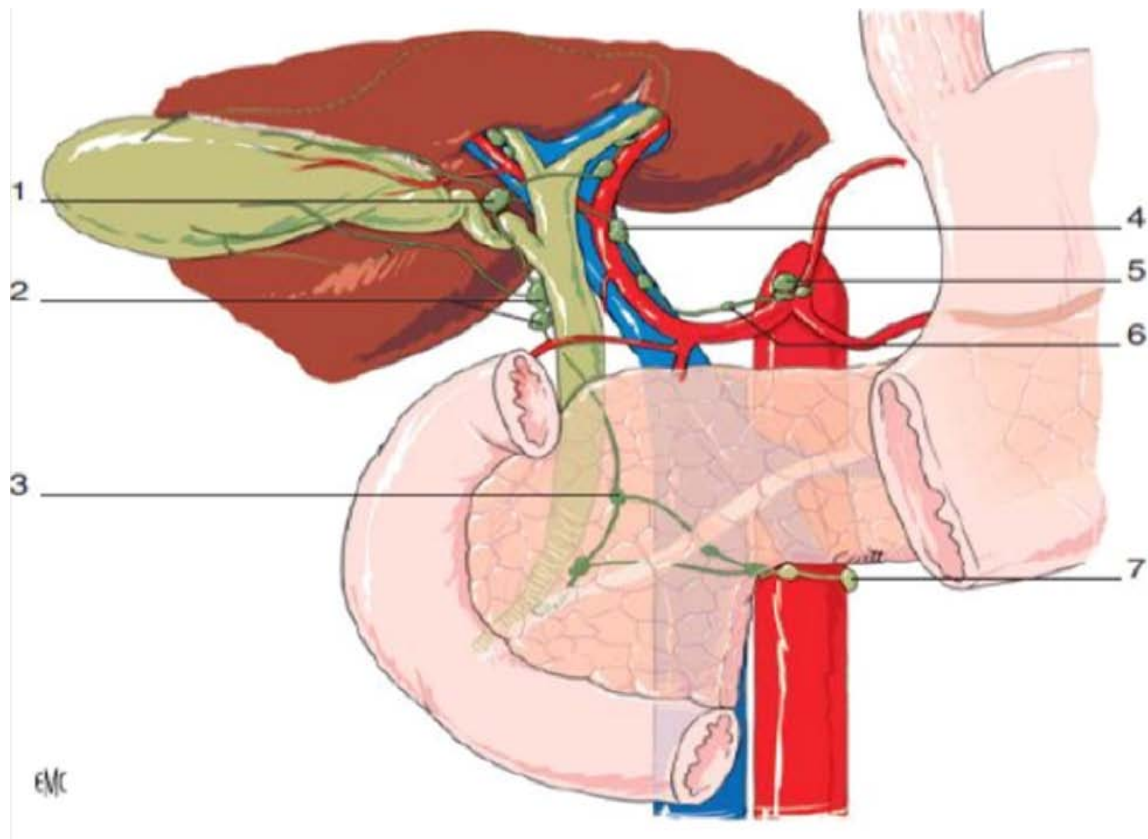


Figure 4: Drainage lymphatique de la vésicule biliaire [109].

1. Ganglion cystique ; 2. Chaîne porto–cholédocienne externe ; 3. Chaîne pancréatico–duodénale postérieure ; 4. Chaîne porto–cholédocienne interne ; 5. Chaîne aortico–coeliaque; 6. Chaîne hépatique commune ; 7. Chaîne aortico–lombaire.

➤ **Innervation :**

Le plexus coeliaque pour la plus grande part assure l'innervation de la vésicule biliaire. Les plexus nerveux cheminent par le pédicule hépatique et le pédicule cystique [106].

1.2. Anatomie topographique (Figure 5) :

La vésicule biliaire se situe dans un carrefour où ses rapports sont étroits avec plusieurs organes [105].

Le fond de la vésicule biliaire répond :

- En avant : à la paroi abdominale antérieure ;

- En bas : à la partie droite du colon transverse et au gēnu supērieur duodēnal ;
- En haut : à la face infērieure du foie.

Le corps rēpond :

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

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

- 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 arriēre : à l'hiatus de Winslow et à la veine cave infērieure. Ceci explique la multiplicité de dissémination aux organes de voisinage.

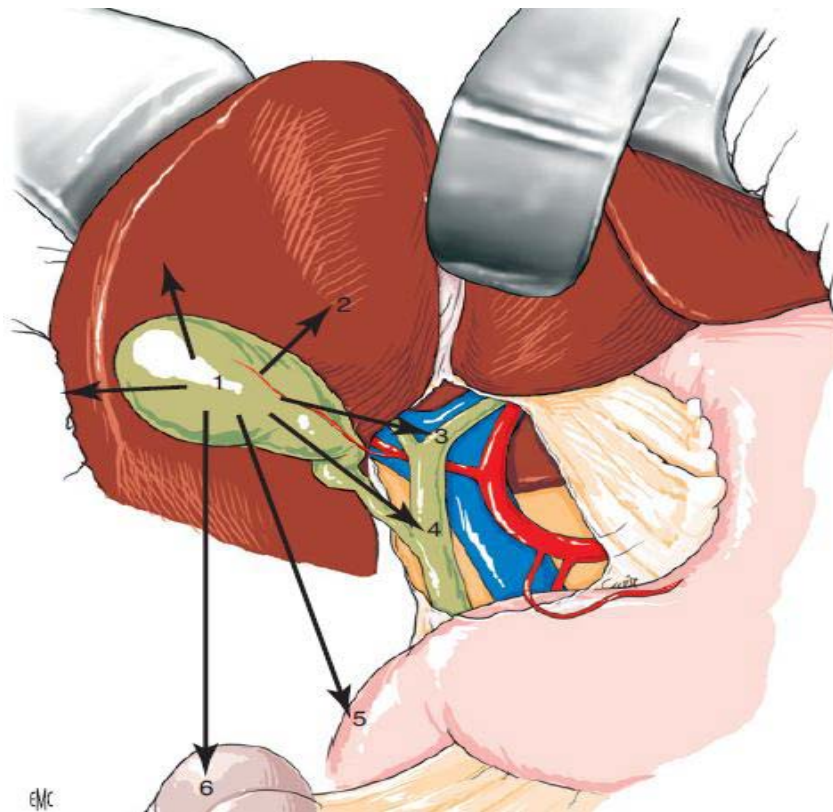


Figure 5: Rapports de la vésicule biliaire et voies d'extension des cancers [104].

1. Vésicule biliaire ; 2. Foie ; 3. Convergence biliaire ; 4. Voie biliaire principale ; 5. Genu supérius ; 6. Angle colique droit.

2. Le foie [104] :

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

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

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

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

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

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

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

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

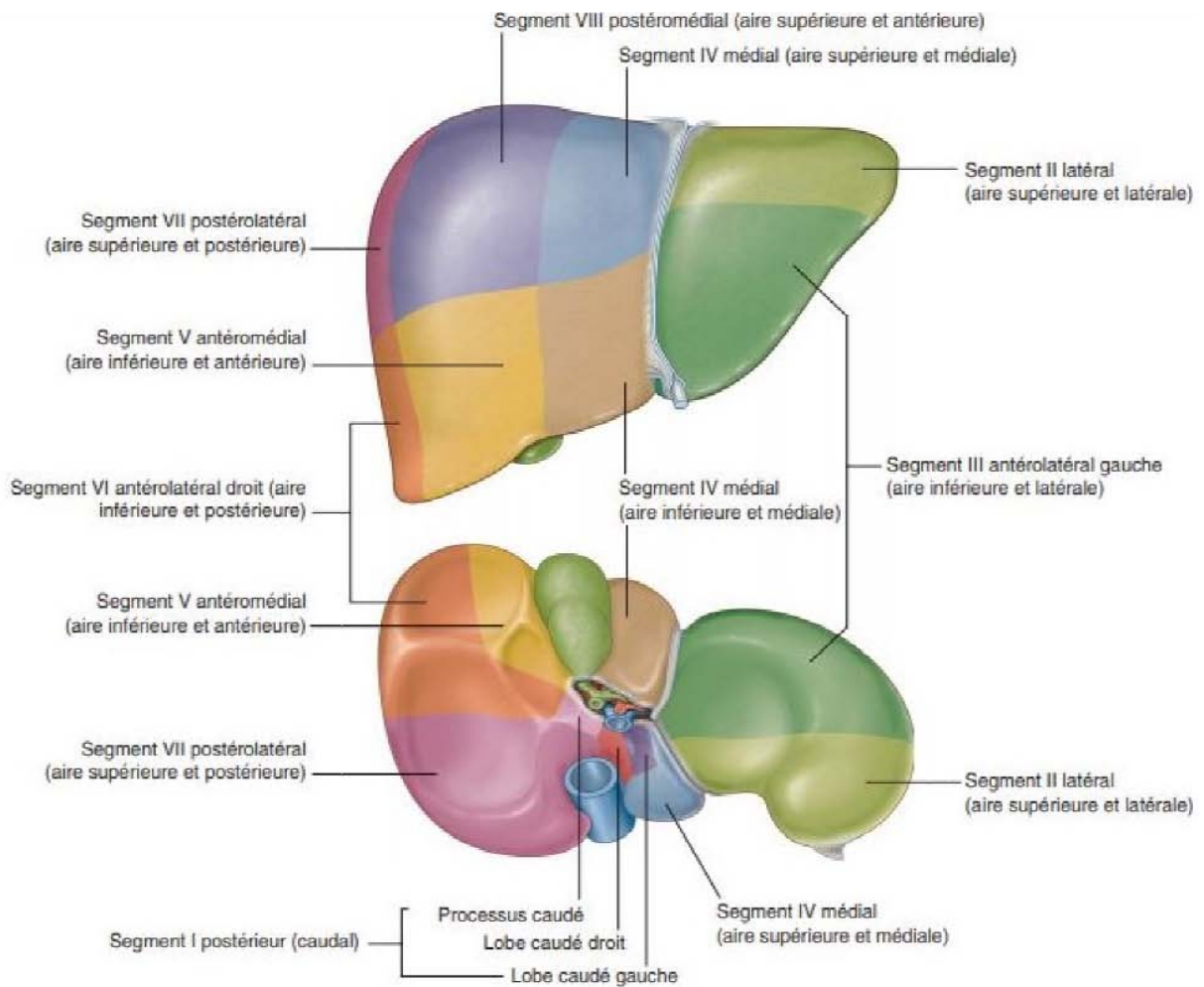
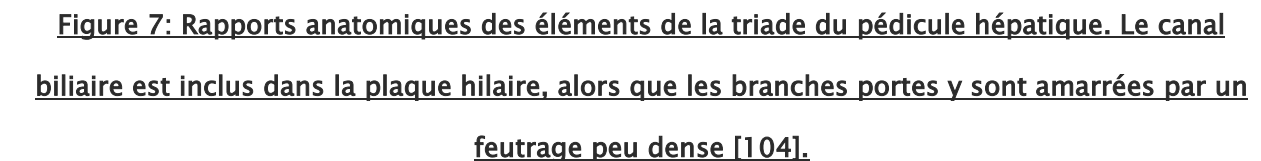


Figure 6: Segmentation hépatique [107].

3. Le pédicule hépatique [104] :

Le pédicule hépatique (Figure 7) est contenu dans la partie inférieure et droite du petit épiploon ou pars vasculosa. Il groupe les structures vasculaires qui apportent le sang au foie : la veine porte, la (ou les) artère(s) hépatique(s) et les voies biliaires extra-hépatiques. A ces trois éléments principaux il faut ajouter des éléments « accessoires » : les nerfs et les vaisseaux lymphatiques hépatiques.



3.1. La veine porte et ses branches :

La veine porte se dirige obliquement en haut, à droite et en avant. Elle est l'élément le plus postérieur du pédicule hépatique. Entre le pédicule hépatique en avant et la veine cave

inférieure en arrière, se situe l'hiatus de Winslow qui donne accès à l'arrière cavité des épiploons.

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

- Une branche droite courte dont la direction continue celle du tronc principal.
- Une branche gauche longue qui s'en écarte presque à angle droit et chemine dans le hile avant de pénétrer dans le foie gauche.

Au cours de son trajet, la veine porte reçoit des collatérales : sur sa gauche la veine gastrique gauche et la veine gastrique droite, sur sa droite la veine pancréatico-duodénale supérieure droite et les veines cystiques. Il n'y a pas une veine cystique (drainant le sang veineux de la vésicule biliaire), mais plusieurs veines, mal systématisées. Certaines se jettent directement dans le tronc porte, d'autres dans la branche droite.

Certaines veines traversent le lit vésiculaire, le parenchyme hépatique et se jettent dans les branches portes ou sus-hépatiques adjacentes. Ceci explique la diffusion particulière des cancers de la vésicule et la nécessité, pour faire un curage complet, d'enlever le parenchyme hépatique correspondant à ce territoire (segment IV et V).

3.2. Les artères hépatiques :

La vascularisation artérielle hépatique (Figure 8) est caractérisée par une extrême variabilité. Les variations anatomiques sont de deux ordres :

- D'une part, la triple vascularisation du foie primitif : artère hépatique gauche naissant de l'artère gastrique gauche, artère hépatique moyenne née de l'artère hépatique commune (branche du tronc cœliaque) et artère hépatique droite née de l'artère mésentérique supérieure ;

- D'autre part, les possibles modifications d'origine de l'artère gastrique gauche, de l'hépatique moyenne (naissant le plus souvent du tronc cœliaque, mais parfois directement de l'aorte).

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

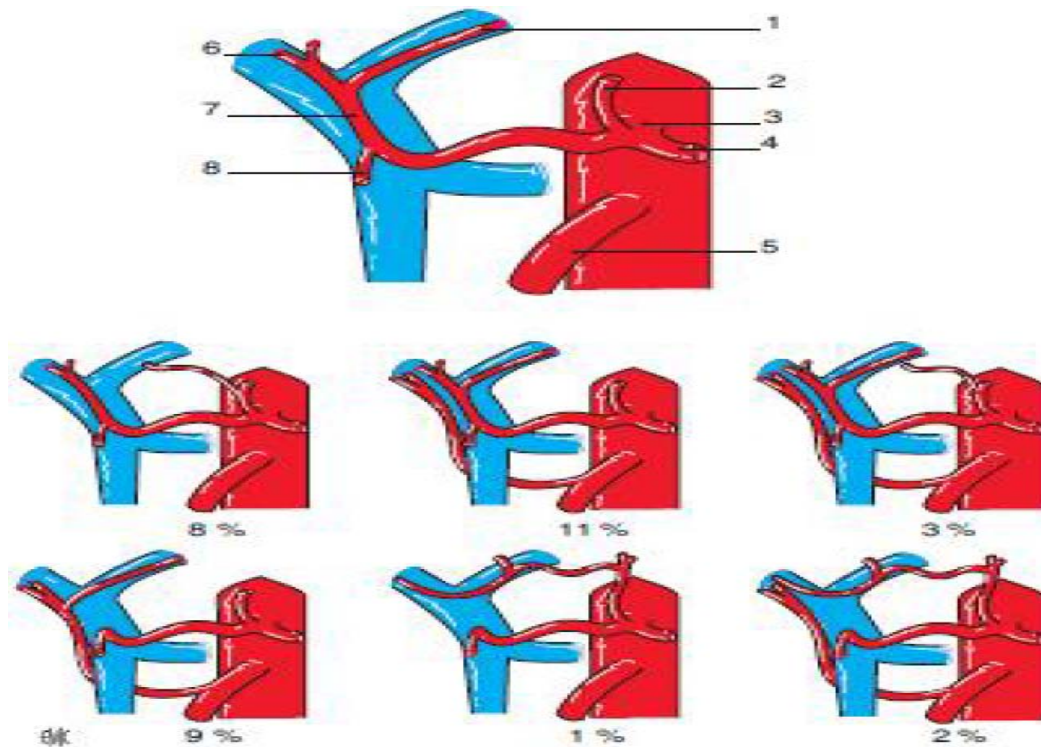


Figure 8: Variations des artères hépatiques. La disposition modale, hépatique moyenne, vascularisant la totalité du foie, représentée sur la figure supérieure, est rencontrée dans 76% des cas [104].

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

3.3. Les voies biliaires :

Les deux canaux hépatiques, droit et gauche, forment la voie biliaire principale. La voie biliaire accessoire, vésicule et canal cystique, est un diverticule de la voie biliaire principale. Leurs variétés sont très fréquentes (Figure 9).

La voie biliaire principale comprend :

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

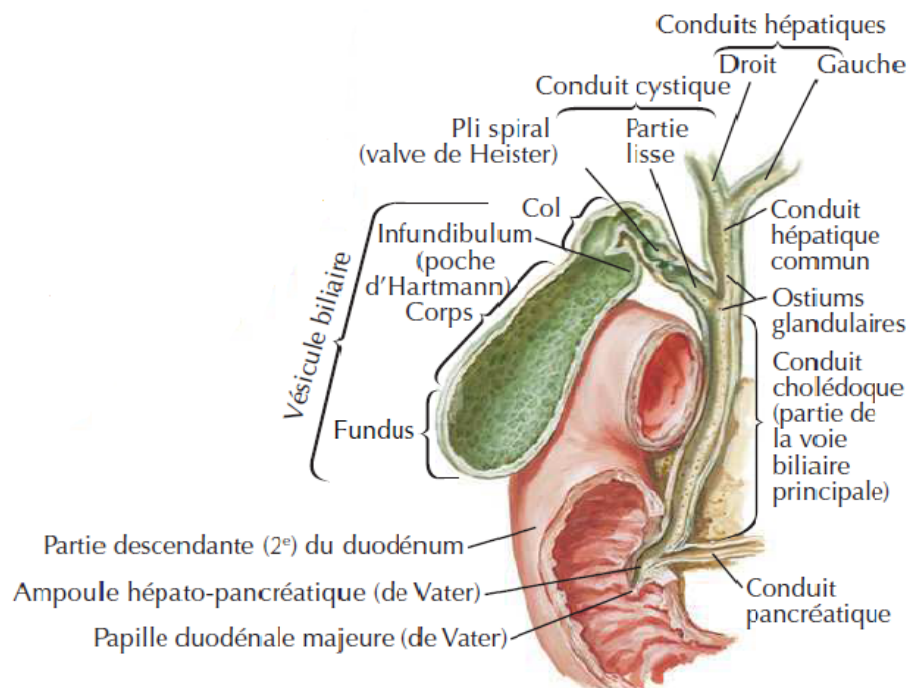


Figure 9 : Voies biliaires extra hépatiques [108].

II. Facteurs de risque :

1. La lithiase vésiculaire :

L'association fréquente de la lithiase vésiculaire au cancer de la vésicule biliaire en fait le facteur de risque essentiel. En effet, la lithiase est présente au moment du diagnostic dans 65 à 90% des cas. Le risque de développer un cancer vésiculaire est multiplié par 2,8 à 4,4 chez les sujets porteurs de calculs vésiculaires par rapport aux autres [60].

On suggère que la présence d'un calcul vésiculaire peut entraîner une dysplasie de la muqueuse vésiculaire par 2 mécanismes : en entraînant une irritation chronique et en ralentissant la vidange vésiculaire. De ce fait, le cholestérol contenu dans la bile peut causer avec l'intervention d'autres facteurs, des dysplasies au niveau de l'épithélium de la paroi vésiculaire, avec apparition des cellules en « Goblet », des cellules de « Paneth », d'une hypersécrétion du mucus avec une expression inhabituelle des lysozymes et l'apparition de cellules endocrines (argyrophiles). Ces lésions sont retrouvées dans près de 50% des cas de dégénérescence en adénocarcinome [110, 111, 112, 123].

2. Les anomalies de la jonction bilio-pancréatique et dilatations kystiques du cholédoque AJBP et DKC (Figure 10) :

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

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

Les AJBP engendrent une régurgitation du suc pancréatique dans les voies biliaires ce qui provoque une inflammation et une stase de la bile au niveau de la VB, favorisant ainsi

l'apparition d'une métaplasie, d'une dysplasie de la muqueuse et par la suite, un cancer infiltrant de la VB (ou de la paroi de la VBP si elle est associée à un kyste du cholédoque) [1, 114, 123].

L'AJPB est présente dans 16% des cancers de la vésicule. Un cancer de la vésicule survient chez 25% des malades ayant une AJPB. Il survient plus significativement chez les malades qui n'ont pas de DKC (75% versus 10% en cas de présence de DKC). Cette filiation AJPB et cancer de la vésicule biliaire a été confirmée par des travaux plus récents [115, 116, 117, 118].



Figure 10: Cholangio-pancréatographie montrant une AJPB avec une dilatation fusiforme de la voie biliaire. La jonction est de type P-B : (le canal pancréatique rentre dans le cholédoque)
[119].

3. Les polypes de la vésicule :

La présence de polype vésiculaire est un facteur prédisposant au carcinome de la vésicule biliaire. Des écrits récents suggèrent que les polypes de plus de 10 mm ont un potentiel de transformation maligne plus important [3].

4. La vésicule porcelaine (Figure 11) :

Elle correspond à une calcification intra murale totale de la paroi vésiculaire. Elle est associée à un carcinome vésiculaire chez 12,5% à 62% des patients [120].

Selon des études récentes, la vésicule porcelaine « vraie » c'est-à-dire en présence d'une calcification complète, transmurale de la paroi vésiculaire ne s'accompagne pas d'un risque accru de cancer vésiculaire, le risque étant plus important quand il s'agit de calcifications focales, localisées à la muqueuse [121,122].



Figure 11: Image d'échographie montrant une VB en porcelaine (têtes des flèches) et une masse polypoïde hypoéchogène (flèche) [38].

5. L'obésité :

Les personnes obèses ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) ont un risque accru de développer un cancer. Pour chaque augmentation de 5 points de l'IMC, le risque relatif de développer un cancer augmente pour la vésicule biliaire de 1,59 pour les femmes et de 1,09 pour les hommes.

L'obésité et le syndrome métabolique posent également d'autres problèmes de santé, dont certains pourraient prédisposer au cancer de la vésicule biliaire. Le diabète, par exemple, est un facteur de risque de développement de calculs. Le risque de développer un cancer de la vésicule biliaire chez les personnes atteintes de diabète sucré existe, même en l'absence de calculs biliaires. Il est difficile de savoir si le lien entre le diabète et l'obésité confond cette association apparente [124].

6. Le sexe féminin :

L'incidence des lithiases vésiculaires et des cancers de la vésicule biliaire sont plus élevées chez la femme. Ceci peut être lié à une exposition prolongée aux œstrogènes. Toutefois, ce facteur ne peut pas à lui seul expliquer cette incidence élevée. La multiparité et la grossesse – période où le taux d'œstrogène est très réduit – représente également un autre facteur de risque des calculs et des cancers de la vésicule biliaire [3].

7. Facteurs familiaux et génétiques :

Les cas de cancer de la vésicule biliaire sont très élevés dans certaines familles à travers plusieurs générations. Une récente étude estime que 26% des cancers de la vésicule biliaire sont familiaux [125].

Sur le plan génétique, les études évoquent le rôle des mutations de plusieurs gènes pour expliquer la dégénérescence maligne chez certaines populations à risque [123].

8. Autres facteurs :

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

L'infection chronique de la vésicule par Salmonella Typhi [21], les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et les polypes coliques ont été également associés à ce cancer.

EN RESUME :

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

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

III. Anatomopathologie :

1. Rappel histologique :

La vésicule biliaire est composée de trois tuniques [126,127] :

- **La muqueuse** : est formée d'un épithélium prismatique simple. Elle possède de nombreuses villosités d'une hauteur variable, séparées par des cryptes ou sinus de ROKITANSKY-ASCHOFF qui s'invaginent profondément jusqu'à la sous-séreuse et forment les poches diverticulaires de LUSCHKA facilitant la dissémination rapide du processus cancéreux de la VB.

- **La musculieuse** : est plexiforme. Elle est faite de faisceaux de cellules musculaires lisses orientés dans plusieurs plans au milieu d'un tissu conjonctif riche en fibres élastiques. Au niveau du collet, elle s'organise en 2 couches.
- **La séreuse** : répond à la séreuse péritonéale, on y retrouve un tissu sous séreux, lieu de passage de nombreux filets nerveux et de vaisseaux lymphatiques ainsi qu'un mésothélium qui recouvre ce tissu lâche. Elle est absente au niveau du lit vésiculaire où elle est remplacée par un adventice séparant la musculieuse de la capsule de Glisson.

2. Macroscopie :

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

2.1. Formes localisées :

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

Elles se présentent sous forme de :

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

2.2. Formes diffuses :

La vésicule est le plus souvent d'aspect néoplasique à paroi tendue, bosselée, de consistance indurée avec parfois présence de calculs réalisant le classique calculo-cancer (Figure 12).



Figure 12: Section macroscopique d'une pièce opératoire d'un calculo-cancer vésiculaire [128].

3. Microscopie :

3.1. Lésions dysplasiques et carcinome in situ :

Découvertes lors d'examens systématiques sur des pièces de cholécystectomie pour lithiase. Elles précèdent le carcinome invasif [129].

L'évolution d'une lésion dysplasique vers un carcinome in situ puis carcinome invasif se fait sur une durée de 15 ans environ [3, 130].

3.2. Cancers primitifs de la vésicule biliaire :

a. Carcinome :

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

Autres carcinomes sont retrouvés notamment le carcinome épidermoïde dont la fréquence varie entre 5 à 10% des cas [133]. Il peut être bien différencié nommé encore carcinome malpighien ou peu différencié.

Et plus rarement les carcinomes neuroendocrines.

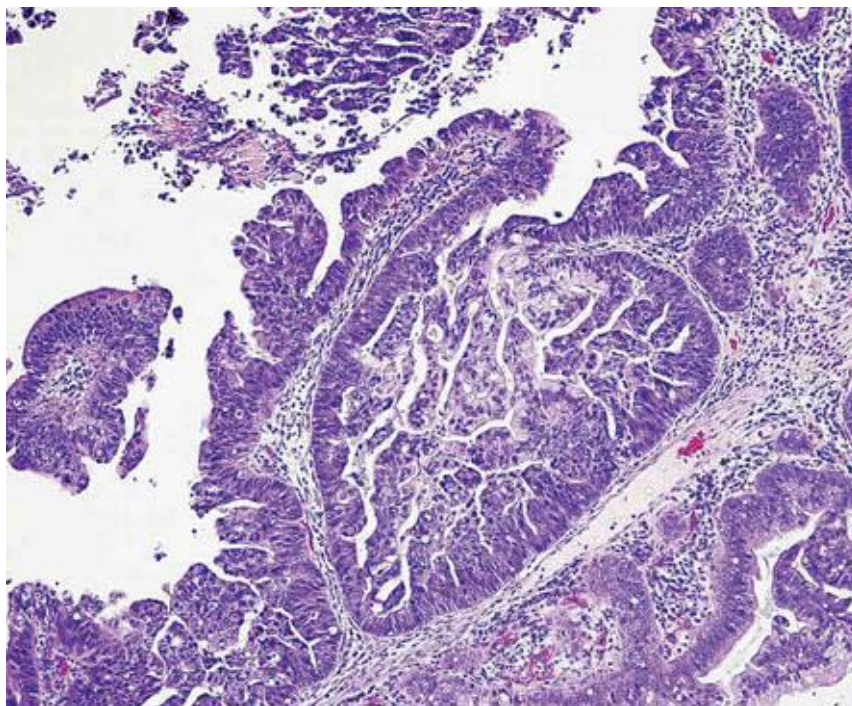


Figure 13: Adénocarcinome bien différencié de la vésicule biliaire [132].

b. Autres tumeurs rares :

➤ **Tumeurs conjonctives :**

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

Elles sont réduites à quelques observations isolées de léiomyosarcome, fibrosarcome, rhabdomyosarcome, angiosarcome, ostéosarcome et de chondrosarcome [134].

➤ **Tumeurs mixtes :**

Elles constituent une variante histologique rare, associant une double composante maligne épithéliale et mésenchymateuse [134].

➤ **Mélanome :**

C'est une tumeur rare, 19 cas sont rapportés dans la littérature, il survient vers la 4^{ème} et 5^{ème} décade [135]. Les mélanomes primitifs de la vésicule biliaire sont exceptionnels. La distinction entre mélanome primitif et secondaire peut être difficile à faire histologiquement.

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

Il est rare, le siège primitif d'un LMNH au niveau de la vésicule biliaire ne peut être retenu qu'après avoir éliminé un LMNH dans d'autres localisations par bilan complet [136].

3.3. Cancers secondaires de la vésicule biliaire :

Il s'agit essentiellement de métastase de mélanome, de cancer digestif, de cancer pulmonaire, mammaire et rénal [133].

4. Etude immunohistochimique :

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

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

Cependant, certains marqueurs ont été étudiés :

- ✓ Alpha-foetoprotéine [137, 138] : 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 CVB ;

- ✓ Antigène carbo-hydrate 19-9 (CA19-9) : dans la série de KOMATSU, CA19-9 a été détecté dans l'adénocarcinome tubulaire [139] ;
- ✓ Cyclines : selon la série de JIM, la cycline E a été exprimée dans 33% des cas des adénocarcinomes vésiculaires [140].

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 [141].

5. Modes de dissémination des cancers vésiculaires :

Le cancer de la vésicule biliaire se distingue par ses nombreux modes de dissémination, qui suivent la distribution anatomique des différents éléments.

L'infiltration pariétale, la dissémination lymphatique et la voie hématogène sont aspécifiques. Les particularités du cancer vésiculaire sont les possibilités de dissémination biliaire, péritonéale et périnerveuse [3].

- ❖ Le principal mode de dissémination est l'infiltration pariétale en profondeur, pouvant ensuite entraîner un envahissement des organes adjacents par contiguïté (foie, colon, duodénum).
- ❖ Dissémination lymphatique : le cancer de la VB est extrêmement lymphophile. Les canaux lymphatiques sont très nombreux dans la sous-séreuse [142], qui est le plan de dissection entre foie et vésicule, ce qui explique la fréquence de l'envahissement ganglionnaire dès les stades pT2 [3].
- ❖ Comme toutes les tumeurs vascularisées, le cancer de la VB peut également disséminer par voie hématogène : le drainage veineux de la vésicule se fait en partie par les veines cystiques, et en partie directement dans le parenchyme hépatique vers les veines sus hépatiques, d'où la fréquence des métastases hépatiques.

- ❖ La vésicule étant en dérivation sur l'arbre biliaire avec lequel son contenu communique, le cancer de la VB a également la possibilité de disséminer par voie biliaire, entraînant une contamination précoce de la VBP, du hile et des VBIH. Ce mode de dissémination semble toutefois plus rare que les précédents, et concernerait davantage la forme papillaire des adénocarcinomes.
- ❖ Le mode de dissémination le plus redoutable du cancer de la VB reste la diffusion péritonéale : les cellules du cancer vésiculaire possèdent des micropodes leur permettant d'adhérer à toutes les structures inertes, pour lesquelles elles ont une très forte affinité. Elles ont donc un haut potentiel de contamination du matériel utilisé en peropératoire et de l'ensemble de la paroi abdominale.
- ❖ Enfin et dans une moindre mesure, les cellules tumorales peuvent suivre les nombreux lymphatiques du réseau nerveux péri-cholédocien.

6. Classification TNM :

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

Tableau I: Classification TNM–UICC–AJCC (8e édition 2017) des cancers de la VB [143]

T	Critères
TX	Non évaluable
T0	Pas de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur envahissant la lamina propria ou la musculieuse
T1a	Tumeur envahissant la lamina propria
T1b	Tumeur envahissant la musculieuse
T2	Tumeur envahissant les tissus périmusculaires, sans extension à la séreuse ou dans le tissu hépatique
T2a	Tumeur envahissant les tissus périmusculaires, sans extension à la séreuse (face péritonéale)
T2b	Tumeur envahissant les tissus périmusculaires, sans extension au foie (face hépatique)
T3	Tumeur avec perforation du péritoine viscéral et/ou invasion directe du foie et/ou d'un organe/structure extra-hépatique (par contiguïté) (estomac, duodénum, colon, pancréas, omentum, voies biliaires extra-hépatiques)
T4	Atteinte du tronc porte, de l'artère hépatique commune ou envahissant plus de 2 organes/structures extra-hépatiques (par contiguïté)
N	
NX	Non évaluable
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	1 à 3 métastases ganglionnaires régionales
N2	≥ 4 métastases ganglionnaires régionales
M	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance

Tableau II : Stades pronostiques de l'AJCC : cancers de la vésicule biliaire [143]

Stades	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1-T2-T3	N1	M0
IVA	T4	N0-N1	M0
IVB	Tout T	N2	M0
	Tout T	Tout N	M1

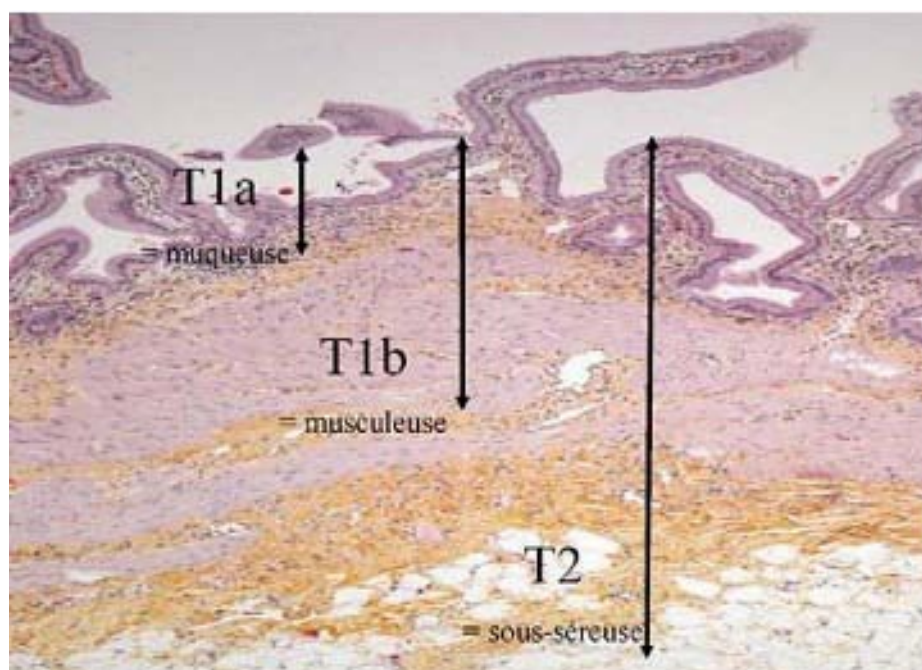


Figure 14: Coupe histologique : Représentation des stades T sur une paroi vésiculaire normale [24].

IV. Clinique :

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

1. Les signes fonctionnels :

1.1. Douleur :

C'est le symptôme le plus constant. Elle est présente chez 75% des cas [144].

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

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

1.2. Ictère :

Il est observé dans 34% des cas [144]. Il peut être secondaire soit à un envahissement tumoral ou une compression extrinsèque des voies biliaires par des adénopathies ou par la tumeur, soit par la présence de métastases hépatiques.

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

1.3. Autres signes :

- Les nausées et les vomissements sont retrouvés dans 20 à 49% des cas [96,145].
- Les troubles du transit : quelques cas de constipation ont été rapportés dans la littérature.
- Les hémorragies digestives à type de méléna ou hématomèse. Elles sont dues à un envahissement ou à la fistulisation du cancer dans le tube digestif.

2. Les signes généraux :

L'amaigrissement est retrouvé dans 72% des cas [152]. Il est souvent associé à une asthénie et anorexie.

La fièvre est un signe inconstant, elle pourrait être due à la nécrose ou à la surinfection tumorale. Sa fréquence est de 10 à 51,5% [3].

3. L'examen clinique :

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

3.1. Masse de l'hypochondre droit :

Le cancer de la vésicule biliaire se manifeste dans 15 à 50% des cas par une masse de l'hypochondre droit. Elle est de consistance dure, à bord inférieur arrondi, en continuité avec le rebord hépatique. Elle est indolore et mobile avec la respiration [145].

3.2. Hépatomégalie :

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

3.3. Ascite :

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

V. Examens paracliniques :

1. Biologie :

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

1.1. Bilan hépatique et inflammatoire :

Il n'a aucun intérêt diagnostique. On peut retrouver :

- ❖ Un syndrome de cholestase en cas d'obstruction intrinsèque (envahissement) ou extrinsèque (compression) des voies biliaires.
- ❖ Une cytolysé hépatique en cas d'envahissement hépatique.
- ❖ Un syndrome inflammatoire en rapport avec une cholécystite chronique qui accompagne souvent le CVB :
 - Une hyperleucocytose modérée $< 20000 / \text{mm}^3$.
 - Une anémie.
 - Une augmentation de la VS et du fibrinogène.
- ❖ L'électrophorèse des protéides peut montrer :
 - Une hypoalbuminémie en cas d'insuffisance hépatocellulaire,
 - Une hyper α_2 globine reflétant la présence d'une inflammation,
 - Une hyper γ globuline est secondaire à la réaction hépatique.

1.2. Les marqueurs tumoraux :

Les marqueurs tumoraux sont de faible utilité dans le diagnostic initial du cancer de la VB, puisqu'ils ne sont par définition jamais réalisés lorsque les patients sont opérés pour pathologie supposée bénigne.

Il n'y a pas de marqueur tumoral sérique spécifique des cancers biliaires, mais leur élévation peut orienter vers un processus néoplasique digestifs.

Le carbohydrate antigène (CA) 19.9 a une sensibilité et une spécificité d'environ 80%.

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et le CA 125 sont moins sensibles (30–50%) et pas plus spécifiques.

Tous les trois peuvent être élevés au cours des obstructions biliaires bénignes. Une élévation persistante après drainage biliaire est évocatrice de cancer [143].

Ces marqueurs peuvent être faussement positifs en cas de cholestase [147].

1.3. Etude cytologique de la bile :

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

Une étude réalisée par ITOI et al en 2006 [148] 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.

2. Radiologie :

2.1. Echographie abdominale :

L'échographie est le premier examen réalisé et constitue l'examen de référence pour le diagnostic de cholécystite aiguë ; elle a une sensibilité de 85% et une spécificité de 80% dans le diagnostic des tumeurs de la vésicule biliaire. Elle donne de nombreuses informations tant sur le contenu que le contenant [149].

Les images les plus fréquemment retrouvées sont :

✓ **Image bourgeonnante :**

Est l'image la plus fréquente [49]. Elle se présente sous forme de lésion végétante faisant saillie dans la lumière vésiculaire. Elle peut être unique ou multiple et se manifeste par une image hypo ou iso-échogène sans cône d'ombre, à bord irrégulier et une base d'implantation sessile ou pédiculée. Elle est immobile aux changements de position contrairement aux calculs vésiculaires.

Sa dimension est un élément très important pour le diagnostic [36,94]. A un stade plus avancé, la lumière vésiculaire n'est plus visualisée. Souvent il existe une masse au niveau du lit vésiculaire où on peut trouver des zones liquidiennes et des images hyperéchogènes avec un cône d'ombre postérieur orientant vers la présence d'un calculo-cancer [150], de débris nécrotiques ou de bulles d'air en cas de fistulisation avec les structures digestives [49].

✓ **Epaississement pariétal :**

Représente 20 à 30% des cas [49]. Il peut être localisé ou diffus, souvent supérieur à 5mm et très évocateur quand il dépasse 10 mm. La paroi est irrégulière, asymétrique, sa limite avec le foie est généralement floue traduisant une extension.

Les formes localisées représentent 7 à 31% des cas [152]. Cependant, cet aspect peut être également rencontré au cours des cholécystites aiguës, chroniques et des cholécystoses hyperplasiques [49,94].

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

Au niveau du foie, l'envahissement du lit vésiculaire et l'extension vers le parenchyme hépatique se traduit par la présence des images de plages ou de nodules souvent hétérogènes, infiltrant plus ou moins le foie [36]. L'identification d'une lithiase dans la masse peut aider à

confirmer l'origine vésiculaire. Les métastases hépatiques sont détectées par échographie dans 70% des cas [152].

L'envahissement des voies biliaires est retrouvé dans 50% des cas par l'échographie [49]. Il se traduit surtout par une dilatation des voies biliaires intrahépatiques en amont d'un obstacle.

L'écho-doppler couleur semble être de plus en plus spécifique pour le diagnostic des CVB. Selon une étude menée par KAMOTSUD et Al [153], une élévation anormale du flux sanguin artériel dans une masse vésiculaire ou dans la paroi vésiculaire semble caractéristique du cancer primitif de la VB.

L'écho-doppler couleur permet également de différencier les lésions métastatiques et les lésions vésiculaires bénignes.

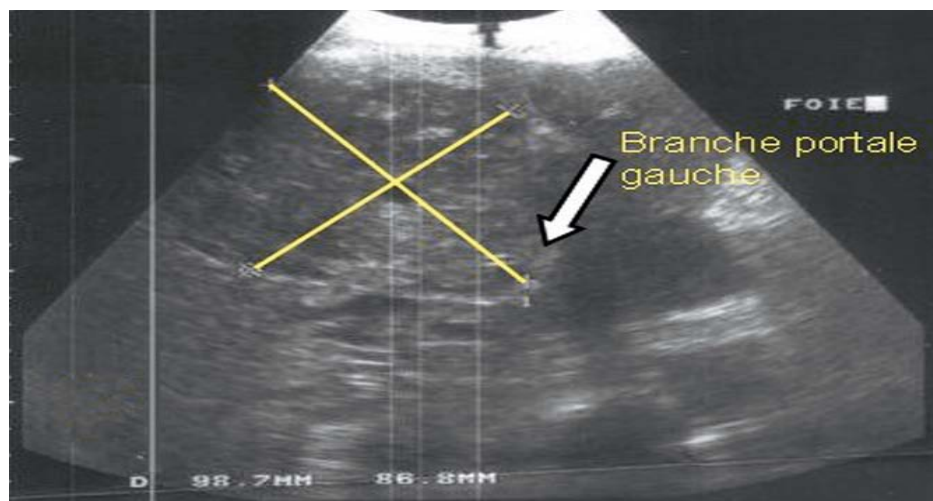


Figure 15: Coupe échographique montrant une volumineuse masse tumorale hétérogène de 9cm occupant le lit vésiculaire et débordant sur les segments IV et V. Elle refoule le tronc porte et comprime la VBP [36].

2.2. Tomodensitométrie (TDM) :

Le moindre doute échographique doit amener à compléter le bilan, au minimum par un scanner injecté. Elle permet de poser le diagnostic des CVB dans 60 à 74% des cas [152].

Son intérêt est d'évaluer l'extension locorégionale et générale [154].

Le cancer vésiculaire peut se traduire par :

- Une masse polyploïde faisant saillie dans la lumière de la vésicule ou la comblant complètement
- Un épaissement diffus ou focal de la paroi vésiculaire
- La vésicule non vue, remplacée par une masse tissulaire sous-hépatique pouvant se rehausser après injection ; c'est la situation la plus fréquente.
- Une vésicule porcelaine (à parois calcifiées), d'exploration impossible en échographie, elle est le siège d'un cancer dans 20% des cas, et nécessite la réalisation d'un scanner [153,155].

La TDM reste plus performante que l'échographie pour définir l'extension directe du cancer vésiculaire aux organes de voisinage, à savoir le lit vésiculaire constitué par les segments IV b et V, les voies biliaires, l'estomac, le duodénum, l'angle colique droit, les métastases péritonéales et hépatiques [156].

Le scanner hélicoïdal multicoupe semble intéressant pour l'étude des petites infiltrations péri vésiculaires, de l'envahissement des voies biliaires intra et extrahépatiques, de l'envahissement vasculaire et des métastases péritonéales. Sa sensibilité pour le diagnostic des métastases péritonéales est de 85% à 93% versus 63% à 79% pour le scanner conventionnel [94].



Figure 16: TDM Abdominale montrant un cancer de la VB infiltrant et diffus avec exposition de la séreuse [40].

2.3. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) :

L'IRM peut compléter le bilan des cancers diagnostiqués ou suspectés en échographie ou au scanner. Le CVB se présente comme une tumeur en hypo- ou iso-signal en T1, hypersignal en T2, dont le rehaussement est périphérique centripète, précoce, irrégulier et prolongé [158].

Ses performances sont maximales lorsque l'examen combine des clichés standards avec des reconstructions biliaires (bili-IRM) et vasculaires après injection de gadolinium (angio-IRM) [159].

L'IRM est très intéressante pour l'évaluation des métastases hépatiques et pancréatiques. Elle est particulièrement utile pour chercher une atteinte du petit épiploon, de la veine porte et d'un éventuel envahissement ganglionnaire [94].

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

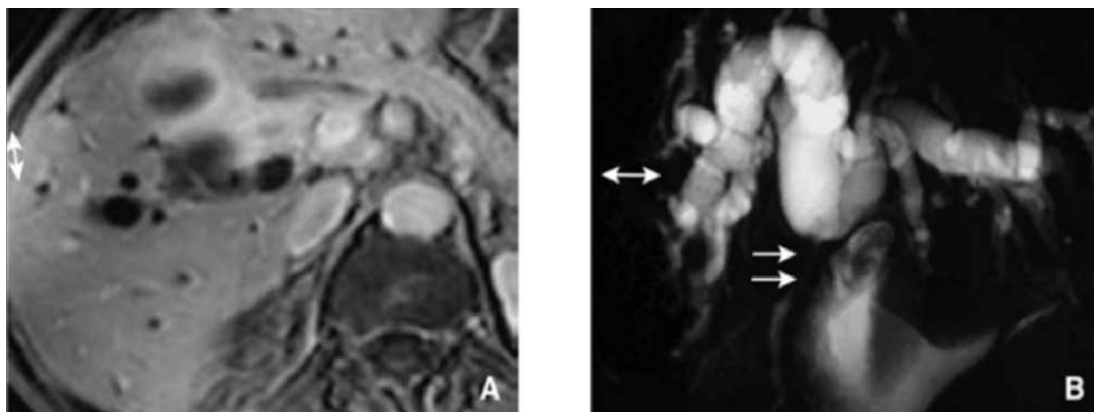


Figure 17: IRM en coupe axiale après injection de gadolinium (A) et bili-IRM 2D (B)

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

B : La bili-IRM montre une importante dilatation des voies biliaires intra-hépatiques en amont de la compression de la VBP par la lésion vésiculaire [36].

2.4. Tomographie par émission de positon (PET) (Figure 18) :

L'utilité de la TEP au 18-Fluoro-Déoxy-Glucose (FDG) reste à évaluer.

Son intérêt serait de préciser le diagnostic de malignité devant une lésion primitive suspecte. La lésion tumorale se manifeste par une zone de forte concentration du traceur.

Il semble que la PET a une sensibilité de 78% pour l'évaluation des cancers de la vésicule biliaire localisés ou métastatiques. Koh et al. [157] rapporte que cette technique permet d'identifier un cancer de la vésicule biliaire avec une sensibilité de 75%, une spécificité de 87,5% et une exactitude de 81,3%.

Le positionnement de la TEP dans la séquence diagnostique ou dans la surveillance du cancer de la VB reste pour l'instant indéfini, son indication restant à discuter au cas par cas [35].

L'association PET/TDM a une valeur diagnostique plus importante car elle permet d'éviter les limitations de chacune des deux techniques. Ce couplage est encore utile pour la détection des métastases à distance insoupçonnées par les techniques d'imagerie conventionnelle.

Néanmoins son intérêt est très limité pour la mise en évidence des métastases lymphatiques [160].

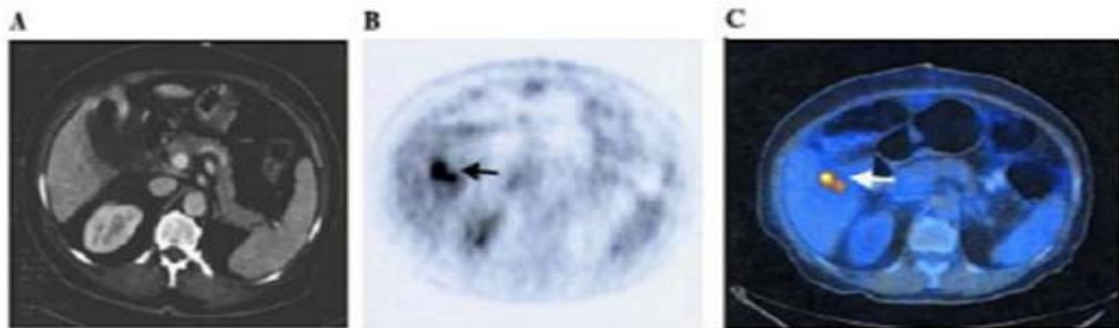


Figure 18: (A) une coupe TDM, (B) un PET et (C) un PET/Scan d'un patient présentant un cancer de la vésicule biliaire de découverte fortuite après cholécystectomie. Le Pet/Scan montre une accumulation du 18-FDG au niveau du parenchyme hépatique au contact du lit vésicule. Cette lésion n'a pas été mise en évidence par TDM seule [160].

2.5. Cholangiographie trans-hépatique percutanée :

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

- De préciser l'extension proximale et l'état de la convergence biliaire supérieure
- D'évaluer la longueur de la voie biliaire principale dans l'optique d'une anastomose
- Un traitement palliatif de décompression.

Elle est maintenant largement supplantée par la bili-IRM, non invasive [94].

2.6. Endoscopie :

a. Echo-endoscopie :

Parfois réalisée pour caractériser un polype et le différencier d'un cancer (avec des résultats discordants) [94], l'écho-endoscopie permet surtout d'étudier l'infiltration pariétale : à partir de sa lumière, la vésicule se présente comme la succession de l'épithélium (couche

hyperéchogène inconstante), de la musculuse hypoéchogène, puis de la sous-séreuse conjonctive hyperéchogène [39].

Le cancer de la VB se caractérise par une image hypoéchogène, éventuellement associée à des calcifications de la paroi vésiculaire, et peut avoir recours à une biopsie à visée diagnostique.

L'écho-endoscopie peut éventuellement être associée à une cholangiographie rétrograde, donnant les mêmes informations qu'une cholangiographie percutanée [161].

Elle n'est cependant que rarement indiquée, et jamais utilisée pour les pathologies supposées bénignes donc pour les découvertes fortuites.

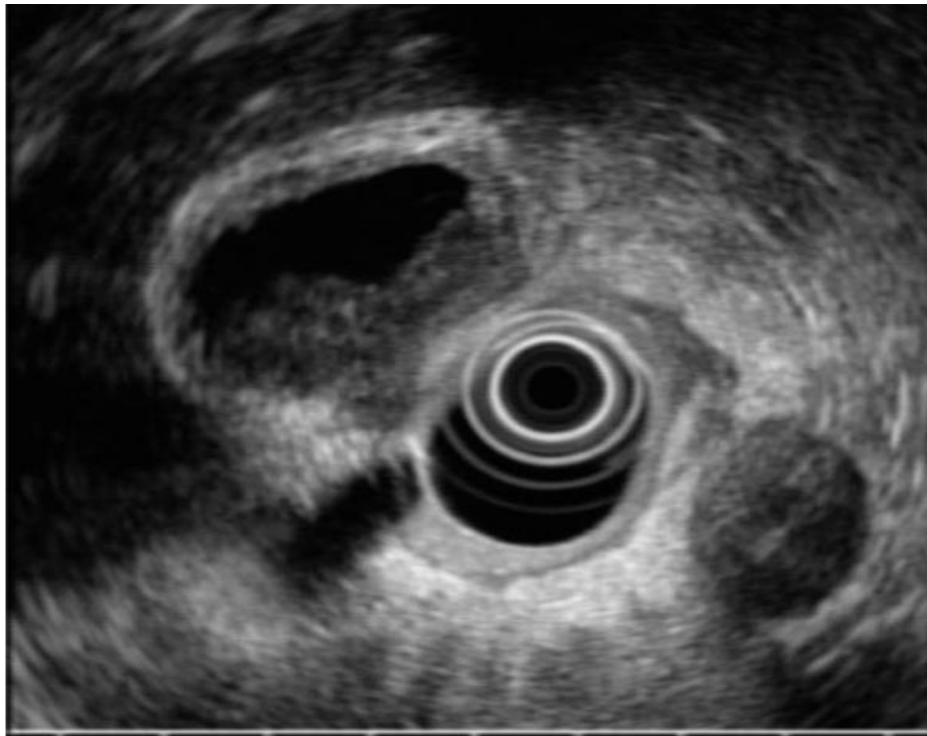


Figure 19: Image d'écho-endoscopie montrant un carcinome papillaire de la VB sans infiltration de la sérieuse [40].

2.7. La cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) :

Est réalisée en absence d'une dilatation des voies biliaires intra-hépatique, précisant le siège de la tumeur (sténose), déterminant le pôle supérieur et son étendue.

Les types d'anomalies radiologiques observées dans les CVB sont au nombre de quatre [162] :

- Type I : Rigidité des parois : étendue ou limitée à une région particulière de la VB (Figure 20).
- Type II : Grignotage en virole : donnant un aspect en « trognon de pomme ».

C'est l'aspect le plus évocateur.

- Type III : Aspect en cupule : lorsque le processus néoplasique se développe dans la lumière vésiculaire, le produit de contraste enveloppe la tumeur, sauf son pédicule et réalise un aspect cupuliforme.
- Type IV : Vésicule exclue : souvent associée à un envahissement de la voie biliaire principale avec une dilatation en amont. Cet aspect est moins spécifique.

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

- o De visualiser la limite inférieure de l'obstacle.
- o De rechercher des anomalies de la jonction pancréatico-biliaire.
- o De réaliser des prélèvements pour l'étude cytologique ou des biopsies.

Mais elle a l'inconvénient en cas d'obstacle infranchissable, elle ne permet pas d'étudier la sténose sur toute sa hauteur et ne permet pas l'opacification du reste des voies biliaires.

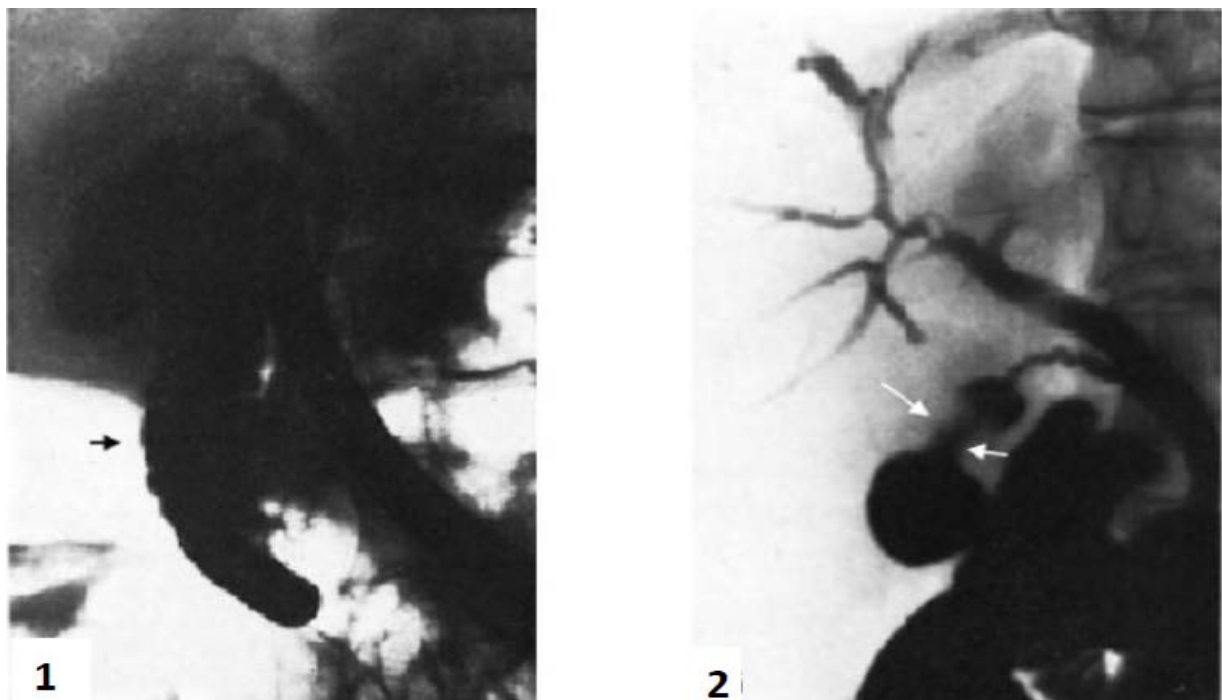


Figure 20: Cholangiographie rétrograde per endoscopique.

(1) Aspect de rigidité et de rétraction des parois de la vésicule.

(2) Aspect en « trognon de pomme » d'un cancer de la vésicule biliaire [162].

VI. Traitement :

1. Buts :

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

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

2. Moyens :

2.1. Chirurgie :

a. Voies d'abord :

a.1. Voie sous costale droite :

Après la laparotomie médiane qui a été l'abord privilégié depuis 2 à 3 décennies, l'abord centré sur l'hypochondre droit est devenu prioritaire. Une incision sous costale qui donne à l'aide de rétracteurs costaux une excellente exposition [163].

a.2. Voie laparoscopique [76,94] :

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

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

L'incidence des récurrences tumorales au niveau des orifices des trocars a été évaluée à 14%. L'effraction de la paroi vésiculaire constitue un facteur favorisant la récurrence pariétale, pouvant atteindre jusqu'à 40% versus 9% en absence d'ouverture de la VB. En revanche, le stade histologique des tumeurs ne semble pas être un facteur favorisant. Les récurrences s'étant produites avec la même fréquence pour les tumeurs T1 et T2 que pour les tumeurs T3 et T4.

b. Chirurgie à visée curative [76] :

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

b.1. Techniques chirurgicales :

b.1.1 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 pour éviter toute dissémination.

La laparoscopie est contre indiquée en cas de suspicion de cancer de la vésicule biliaire.

b.1.2. Cholécystectomie élargie au parenchyme hépatique péri-vésiculaire :

➤ ***Cholécystectomie élargie au lit vésiculaire :***

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

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

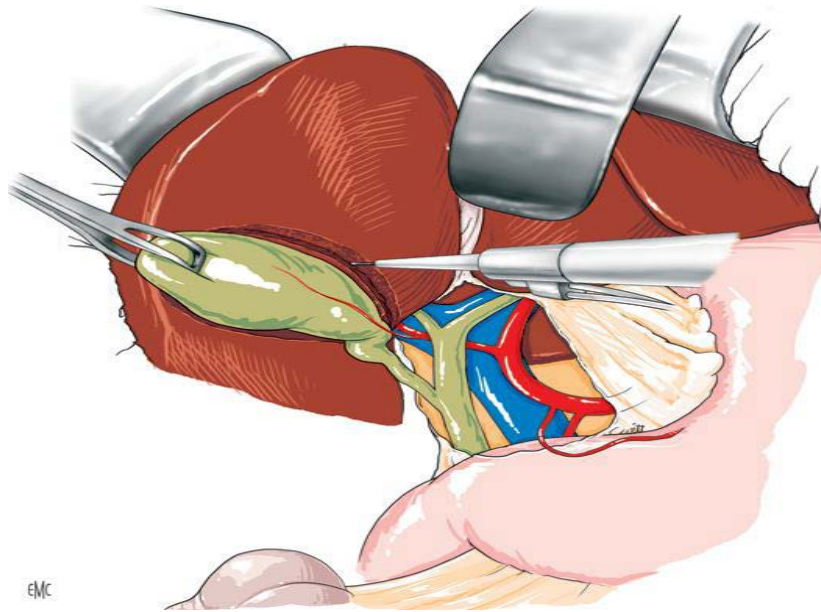


Figure 21: Résection hépatique atypique emportant 2 à 3 cm de parenchyme en regard du lit vésiculaire selon Glenn [76].

➤ Cholécystectomie avec bi-segmentectomie IVb-V :

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

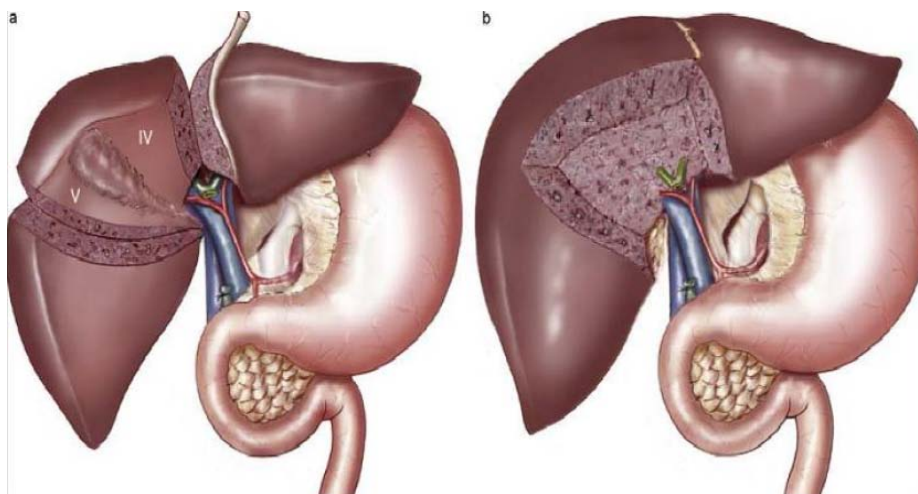


Figure 22: Cholécystectomie avec bi-segmentectomie antérieure IVb-V [164].

➤ Cholécystectomie avec pluri-ségmentectomies :

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

- Tri-ségmentectomie 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-ségmentectomie IVb-V-VI, proposée dès 1957 par Couinaud, en raison d'un possible drainage veineux de la VB dans le segment VI.

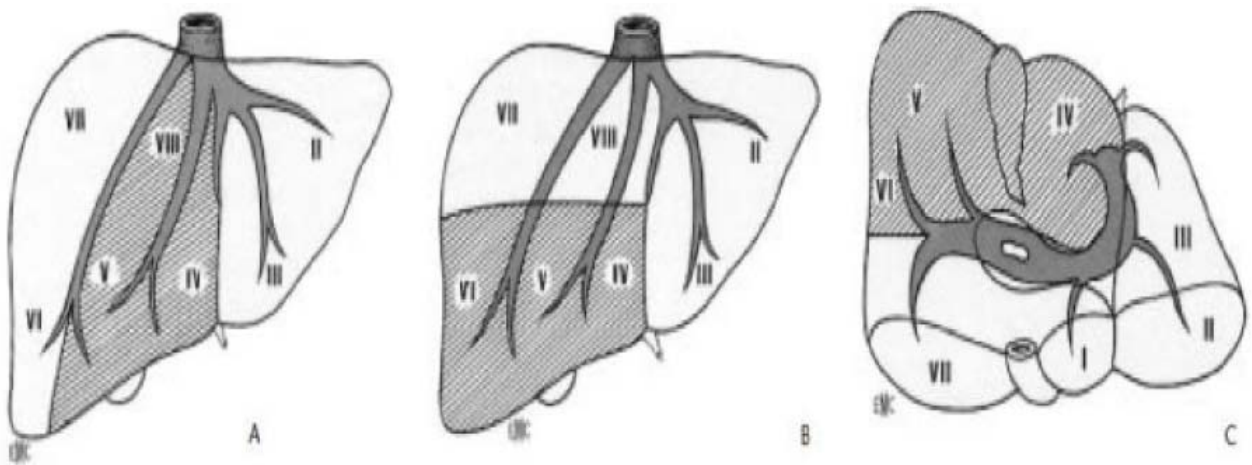


Figure 23: Cholécystectomie avec résections plurisegmentaires.

A. Selon Pack et Stalport.

B, C. Selon Couinaud [76].

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

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

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

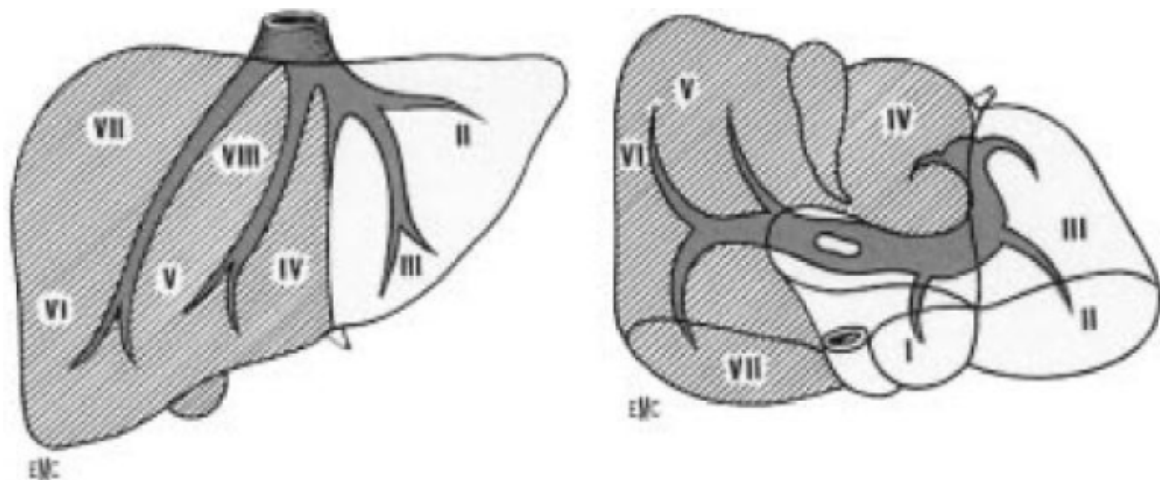


Figure 24: Cholécystectomie avec hépatectomie droite élargie au segment IV [76].

➤ 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 colon 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.2. Curage ganglionnaire :

Il débute par un curage N1 : exérèse en bloc du tissu cellulo-lymphatique du ligament hépato-duodéal. La veine porte, l'artère hépatique et le cholédoque sont squelettisés.

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

Certains auteurs tels Shimada et Shirai [76] proposant d'effectuer ce curage, des relais pré-aortiques au ganglion cystique, en systématisant chaque groupe ganglionnaire, l'atteinte des ganglions pré-aortiques ne permettant plus une chirurgie d'exérèse curative.

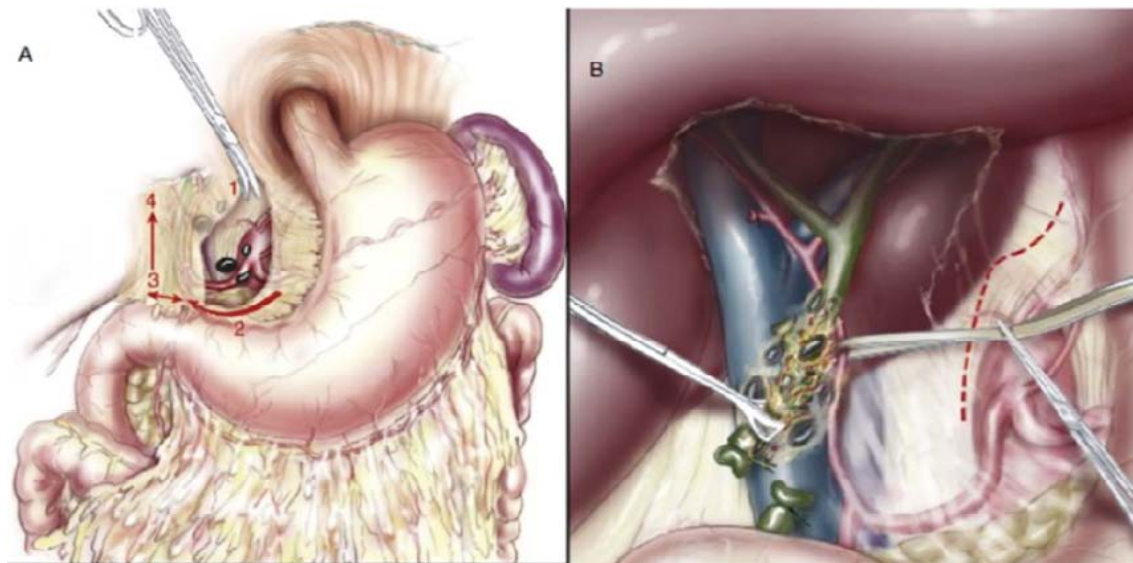


Figure 25: (A) Curage ganglionnaire (B) Squelettisation du pédicule hépatique [164].

b.3. Résection de la voie biliaire principale :

La résection systématique (en dehors d'un envahissement tumoral) de la VBP au cours de la chirurgie radicale du cancer de la VB 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 VBP elle-même [165].

c. Chirurgie à visée palliative :

La place des techniques chirurgicales palliatives a nettement diminué au profit des méthodes endoscopiques et de radiologie interventionnelle. Ces techniques ont pour but de permettre l'écoulement de la bile dans le tube digestif.

Deux techniques peuvent être employées :

- Les drainages prothétiques.
- 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.

c.1. Drainages prothétiques :

c.1.1. Drainage interne-externe par intubation trans-tumorale (technique de Praderi) :

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 tunnellisation est effectuée sous contrôle manuel. La perforation de la capsule de Glisson doit se situer sur la face supérieure du foie, loin des pédicules portes et sus-hépatiques.

Un drain plastique multi-perforé est alors introduit dans ce tunnel ; une extrémité est sous-sténotique de préférence sortie par une anastomose bilio-digestive sur une anse en Y tunnelisant le drain, l'autre extériorisée en transcutanée.

Le drain peut ainsi être changé en cas d'obstruction, mais les risques de surinfection biliaire sont majorés.

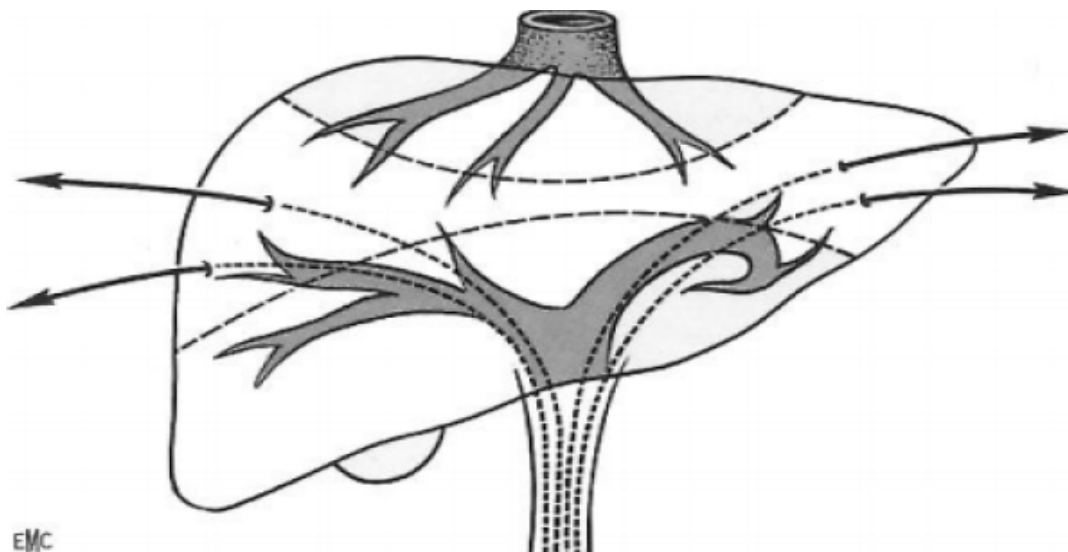


Figure 26: Intubation trans-tumorale selon Praderi [76].

c.1.2. Intubation trans-tumorale à drain perdu :

Après cholécotomie sous-sténotique, la zone tumorale intracanaléculaire est forée par l'intermédiaire d'une pince de Bengoléa ou d'un dilateur. 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 trans-tumoral ; la cholécotomie est refermée sur celui-ci. Dans la mesure du possible, il est préférable de drainer les deux foies.



Figure 27: Intubation trans-tumorale à drain perdu selon Huguet [76].

c.1.3. Prothèse de Kron :

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

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

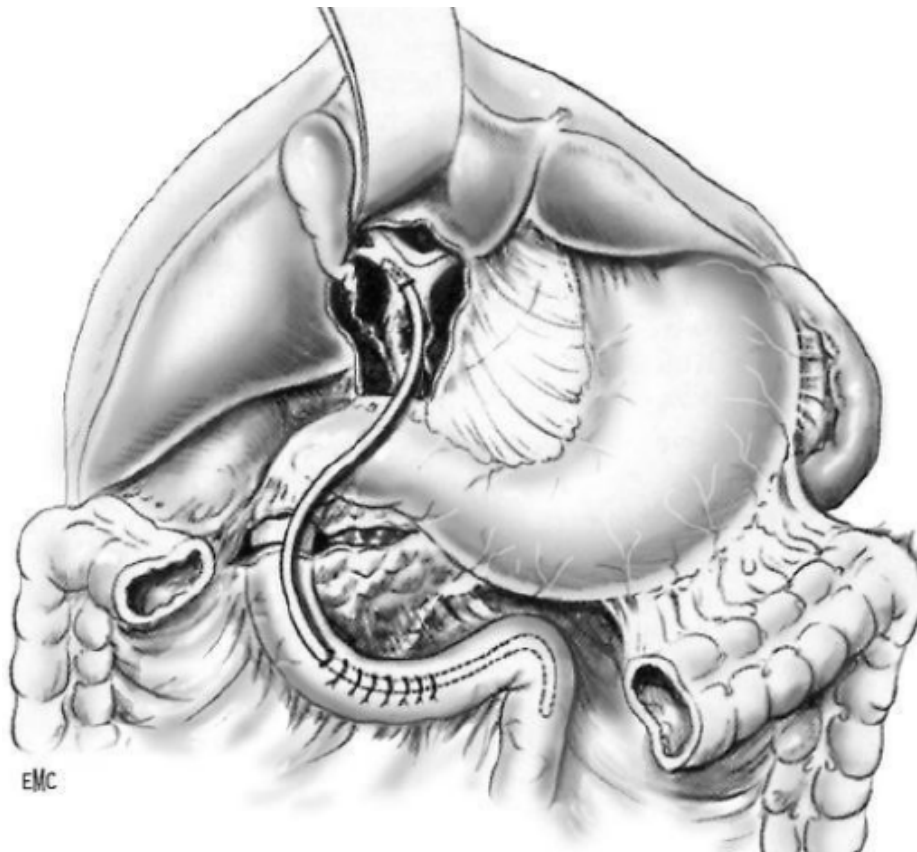


Figure 28: Prothèse de Kron [76].

c.1.4. 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.

c.2. 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 ».

c.2.1. Anastomose extra-hépatique :

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

c.2.2. 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 peropératoire 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 intrahépatiques droite et gauche sont confectionnées sur les segments III d'une part, et IV-V d'autre part.

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

2.2. Traitement radiologique :

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

a. Drainage biliaire trans-hépatique percutané [166] :

Le drainage biliaire percutané consiste à ponctionner les voies biliaires par voies trans-hépatique sous contrôle le plus souvent endoscopique 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 29).

Les différents types de drainages sont : le drainage externe, le drainage interne-externe et l'endoprothèse.

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

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

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

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

Les prothèses métalliques auto-expansibles (Figure 30) 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 termes de survie.



Figure 29: (A) Drainage externe : 1a ponction des voies biliaires par une aiguille fine et opacification des voies biliaires dilatées (B) Introduction d'un guide métallique avant la mise en place du drain [166].



Figure 30: Endoprothèse métallique dans la VBP [166].

b. Embolisation portale :

La réalisation de l'embolisation portale a été rapportée chez un certain nombre de patients ayant un cancer de la VB et candidat à une résection hépatique étendue et complexe [167].

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 [168].

2.3. Traitement endoscopique :

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

Le choix de la voie d'abord percutanée ou endoscopique varie selon les équipes.

Une seule étude prospective randomisée a comparé les deux voies d'abord [169]. Elle a démontré que la voie endoscopique était significativement supérieure à la voie percutanée pour

le drainage (81% versus 61%) et la survie à 30 jours (85% versus 67%). Dès lors, la pose de prothèse par voie endoscopique a été considérée comme la méthode de référence. Cependant, le problème majeur posé par les prothèses plastiques souvent utilisées est leur obstruction quasi-inéluctable dans un délai moyen de 4 mois, ceci a amené au développement des prothèses métalliques. Des études randomisées, incluant au total plus de 300 malades [170, 171] et ayant comparé les prothèses métalliques et plastiques, ont montré une très nette amélioration de la perméabilité (9 mois versus 4 mois) et une diminution de la fréquence de réintervention lors de la mise en place de prothèses métalliques, sans modification significative de la survie des malades. Pour ces raisons, malgré un coût plus élevé, les prothèses métalliques ont supplanté les prothèses plastiques dans le traitement palliatif des sténoses malignes des voies biliaires extra-hépatiques chez les malades ayant une survie estimée supérieure à 6 mois.

2.4. Chimiothérapie :

Actuellement, il n'y a pas de standard de chimiothérapie pour traiter les CVB qu'il soit en situation adjuvante ou métastatique.

La rareté de la maladie rend difficile la réalisation d'essais prospectifs randomisés. Par ailleurs, la plupart des études publiées avaient inclus à la fois des patients ayant des tumeurs vésiculaires et des cancers des voies biliaires bien qu'il s'agisse de deux entités différentes sur le plan clinique, biologique et thérapeutique [172].

Il existe quatre essais qui ont évalué la place de la chimiothérapie dans les cancers de la vésicule exclusivement dont un seul est phase III randomisé. Le premier avait évalué une mono-chimiothérapie à base de gemcitabine chez 26 patients. Le taux de réponse était de 36% et la médiane de survie était de 30 semaines.

Une deuxième étude avait évalué l'association de gemcitabine et la cisplatine chez 44 patients. Le taux de réponse était de 48% et la médiane de survie était de 7 mois avec toxicité acceptable. La même association pour 30 autres patients confirmait un taux de réponse de 36,6% avec une médiane de survie de 20 semaines.

Ces études spécifiques indiquent donc que les associations à base de gemcitabine sont actives sur les tumeurs de la VB, résultat confirmé par les études qui avaient regroupé toutes les tumeurs biliaires [173]. Le dernier essai est de phase III randomisé mono-centrique indien, avait comparé chez 81 patients atteints exclusivement de cancer de la vésicule localement avancé ou métastatique, une chimiothérapie à base de : 5-FU, AF ou gemcitabine (GEM) et oxaloplatine (GEMOX) versus soins de support.

2.5. Radiothérapie :

a. Radiothérapie externe :

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

La radiothérapie peropératoire (RPO) est délivrée immédiatement après la résection tumorale et avant la fermeture de la cavité abdominale. Elle permet un gain significatif de survie avec une bonne tolérance par rapport à une résection curative seule [174,175].

La radiothérapie post-opératoire externe semble également apporter un gain de survie après une exérèse incomplète de la tumeur [57]. Elle permet également de réduire l'ictère (20 à 80% des cas) et d'atténuer les douleurs secondaires aux métastases osseuses ou des parties molles ainsi que de réduire le saignement des tumeurs localement avancées [176].

b. Radiothérapie localisée par voie endoscopique :

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

Cependant, les irradiations qu'elle délivre ne sont pas homogènes sur l'ensemble de la tumeur et elle expose à un risque plus important de surinfection comparé aux autres techniques [177].

2.6. 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 [178,179].

L'EGFR et HER2/neu sont dérégulés dans les cancers des voies biliaires. La fréquence de la surexpression de l'EGFR par immuno-histochimie (IHC) varie entre 21 et 100% [180]. 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) [181]. 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 [182]. Sur la base de ces résultats, les essais évaluant les anti-EGFR ont été lancés.

L'erlotinib (Tarceva®) [183] en monothérapie avait montré un taux de survie sans progression (SSP) à 6 mois de 17% chez 42 patients avec un cancer des voies biliaires avancé dans une étude phase II, 16 patients avaient un cancer vésiculaire. La mutation de l'EGFR n'a pas été cherchée.

Le lapatinib (Tyverb®), un anti EGFR-1 et anti HER2, a été étudié dans une étude phase II incluant les cancers des voies biliaires et des carcinomes hépatocellulaires chez 17 patients. Aucune réponse n'a été obtenue [184].

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

La randomisation était stratifiée sur le stade et sur la localisation tumorale (vésicule vs autre). Les résultats de survie sans progression à 4 mois étaient supérieurs dans le bras associant le cétuximab (44% versus 61%, respectivement) [185].

b. Les thérapies anti-angiogéniques :

L'angiogenèse est nécessaire pour la croissance tumorale. Elle est médiée par un facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Le VEGF a été détecté dans les tumeurs des voies biliaires. Son expression est corrélée à un stade avancé de la maladie et à un mauvais pronostic [173].

Le bévacicumab (Avastin®), 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) [186].

Le sorafénib (Nexavar®) inhibe la tyrosine kinase qui cible le c-Raf/b-Raf, le récepteur du VEGF 2/3 et le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) [187]. Des mutations activatrices de Ras [188,189] et Raf [190,191] sont présentes dans le cancer des voies biliaires. Une phase II de 31 patients avec cancer des voies biliaires avait testé le sorafénib en monothérapie. Plus de 66% des patients avaient une toxicité grade 3–4, 6% avaient une réponse partielle non 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) [192].

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 [173].

3. Indications :

3.1. Les interventions curatives :

Les indications chirurgicales dépendent essentiellement du stade tumoral.

Elles tiennent également compte de l'âge, de l'état général des patients et des tares associées. Environ 20% des malades sont inopérables [177].

- ✓ Cancer in situ : Le diagnostic est exclusivement histologique. Le traitement chirurgical consiste en une cholécystectomie simple. Le taux de survie à 5 ans est de 100% [57,177].
- ✓ Tumeurs T1 : Il est souvent découvert fortuitement en post opératoire. Une cholécystectomie simple semble être un geste carcinologiquement suffisant (survie à 5 ans proche de 100%). Pour les tumeurs T1b, la décision d'une réintervention pour élargir l'exérèse est prise selon les équipes.

- ✓ Tumeurs T2 : Le traitement chirurgical consiste en une cholécystectomie avec bisegmentectomie IV et V, associée à une lymphadénectomie pédiculaire, retro-duodéno-pancréatique et cœliaque [57, 94, 176, 177].

Une résection de la voie biliaire est préconisée à chaque fois que le cancer envahit le canal cystique ou la voie biliaire extrahépatique ou les ganglions du ligament hépato-duodéal, ou quand le cancer dépasse la musculature de la VB [146].

- ✓ Tumeurs T3 : Certains auteurs [57] les considèrent comme dépassés et préconisent une exérèse palliative. D'autres proposent des gestes chirurgicaux plus agressifs avec une hépatectomie et une duodénopancréatectomie céphalique, avec un gain de survie de 10% à deux ans mais au prix d'une mortalité postopératoire importante [113].
- ✓ Les tumeurs T4 : l'exérèse ne peut être réalisée que chez les sujets jeunes au prix d'une hépatectomie élargie et d'une résection des organes voisins envahis [76]. La survie à 5 ans est de l'ordre de 15,4% [131].

3.2. Les interventions palliatives :

Les traitements palliatifs sont appropriés pour les stades chez qui une résection curative ne peut pas être réalisée [35].

Les formes inopérables de la maladie découvertes au moment de l'exploration peuvent être traitées avec un contournement du segment III (par anastomoses bilio-digestives) afin de soulager les symptômes liés à l'obstruction biliaire, mais la morbidité de cette procédure est élevée et les patients peuvent être mieux servis en procédant à un drainage biliaire percutané postopératoire [161].

VII. Facteurs pronostics :

1. Clinique :

1.1. Age :

L'âge est un critère à prendre en considération pour la prise en charge thérapeutique.

Le grand risque de morbi-mortalité post-opératoire peut contre indiquer une chirurgie agressive à but curatif pour les stades avancés T3 et T4.

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

1.2. Ictère :

L'ictère est facteur de mauvais pronostic. Il témoigne le plus souvent d'un envahissement loco-régional important. La tumeur est irrésécable dans 85% des cas, ce qui oriente le plus souvent vers une prise en charge palliative [152].

1.3. Masse palpable :

La masse est souvent révélatrice d'une maladie avancée. La survie est de 4,8 mois chez les patients présentant une masse palpable versus 12,6 mois chez les patients dont l'examen clinique est normal [96].

2. Thérapeutiques :

2.1. Types de chirurgie :

Dans les stades I et II, la chirurgie radicale est généralement satisfaisante et de bon pronostic. Les stades III et IV sont classiquement considérés comme dépassés et bénéficient généralement d'un traitement palliatif. Cependant, les études récentes proposent des traitements plus agressifs qui permettent un gain de survie (10% à 2 ans pour les T3) [57].

2.2. Résidu tumoral :

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

Certaines études estiment que la survie à 5 ans est de 32–50% lorsque les marges sont saines (R0) et de 5,8–10% lorsqu'elles sont envahies (R1 ou R2) [152].

3. Anatomopathologiques :

3.1. Aspect macroscopique :

Les tumeurs polyploïdes (qui s'avèrent histologiquement des cancers papillaires) sont un critère de bon pronostic. La survie à long terme est plus significative que pour les formes infiltrantes [132].

3.2. Type histologique :

Les adénocarcinomes de la VB sont généralement de mauvais pronostic.

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

Les tumeurs carcinoïdes sont de moins bon pronostic. Ils présentent un risque de métastases régionales et distales de 44% et 11% respectivement. Lorsque la tumeur dépasse 2cm, le risque d'envahissement hépatique et ganglionnaire est très élevé.

Cependant, lorsque ces tumeurs sont de petite taille, une résection complète est souvent curable [132].

Les carcinomes à petites cellules sont de très mauvais pronostic. D'après une étude sur une série de 18 cas de carcinomes à petites cellules, seul un cas a pu survivre à 11 mois après cholécystectomie, radio et chimiothérapie [132].

3.3. Stade d'extension :

Le stade d'envahissement tumoral est un facteur pronostic majeur des cancers de la VB.

La survie relative à 5 ans est de 60 à 100% chez les sujets atteints d'un cancer T1 limité à la muqueuse ou à la musculuse. 60 à 80% pour les cancers T2, ayant bénéficié d'une résection

radicale d'emblée ou après une réintervention et 10 à 22% lorsqu'il existe un résidu tumoral. Pour les cancers T3 et T4 dont le traitement a été radical, la survie à 5 ans est de 8 à 63% [94].

3.4. Engainements nerveux et les embols vasculaires :

Ils favorisent les récurrences et les métastases hématogènes et lymphatiques.

3.5. Envahissement ganglionnaire :

Les CVB sont généralement lymphophiles. L'envahissement ganglionnaire aggrave le pronostic. Il est corrélé au degré de l'extension pariétale de la tumeur.

Le taux de survie à 5ans en présence d'une atteinte ganglionnaire est de 45% contre 85% en son absence [150].

Les micrométastases ganglionnaires sont un facteur de mauvais pronostic [151]. Ils représentent un bon indicateur de l'extension de la maladie tumorale. Leur présence est liée au degré d'envahissement pariétal (T), à l'extension lymphatique (N) et nerveuse ainsi que le type histologique.

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

3.6. Métastases :

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

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude :

Ce travail est une étude rétrospective descriptive.

II. Lieu et période d'étude :

Cette étude s'est déroulée au service de chirurgie viscérale, hôpital Arrazi au Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech sur une période de 4 ans, allant du 1^{er} Janvier 2016 au 31 Décembre 2019.

III. Population cible :

✓ Critères d'inclusion :

Tous les patients pris en charge au sein du service et avaient un diagnostic du cancer primitif de la vésicule biliaire confirmé sur examen anatomopathologique.

✓ Critères d'exclusion :

- Patients n'ayant pas de confirmation anatomopathologique.
- Patients avec dossier incomplet ou introuvable.

IV. Collecte de données :

Les données ont été recueillies en utilisant une fiche d'exploitation pré établie (Voir annexe) tenant en compte :

- o La biographie du patient : âge, sexe, antécédents...
- o La clinique
- o La paraclinique : imagerie, biologie.
- o Les traitements réalisés
- o Les données anatomopathologiques.
- o L'évolution et le suivi.

V. Saisie et analyse des données :

La saisie des textes et des tableaux a été réalisée sur le logiciel Microsoft Word 2019.

Les données ont été analysées par le logiciel Microsoft Excel 2019.

VI. Considérations éthiques :

Le recueil des renseignements a été effectué en respectant l'anonymat des patients et la confidentialité des informations.



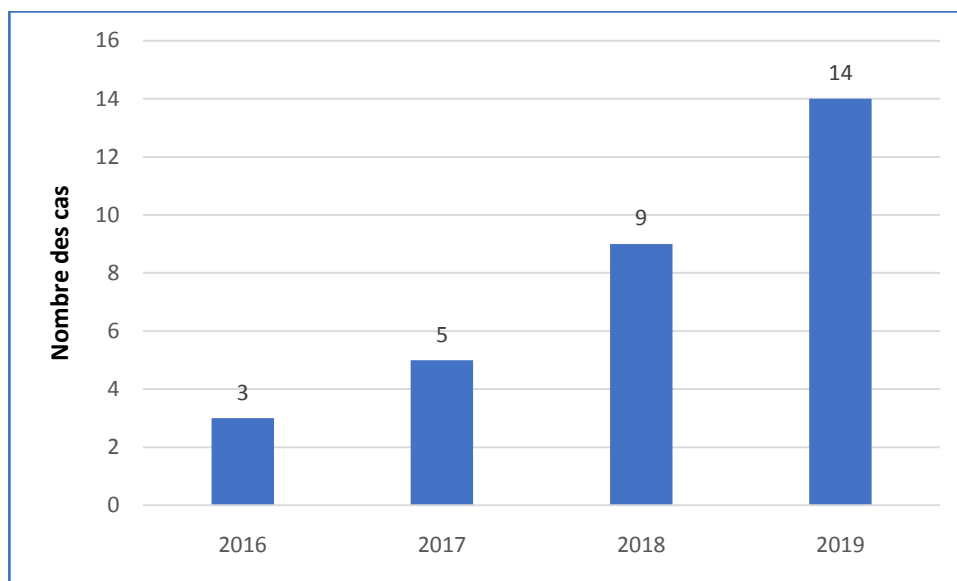
RESULTATS



I. Epidémiologie :

1. Répartition des patients en fonction des années :

Depuis 2016 jusqu'au 2019 nous avons colligé 31 patients. La répartition des patients est résumée dans le **Graphique 1**.

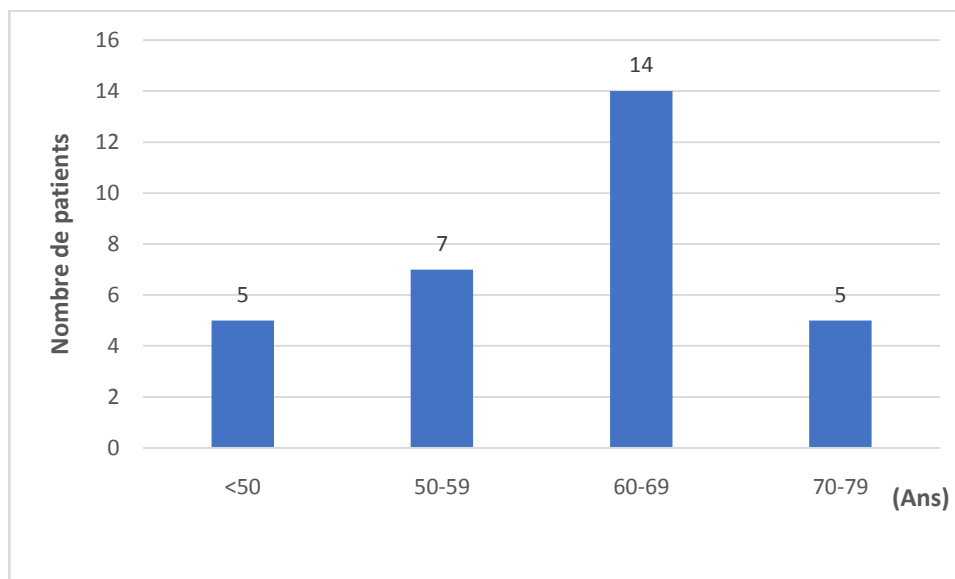


Graphique 1: Répartition des malades selon l'année de prise en charge

2. Age :

L'âge de nos patients variait entre 43 et 78 ans avec un âge moyen de 61,19 ans dans les deux sexes.

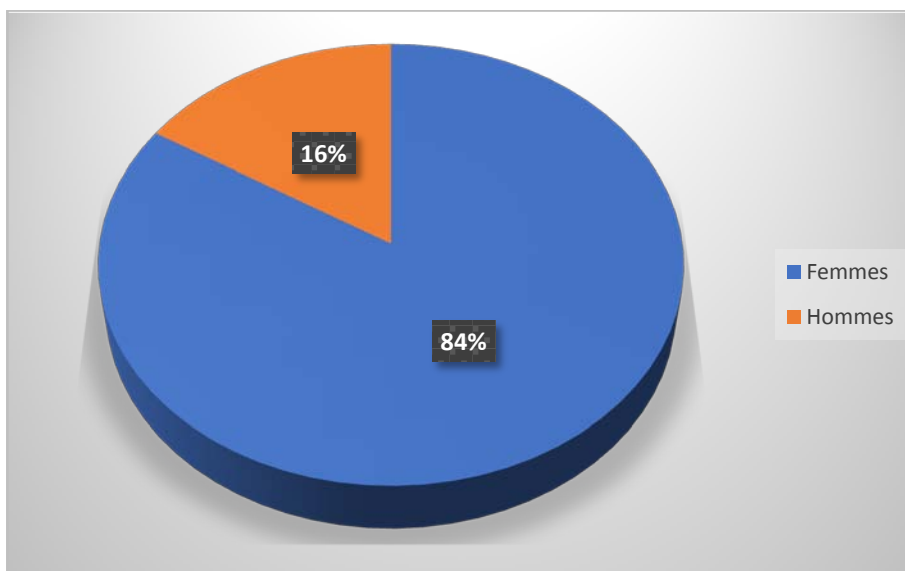
La tranche d'âge la plus touchée était comprise entre 60 ans et 69 ans (14 cas) (Graphique 2).



Graphique 2: Répartition des patients par tranches d'âge

3. Sexe :

Notre série comporte 26 femmes et 5 hommes, soit respectivement 84% et 16%, avec un sexe-ratio de 5,2 (Graphique 3).



Graphique 3: Répartition des patients en fonction du sexe

4. Facteurs de risque et antécédents :

4.1. Facteurs de risque :

La lithiase vésiculaire était présente chez 24 patients soit 77,41% des cas dont 64,51% (soit 20 cas) étaient des femmes (Tableau III).

26,92% des femmes étaient multipares soit 7 cas.

Cinq cas d'infection bactérienne chronique sous forme de cholécystite chronique étaient notés sans identification du germe en cause.

Tableau III: Répartition des facteurs de risques

Facteurs de risque	Nombre de cas	Pourcentage
Lithiase vésiculaire	24	77,41%
Multiparité (*)	7	26,92%
Infection bactérienne chronique	5	16,12%

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

4.2. Antécédents :

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

Nous avons noté comme antécédents médicaux:

- ✓ Un diabète chez 7 patientes.
- ✓ Une HTA chez 4 patientes.
- ✓ Une gastrite chronique chez un patient.
- ✓ Un goitre chez une patiente.
- ✓ Une cirrhose sur hépatite B chez une patiente.
- ✓ Tabagisme chronique chez deux patients.

- ✓ Ethylisme occasionnel chez un patient.

Comme antécédents chirurgicaux :

- ✓ Une appendicectomie et une césarienne chez une patiente.
- ✓ Une hernie digestive chez un patient.
- ✓ Une mastectomie chez une patiente pour cancer du sein.

Aucun cas similaire dans la famille d'un de nos patients n'a été retrouvé.

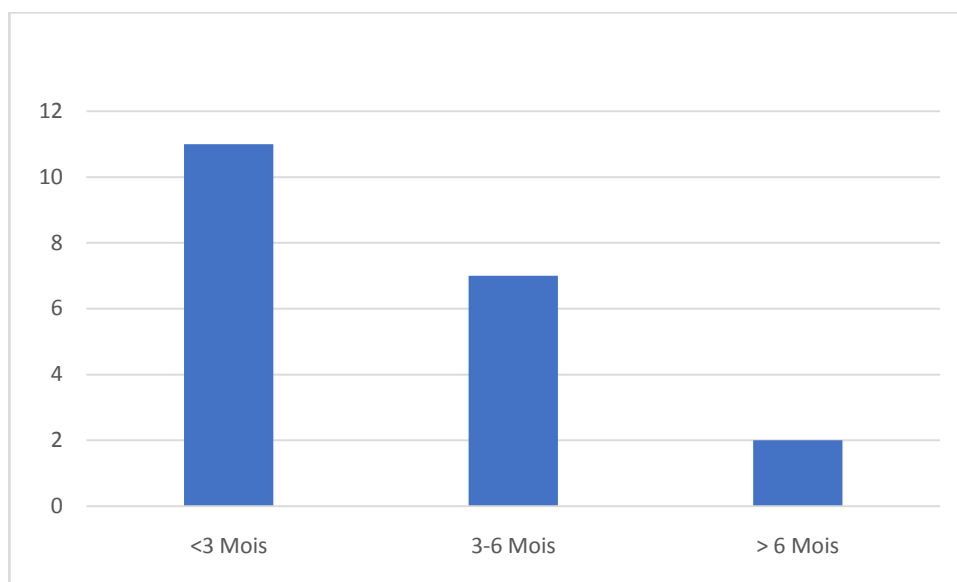
II. Etude clinique :

1. Délai de consultation :

Il n'a été précisé que chez 20 patients soit 64,51% des cas.

Le délai moyen de consultation après début des symptômes était de 2,75 mois avec des extrêmes allant de 15 jours à 1 an.

Il était inférieur à 3 mois dans 11 cas (55%) (Graphique 4).



Graphique 4: Répartition des cas selon le délai de consultation

2. Symptomatologie clinique révélatrice :

Dans cette étude la douleur abdominale à type de colique hépatique était le maître symptôme, retrouvée chez 61,29% des patients, suivie des vomissements dans 38,70% des cas, d'amaigrissement dans 35,48% des cas, d'ictère dans 25,80% des cas, et du prurit dans 12,90% des cas.

Les autres signes peu ou non spécifiques retrouvés dans notre série sont résumés dans le Tableau IV.

Dans un seul cas (3,22%), la découverte était fortuite après une échographie pour une autre pathologie.

La découverte fortuite par l'examen histologique après cholécystectomie représente 6 cas soit 19,35%.

Tableau IV: Répartition des patients selon les signes cliniques observés

Symptômes	Nombre de cas	Pourcentage
Coliques hépatiques	19	61,29%
Nausées et vomissements	12	38,70%
Amaigrissement	11	35,48%
Ictère	8	25,80%
Prurit	4	12,90%
Constipation	3	9,67%
Epigastralgies	3	9,67%
Syndrome cholestatique	2	6,45%
Distension abdominale	1	3,22%
Syndrome occlusif	1	3,22%

3. Signes généraux :

9 patients présentaient une altération de l'état général, soit 29,03% des cas.

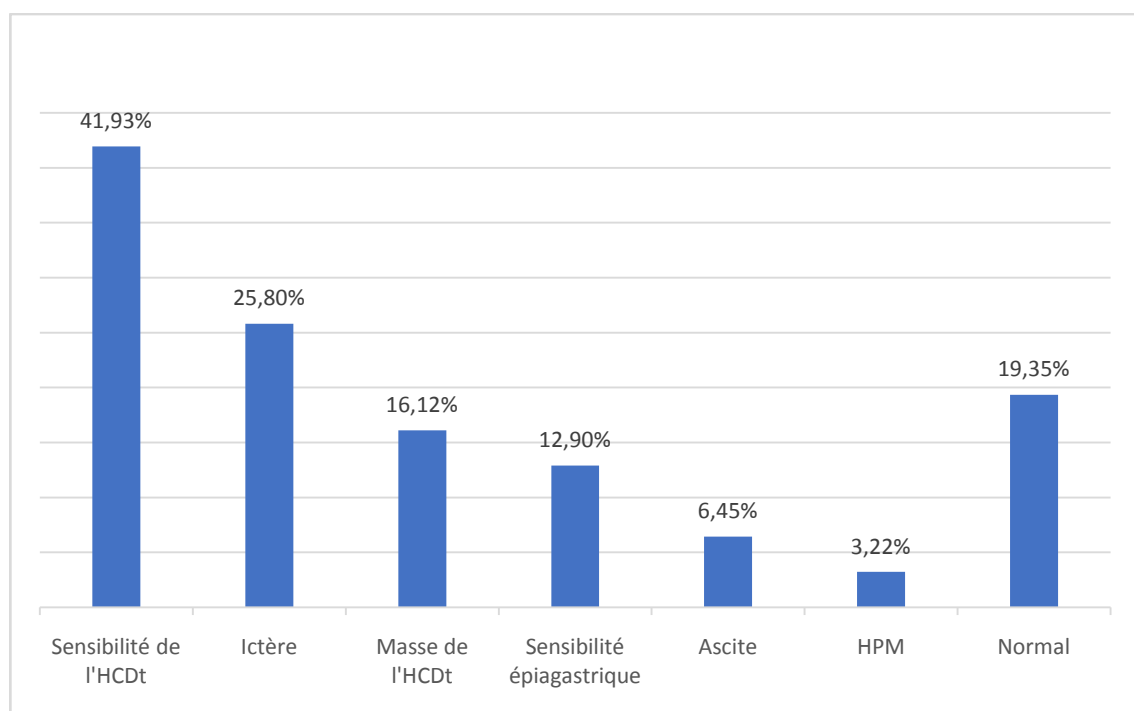
Une fièvre était notée chez 3 patients (9,67%).

4. Examen clinique :

Il a mis en évidence une sensibilité de l'hypochondre droit chez 13 patients soit 41,93%, un ictère chez 8 patients soit 25,80%, une masse de l'hypochondre droit chez 5 patients soit 16,12%, une sensibilité épigastrique chez 4 patients soit 12,90% et une hépatomégalie chez un seul patient soit 3,22%.

2 patients (6,45%) présentaient une défense abdominale et une ascite.

L'examen clinique était normal chez 6 patients soit 19,35% (Graphique 5).



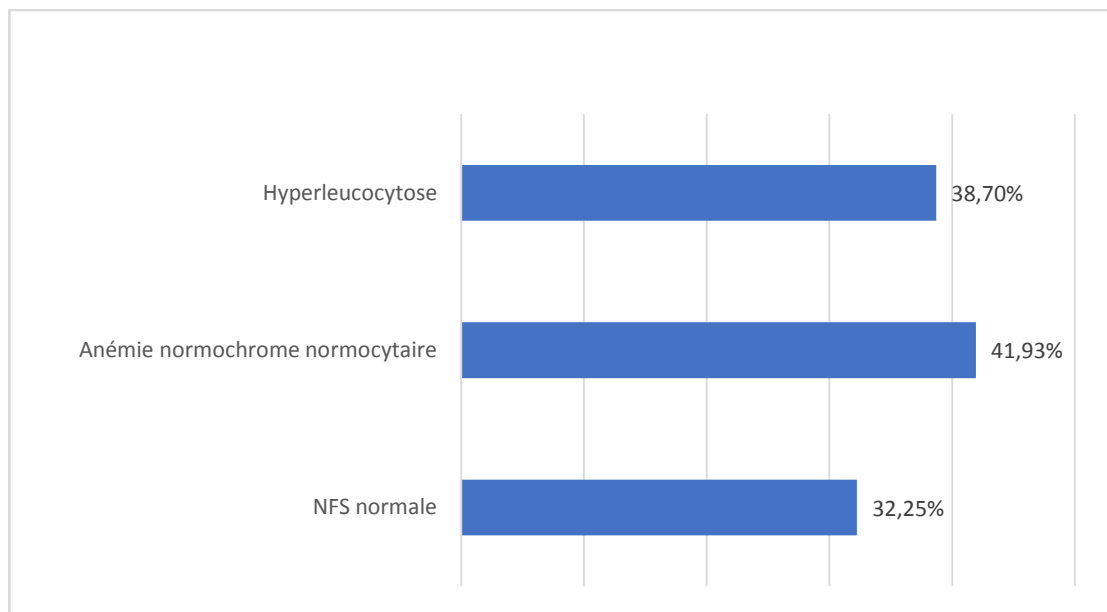
Graphique 5: Les données de l'examen clinique

III. Examens biologiques :

1. Numération formule sanguine (NFS) :

Elle s'est révélée normale dans 32,25% des cas (10 patients).

Une anémie normochrome normocytaire a été notée dans 41,93% des cas (13 patients) et une hyperleucocytose dans 38,70% des cas (12 patients) (Graphique 6).

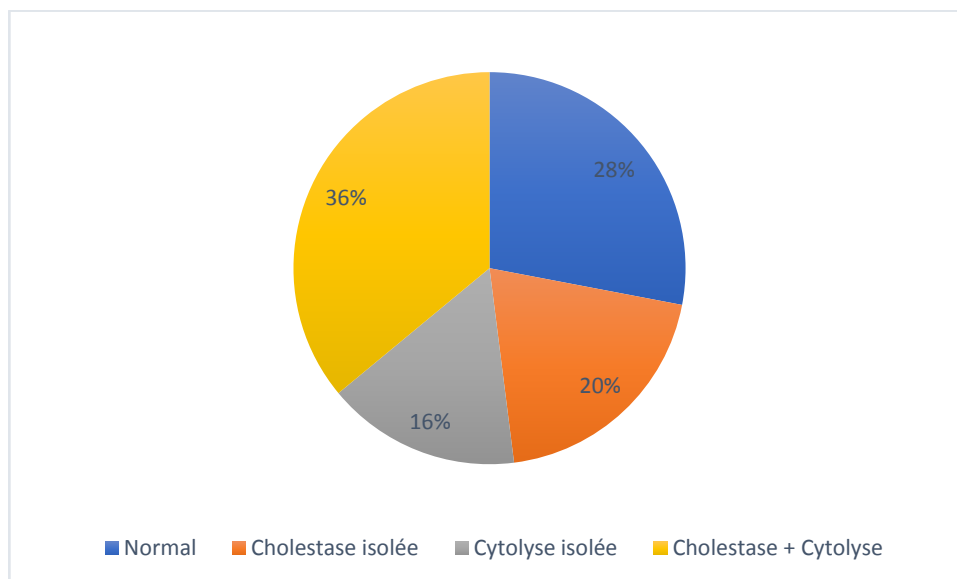


Graphique 6: La numération formule sanguine de notre série

2. Bilan hépatique :

Le bilan hépatique a été demandé chez 25 patients. Il était normal dans 28% des cas.

Une cholestase isolée a été retrouvée dans 20% des cas (7 patients), alors qu'une cytolyse isolée a été notée dans 16% des cas (4 patients). 9 patients ont présenté l'association cholestase et cytolyse, soit 36% (Graphique 7).



Graphique 7: Résultats du bilan hépatique

3. Bilan de crase :

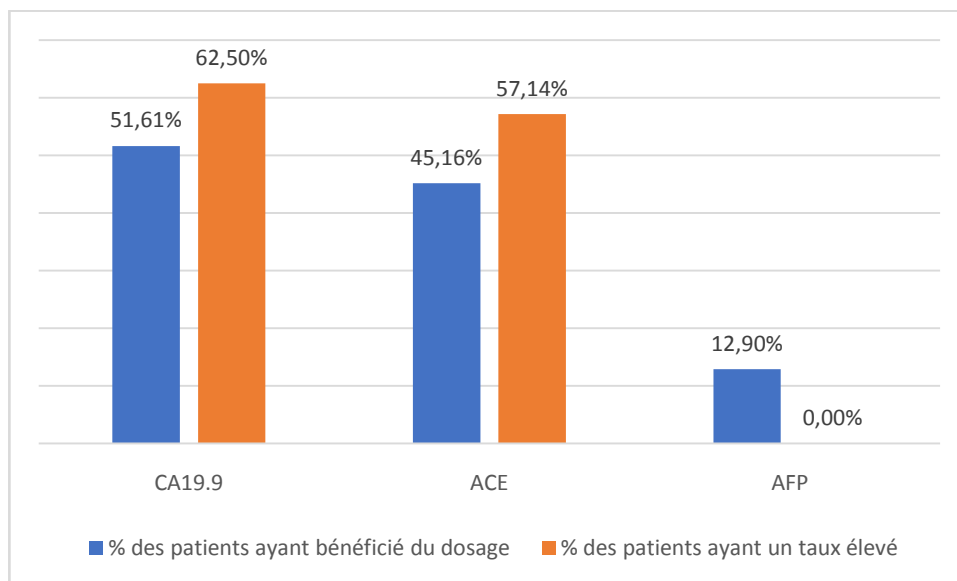
2 patients (6,45%) ont présenté un TP bas.

4. Marqueurs tumoraux :

Le dosage sérique du CA19-9 a été pratiqué chez 16 patients soit (51,61%), 10 patients avaient un taux élevé soit (62,50%).

14 patients soit (45,16%) ont bénéficié du dosage du taux de l'ACE, il était élevé chez 8 patients soit (57,14%).

L'AFP, dosée chez 4 patients, était normale (Graphique 8).



Graphique 8: Répartition des patients selon les taux des marqueurs tumoraux

IV. Examens radiologiques :

1. Échographie abdominale :

L'échographie abdominale a été pratiquée en première intention chez 18 patients soit 58,06% des cas, elle a mis en évidence (Tableau V) :

- ✓ Une vésicule lithiasique chez 12 patients soit 66,66%.
- ✓ Un épaississement pariétal chez 9 patients soit 50%.
- ✓ Chez 7 patients (38,88%) : une masse tissulaire avec infiltration du lit vésiculaire.
- ✓ Une dilatation des VBIH chez 6 malades soit 33,33% et une dilatation de la VBP chez 5 malades soit 27,77%.
- ✓ Un envahissement hépatique chez 10 patients (55,55%), surtout aux segments V (27,77%) et IV (11,11%).
- ✓ Des adénopathies hilaires dans 4 cas (22,22%) et une ascite dans 3 cas (16,16%).

Tableau V: Les signes mis en évidence à l'échographie

Signes objectifs	Nombre de cas	Pourcentage
Vésicule lithiasique	12	66,66%
Epaississement pariétal	9	50%
Masse tumorale	7	38,88%
Dilatation des voies biliaires intra-hépatiques	6	33,33%
Dilatation de la voie biliaire principale	5	27,77%
Envahissement hépatique	10	55,55%
Adénopathies hilaires	4	22,22%
Ascite	3	16,16%

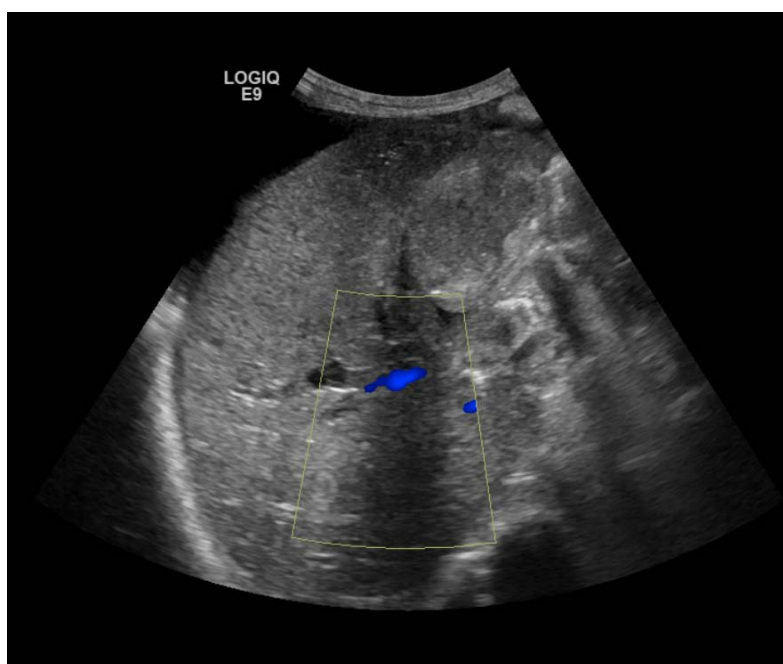


Figure 31: Image échographique montrant un épaississement pariétal irrégulier de la VB avec discrète dilatation des VBIH.

[Iconographie service de Radiologie CHU-Marrakech]

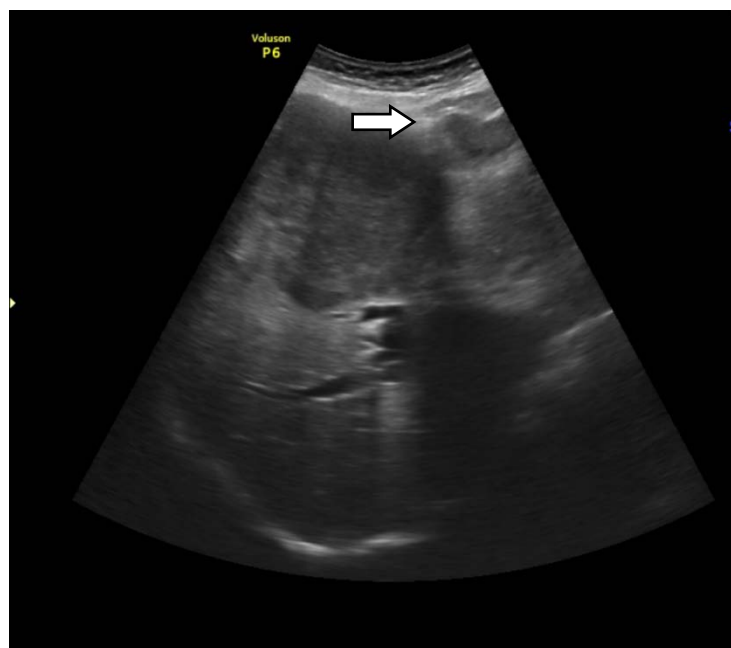


Figure 32: Aspect échographique d'une VB rétractée (flèche) avec individualisation d'un épaissement tumoral infiltrant le segment IV du foie.

[Iconographie service de Radiologie CHU-Marrakech]

2. TDM abdominale :

La tomodensitométrie abdominale a été réalisée chez 28 patients (90,32%).

Les images du scanner ont permis de suspecter fortement le diagnostic dans 67,85% des cas.

Elles ont montré (Tableau VI) :

- ✓ Un épaissement irrégulier de la paroi vésiculaire chez 13 malades, soit 46,42%.
- ✓ Une infiltration du lit de la vésicule biliaire chez 10 patients soit 35,71% des cas.
- ✓ Une dilatation des VBIH dans 12 cas (42,85%) et une dilatation de la VBP dans 4 cas (14,28%).
- ✓ Une masse tumorale hétérogène chez 15 patients, soit 53,57%.
- ✓ Un envahissement hépatique dans 19 cas (67,85%) :

- Le segment IV dans 8 cas.
- Le segment V dans 6 cas.
- Le segment III dans 2 cas.
- Le segment VI dans 2 cas.
- Le segment VII dans 1 cas.
- Le segment IV et V dans 3 cas.
- ✓ Un envahissement hilair dans 5 cas (17,85%).
- ✓ Des adénopathies profondes dans 13 cas (46,42%) :
 - Hilaires dans 10 cas.
 - Coelio-mésentérique dans 1 cas.
 - Pré-caves dans 1 cas.
 - Lombo-aortiques dans 1 cas.
- ✓ Un envahissement loco-régional dans 4 cas (14,28%) :
 - 1 cas d'envahissement duodénal.
 - 1 cas d'envahissement pancréatique.
 - 2 cas d'envahissement colique.
- ✓ Des métastases à distance dans 3 cas (10,71%), dont une carcinose péritonéale avec ascite chez 2 patients (7,14%), et 1 cas de métastases pulmonaires.

Tableau VI: Les signes objectivés à la TDM abdominale

Signes objectivés	Nombre de cas	Pourcentage
Epaississement de la paroi vésiculaire	13	46,42%
Infiltration du lit de la VB	10	35,71%
Dilatation des VBIH	12	42,85%
Dilatation de la VBP	4	14,28%
Masse tumorale	15	53,57%
Envahissement hépatique	19	67,85%
Envahissement hilaire	5	17,85%
ADP profondes	13	46,42%
Envahissement loco-régional	4	14,28%
Infiltration de la graisse de voisinage	9	32,14%
Des métastases à distance	3	10,71%



Figure 33: Image scanographique montrant un épaississement circonférentiel de la paroi de la VB avec infiltration de la graisse de voisinage.

[Iconographie service de Radiologie CHU-Marrakech]



Figure 34: Image scanographique montrant un processus tumoral de la VB s'étendant jusqu'au collet.

[Iconographie service de Radiologie CHU-Marrakech]

3. Bili-IRM :

10 patients (32,25%) ont bénéficié d'une bili-IRM, elle a permis de suspecter fortement le diagnostic du cancer de la VB et d'évaluer l'extension tumorale aux structures avoisinantes :

- ✓ Un envahissement hépatique a été trouvé chez 9 patients.
- ✓ Une dilatation des voies biliaires a été notée chez tous les patients.
- ✓ Une infiltration de la graisse péritonéale a été trouvée chez un seul patient.

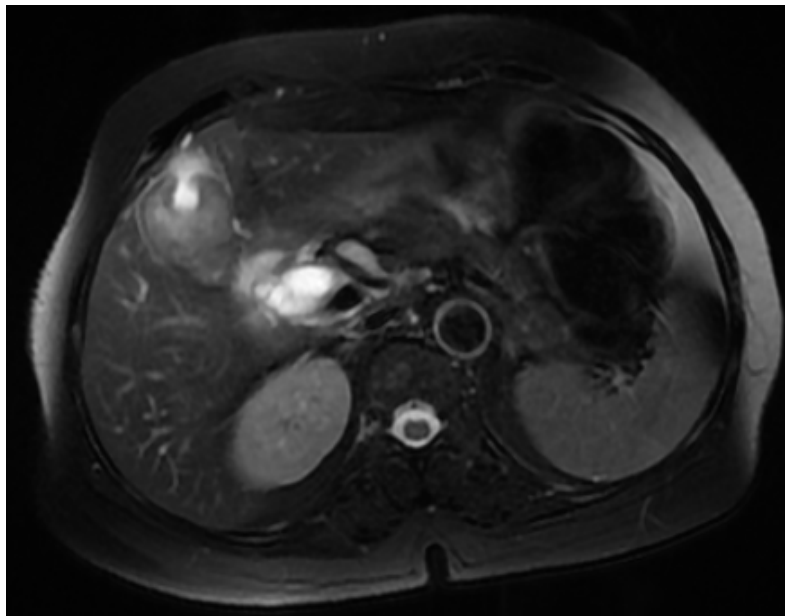


Figure 35: Une bili-IRM en séquence axiale T2 montrant un épaississement pariétal intéressant le corps et le fond de la VB avec infiltration du segment IV du foie et de la graisse péritonéale en regard.

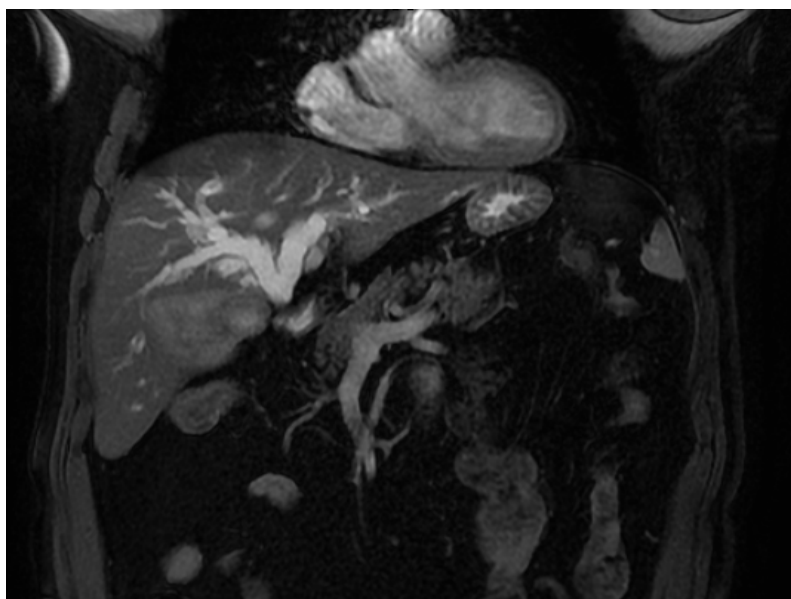


Figure 36: Une bili-IRM en séquence coronale T2 montrant un épaississement pariétal irrégulier du collet de la VB avec infiltration hépatique du segment V responsable d'une dilatation des VBIH.

V. Traitement :

1. Traitement chirurgical :

26 patients ont été opérés, soit un taux d'opérabilité de 83,87% (Graphique 9).

La voie d'abord était une laparotomie sous costale droite chez 20 patients (76,92%). La coelioscopie n'était réalisée que chez 6 patients (23,07%).

1.1. Chirurgie à visée curative :

Une résection jugée curative a concerné 20 patients.

Les gestes opératoires effectués sont représentés par (Tableau VII) :

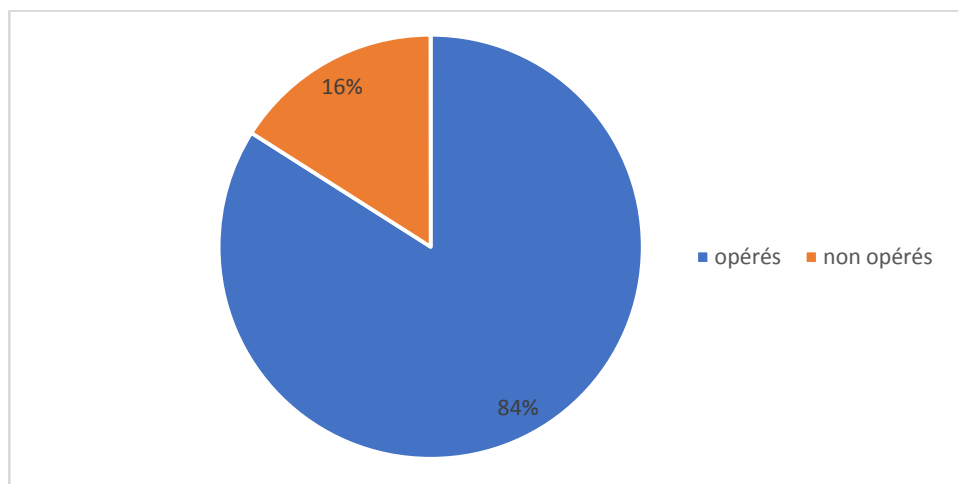
- Une cholécystectomie simple chez 6 patients (30%).
- Une cholécystectomie élargie au lit vasculaire type Glenn dans 2 cas (10%).
- Une cholécystectomie et une Bi-segmentectomie IV et V chez 11 patients soit 55% des cas.
- Une hépatectomie droite dans un seul cas.

Tableau VII: Gestes opératoires réalisés

Geste opératoire	Nombre de cas	Pourcentage
Cholécystectomie simple	6	30%
Cholécystectomie élargie (Glenn)	2	10%
Cholécystectomie et une Bi-segmentectomie IV et V	11	55%
Hépatectomie droite	1	5%

1.2. Chirurgie à visée palliative :

Un seul patient a eu un geste chirurgical palliatif à type de cholécystectomie associée à une dérivation hépato-digestive.



Graphique 9: Taux d'opérabilité

2. Traitement palliatif non chirurgical :

2.1. Traitement radiologique :

2 patients ont bénéficié d'un drainage biliaire interne-externe sous contrôle échographique et scopique.

Le drainage biliaire externe percutané sous guidage échographique a été effectué chez 5 patients soit 19,23% des cas.



Figure 37: Drainage biliaire externe des VBIH gauches.

[Iconographie service de Radiologie CHU-Marrakech]

2.2. Chimiothérapie :

9 patients, parmi les 31 cas étudiés ont reçu une chimiothérapie palliative soit 29,03%.

Ces patients sont répartis comme suit :

- 5 patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante.
- 4 patients ont reçu une chimiothérapie seule.

Les protocoles d'usage :

- ✓ L'association Gemcitabine–Oxaliplatine a été administrée à 4 malades (44,44%).
- ✓ L'association Gemcitabine–Cisplatine a été reçue par 4 patients (44,44%).
- ✓ La Capécitabine en monothérapie a été reçue par un seul malade (11,11%).

2.3. Radiothérapie :

Aucun patient n'a bénéficié d'une radiothérapie.

3. Laparotomie exploratrice :

L'intervention chirurgicale chez 5 patients (16,12%) s'est limitée à une simple laparotomie exploratrice avec uniquement des biopsies pour preuve histologique vue la présence d'un envahissement loco-régional important et ou d'une carcinose péritonéale.

VI. Données anatomo-pathologiques :

L'étude anatomopathologique a concerné tous les patients, avec 20 examens réalisés sur des pièces de cholécystectomie et 11 sur des biopsies chirurgicales ou radioguidées .

1. Données macroscopiques :

La taille de la tumeur a été déterminée dans 10 cas. Elle variait entre 1,5 et 6 cm avec une moyenne de 2,9 cm.

L'épaississement de la paroi a été précisé chez un seul patient.

L'aspect de la tumeur a été décrit chez 21 malades : infiltrante chez 15 malades et papillaire chez 5.

La tumeur était diffuse chez 4 patients et localisée chez 3.

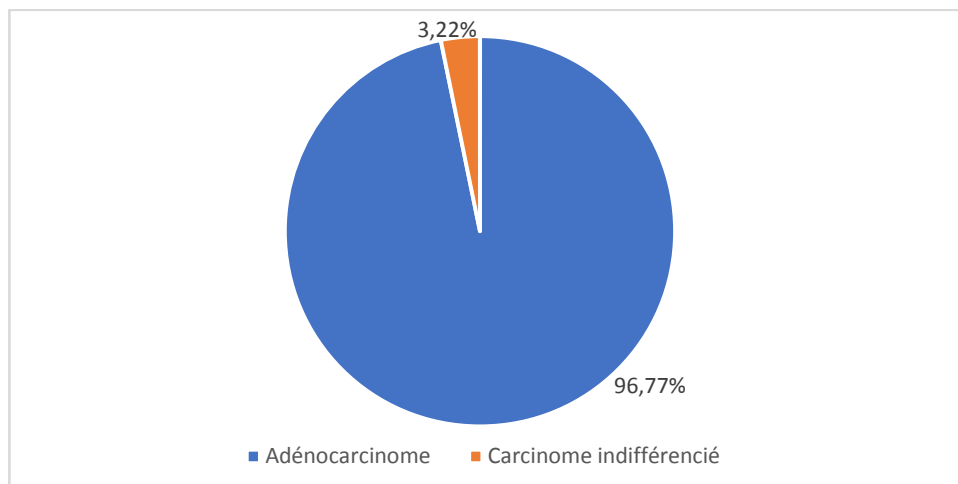
Les calculs vésiculaires ont été notés chez 15 patients.

Un polype hyperplasique remanié a été noté chez un seul malade.

2. Données microscopiques :

2.1. Type histologique :

L'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent. Il a été retrouvé chez 30 patients (96,77%). Un seul patient (3,22%) avait un carcinome indifférencié (Graphique 10).

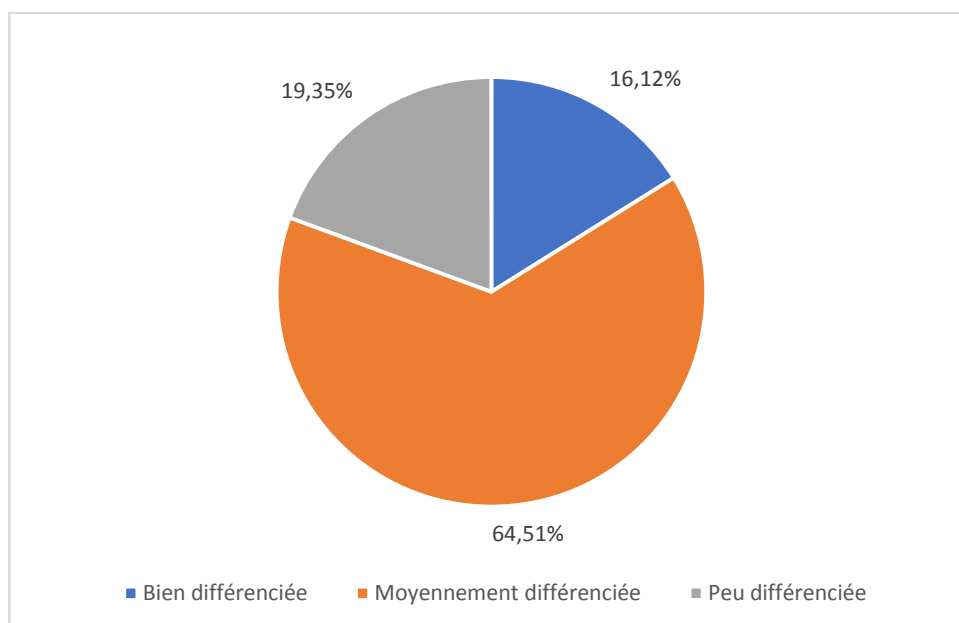


Graphique 10: Type histologique

2.2. Différenciation tumorale :

Les comptes-rendus anatomopathologiques ont précisé le degré de différenciation tumorale. La tumeur était :

- Bien différenciée dans 5 cas (16,12%).
- Moyennement différenciée dans 20 cas (64,51%).
- Peu différenciée dans 6 cas (19,35%).



Graphique 11: Différenciation tumorale

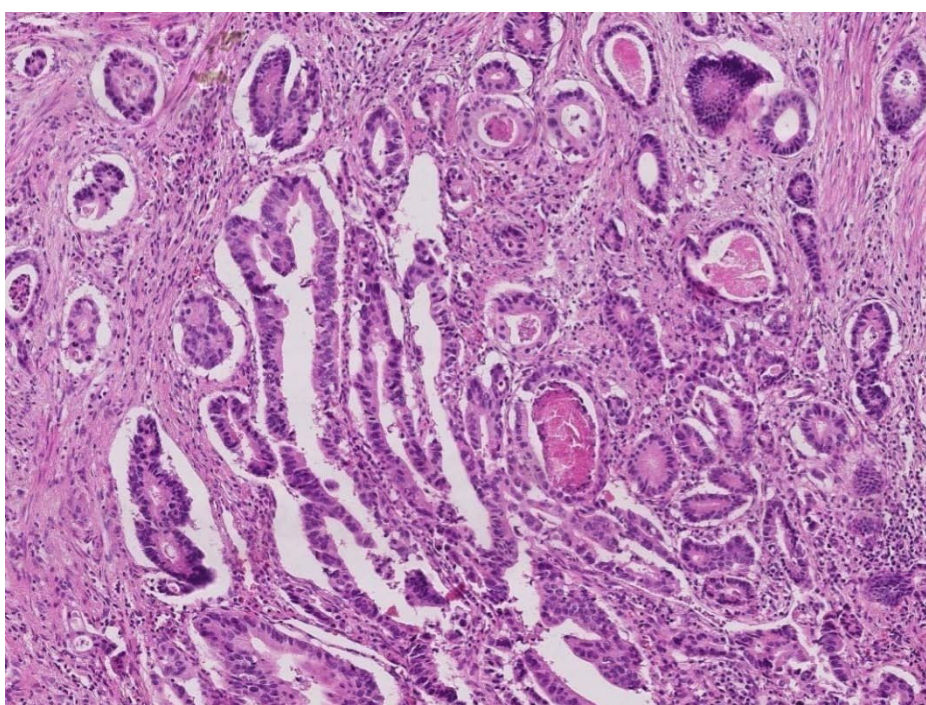


Figure 38: Adénocarcinome bien différencié de la vésicule biliaire
[Iconographie du service d'anatomie pathologique CHU-Marrakech].

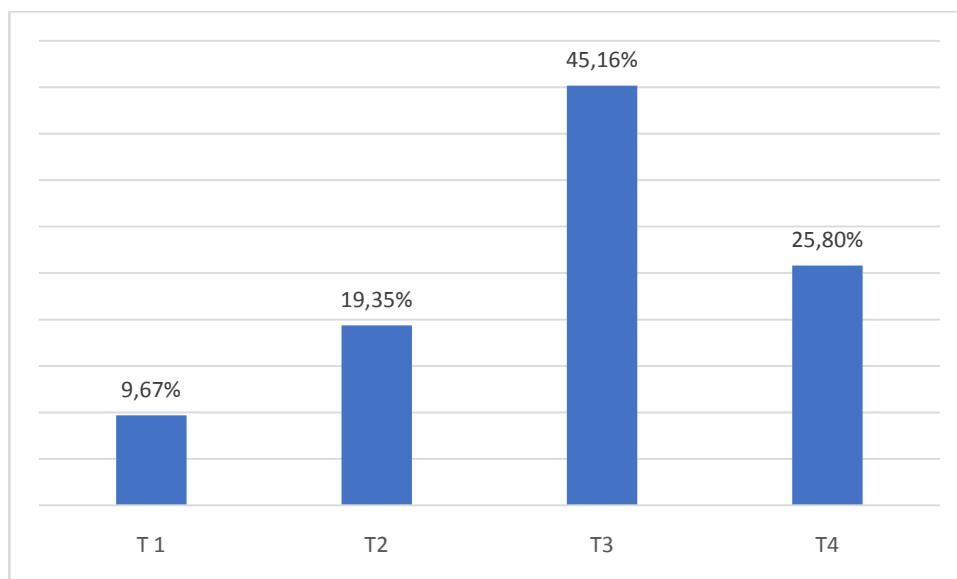
3. Classification TNM :

A partir des comptes-rendus anatomopathologiques et du bilan d'extension préopératoire, tous les patients ont été classés selon la classification TNM.

3.1. Tumeur primitive :

Selon le paramètre T de la classification TNM, les patients ont été classés comme suit (Graphique 12) :

- T1 chez 3 cas (9,67%).
- T2 chez 6 cas (19,35%).
- T3 chez 14 cas (45,16%).
- T4 chez 8 cas (25,80%).

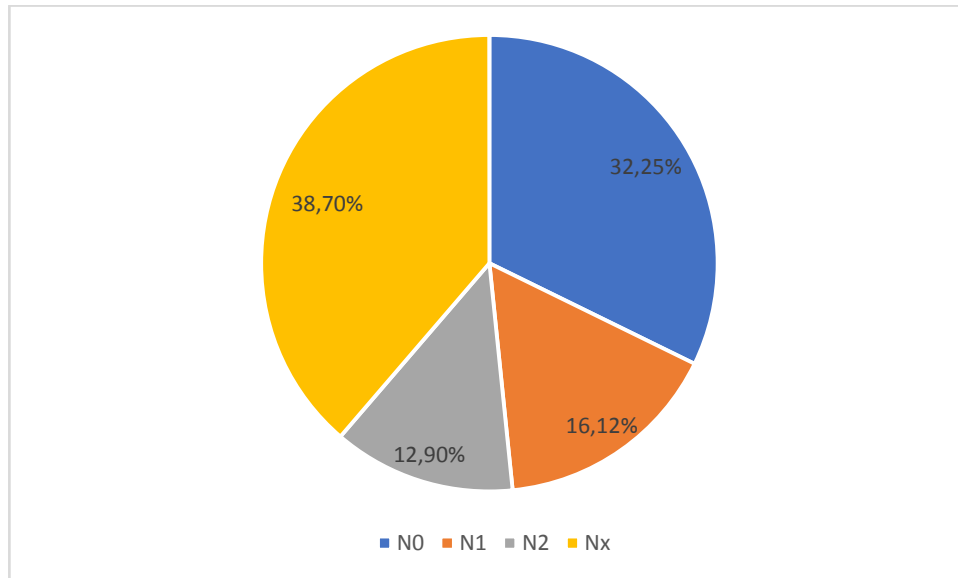


Graphique 12: Tumeur primitive

3.2. Adénopathies régionales :

Selon le paramètre N de la classification TNM, les patients ont été classés comme suit (Graphique 13) :

- N0 dans 10 cas (32,25%).
- N1 dans 5 cas (16,12%).
- N2 dans 4 cas (12,90%).
- Nx dans 12 cas (38,70%).

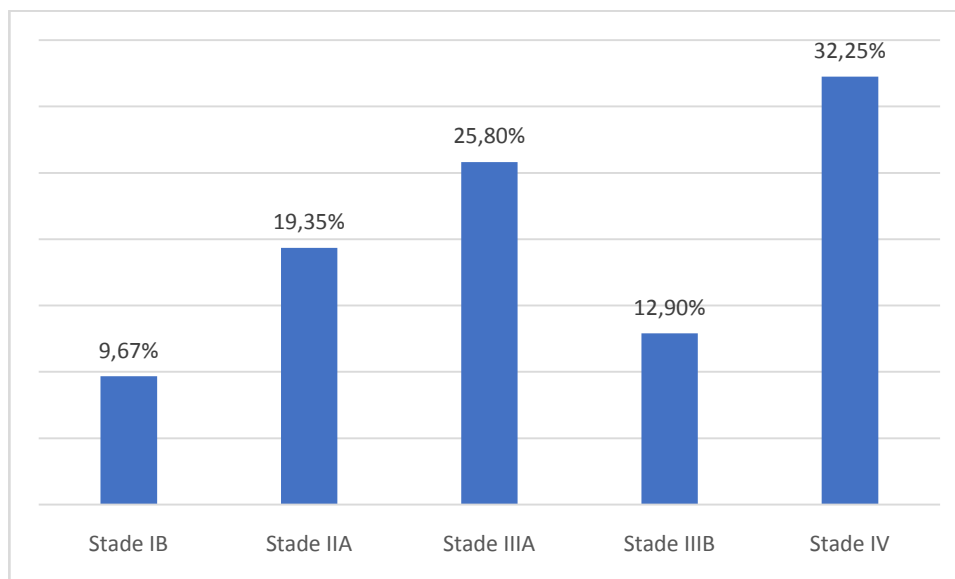


Graphique 13: Adénopathies régionales

3.3. Stadification TNM :

Les patients étaient regroupés par stades (Graphique 14) :

- Stade IB dans 3 cas (9,67%).
- Stade IIA dans 6 cas (19,35%).
- Stade IIIA dans 8 cas (25,80%).
- Stade IIIB dans 4 cas (12,90%).
- Stade IV dans 10 cas (32,25%).



Graphique 14: Regroupement selon le stade

VII. Evolution :

1. Suites immédiates :

1.1. La morbidité opératoire :

Les suites opératoires immédiates étaient simples chez la majorité des cas. Néanmoins 3 patients ont présenté des complications post-opératoires soit un taux morbidité opératoire de 11,53%.

Il s'agissait de 2 cas d'infection de la paroi et 1 seul cas de péritonite biliaire.

1.2. La mortalité post-opératoire :

Le taux de mortalité post-opératoire immédiat était de 7,69%.

Un décès à J1 du post-opératoire est survenu dans 2 cas. La cause n'a pas été identifiée dans les deux cas.

2. Suites lointaines :

L'appréciation de la survie dans notre série était difficile à établir puisque 19 patients (61,29%) ont été perdus de vue.

Pour les 12 autres patients, l'évolution a été marquée par :

- ✓ La survenue des métastases hépatiques dans 2 cas, et une carcinose péritonéale dans un seul cas.
- ✓ L'apparition des récidives loco-régionales dans 4 cas.
- ✓ Chez 5 patients : un décès est survenu entre 3 et 11 mois.



DISCUSSION



I. Epidémiologie :

1. Incidence :

Le cancer de la vésicule biliaire (CVB) représente 3% de toutes les tumeurs malignes.

Il occupe le cinquième rang des cancers digestifs après les cancers colorectaux, gastriques, hépatiques et œsophagiens. C'est le plus fréquent des cancers des voies biliaires.

Bien que l'incidence mondiale du cancer de la vésicule biliaire soit inférieure à 2/100 000 habitants, il existe une variation régionale et ethnique marquée [8]. L'Asie, l'Amérique du Sud et l'Europe de l'est sont des zones endémiques avec une incidence élevée (jusqu'à 12,3/100 000 hommes et 27,3/100 000 femmes) [15]. L'Europe occidentale et l'Amérique du Nord ont en revanche une incidence faible, inférieure à 5 cas pour 100 000 habitants.

La grande variation de l'incidence dans le monde est due à une combinaison d'exposition à des facteurs de risque environnementaux et à des caractères génétiques héréditaires [1,14].

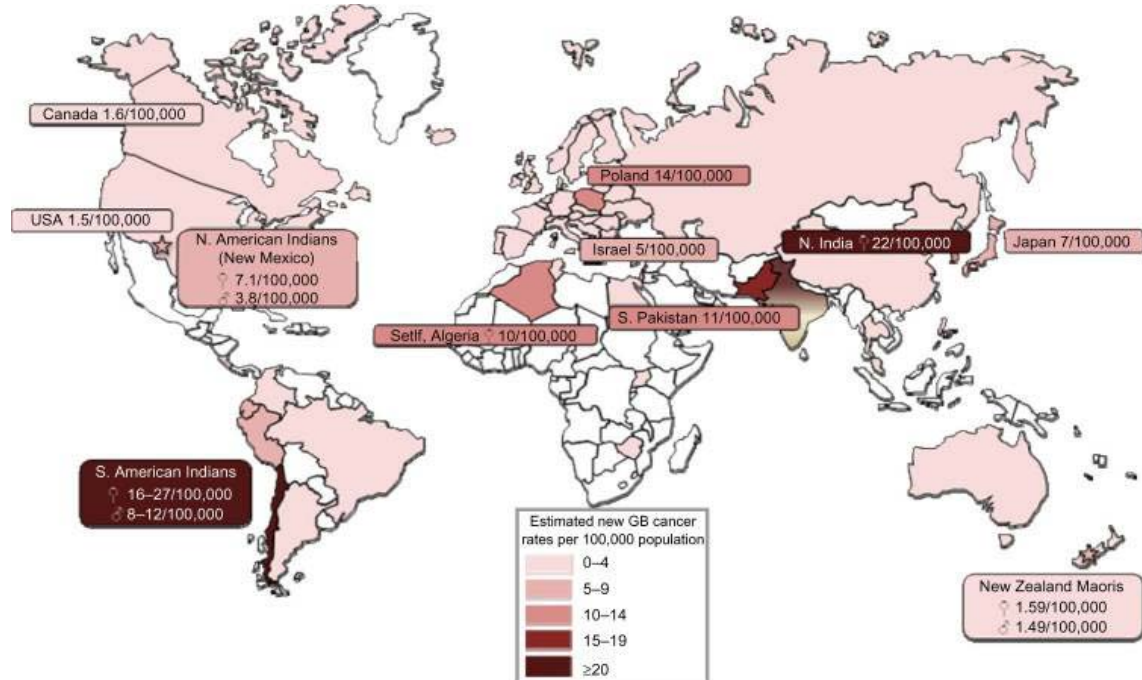


Figure 39: Incidence du cancer de la vésicule biliaire dans le monde [18].

Au Maroc, l'incidence exacte du cancer de la VB est difficile à apprécier en absence d'un registre épidémiologique national. D'après le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC), l'incidence brute du cancer de la VB enregistrée entre 2008 et 2012, était de 0,9/100 000 habitants (avec 0,5/100 000 hommes et 1,3/100 000 femmes)[100]. Quant au registre de Rabat publié en 2009, le cancer de la VB représente 1,6% de l'ensemble des cancers, il est respectivement le 6^{ème} et le 4^{ème} cancer digestif chez l'homme et chez la femme [101].

Dans notre série, 31 cas de cancer de la vésicule biliaire ont été diagnostiqués sur une durée de 4 ans avec une moyenne de 7,75 cas par an.

2. Age :

Le cancer de la VB est une pathologie du sujet âgé, il est rare avant 50 ans [16]. Son incidence augmente progressivement avec l'âge, tant chez les hommes que chez les femmes pour atteindre un maximum à la 7^{ème} décennie [13].

Dans notre étude, l'âge moyen de survenue était de 61,19 ans avec des extrêmes allant de 43 ans à 78 ans.

**Tableau VIII: Répartition des malades en fonction de l'âge moyen de survenue
du cancer de la vésicule biliaire d'après les données de la littérature [78]**

Auteurs [Réf]	Moyenne d'âge (ans)	Extrêmes (ans)
HAMDANI [51]	55	28–82
CHRISTINA [52]	65,3	–
HONDT [53]	65,3	–
CHASSAGNE [55]	62	32–95
ARNAUD [56]	69	36–89
GLEHEN [57]	72	37–86
ADERKAOU [58]	64	37–88
Notre Série	61,2	43–78

3. Sexe :

Le cancer de la vésicule biliaire est le seul cancer digestif à prédominance féminine [26]. Il est significativement plus fréquent chez les femmes. Le sexe-ratio femme/homme varie entre 1,28 : 1 et 3 :1 selon la littérature [14,99]. Cette fréquence est probablement en corrélation avec la forte prévalence de la lithiase vésiculaire chez les femmes.

Dans notre série, la prédominance féminine a été observée puisque 84% des patients étaient des femmes avec un sexe-ratio femme/homme de 5,2 :1.

Tableau IX: Répartition des malades en fonction du sexe

d'après les données de la littérature [78]

Auteurs [Réf]	Femmes (%)	Hommes (%)	Sexe-ratio
HAMDANI [51]	75,5	25	3
CHRISTINA [52]	78,6	21,4	3,66
HONDT [53]	67,6	32,4	2,09
CHASSAGNE [55]	64,7	35,3	1,8
LUNDBERG [59]	75,2	24,7	3
MANFREDI [60]	77,7	23,3	3,3
ELMALKI [61]	80	20	4
KLINGER [62]	83	17	5
Notre Série	84	16	5,2

II. Facteurs de risque :

Le facteur de risque le plus significatif du CVB est la lithiase vésiculaire et est présent chez la majorité (69–85%) des patients [15,18]. La LV présente de nombreuses caractéristiques démographiques superposables à celles du cancer de la VB notamment la prépondérance féminine et la variation géographique. Les sujets porteurs de calculs biliaires chroniques, définis comme présents depuis 20 ans ou plus, ont un risque élevé de cancérisation [17,102].

Notre série a révélé que 24 patients (77,41%), dont 20 femmes, présentaient une lithiase vésiculaire. Ce chiffre rejoint la plupart des autres séries.

Tableau X: Répartition des malades en fonction de la présence de lithiase vésiculaire selon la littérature [78]

Auteurs [Réf]	Lithiase vésiculaire (%)
Hamdani [51]	80,3
Sandeep [54]	19,6
Aderkaoui [58]	22,2
Goubraim [63]	65,4
Pandey et al [64]	70
Hiroual [65]	38
Ben Farhat [66]	60
Notre Série	77,4

Des études épidémiologiques prospectives [46, 47, 48] ont été réalisées pour évaluer le risque de survenue du cancer de la VB chez les patients porteurs de LV (tableau XI), ont trouvé que l'incidence annuelle des cancers de la vésicule biliaire n'est que 0,1% chez les porteurs de lithiase.

Ceci suggère l'implication d'autres facteurs de risque dans le processus carcinogène.

Tableau XI: Fréquence de survenue de cancer de la VB en présence de lithiase vésiculaire [78]

Auteurs [Réf]	Nombre de cas de LV	Survenue de cancer N (%)
Maringhini [46]	2563	5 (0,2)
Dann [47]	17715	42 (0,2)
Attili [48]	151	1 (0,7)

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

- ✓ Les anomalies de la jonction bilio-pancréatique qui sont plus fréquentes en Asie de l'est [22].
- ✓ Les infections chroniques de la bile au salmonella typhi ou paratyphi et l'hélicobacter bilis ou pylori [20,21].
- ✓ Les vésicules porcelaines, particulièrement en présence de calcifications localisées de la muqueuse [23].
- ✓ Les expositions à certains carcinogènes.
- ✓ Les adénomes de la VB dont la taille est supérieure à 1cm de grand diamètre (la prévalence est de 11 à 70% [19]).
- ✓ Les prédispositions familiales et génétiques sont fortement suspectées mais ne sont toujours pas confirmées.

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

III. Etude clinique :

1. Circonstances de découverte :

Le cancer de la vésicule biliaire est découvert de manière fortuite dans 50 à 70% des cas, au cours ou au décours d'une cholécystectomie réalisée souvent pour une lithiase symptomatique.

➤ Peropératoire :

Le diagnostic est porté sur l'examen extemporané peropératoire dans un quart des patients environ, dans 2 circonstances distinctes :

- Devant des signes macroscopiques, avant ou pendant la résection ;
- Ou lors de l'examen de la vésicule par le chirurgien, après son exérèse [24].

Dans notre étude, aucun patient n'a bénéficié d'un examen extemporané.

➤ Anatomopathologique :

Trois quarts des cancers de la VB de découverte fortuite sont découverts à l'examen histologique de la pièce de la cholécystectomie. Le délai cumulé de réponse anatomopathologique et de sa lecture par le chirurgien est parfois long, avec une possible évolution carcinologique dans l'intervalle [25].

Dans notre série, ce mode de découverte a concerné 6 patients (19,35%).

2. Signes fonctionnels :

Les signes cliniques du CVB sont le plus souvent tardifs et peu spécifiques. Ils s'apparentent à ceux d'une cholécystite chronique, ce qui rend difficile le diagnostic précoce de la maladie.

La présentation clinique est dominée par :

➤ **La douleur :**

La douleur abdominale est le symptôme le plus constant. Elle est présente chez 54 à 83% des patients. Il s'agit d'une douleur au niveau de l'hypochondre droit à type de coliques hépatiques [27]. Elle pourrait être atypique, de siège épigastrique ou plus diffuse.

➤ **L'ictère :**

L'ictère cutanéomuqueux est observé dans 58% des cas [28]. Il est souvent dû à une compression ou à une invasion du pédicule hépatique, par la tumeur vésiculaire ou une métastase ganglionnaire. Plus rarement, l'ictère est dû à une obstruction du canal cholédoque par un calcul. L'ictère est donc le plus souvent témoin d'une maladie évoluée [30].

➤ **Les nausées et les vomissements :**

Ils sont observés dans 15 à 43 des cas.

➤ **Les signes généraux :**

Ils sont essentiellement représentés par un amaigrissement (retrouvé dans 39% des cas) avec une altération de l'état général [29]. La fièvre est un signe inconstant.

Dans notre étude, la colique hépatique était le maître symptôme (61,29%), suivie des nausées et vomissements (38,70%), de l'altération de l'état général (29,03%) et de l'ictère (25,80%).

3. Examen clinique :

L'examen clinique peut être strictement normal aux premiers stades. Les signes physiques les plus fréquemment objectivés témoignent d'une maladie très avancée. Le CVB se manifeste dans 15 à 50% des cas par une masse de l'hypochondre droit. La palpation abdominale montre une sensibilité de l'hypochondre droit dans 50 à 80% des cas. Une défense de l'hypochondre droit ou même un signe positif de Murphy peuvent être trouvés à l'examen, mais ils restent des signes non spécifiques [31].

Dans notre série, la sensibilité de l'HCDt a été rapportée dans 41,93% des cas, l'ictère dans 25,80% des cas, la masse de l'HCDt dans 16,12% des cas alors que la défense abdominale n'a été présente que dans 6,45% des cas.

Tableau XII: Signes cliniques en cas de cancer vésiculaire [78]

Auteur [Réf]	Douleur HCDt (%)	Ictère (%)	Masse (%)	Amaigrissement (%)
Hamdani [51]	88,9	32,8	–	16,2
Sandeep [54]	42	27	12	–
Cuberta fond [80]	77	–	3	11
Shukla [68]	85	60,3	47	40
Hadeedi [69]	47,3	36,4	34,2	39,4
Imran Khan [70]	87,3	74	69,8	–
Aderkaoui [58]	97,2	38,9	–	66,7
Goubraim [63]	87	41,9	25,6	74,4
Zouaoui [36]	50	32,5	–	–
Samuel [33]	71	25	–	27
Launoy [71]	26	50	–	–
Arnaud [56]	72	58	12	47,5
Notre série	61,2	25,8	16,1	35,4

IV. Etude paraclinique :

1. Biologie :

Les examens biologiques ne sont pas spécifiques au cancer de la vésicule biliaire [32].

1.1. Bilan hépatique :

Le bilan hépatique est normal en cas de cancer limité à la vésicule biliaire, si perturbé on retrouve :

- Un syndrome de cholestase en cas d'obstruction des voies biliaires.
- Une cytolysé hépatique en cas d'envahissement hépatique direct ou métastatique [50].

Tableau XIII: Troubles biologiques observés en cas du cancer de la VB [78]

Auteur [Réf]	CHASSAGNE	ARNAUD	PANDEY	HAMDANI	GOUBRAIM	Notre série
Biologie (%)	[55]	[56]	[64]	[51]	[63]	
Bilirubine↑	48	52	37	37,4	–	40
PAL ↑ GGT ↑	67	52	65	–	43,5	48
Cytolyse	50	37	–	71	43,5	52

1.2. Hématologie :

L'anémie est relativement fréquente, elle est généralement inflammatoire.

De même, l'hyperleucocytose signe une pathologie inflammatoire mais peut évoquer une cholécystite aiguë ou une angiocholite.

La baisse du taux de prothrombine évoque une insuffisance hépatocellulaire compatible avec un envahissement hépatique important.

1.3. Marqueurs tumoraux :

Aucun marqueur tumoral n'est spécifique du cancer vésiculaire.

L'ACE (antigène carcino-embryonnaire) et le CA 19.9 (Carbohydre Antigen 19.9) sont des marqueurs souvent positifs en présence de cancers digestifs. Un taux sérique élevé de ces deux marqueurs doit soulever des soupçons de malignité.

- ACE : une concentration $>4\mu\text{g/l}$ a une spécificité de 93%, mais seulement 50% de sensibilité.
- CA 19.9 : une concentration $>20 \text{ U/ml}$ a une sensibilité et une spécificité d'environ 80% [3].

Ils ont surtout un intérêt dans le suivi.

Dans notre série, le bilan hépatique était perturbé chez 72% des patients, alors que les marqueurs tumoraux étaient élevés dans 60% des cas.

2. Imagerie :

2.1. Echographie abdominale :

L'échographie est le premier examen à effectuer dans l'approche diagnostique devant un patient présentant une symptomatologie biliaire ou pour l'étude préopératoire d'une tumeur vésiculaire.

Elle a une sensibilité de 85% et une spécificité de 80% dans le diagnostic des tumeurs de la vésicule biliaire [34]. Cependant, au stade précoce de la maladie, l'échographie échoue souvent à détecter une anomalie, en particulier lorsque la tumeur est plate ou sessile et est associée à une lithiase vésiculaire [35].

L'échographie permet de montrer :

- La tumeur sous forme d'un épaissement pariétal irrégulier ou d'un bourgeon pariétal à développement endoluminal non mobile.

Ce dernier aspect est l'image la plus fréquemment retrouvée [34]. C'est une lésion végétative se projetant dans la lumière vésiculaire. Elle peut être unique ou multiple et se

manifeste par une image hypo ou iso échogène sans cône d'ombre, bord irrégulier et base d'implantation.

- Un polype immobile supérieur à 10 mm ; ceux ayant 2 cm de la taille ou plus ont une chance de 65 à 95% d'être malins.
- Des calculs qui sont généralement visibles dans près de 70% des cas.
- Une masse sous hépatique droite hétérogène plus ou moins volumineuse et infiltrant parfois profondément le foie. L'identification d'une lithiase dans la masse peut orienter vers une masse vésiculaire.
- Une dilatation des VBIH, signe en faveur de l'extension hilaire ou pédiculaire (le diagnostic différentiel avec une tumeur primitive du hile est souvent difficile).

Des signes associés, tels que des adénopathies régionales, une ascite ou les métastases hépatiques supra centimétrique, peuvent être visibles [36].

Dans notre série, l'échographie a permis de suspecter le diagnostic de CVB en révélant un épaissement pariétal chez 50% des patients, et une masse tissulaire avec infiltration du lit vésiculaire dans 38,88% des cas.

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

[78]

Auteur [Réf]	Suspicion diagnostique (%)	Lithiase (%)	Envahissement hépatique (%)	DVBIH (%)
Zouaoui [36]	64,1	84,6	25,6	46,1
Goubraim [63]	61,7	65,7	24,7	37
Tahir [72]	28	96	–	–
Loukili [73]	70	70	11	44,4
Notre série	58	66,6	55,5	33,3

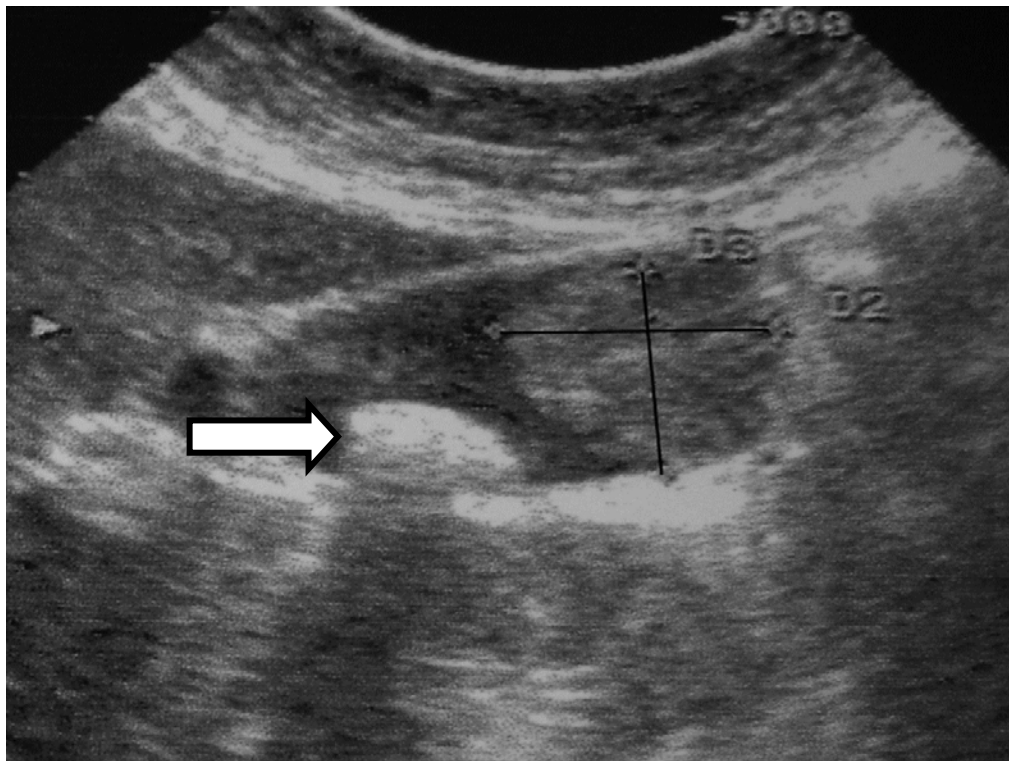


Figure 40: Coupe échographique montrant une lithiase vésiculaire de 22,6 mm (flèche) et une formation tissulaire endoluminale de 32 × 25 mm d'aspect hétérogène [36].

2.2. TDM abdominale :

La TDM doit être effectuée en seconde intention après l'échographie. Elle permet le diagnostic du CVB dans 60 à 74% des cas. Cependant, son intérêt principal réside dans l'établissement du bilan d'extension tumorale locorégionale et à distance.

Les aspects du scanner sont similaires à ceux détectés par l'échographie [42,43]. On peut retrouver :

- Une tumeur bourgeonnante se présentant comme une lésion hypodense (avant et après injection de PDC) et hétérogène contenant des zones hypodenses et d'autres hyperdenses secondaires à une nécrose tumorale. Le rehaussement par la tumeur peut être diffus ou partiel, préférentiellement périphérique en cas de nécrose centrale.

- Un épaissement focal ou diffus de la paroi vésiculaire.

La tomodensitométrie multidétecteur peut être utilisée pour mieux distinguer l'épaississement malin et l'épaississement bénin de la paroi de la vésicule biliaire, avec une spécificité de 75,9% et une sensibilité de 82,5% [41].

La sensibilité du scanner dans l'évaluation de l'envahissement loco-régional est supérieure à celle de l'échographie, il permet de détecter les extensions :

- Vers le foie : sa sensibilité pour la détection de l'envahissement hépatique est excellente (100%) si les lésions hépatiques sont de plus de 2 cm de diamètre alors qu'elle est de 65% si le diamètre est inférieur à 2 cm [36].
- Vers les voies biliaires : se traduisant par une dilatation des voies biliaires intra hépatiques ou par une masse biliaire.
- Vers les organes digestifs : se manifestant par un épaissement de leurs parois au contact de la tumeur vésiculaire. Les organes les plus fréquemment concernés sont : l'estomac, le duodénum et le colon. L'étude de l'envahissement gastrique par la TDM semble être peu satisfaisante et doit être complétée en cas de doute par une fibroscopie ou mieux, une écho-endoscopie [44].

La sensibilité de la TDM pour la détection des adénopathies serait de 36% pour les ganglions N1 (ganglions cystiques et tissu cellulo-lymphatique du ligament hépato-duodéal) et de 47% pour les ganglions N2 (ganglions péri-cholédociens, rétro-duodéno-pancréatiques, cœliaques, mésentériques, para-aortiques) [45].

La TDM semble également être sensible pour la détection des lésions de carcinose péritonéale évoluées qui se manifestent par des nodules hypo-denses et/ou un épanchement intra péritonéal très dense. Elle est par contre peu performante dans les stades de début où l'épanchement est minime et les nodules de carcinose sont de petite taille (inférieur au centimètre).

Dans notre étude, la TDM a été réalisée chez 28 cas, soit un taux de 90,32% des cas. Le bilan d'extension a reposé essentiellement sur la TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP).

**Tableau XV: Répartition selon les résultats scanographiques
d'après les données de la littérature [78]**

Auteur [Réf] Résultats TDM (%)	Zouaoui [36]	Hiroual [65]	Aderkaoui [58]	Goubraim [63]	Notre série
Masse tumorale	–	62	40	75	53,57
Epaississement irrégulier	28	22	27	–	46,4
Infiltration du segment IV	71	37	–	–	39,2
Infiltration du segment V	–	34	–	–	32,1
Dilatation des VBIH	78	28	–	41	42,8
Infiltration de la plaque hilaire	–	17	–	–	17,8
Carcinose	15	31	–	–	7,1
Envahissement des organes voisinage	45	2	–	21	14,2
Infiltration du pancréas	15	1	–	–	3,5
Infiltration de l'angle colique droit	15	–	–	–	7,1
Infiltration du duodénum	–	1	–	–	3,5
ADP pédiculaires et cœliaques	–	18	20,8	21	39,2
Métastases hépatiques	–	34	41	50	67,8
Métastases extra- hépatique	–	4	–	–	10,7

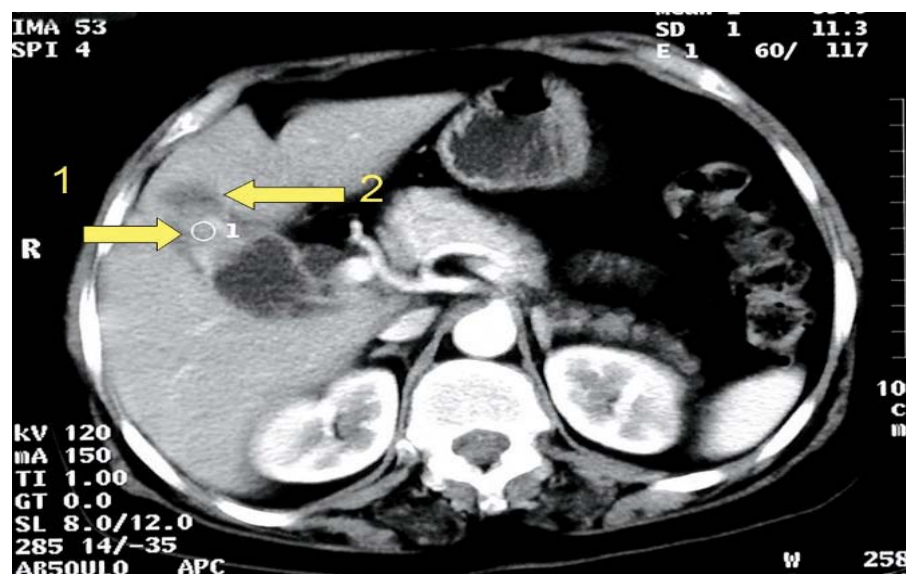


Figure 41: TDM abdominale en coupe axiale montrant un processus bourgeonnant médio vésiculaire (1) se rehaussant de façon hétérogène après injection de PDC envahissant par contiguïté le segment IV (2) [36].

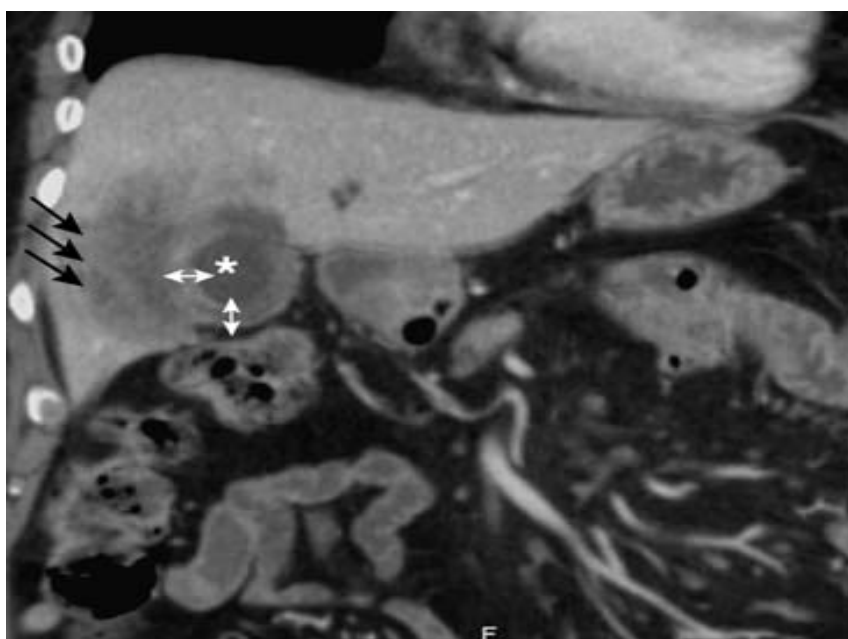


Figure 42: TDM abdominale en coupe coronale après injection de PDC.

La vésicule biliaire (astérisque) présente une paroi épaissie (flèches doubles).

L'extension de la lésion vésiculaire au parenchyme hépatique adjacent est bien visible (flèches noires) [49].

2.3. Imagerie par résonance magnétique ou la bili-IRM :

Les performances diagnostiques de l'IRM et ses limites sont proches de celles de la TDM. C'est un examen de plus en plus utilisé dans le diagnostic du cancer de la VB.

Dans les formes évoluées infiltrantes, la lésion est mieux visualisée qu'au scanner. Sur les coupes parenchymateuses le processus tumoral se présente comme une lésion sessile bourgeonnante ou infiltrante apparaissant en hypo- ou iso-signal en T1 et en hypersignal en T2 par rapport au signal hépatique.

L'inflammation péri lésionnelle est en hypersignal T2 et les calculs sont en hyposignal T1 et T2.

L'injection intraveineuse de gadolinium augmente la sensibilité et fournit des données supplémentaires sur l'atteinte vasculaire.

La bili-IRM est un examen très utile pour les patients atteints d'ictère. Elle peut montrer une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques ou extra-hépatiques. Elle permet également de spécifier l'extension biliaire de la tumeur [35,74,75].

Dans notre série, la bili-IRM a été réalisée chez 10 patients (32,2%) ; elle a révélé : une dilatation des voies biliaires chez tous les patients et un envahissement hépatique chez 9 malades.

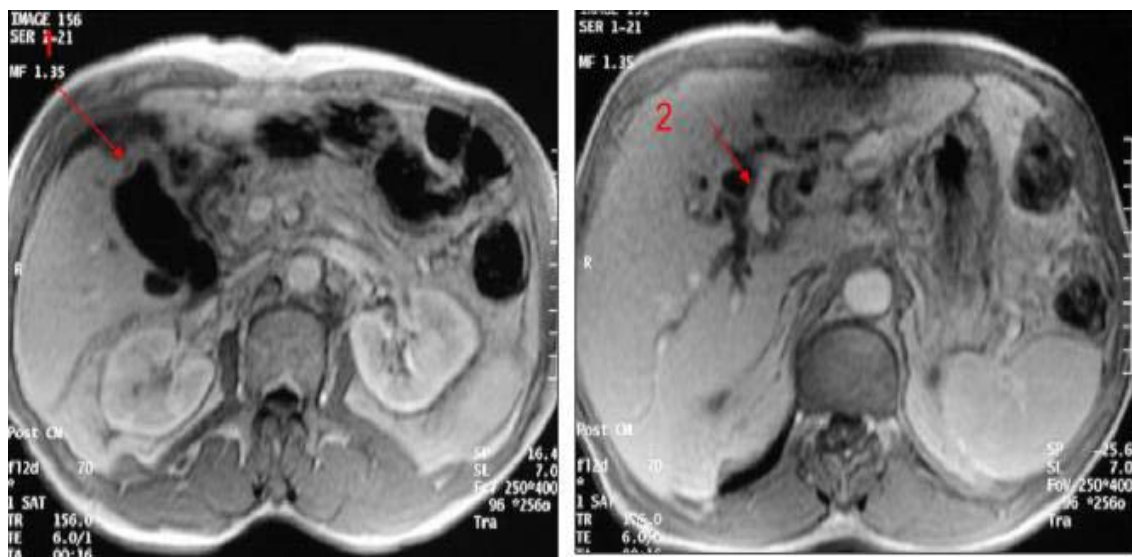


Figure 43: Coupes axiales IRM en séquence FI2d après injection de gadolinium

VB épaissie notamment au niveau du fond (1).

Masse du segment IV hétérogène. VBIH dilatées (2) [36].

V. Traitement :

La résection chirurgicale complète, type R0, reste le seul traitement potentiellement curatif pour le cancer vésiculaire autorisant des survies prolongées [27,76].

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

Lorsque l'exérèse n'est pas réalisable, les traitements palliatifs relèvent en premier lieu des méthodes endoscopiques.

Selon les différentes études, le taux des interventions à visée curative est très faible par rapport aux interventions palliatives contrairement à notre étude où le pourcentage des interventions à visée curative dépasse celui des interventions palliatives.

Pour les interventions à visée curative : Chassagne 33% [55], Pandey 30% [64], 22% dans les séries de Winde [77] et Arnaud [56], Aderkaoui 29% [58] et 64% dans notre série.

Quant aux interventions palliatives : Winde [77] rapporte un taux de 72% (50% de traitement endoscopique, 15% de drainage radiologique et 7% de dérivations chirurgicales), Arnaud [56] rapporte un taux de 50% (30% de drainage endoscopique, 16% de drainage radiologique et 4% de drainage chirurgical), et Aderkaoui [58] rapporte un taux de 43% (drainage biliaire percutané dans 9,7%, mise en place d'une prothèse biliaire par voie endoscopique dans 2,8% et une dérivation hépatico-jéjunale dans 30,5%). Dans notre série, le traitement palliatif n'a été réalisé que chez 19,3% des cas ; 16,1% de traitement radiologique et 3,2% de dérivations hépatico-jéjunales.

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

[78]

Auteur [Réf]	Laparotomie exploratrice (%)	Intervention Palliative (%)	Intervention Curative (%)
Chassagne [55]	33	34	33
Winde [77]	27	72	22
Arnaud [56]	28	50	22
Pandey [64]	52	18	30
Hamdani [51]	33	15	20
Elmalki [61]	14	55	21
Loukili [73]	13	39	23
Goubraim [63]	58	46	30
Aderkaoui [58]	12	43	29
Tahir [72]	27	15	34
Notre série	16,2	19,3	64,5

En ce qui concerne les techniques chirurgicales employées à visée curative, Geraldo et al [79] a noté dans sa série que la technique principale était la cholécystectomie simple réalisée dans 41,17% des cas, en raison du grand nombre de cas dans un stade avancé empêchant la réalisation d'une chirurgie radicale suivie d'une cholécystectomie associée à une bi ou tri-segmentectomie élargie aux organes de voisinage (chirurgie de Whipple) dans 29%, cholécystectomie avec bi-segmentectomie IVb-V dans 20,58%, cholécystectomie avec hépatectomie droite élargie au segment IV (lobectomie droite) dans 11,8%.

Cubertaftond et al [80] lui aussi a rapporté des résultats similaires, cholécystectomie simple dans 30% des cas, cholécystectomie avec lobectomie droite dans 11%, cholécystectomie selon Glenn dans 3% des cas, chirurgie de Whipple dans seulement 1% des cas.

Rossi [81] a rapporté des cholécystectomies simples dans 53,8% et 46,2% des résections hépatiques dont des cholécystectomies avec lobectomie droite, bisegmentectomie selon Glenn et résections selon Whipple à des pourcentages égaux 33,3%.

Tableau XVII: Répartition des malades selon les techniques chirurgicales curatives [78]

Auteur [Réf]	Cholécyst- ectomie simple (%)	Cholécyst- ectomie élargie (Glenn) (%)	Cholécystectomie et une Bi- segmentectomie IV et V (%)	Cholécystectomie et une lobectomie droite (%)	Whipple (%)
Geraldo [79]	41,17	-	20,85	11,80	29
Cubertaftond [80]	30	3	-	11	1
Arnaud [56]	16,8	-	-	11	-
Rossi [81]	53,8	15	-	-	-
Aderkaoui [58]	9,7	16,7	1,4	-	1,4
Goubraim [63]	8,33	16,7	1,4	-	5,5
Tahir [72]	28	4	1	-	-
Notre série	30	10	55	5	-

Concernant le traitement adjuvant, le rôle de la chimio-radiothérapie adjuvante n'est pas bien défini en raison d'un manque d'essais prospectifs randomisés. La plupart des études publiées sont rétrospectives avec un petit nombre de patients et incluant à la fois les tumeurs vésiculaires et les cancers des voies biliaires.

La radiothérapie s'est avérée peu utile dans le cadre d'une maladie avancée [87].

La chimiothérapie est généralement réservée au traitement palliatif des CVB en complément postopératoire ou pour des formes dépassées chirurgicalement [29].

Le 5-FU, la Gemcitabine et les dérivés du platine (Cisplatine, Oxaliplatine, Capécitabine...) sont les trois types d'agents cytotoxiques à privilégier [82,83].

La combinaison Gemcitabine-Cisplatine (GEMCIS) constitue le 1^{er} standard de chimiothérapie de première ligne chez les patients avec cancer biliaire avancé à l'état général encore conservé (PS 0 à 1). Malgré l'absence d'essai contrôlé randomisé comparant les schémas GEMCIS et GEMOX (Gemcitabine-Oxaliplatine), ce dernier représente une option thérapeutique intéressante en cas de contre-indication à la Cisplatine. Si l'état général est trop altéré (PS supérieur à 2), l'abstention est recommandée (soins de support exclusifs) [84].

Aucune donnée ne permet de définir actuellement de standard au-delà de la première ligne [85].

Dans notre étude, 9 patients ont reçu une chimiothérapie de 1^{ère} ligne, à base de GEMOX chez 4 malades et à base de GEMCIS chez 4 autres, tandis qu'un seul malade a reçu une chimiothérapie en monothérapie à base de Capécitabine.

VI. Histologie :

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

L'étude anatomopathologique des pièces de cholécystectomie reste le seul examen qui permet de confirmer le diagnostic des CVB. Une vue macroscopique associée à une analyse morphologique standard permettent le plus souvent de poser le diagnostic de malignité et de déterminer le type histologique de la tumeur.

Le recours à une étude immunohistochimique parfois est nécessaire pour faire le diagnostic différentiel entre certains cancers indifférenciés (carcinomes, sarcomes, mélanomes, lymphomes) ou des métastases vésiculaires.

L'adénocarcinome (ADK) est le type histologique le plus fréquent, il représente plus de 90% des cas et inclut plusieurs sous types. Les tumeurs non épithéliales sont très rares. Il existe très peu de cas publiés sur ces entités [15].

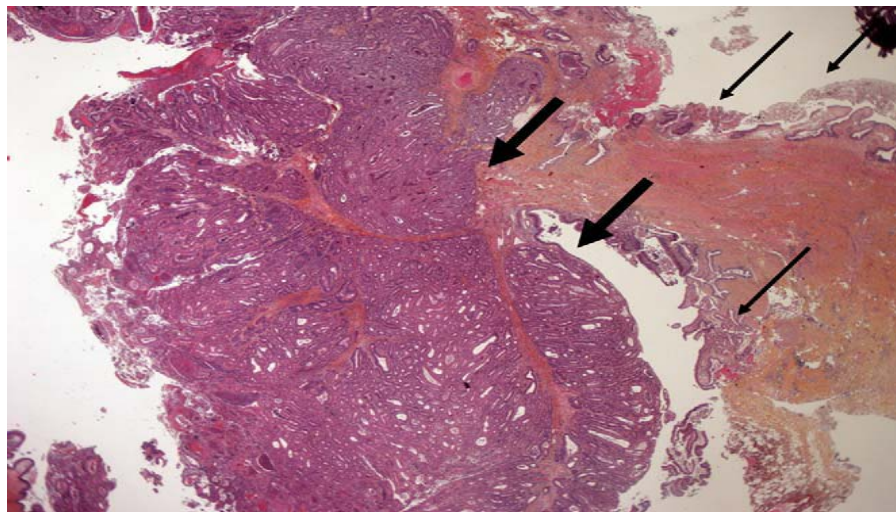


Figure 44: Coupe histologique d'un ADK vésiculaire infiltrant. (Les flèches fines repèrent la muqueuse vésiculaire normale. Les flèches épaisses montrent le carcinome infiltrant, dépassant la membrane basale) [24].

Les résultats de notre étude histologique sont en accord avec ceux de la littérature, 96,77% des cas décrits étaient des adénocarcinomes. Un carcinome indifférencié a été retrouvé chez 1 patient, soit 3,22%.

Tableau XVIII: La fréquence de l'adénocarcinome dans les différentes séries [78]

Auteur [Réf]	ADK (%)
Hamdani [51]	87,7
Samuel [33]	88
Tahir [72]	90
Loukili [73]	96,6
Goubraim [63]	83,9
Notre série	96,77

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

En fonction de la différenciation cellulaire et de l'architecture tumorale, on distingue les adénocarcinomes bien différenciés retrouvés dans 16,12% des cas dans notre série, les adénocarcinomes moyennement différenciés, cet aspect a été noté dans notre série dans 64,51% des cas et les adénocarcinomes peu différenciés, notés dans 19,35% des cas de notre étude.

Tableau XIX: Degré de différenciation des adénocarcinomes dans les différentes séries (en %) [78]

Auteur [Réf] Degré de différenciation	Aouhar [86]	Goubraim [63]	Loukili [73]	Hamdani [51]	Notre série (%)
Bien différencié	26	45	78	7	16,12
Moyennement différencié	50	47	21,4	52	64,51
Peu différencié	7	8	0,6	7	19,35

VII. Classification :

Les cancers de la vésicule biliaire ont une classification TNM spécifique. Celle-ci n'est disponible qu'après l'exérèse et l'examen histologique de la pièce opératoire.

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

Tableau XX: Différentes classes T selon la littérature [78]

Stades (%) Auteur [Réf]	Tis	T1	T2	T3	T4
Zevallos [88]	26,6	6,7	40	20	6,7
Launoy [71]	1,4	2,8	4,2	40,8	50,8
Cuberta fond [80]	3,5	2,8	8	32,3	53,4
Sarli [89]	5	30	20	45	–
Tahir [72]	–	–	1	9	61
Notre série	0	9,67	19,35	45,16	25,80

Les résultats de notre série semblent identiques à ceux de la littérature, qui ont rapporté des pourcentages élevés des stades T3-T4.

La présence d'un envahissement lymphatique est un facteur de mauvais pronostic pour les CVB. Il est souvent corrélé au degré d'envahissement pariétal, l'envahissement ganglionnaire a été retrouvé dans 29% des cas.

D'après la stadification de l'AJCC, notre étude comporte 9,67% des cancers stade I, 19,35% des stades II, 38,7% des stades III et 32,25% des stades IV.

Tableau XXI: Stadification TNM dans les différentes séries [78]

Auteur [Réf] Stades (%)	Loukili [73]	Pottakkat [90]	Samuel [33]	Wang [91]	Notre série
Stade I	29,7	5	12	0	9,67
Stade II	51,8	13	50	8,9	19,35
Stade III	8,7	48	15	55,2	38,7
Stade IV	14,8	35	22	35,9	32,25

VIII. Recul :

1. Morbidité :

Le traitement chirurgical du cancer de la VB est entaché d'une morbidité post-opératoire non négligeable. Elle varie entre 15 et 33% selon les auteurs.

Behari [92] a noté des complications dans 14 cas parmi ses 42 patients opérés : fuite biliaire dans 6 cas, infection de la plaie dans 7 cas et hémorragie intra abdominale dans 1 cas.

Samuel [33] a noté une morbidité post-opératoire de 20% répartie comme suit : une infection dans 6% des cas, une insuffisance respiratoire dans 2% des cas, une thrombose veineuse profonde dans 2% des cas, une fuite anastomotique dans 2% des cas, un iléus post-opératoire dans 2% des cas, une fuite biliaire dans 2% des cas, une arythmie cardiaque dans 2% des cas et une perte sanguine dans 2% des cas.

Les résultats de notre série sont discordants à ceux des autres études et qui a retrouvé une morbidité post-opératoire de 11,5% soit chez 3 patients sur les 26 patients opérés.

2. Mortalité post-opératoire immédiate :

La mortalité post-opératoire varie en fonction du type de l'intervention (laparotomie exploratrice, geste palliatif ou geste d'exérèse), des résections effectuées et en fonction de la stadification de la tumeur.

Notons que La mortalité opératoire est plus élevée chez les personnes avec un âge dépassant 70 ans que chez celles avec un âge inférieur à 70 ans [80].

Dans notre série, la mortalité post-opératoire est de 7,69%.

3. Récidives locorégionales :

Dans le cancer de la VB, les récurrences locorégionales sont très fréquentes après exérèses. Ainsi, Kim [67] fait état de 90% de récurrences locales après chirurgie curative en constatant que les ganglions lymphatiques régionaux et le foie étaient les sites les plus courants de récurrence.

Dans une étude faite par Wang [93], 28% des patients ont fait une récurrence locale, 40% de métastases à distance (25% hépatiques, 8% pulmonaires, ovariennes et aux autres organes pour le reste).

Dans notre série, on a noté la survenue de récurrences chez 12,9% des patients et des métastases hépatiques dans 9,67% des cas.

4. Pronostic :

Le pronostic des CVB dépend essentiellement du stade tumoral. Il reste généralement pauvre à cause du potentiel invasif précoce des cancers de la vésicule biliaire et du retard du diagnostic. La survie à 5 ans pour tous stades confondus est de 5% [94].

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

Les patients qui présentent des tumeurs T1 ont une survie de 60 à 100% après une cholécystectomie simple ou élargie. Pour les tumeurs T2, la survie dépend de la présence ou non d'un envahissement ganglionnaire et de la réalisation d'une réintervention afin d'effectuer une résection de type R0. Les patients T2N0M0 qui n'ont pas bénéficié d'une réintervention ont une survie de 10 à 22%, tandis que les patients chez qui une résection radicale a été réalisée, la survie est de 60 à 80%. Pour les tumeurs T3, la survie est de 15%. Pour les tumeurs T4, les résultats sont décevants.

Tableau XXII: Taux de survie à 5 ans en fonction du stade histologique [78]

Auteur [Réf] Stade T	CUBERTAFOND [80]	ARNAUD [56]	GAINANT [95]	MANFREDI [60]
Tis	93	–	–	–
T1	18	100	59	77
T2	10	29	40	19
T3	0	23	9	9
T4	0	0	7	0

Cependant, même si les ganglions sont atteints, des survies supérieures à 5 ans ont été constatées après résection de la voie biliaire principale et lymphadénectomie, sans résection hépatique [96].

Certaines équipes [97, 98], sont en faveur d'un traitement chirurgical plus agressif du cancer de la VB et ont par conséquent des résultats supérieurs à ceux des autres équipes en termes de survie.

Pradeep et coll [96] sur une série de 87 patients ont retrouvé comme facteurs de mauvais pronostic la présence d'une masse palpable, le stade T, l'infiltration locale, l'envahissement ganglionnaire, la présence de métastase, le stade de l'AJCC, le type de chirurgie et l'âge supérieur à 60 ans.

Dans notre étude, 16,1% des patients sont décédés entre 3 et 11 mois, 7 patients sont encore vivants entre 10 et 26 mois après une chirurgie à visée curative et ont une survie moyenne de 18 mois, ces patients ont été classés T1, T2.

Aucune tendance significative dans le pronostic n'a pu être démontrée au cours de la période de notre étude.



CONCLUSION



Au terme de cette étude rétrospective sur le cancer de la vésicule biliaire et à la lumière des données de la littérature nous pouvons déduire les constatations suivantes :

C'est un cancer relativement rare, touchant essentiellement le sujet âgé de plus de 60 ans avec une prédominance féminine marquée.

Plusieurs facteurs de risque sont incriminés dans l'apparition de cette tumeur maligne, dont le principal est la lithiase vésiculaire.

Sa symptomatologie est variée et non spécifique, dominée principalement par la douleur de l'hypocondre droit. Ainsi, le cancer de la vésicule biliaire est souvent découvert de façon fortuite en post opératoire d'une cholécystectomie, ce qui pose un problème de diagnostic précoce et de prise en charge.

Les modalités d'imagerie actuelles, notamment la tomodensitométrie, ont contribué sensiblement au diagnostic, à la détermination de l'extension de la tumeur et à l'appréciation de sa résécabilité.

L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent, représentant plus de 90% de toutes les tumeurs de la vésicule biliaire.

Le traitement à visée curative repose essentiellement sur la résection chirurgicale dans les stades localisés, la place de la chirurgie palliative reste limitée. Au stade avancé, le drainage biliaire interne ou externe et la chimiothérapie sont des options thérapeutiques permettant d'améliorer la qualité de vie et la survie.

Néanmoins, les taux de survie observés restent très médiocres dans les cancers métastatiques ce qui pose un problème délicat de prise en charge.

Actuellement, nous espérons améliorer la qualité de vie et la survie en passant tous les dossiers en RCP réunissant des chirurgiens, des oncologues, des radiologues et des anatomopathologistes pour assurer au mieux une bonne prise en charge des patients et dans les meilleurs délais possibles.



ANNEXES



Fiche d'exploitation

Cancer de la vésicule biliaire

Nom :

Prénom :

IP :

Age :

Sexe :

Homme ☐

Femme ☐

Origine géographique :

FDR et ATCD :

Lithiase biliaire : Micro ☐

Macro ☐

Cholécystite ☐

Anomalie de jonction bilio-pancréatique ☐

Vésicule porcelaine ☐

Infection bactérienne chronique de la vésicule biliaire ☐

Obésité ☐

Lésions précancéreuses

Adénomes ☐ Adénomyomatose vésiculeuse ☐

ATCD : Médicaux :

Chirurgicaux :

Habitudes toxiques : tabac, alcool...

Symptomatologie :

Délai de consultation :

Symptomatologie clinique :

Coliques hépatiques ☐

Ictère ☐

Prurit ☐

AEG ☐

Nausées ou vomissements ☐

Fièvre ☐

Troubles du transit ☐

Découverte fortuite : Radiologique ☐

Histologique ☐

Autre :

Signes physiques :

Ictère ☐

Masse de l'HCDt ☐

Hépatomégalie ☐

Ascite ☐

Ganglion de Troisier ☐

Examens biologiques :

NFS :	* Hb =	g/dl	*GB=	/mm ³
	*Plq=	/mm ³		
Bilan hépatique :	*ALAT=	UI/l	*ASAT=	UI/l
	*GGT=	UI/l		
	*PAL=	UI/l	*BT=	UI/l
Bilan de crase :	*TP=		*TCA=	
Marqueurs tumoraux :	*CA19-9		Normal ☐	Elevé ☐
	*ACE		Normal ☐	Elevé ☐
	*CA 125		Normal ☐	Elevé ☐
	*AFP		Normal ☐	Elevé ☐

Examens radiologiques :

***Echographie abdominale :**

-Faite :	Oui ☐	Non ☐
-Diagnostic suspecté :	Oui ☐	Non ☐
-Lithiase vésiculaire :	Oui ☐	Non ☐
-Epaississement vésiculaire :	Oui ☐	Non ☐
-Dilatation des voies biliaires :	Oui ☐	Non ☐
-Polype vésiculaire :	Oui ☐	Non ☐
-Taille de la tumeur :		
-Envahissement hépatique :	Oui ☐	Non ☐
-Siège :	Droit ☐	Gauche ☐ Diffuse ☐
-Adénopathies :	Oui ☐	Non ☐
-Topographie des adénopathies :		
	*Cystiques ☐	*Para-cholédociennes ☐
	*Pancréatico-duodénales ☐	*Coéliquales ☐ *Mésentériques ☐
-Ascite :	Oui ☐	Non ☐

*TDM abdominale :

- Faite : Oui ☐ Non ☐
- Suspecte le diagnostic : Oui ☐ Non ☐
- Taille de la tumeur :
- Dilatation des voies biliaires : Oui ☐ Non ☐
- Envahissement hépatique : Oui ☐ Non ☐
- Siège : Droit ☐ Gauche ☐ Diffuse ☐
- Envahissement vasculaire : Porte ☐ Sus hépatique ☐
- Adénopathies : Oui ☐ Non ☐
- Topographie des adénopathies :

*Cystiques ☐ *Para-cholédociennes ☐

*Pancréatico-duodénales ☐

*Coéliquales ☐

*Mésentériques ☐

- Envahissement extra-hépatique : *Duodéal ☐ *Pancréatique ☐
*Colique ☐

-Ascite : Oui ☐ Non ☐

-Carcinose : Oui ☐ Non ☐

*Bili-IRM :

-Faite : Oui ☐ Non ☐

-Suspecte le diagnostic : Oui ☐ Non ☐

-Taille de la tumeur :

-Dilatation des voies biliaires : Oui ☐ Non ☐

-Lithiase vésiculaire : Oui ☐ Non ☐

-Envahissement hépatique : Hile hépatique ☐ Voie biliaire principale ☐

Traitement :

-Opérabilité : Oui ☐ Non ☐

-Résécabilité : Oui ☐ Non ☐

-Voie d'abord : Sous costale droite ☐ Coelioscopique ☐

-Exploration opératoire :

*Taille de la tumeur :

*Métastase hépatique : Oui ☐ Non ☐

*Envahissement vasculaire : Oui ☐ Non ☐

*Adénopathies : Oui ☐ Non ☐

*Ascite : Oui ☐ Non ☐

*Carcinose : Oui ☐ Non ☐

-Traitement à visée curative :

*Cholécystectomie simple ☐

*Cholécystectomie élargie au lit vasculaire type Glenn ☐

*Bi-segmentectomie IV et V ☐

*Hépatectomie droite ☐

*Cholécystectomie et bi-segmentectomie élargie aux organes de voisinage

-Traitement à visée palliative :

*Drainage biliaire percutané ☐

*Anastomose bilio-digestive ☐

-Traitement endoscopique :

*Prothèse biliaire Oui ☐ Non ☐

-Laparotomie exploratrice +biopsies : Oui ☐ Non ☐

-Chimiothérapie : Oui ☐ Non ☐

*Protocole :

*Nombre de cures :

*Complications :

-Radiothérapie : Oui ☐ Non ☐

*Champs :

*Dose totale :

*Fractionnement :

*Durée :

*Complications :

Données anatomopathologiques :

Données macroscopiques :

*Taille de la tumeur :

*Epaississement de la paroi : Régulier ☐ Irrégulier ☐

*Aspect de la tumeur : Bourgeonnante ☐
Papillaire ☐ Infiltrante ☐

*Tumeur : Localisée ☐ Diffuse ☐

*Contenu de la lumière vésiculaire : Calculs ☐ Polypes ☐

Données microscopiques :

*Tumeur primitive : Oui ☐ Non ☐

-Adénocarcinome :

Papillaire ☐ Tubuleux ☐ Tubuleux-papillaire ☐
Colloïde ☐ Muqueux ☐

Degré de différenciation :

Peu différencié ☐
Moyennement différencié ☐
Bien différencié ☐

-Carcinome épidermoïde : ☐

Degré de différenciation :

Peu différencié ☐
Moyennement différencié ☐
Bien différencié ☐

-Carcinome indifférencié : ☐

*Tumeur secondaire de la vésicule biliaire : Oui ☐ Non ☐

- Classification :

-pTNM :

Tis ☐	T1 (T1a, T1b) ☐	T2 (T2a, T2b) ☐
T3 ☐	T4 ☐	
N0 ☐	N1 ☐	N2 ☐
		Nx ☐
M0 ☐	M1 ☐	Mx ☐

-Stadification TNM :

Stade IA ☐	Stade IB ☐
Stade IIA ☐	
Stade IIB ☐	Stade IIIA ☐
Stade IIB ☐	
Stade IVA ☐	Stade IVB ☐

Evolution :

Suites immédiates :

Suites lointaines :

-Durée de suivi :

-Récidive locale : Oui ☐ Non ☐

-Quand :

-Récidive à distance (métastase) : Oui ☐ Non ☐

-Quand :

-Perdu de vue : Oui ☐ Non ☐



RESUMES



Résumé

Introduction :

Le cancer de la vésicule biliaire est le plus fréquent des cancers des voies biliaires. Il est classé au 5^{ème}

Sur le plan thérapeutique, 64,5% des patients ont bénéficié d'une résection curative. 3,2% des patients ont reçu un traitement chirurgical palliatif. 16,2% des patients n'ont pu bénéficier que d'une simple laparotomie exploratrice avec biopsies. 16,2% des patients ont reçu un traitement radiologique.

Summary

Introduction :

The cancer of gallbladder is the most common cancer of the bile ducts. It is ranked 5th among digestive cancers. Its diagnosis is often made at an advanced stage due to the late expression of symptoms making its prognosis very pejorative.

Objective :

The objective of this study is to draw up an epidemiological profile of gallbladder cancers and describe clinical, paraclinical and therapeutic aspects of this pathology using data from the literature.

Materials and methods :

This is a retrospective study reporting 31 cases of gallbladder cancer collected in the visceral surgery department, Arrazi hospital at Mohammed VI University Hospital in Marrakesh over a period of 4 years (January 2016–December 2019).

Results :

The mean age of the patients was 61.2 years with a clear predominance of women (84%). The main risk factor was gallstone disease.

The clinical symptomatology, not being specific, was dominated by pain in the right hypochondrium (61,2%), vomiting (38,7%), weight loss (35,4%), and jaundice (25,8%).

In the radiological workup, ultrasound and CT were the main imaging methods used.

Therapeutically, 64,5% of the patients underwent curative resection. 3,2% of the patients received palliative surgical treatment. 16,2% of the patients received only a simple exploratory laparotomy with biopsies. 16,2% of the patients received radiological treatment.

Palliative chemotherapy was administered in 29% of the cases. No patient received radiation therapy.

Histologically, the pathologic examination returned in favour of adenocarcinoma in 96,7% of the cases.

The operability rate was 83,8%. Immediate postoperative mortality was 7,6%.

Conclusion :

Cancer of the gallbladder is a relatively rare cancer with a poor prognosis. Surgery remains the only curative treatment, but only in the localized stages where early diagnosis is of interest.

ملخص

مقدمة :

سرطان المرارة هو أكثر أنواع السرطانات شيوعاً في القنوات الصفراوية. يحتل المرتبة الخامسة بين سرطانات الجهاز الهضمي. غالباً ما يتم تشخيصه في مرحلة متقدمة بسبب التأخر في ظهور الأعراض مما يجعل مآله سيئاً للغاية.

الهدف :

الهدف من هذه الدراسة هو رسم ملف وبائي لسرطان المرارة مع وصف، باستخدام بيانات من الأدبيات، الجوانب السريرية والشبه السريرية والعلاجية لهذا المرض.

مواد وطرق :

أبلغت هذه الدراسة بأثر رجعي عن 31 حالة من حالات سرطان المرارة تم جمعها في مصلحة جراحة الجهاز الهضمي، مستشفى الرازي بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش على مدى 4 سنوات (يناير 2016 - دجنبر 2019).

نتائج :

كان متوسط عمر المرضى 61,2 سنة مع غلبة واضحة للنساء (% 84). كان عامل الخطر الرئيسي هو مرض الحصوة.

الأعراض السريرية، غير محددة، سيطر عليها الألم في المراق الأيمن (% 61,2)، والتقيؤ (% 38,7)، وفقدان الوزن (% 35,4)، واليرقان (% 25,8).

في العمل الإشعاعي، كانت الموجات فوق الصوتية والتصوير المقطعي هي طرق التصوير الرئيسية المستخدمة.

علاجياً، خضع 64,5 % من المرضى للاستئصال العلاجي. تلقى 3,2 % من المرضى العلاج الجراحي الملطف. 16,2% من المرضى تلقوا فقط شق البطن الاستكشافي مع الخزعات. 16,2 % من المرضى تلقوا العلاج الإشعاعي.

تم إعطاء العلاج الكيميائي المسكن في 29 % من الحالات. لم يتلق أي مريض العلاج بالأشعة.

من الناحية النسيجية، عاد الفحص الباثولوجي لصالح سرطان الغدة في 96,7 % من الحالات.

كانت نسبة العمليات 83,8% ونسبة الوفيات ما بعد الجراحة مباشرة 7,6%.

خاتمة :

سرطان المرارة هو سرطان نادر نسبياً مع مآل سيئ. تظل الجراحة هي العلاج الوحيد ذات هدف علاجي، ولكن فقط في المراحل المرضية مما يجعل التشخيص المبكر مهماً.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Lazcano-Ponce, E. C., Miquel, J. F., Muñoz, N., Herrero, R., Ferrecio, C., Wistuba, I. I., et al.**
"Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer."
CA: a cancer journal for clinicians 51.6 (2001): 349–364.
2. **Tada M, Yokosuka O, Omata M, Ohto M, Isono K.**
"Analysis of ras gene mutations in biliary and pancreatic tumors by polymerase chain reaction and direct sequencing."
Cancer 66.5 (1990): 930–935.
3. **Misra, S., Chaturvedi, A., Misra, N. C., & Sharma, I. D.**
"Carcinoma of the gallbladder."
The lancet oncology 4.3 (2003): 167–176.
4. **Lam, C. M., Yuen, A. W., Wai, A. C., Leung, R. M., Lee, A. Y., Ng, K. K., et al.**
"Gallbladder cancer presenting with acute cholecystitis: a population-based study."
Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques 19.5 (2005): 697–701.
5. **Taner, C. B., Nagorney, D. M., & Donohue, J. H.**
"Surgical treatment of gallbladder cancer."
Journal of gastrointestinal surgery 8.1 (2004): 83–89.
6. **Rodríguez-Fernández, A., Gómez-Río, M., Medina-Benítez, A., Moral, J. V. D., Ramos-Font, C., Ramia-Ángel, J. M., et al.**
"Application of modern imaging methods in diagnosis of gallbladder cancer."
Journal of surgical oncology 93.8 (2006): 650–664.
7. **Cho, S. Y., Kim, S. H., Park, S. J., Han, S. S., Kim, Y. K., Lee, K. W., et al.**
"Adjuvant chemoradiation therapy in gallbladder cancer."
Journal of surgical oncology 102.1 (2010): 87–93.
8. **Shaffer, Eldon A.**
"Gallbladder cancer: the basics."
Gastroenterology & hepatology 4.10 (2008): 737.

9. **Stoll, M.**
*Rationis medendi, in nosocomio practico Vindobonensi.*apud Haak et Socios et A. et J. Honkoop, 1786.
10. **Piebler, J. M., & Crichlow, R. W.**
"Primary carcinoma of the gallbladder."
Surgery, gynecology & obstetrics 147.6 (1978): 929–942.
11. **Fahim, R. B., McDonald, J. R., Richards, J. C., & Ferris, D. O.**
"Carcinoma of the gallbladder: a study of its modes of spread."
Annals of Surgery 156.1 (1962): 114.
12. **Nevin, J. E., Moran, T. J., Kay, S., & King, R.**
"Carcinoma of the gallbladder. Staging, treatment, and prognosis."
Cancer 37.1 (1976): 141–148.
13. **Duffy, A., Capanu, M., Abou-Alfa, G. K., Huitzil, D., Jarnagin, W., Fong, Y., et al.**
"Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at memorial Sloan-Kettering cancer centre (MSKCC)."
Journal of surgical oncology 98.7 (2008): 485–489.
14. **G. Randi, S. Franceschi, and C. La Vecchia,**
"Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors."
International journal of cancer 118.7 (2006): 1591–1602.
15. **Hundal R, Shaffer EA.**
"Gallbladder cancer: epidemiology and outcome."
Clinical epidemiology 6 (2014): 99.
16. **Hamza, Samia, Jean–Marc Phelip, and Côme Lepage.**
"Epidémiologie des cancers des voies biliaires."
Cancéro digest (2012).
17. **Khan Z, Neugut A, Ahsan H, Chabot J.**
"Risk factors for biliary tract cancers."
The American journal of gastroenterology 94.1 (1999): 149–152.

18. **Stinton, Laura M., and Eldon A. Shaffer.**
"Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer."
Gut and liver 6.2 (2012): 172.

19. **Trivedi, V., Gumaste, V. V., Liu, S., & Baum, J.**
"Gallbladder cancer: adenoma–carcinoma or dysplasia–carcinoma sequence?."
Gastroenterology & Hepatology 4.10 (2008): 735.

20. **Kumar, Sandeep, Shailendra Kumar, and Surender Kumar.**
"Infection as a risk factor for gallbladder cancer."
Journal of surgical oncology 93.8 (2006): 633–639.

21. **Gonzalez–Escobedo, Geoffrey, Joanna M. Marshall, and John S. Gunn.**
"Chronic and acute infection of the gall bladder by Salmonella Typhi: understanding the carrier state."
Nature Reviews Microbiology 9.1 (2011): 9–14.

22. **Nuzzo G, Clemente G, Cadeddu F, Ardito F, Ricci R, Vecchio FM.**
"Papillary carcinoma of the gallbladder and anomalous pancreatobiliary junction. Report of three cases and review of the literature."
Hepato–gastroenterology 52.64 (2005): 1034–1038.

23. **Schnelldorfer, T.**
"Porcelain gallbladder: a benign process or concern for malignancy?."
Journal of Gastrointestinal Surgery 17.6 (2013): 1161–1168.

24. **Isambert, M., Leux, C., Métairie, S., & Paineau, J.**
"Cancer de la vésicule de découverte fortuite: quand, pourquoi, comment réopérer."
Journal de Chirurgie Viscérale 148.2 (2011): 89–97.

25. **Isambert, M.**
Cancer de la vésicule de découverte fortuite: une réaction rapide s'impose: étude rétrospective bicentrique portant sur 57 cas traités entre 1993 et 2007. Diss. 2008.

26. Rullier, A.

"Pathologie de la vésicule biliaire et des voies biliaires extra-hépatiques. Cas no 5. Adénocarcinome vésiculaire, à cellules claires, stade pT1bNx (TNM, 7e édition)."

Annales de Pathologie. Vol. 34. No. 4. Elsevier Masson, 2014.

27. Kanthan, R., Senger, J. L., Ahmed, S., & Kanthan, S. C.

"Gallbladder cancer in the 21st century."

Journal of oncology 2015 (2015).

28. Von Meyenfeldt EM, Mantel SF, Gouma DJ, van Gulik TM.

"Tumors in the gallbladder: A possible differentiation between malignant and benign tumours."

Nederlands tijdschrift voor geneeskunde 151.19 (2007): 1049-1054.

29. Lai, CH Eric, and W. Y. Lau.

"Gallbladder cancer—a comprehensive review."

The surgeon 6.2 (2008): 101-110.

30. Rau, C., Marec, F., Vibert, E., Geslin, G., Yzet, T., Joly, J. P., et al.

"Cancer de la vésicule biliaire révélé par un ictère dû à un thrombus tumoral endobiliaire."

Annales de chirurgie. Vol. 129. No. 6-7. Elsevier Masson, 2004.

31. Furlan A, Ferris JV, Hosseinzadeh K, Borhani AA.

"Gallbladder carcinoma update: multimodality imaging evaluation, staging, and treatment options."

American Journal of Roentgenology 191.5 (2008): 1440-1447.

32. Strom, B. L., Maislin, G., West, S. L., Atkinson, B., Herlyn, M., Saul, S., et al.

"Serum CEA and CA 19-9: Potential future diagnostic or screening tests for gallbladder cancer?."

International journal of cancer 45.5 (1990): 821-824.

33. Shih, S. P., Schulick, R. D., Cameron, J. L., Lillemoe, K. D., Pitt, H. A., Choti, M. A., et al.

"Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection."

Annals of surgery 245.6 (2007): 893.

34. **Matsubara S, Arizumi T, Togawa O, Sasaki T, Yamamoto N, Nakai Y, et al.**
"Endoscopic transpapillary approach to the gallbladder for diagnosing gallbladder cancer."
Canadian journal of gastroenterology 21.12 (2007): 809–813.

35. **Miller, G., and W. R. Jarnagin.**
"Gallbladder carcinoma."
European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 34.3 (2008): 306–312.

36. **Zouaoui, W., Mormeche, Y., Khelifi, S., Jemli, C. C., Baccar, A., Maaoui, H., et al.**
"Aspect en imagerie du cancer de la vésicule biliaire : à propos de 40 cas."
Feuillets de radiologie 49.1 (2009) : 15–23.

37. **Kaushik, Satyendra P.**
"Current perspectives in gallbladder carcinoma."
Journal of gastroenterology and hepatology 16.8 (2001): 848–854.

38. **Gore, Richard M., and Ryan P. Shelhamer.**
"Biliary tract neoplasms: diagnosis and staging."
Cancer Imaging 7.Special issue A (2007): S15.

39. **Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Yago A.**
"Diagnosis of the depth of invasion of gallbladder carcinoma by EUS."
Gastrointestinal endoscopy 50.5 (1999): 659–663.

40. **Jang, J. Y., Kim, S. W., Lee, S. E., Hwang, D. W., Kim, E. J., Lee, J. Y., et al.**
"Differential diagnostic and staging accuracies of high resolution ultrasonography, endoscopic ultrasonography, and multidetector computed tomography for gallbladder polypoid lesions and gallbladder cancer."
Annals of surgery 250.6 (2009): 943–949.

41. **Vijayakumar A., Vijayakumar A., Patil V., Mallikarjuna M. N., Shivaswamy B. S.**
"Early diagnosis of gallbladder carcinoma: an algorithm approach."
ISRN radiology 2013 (2012).

42. **Maldjian PD, Ghesani N, Ahmed S, Liu Y.**
"Adenomyomatosis of the gallbladder: another cause for a "hot" gallbladder on 18F-FDG PET."
American Journal of Roentgenology 189.1 (2007): W36-W38.

43. **Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M, Medina-Benítez A, Moral JV, Ramos-Font C, Ramia-Angel JM, et al.**
"Application of modern imaging methods in diagnosis of gallbladder cancer."
Journal of surgical oncology 93.8 (2006): 650-664.

44. **Zins, M., Boulay-Coletta, I., Molinié, V., Mercier-Pageyral, B., Jullès, M. C., Rodallec, M., et al.**
"Imagerie des épaissements de la paroi vésiculaire."
Journal de Radiologie 87.4 (2006): 479-492.

45. **Ohtani T, Shirai Y, Tsukada K, Muto T, Hatakeyama K.**
"Spread of gallbladder carcinoma: CT evaluation with pathologic correlation."
Abdominal imaging 21.3 (1996): 195-201.

46. **Sheth, S., Bedford, A., & Chopra, S.**
"Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy."
The American journal of gastroenterology 95.6 (2000): 1402-1410.

47. **Chow. WH, Jonshon. C, Gridly. G.**
"Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas."
British journal of cancer 79.3 (1999): 640-644.

48. **Attili, A. F., De Santis, A., Capri, R., Repice, A. M., Maselli, S., & GREPCO Group.**
"The natural history of gallstones: the GREPCO experience."
Hepatology 21.3 (1995): 656-660.

49. **Giraud-Cohen, M., and M. P. Vullierme.**
"Imagerie des tumeurs malignes des voies biliaires et de la vésicule."
EMC. 33-500.

50. **Grobmyer, Stephen R., Michael D. Lieberman, and John M. Daly.**
"Gallbladder cancer in the twentieth century: single institution's experience."
World journal of surgery 28.1 (2004): 47–49.
51. **Hamdani, N. H., Qadri, S. K., Aggarwalla, R., Bhartia, V. K., Chaudhuri, S., Debakshi, S., et al.**
"Clinicopathological study of gall bladder carcinoma with special reference to gallstones: our 8-year experience from eastern India."
Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 13.11 (2012): 5613–5617.
52. **Koh, C. Y., Demirjian, A. N., Chen, W. P., McLaren, C. E., & Imagawa, D. K.**
"Validation of revised American Joint Committee on Cancer staging for gallbladder cancer based on a single institution experience."
The American Surgeon 79.10 (2013): 1045–1049.
53. **D'hondt, M., Lapointe, R., Benamira, Z., Pottel, H., Plasse, M., Letourneau, R., et al.**
"Carcinoma of the gallbladder: patterns of presentation, prognostic factors and survival rate. An 11-year single centre experience."
European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 39.6 (2013): 548–553.
54. **Sachidananda, S., Krishnan, A., Janani, K., Alexander, P. C., Velayutham, V., Rajagopal, S., et al.**
"Characteristics of gallbladder cancer in South India."
Indian journal of surgical oncology 3.3 (2012): 228–230.
55. **Chassagne, P., Michel, J., Pageaux, G., Blanc, P., & Veyrac, M.**
"Le cancer de la vésicule biliaire dans un service d'Hépatogastroentérologie."
Médecine et chirurgie digestives (Paris) 25.6 (1996): 293–295.
56. **Arnaud, J. P., Casa, C., Jacob, J. P., Ronceray, J., Becouarn, G., & Bergamaschi, R.**
"Le cancer de la vésicule biliaire. Une expérience chirurgicale. A propos de 143 cas."
Journal de chirurgie (Paris. 1908) 133.4 (1996): 155–158.

57. Glehen, O., Czyglik, O., Donsbeck, A. V., Isaac, S., Gilly, F. N., Francois, Y., et al.
"Cancers vésiculaires de découverte fortuite."
Annales de chirurgie. Vol. 125. No. 2. Elsevier Masson, 2000.
58. ADERKAOUI.S, M. AMRAOUI, A. ZENTAR, M. MAHI, H. AZENDOUR.
Actualités thérapeutiques dans la prise en charge de la vésicule biliaire.
Thèse N84, 2011.
59. Lundberg, O., and Kristoffersson, A.
"Wound recurrence from gallbladder cancer after open cholecystectomy."
Surgery 127.3 (2000): 296–300.
60. Manfredi, S., Benhamiche, A. M., Isambert, N., Prost, P., Jouve, J. L., & Faivre, J.
"Trends in incidence and management of gallbladder carcinoma: a population-based study in France."
Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society 89.4 (2000): 757–762.
61. EL MALKI, H. O., AIT TALEB, K., MOHSINE, R., CHARIF CHEFCHAOUNI, M., & IFRINE, L.
"Quelle attitude chirurgicale devant un cancer de la vesicule biliaire? A propos de 50 cas."
Maghreb médical 357 (2001): 200–201.
62. KLINGER, J., DE LA FUENTE, H., OLIVARES, P., TORRES, T., & CARTAGENA S, C.
"Carcinome de la vésicule biliaire: une expérience chilienne de dix ans."
Annales de chirurgie (Paris). Vol. 48. No. 7. 1994.
63. R. GOUBRAIM , A. BELKOUCHI, A. AZZOUZI, L.IFRINE, M. BENAZZOUZ,
Le traitement chirurgical du cancer de la vésicule biliaire, à propos de 86 cas, expérience de la clinique chirurgicale A.
Thèse N278, 2007.
64. Pandey, M., Pathak, A. K., Gautam, A., Aryya, N. C., & Shukla, V. K.
"Carcinoma of the Gallbladder."
Digestive diseases and sciences 46.6 (2001): 1145–1151.

65. **MR. HIROUAL, A.ZOUGARI, N.CHERIF IDRISSE, MA. BENHMIDOUNE, O.ESSADIKI,**
L'apport du scanner spiral dans le bilan d'extension du cancer vésiculaire, à propos de 70 cas.
Onco-WS-17 Marrakech, 2012.
66. **L.BEN FARHAT, A. ASKRI, R. JERIBI, N.DALY, L.HENDAOU.**
"Évaluation de l'extension locorégionale des tumeurs de la vésicule biliaire par la tomodensitométrie."
Journal de Chirurgie 146.1 (2009): 34-39.
67. **Kim, W. S., Choi, D. W., Do You, D., Ho, C. Y., Heo, J. S., & Choi, S. H.**
"Risk factors influencing recurrence, patterns of recurrence, and the efficacy of adjuvant therapy after radical resection for gallbladder carcinoma."
Journal of Gastrointestinal Surgery 14.4 (2010): 679-687.
68. **Shukla, V. K., Chauhan, V. S., Mishra, R. N., & Basu, S.**
"Lifestyle, reproductive factors and risk of gallbladder cancer."
Singapore medical journal 49.11 (2008): 912.
69. **Al-Hadeedi, S. Y., Moorehead, R. J., Leaper, D. J., & Wong, J.**
"Carcinoma of the gallbladder: a diagnostic challenge."
Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh 36.3 (1991): 174.
70. **Khan, I., Panda, N., Banerjee, M., & Das, R.**
"Epidemiological factors in gall bladder cancer in eastern India—a single centre study."
Indian journal of surgical oncology 4.1 (2013): 67-72.
71. **Launoy, G., Crenes-Laventure, E., Dao, T., Pottier, D., & ROUGEREAU, A.**
"Le cancer de la vésicule biliaire: épidémiologie, diagnostic et facteurs pronostiques."
Annales de chirurgie (Paris). Vol. 47. No. 1. 1993.
72. **TAHIR F.Z.**
Cancer de la vésicule biliaire, à propos de 92 cas.
Thèse N° 345, 2003, Casablanca.

73. LOUKILI .M.

Aspects anatomopathologiques des cancers de la vésicule biliaire, à propos de 30 cas.

Thèse 2009, Fès.

74. Tsenga JH, Wana YL, Hunga CF, Nga KK, Pana KT, Choua ASB, et al.

"Diagnosis and staging of gallbladder carcinoma: evaluation with dynamic MR imaging."

Clinical imaging 26.3 (2002): 177-182.

75. Taourel P, Calvet C, Lecesne R, Pradel JA, Drouillard J, Bruel JM.

Apport de la cholangio-pancréatographie-IRM dans la pathologie des voies biliaires et pancréatiques.

J Radiol 1997;78:615-21.

76. Mathonnet, M., A. Gainant, and P. Cubertafo.

"Cancers de la vésicule biliaire. Technique chirurgicale."

Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales-Appareil digestif (2001): 40-970.

77. Winde, G., Kautz, G., Berns, T., Reers, B., Mellin, W., & Bunte, H.

"Therapeutic problems of cancers of the gallbladder."

Journal de Chirurgie 130.5 (1993): 252-259.

78. EL MACHKOUR.Z, O.MOUAQIT, A.OUSADEN, M, ELYOUSFI, L.CHBANI

Cancer de la vésicule biliaire à propos de 53 cas.

Thèse N 092/14.

79. DIAS, EVERTON MESQUITA, PAULO PIMENTEL, and ACBC-PA ASSUMPÇÃO.

"Gallbladder cancer: 10 years of experience at an Amazon reference hospital."

Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões 38.2 (2011): 100-104.

80. Cubertafo, Pierre, Alain Gainant, and Giovanni Cucchiaro.

"Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder. Results of the French Surgical Association Survey."

Annals of surgery 219.3 (1994): 275.

81. **Rossi, M., Bencini, L., Calistri, M., Manetti, R., & Farsi, M.**
"Gallbladder neoplasm: a single institution experience according to the standard current management."
Minerva chirurgica 67.5 (2012): 389–397.
82. **Valle, J. W., Wasan, H. S., Palmer, D. D., Cunningham, D., Anthoney, D. A., Maraveyas, A., et al.**
"Gemcitabine with or without cisplatin in patients (pts) with advanced or metastatic biliary tract cancer (ABC): results of a multicenter, randomized phase III trial (the UK ABC-02 trial)."
Journal of Clinical Oncology 27.15_suppl (2009): 4503–4503.
83. **Yoneto, Toshihiko, Kouki Yoshikawa, and Yuzou Fujii.**
"A patient with recurrent gallbladder cancer responding to chemotherapy with CDDP/CPT-11 and gemcitabine."
Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy 32.1 (2005): 99–102.
84. **Dwary, A. D., Sharma, A., Mohanti, B. K., Pal, S., Garg, P., Raina, V., et al.**
"A randomized controlled trial (RCT) comparing best supportive care (BSC), 5-FU plus folinic acid (FUFA) and, gemcitabine plus oxaliplatin (Gem-Ox) in management of unresectable gallbladder cancer (GBC)."
Journal of Clinical Oncology 27.15_suppl (2009): 4521–4521.
85. **Malka, David, Valérie Boige, and Michel Ducreux.**
"Chimiothérapie systémique des cancers biliaires avancés."
Hépto-Gastro & Oncologie Digestive 18.3 (2011): 283–288.
86. **AOUHAR. N.**
Aspects anatomopathologiques du cancer de la vésicule biliaire, à propos de 88 cas.
Thèse N°268, 2000, Rabat.
87. **Rakić, M., Patrlj, L., Kopljarić, M., Kliček, R., Kolovrat, M., Loncar, B., et al.**
"Gallbladder cancer."
Hepatobiliary surgery and nutrition 3.5 (2014): 221.

88. **Maldonado, C. Z., Lopez, M. J. R., Valverde, F. M. G., Soldevilla, F. A., Quirante, F. P., & Medina, V. G.**
"Hallazgos ecográficos asociados al cáncer de vesícula biliar."
Cirugía Española 92.5 (2014): 348–355.
89. **Sarli, L., Contini, S., Sansebastiano, G., Gobbi, S., Costi, R., & Roncoroni, L.**
"Does laparoscopic cholecystectomy worsen the prognosis of unsuspected gallbladder cancer?."
Archives of Surgery 135.11 (2000): 1340–1344.
90. **Pottakkat, B., Kapoor, A., Prakash, A., Singh, R. K., Behari, A., Kumar, A., et al.**
"Evaluation of a prospective surgical strategy of extended resection to achieve R0 status in gall bladder cancer."
Journal of gastrointestinal cancer 44.1 (2013): 33–40.
91. **Wang, Y. F., Feng, F. L., Zhao, X. H., Ye, Z. X., Zeng, H. P., Li, Z., et al.**
"Combined detection tumor markers for diagnosis and prognosis of gallbladder cancer."
World Journal of Gastroenterology: WJG 20.14 (2014): 4085.
92. **Behari, A., Sikora, S. S., Waghlikar, G. D., Kumar, A., Saxena, R., & Kapoor, V. K.**
"Longterm survival after extended resections in patients with gallbladder cancer."
Journal of the American College of Surgeons 196.1 (2003): 82–88.
93. **Wang, R. T., Xu, X. S., Liu, J., & Liu, C.**
"Gallbladder carcinoma: analysis of prognostic factors in 132 cases."
Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 13.6 (2012): 2511–2514.
94. **Gourgiotis, S., Kocher, H. M., Solaini, L., Yarollahi, A., Tsiambas, E., & Salemis, N. S.**
"Gallbladder cancer."
The American Journal of Surgery 196.2 (2008): 252–264.
95. **Gainant, A., and P. Cubertafond.**
"The incidence, clinical and biologic diagnosis, and prognosis of cancer of the exocrine pancreas and biliary tract."
La Revue du Praticien 39.22 (1989): 1933–1937.

96. Pradeep, R., Kaushik, S. P., Sikora, S. S., Bhattacharya, B. N., Pandey, C. M., & Kapoor, V. K.
"Predictors of survival in patients with carcinoma of the gallbladder."
Cancer 76.7 (1995): 1145–1149.
97. Lai, D. T., Storey, D. W., Waugh, R., & Stephens, F. O.
"Induction chemotherapy via hepatic artery for gallbladder carcinoma."
European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 21.6 (1995): 690–691.
98. Shirai, Y., Ohtani, T., Tsukada, K., & Hatakeyama, K.
"Combined pancreaticoduodenectomy and hepatectomy for patients with locally advanced gallbladder carcinoma: long term results."
Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society 80.10 (1997): 1904–1909.
99. Lau, C. S., Zywot, A., Mahendraraj, K., & Chamberlain, R. S.
"Gallbladder Carcinoma in the United States: A Population Based Clinical Outcomes Study Involving 22,343 Patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Result Database (1973–2013)."
HPB surgery: a world journal of hepatic, pancreatic and biliary surgery 2017 (2017): 1532835–1532835.
100. Registre des cancers de la région du Grand Casablanca Edition 2016.
Disponible à partir de :URL :
http://contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRGC.pdf
101. Registre des cancers de Rabat Édition 2009.
Disponible à partir de :URL :http://biblio.medramo.ac.ma/bib/RECRAB_2005.pdf
102. Okamoto, M., Okamoto, H., Kitahara, F., Kobayashi, K., Karikome, K., Miura, K., et al.
"Ultrasonographic evidence of association of polyps and stones with gallbladder cancer."
The American journal of gastroenterology 94.2 (1999): 446–450.
103. Anatomie de la vésicule Biliaire
Disponible à partir de :URL :http://hepatoweb.com/Anatomie_vesicule.php

104. CASTING D., VEILHAN L.-A.

Anatomie du foie et des voies biliaires .EMC (Elsevier Masson SAS, Paris),
Hépatologie, 7-001-A-10, 2008.

105. Bouchet, Y., J. G. Passagia, and J. F. Lopez.

"Anatomie des voies biliaires extrahépatiques."
EMC (Paris, France), Tech chir, Appareil digestif 40900 (1990): 10-1990.

106. PERLEMUTER L. & WALIGORA L.,

Cahiers d'anatomie-abdomen 1.3ème édition 63-68.

107. Richard L. Drake, A.W.V., Adam W.M. Mitchell,

Gray's anatomy for students, Second edition.2009: Churchill Livingstone/Elsevier. 1103.

108. Frank H Netter.

Atlas d'anatomie humaine.Masson 2015:Planche 280.

109. Y.Renard, D.Sommacale, C.Avisse, J.-P.Palot, R.Kianmanesh.

"Anatomie chirurgicale des voies biliaires extrahépatiques et de la jonction biliopancréatique."
EMC-techniques chirurgicales-appareil digestif 9.3 (2014): 1-21.

110. Venniyoor, Ajit.

"Cholesterol gallstones and cancer of gallbladder (CAGB): molecular links."
Medical hypotheses 70.3 (2008): 646-653.

111. Wistuba, Ignacio I., and Adi F. Gazdar.

"Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour."
Nature Reviews Cancer 4.9 (2004): 695-706.

112. Chang, Hee Jin, Jung Il Suh, and So Young Kwon.

"Gallstone formation and gallbladder mucosal changes in mice fed a lithogenic diet."
J Korean Med Sci 14.3 (1999): 286.

113. Yamaguchi, K., Chijiwa, K., Saiki, S., Nishihara, K., Takashima, M., Kawakami, K., et al.
"Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma."
British Journal of Surgery 84.2 (1997): 200–204.
114. Pandey, M.
"Risk factors for gallbladder cancer: a reappraisal."
European journal of cancer prevention 12.1 (2003): 15–24.
115. Bismuth, H., and J. Krissat.
"Choledochal cystic malignancies."
Annals of oncology 10 (1999): S94–S98.
116. Chao, Tzu-Chieh, et al.
"Carcinogenesis in the biliary system associated with APDJ."
Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery 6.3 (1999): 218–222.
117. Chapman, R. W.
"Risk factors for biliary tract carcinogenesis."
Annals of oncology 10 (1999): S308–S312.
118. Hu, Bing, Biao Gong, and Dai-yun Zhou.
"Association of anomalous pancreaticobiliary ductal junction with gallbladder carcinoma in Chinese patients: an ERCP study."
Gastrointestinal endoscopy 57.4 (2003): 541–545.
119. Yoshida, T., Shibata, K., Matsumoto, T., Sasaki, A., Hirose, R., & Kitano, S.
"Carcinoma of the gallbladder associated with anomalous junction of the pancreaticobiliary duct in adults."
Journal of the American College of Surgeons 189.1 (1999): 57–62.
120. Towfigh, S., McFadden, D. W., Cortina, G. R., & Thompson Jr, J. E.
"Porcelain gallbladder is not associated with gallbladder carcinoma."
The American Surgeon 67.1 (2001): 7.

121. Lacaine, F.

"Faut-il opérer les vésicules porcelaine par laparoscopie?."

Journal de chirurgie (Paris. 1908) 140.2 (2003): 115-119.

122. Stephen, Antonia E., and David L. Berger.

"Carcinoma in the porcelain gallbladder: a relationship revisited."

Surgery 129.6 (2001): 699-703.

123. Kianmanesh, R., Scaringi, S., Castel, B., Flamant, Y., & Msika, S.

"Lésions précancéreuses de la vésicule biliaire."

Journal de chirurgie 144.4 (2007): 278-286.

124. Wolin, Kathleen Y., Kenneth Carson, and Graham A. Colditz.

"Obesity and cancer."

The oncologist 15.6 (2010): 556.

125. Jackson, H. H., Glasgow, R. E., Mulvihill, S. J., & Cannon-Albright, L. A.

"Familial risk in gallbladder cancer."

Journal of the American College of Surgeons 205.3 (2007): 538.

126. Berdal, Henri.

Nouveaux éléments d'histologie normale à l'usage des étudiants en médecine. A.

Maloine, 1894.

127. DADOUNE J.P.

Histologie, 2^e édition. « Médecine-science ». Flammarion André Delmas, Henri Rouvière, 2007.

128. Rullier, Anne.

"Pathologie de la vésicule biliaire et des voies biliaires extra-hépatiques. Cas n (o) 5. Adénocarcinome vésiculaire, à cellules claires, stade pT1bNx (TNM, 7 (e) édition)."

Ann Pathol (2014): 296-308.

129. CATAZANO, G., N. CORVISIER, and J. BENEVENT.

"Cancer de la vésicule biliaire: étude anatomopathologique." (1998): 33-44.

130. Roa, I., Araya, J. C., Villaseca, M., De Aretxabala, X. A. B. I. E. R., Riedemann, P. A. B. L. O., Endoh, K. A. Z. U. O., et al.
"Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: an estimate of the period required for progression."
Gastroenterology 111.1 (1996): 232-236.
131. Wanebo, Harold J., William N. Castle, and Robert E. Fechner.
"Is carcinoma of the gallbladder a curable lesion?"
Annals of surgery 195.5 (1982): 624.
132. Hamilton, Stanley R.
"World Health Organization classification of tumours."
Pathology and genetics of tumours of the digestive system (2000).
133. Saut, S. H., and S. Sternberg.
"Gallbladder and extra hepatic biliary."
Diagnostic surgical pathology, second edition Raven Press, Ltd. New York (1994): 1591-1600.
134. Martin, Etienne, and Gerard Feldmann.
Histopathologie du foie et des voies biliaires de l'adulte et de l'enfant. Masson, 1983.
135. Dong, X. D., DeMatos, P., Prieto, V. G., & Seigler, H. F.
"Melanoma of the gallbladder: a review of cases seen at Duke University Medical Center."
Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society 85.1 (1999): 32-39.
136. Chatila, Rajaa, Ronald J. Vender, and Paul N. Fiedler.
"PRIMARY LYMPHOMA OF THE GALLBLADDER: CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE."
American Journal of Gastroenterology (Springer Nature) 91.10 (1996).
137. Laurent, M. S., Esterl Jr, R. M., Halff, G. A., & Speeg, K. V.
"Gallbladder carcinoma producing alpha-fetoprotein."
Journal of clinical gastroenterology 28.2 (1999): 155-158.

- 138. Cocquyt, V., Pipeleers-Marichal, M., Delvaux, G., & Van Belle, S.**
"Increasing serum levels of alpha-fetoprotein in a patient with relapsing gallbladder carcinoma."
American journal of clinical oncology 19.5 (1996): 465-468.
- 139. Ono, T., Komatsu, M., Hoshino, T., Ishii, T., Fujii, T., Oshima, S., et al.**
"Alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 19-9-producing gallbladder cancer."
Journal of gastroenterology 31.5 (1996): 742-746.
- 140. Yim, H., and C. Shim.**
"Cyclin E Expression in Benign and Malignant Epithelial Neoplasms of the Gall-bladder."
Yonsei Medical Journal 38 (1997): 301-306.
- 141. EGUSHI, N., K. FUJII, and A. TSUKIDA.**
"Cyclin E over expression in Human gallbladder carcinoma."
Oncology reports 6.1 (1999): 93-96.
- 142. Nagahashi, M., Shirai, Y., Wakai, T., Sakata, J., Ajioka, Y., & Hatakeyama, K.**
"Perimuscular connective tissue contains more and larger lymphatic vessels than the shallower layers in human gallbladders."
World journal of gastroenterology: WJG 13.33 (2007): 4480.
- 143. Dr David MALKA**
Service d'Oncologie Digestive, Département de Médecine Oncologique, Gustave Roussy, Villejuif Chap. : Cancer des voies biliaires (mise à jour le 16/09/2019)
Disponible à partir de :URL : <http://snfge.org/content/8-cancer-des-voies-biliaires>
- 144. Eguchi, H., Ishikawa, O., Ohigashi, H., Kasugai, T., Yokoyama, S., Yamada, T., et al.**
"Surgical significance of superficial cancer spread in early gallbladder cancer."
Japanese journal of clinical oncology 35.3 (2005): 134-138.
- 145. Bloechle, C., Izbicke, J. R., Passlick, B., Gawad, K., Passow, C., Rogiers, X., et al.**
"Is radical surgery in locally advanced gallbladder carcinoma justified?."
American Journal of Gastroenterology (Springer Nature) 90.12 (1995).
-

146. Chijiwa, K., and M. Tanaka.

"Indications for and limitations of extended cholecystectomy in the treatment of carcinoma of the gall bladder."

The European journal of surgery= Acta chirurgica 162.3 (1996): 211.

147. Mori, T., Souda, S., Hashimoto, J., Yoshikawa, Y., & Ohshima, M.

"Unsuspected gallbladder cancer diagnosed by laparoscopic cholecystectomy: a clinicopathological study."

Surgery today 27.8 (1997): 710-713.

148. Itoi, T., Sofuni, A., Itokawa, F., Kurihara, T., Tsuchiya, T., Moriyasu, F., et al.

"Preoperative diagnosis and management of thick-walled gallbladder based on bile cytology obtained by endoscopic transpapillary gallbladder drainage tube."

Gastrointestinal endoscopy 64.4 (2006): 512-519.

149. Zemour, J., Marty, M., Lapuyade, B., Collet, D., & Chiche, L.

"Vésicules tumorales et pseudo-tumorales: diagnostic et conduite à tenir."

Journal de Chirurgie Viscérale 151.4 (2014): 295-306.

150. Shiwani MH.

(2007) Surgical management of gall bladder carcinoma.

J Pak Med Assoc, 57, 87-90.

151. Nagakura, S., Shirai, Y., Yokoyama, N., & Hatakeyama, K.

"Clinical significance of lymph node micrometastasis in gallbladder carcinoma."

Surgery 129.6 (2001): 704-713.

152. Belkheir Mohammed.

Le cancer de la vésicule biliaire.

Thèse de medecine. N° 92. Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca. 1997.

153. Komatsuda, T., Ishida, H., Konno, K., Hamashima, Y., Naganuma, H., Sato, M., & Watanabe, S.

"Gallbladder carcinoma: color Doppler sonography."

Abdominal imaging 25.2 (2000): 194-197.

154. **Boutros, C., Gary, M., Baldwin, K., & Somasundar, P.**
"Gallbladder cancer: past, present and an uncertain future."
Surgical oncology 21.4 (2012): e183–e191.
155. **Numata, K., Oka, H., Morimoto, M., Sugimori, K., Kunisaki, R., Nihonmatsu, H., et al.**
"Differential diagnosis of gallbladder diseases with contrast-enhanced harmonic gray scale ultrasonography."
Journal of ultrasound in medicine 26.6 (2007): 763–774.
156. **Li, B., Xu, X. X., Du, Y., Yang, H. F., Li, Y., Zhang, Q., et al.**
"Computed tomography for assessing resectability of gallbladder carcinoma: a systematic review and meta-analysis."
Clinical imaging 37.2 (2013): 327–333.
157. **Koh, T., Taniguchi, H., Yamaguchi, A., Kunishima, S., & Yamagishi, H.**
"Differential diagnosis of gallbladder cancer using positron emission tomography with fluorine-18-labeled fluoro-deoxyglucose (FDG-PET)."
Journal of surgical oncology 84.2 (2003): 74–81.
158. **Miller, George, Lawrence H. Schwartz, and Michael D'Angelica.**
"The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies."
Surgical oncology clinics of North America 16.2 (2007): 343–368.
159. **Kim, J. H., Kim, T. K., Eun, H. W., Kim, B. S., Lee, M. G., Kim, P. N., et al.**
"Preoperative evaluation of gallbladder carcinoma: efficacy of combined use of MR imaging, MR cholangiography, and contrast-enhanced dual-phase three-dimensional MR angiography."
Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine 16.6 (2002): 676–684.
160. **Petrowsky, H., Wildbrett, P., Husarik, D. B., Hany, T. F., Tam, S., Jochum, W., et al.**
"Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma."
Journal of hepatology 45.1 (2006): 43–50.

- 161. Reid, Kaye M., Antonio Ramos-De la Medina, and John H. Donohue.**
"Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a review."
Journal of Gastrointestinal Surgery 11.5 (2007): 671.
- 162. Hernandez, C., Fays, J., Jeanpierre, R. E., Collin, P. E., Kamoun, J., Laurent, J. X., et al.**
"Etude radiographique des cancers de la vésicule (Angiographie-cholangiographie rétrograde)."
Acta Endoscopica 6.3 (1976): 233-240.
- 163. Gaujoux, S., and D. Goéré.**
"Voie d'abord des hépatectomies."
Journal de chirurgie viscérale (Print) 148.6 (2011): 477-485.
- 164. Isambert, M., and L. Chiche.**
"Bisegmentectomie IVb-V avec curage pour cancer de la vésicule biliaire."
Journal de chirurgie viscérale (Print) 147.1 (2010): 33-37.
- 165. Berkane, S., F. Ali Benamara, and 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 (59)."
Journal de Chirurgie Viscérale 147.4 (2010): 9.
- 166. FARHAT, L. B., AICHA, A. B., ASKRI, A., DRIDI, L., & HENDAOU, L.**
"Drainage biliaire percutané : efficacité et complications à court et à moyen terme à travers une série de 50 cas."
Tunisie médicale 87.1 (2009): 50-54.
- 167. Nagino, M., Kamiya, J., Nishio, H., Ebata, T., Arai, T., & Nimura, Y.**
"Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer: surgical outcome and long-term follow-up."
Annals of surgery 243.3 (2006): 364.

168. Seyama, Y., Kubota, K., Sano, K., Noie, T., Takayama, T., Kosuge, T., et al.
"Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate."
Annals of surgery 238.1 (2003): 73.
169. Speer, A., Christopher, R., Russell, G., Hatfield, A. W., Macrae, K., Cotton, P., et al.
"Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice."
The Lancet 330.8550 (1987): 57-62.
170. Davids, P. H., Groen, A. K., Rauws, E. A. J., Tytgat, G. N., & Huibregtse, K.
"Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction."
The Lancet 340.8834-8835 (1992): 1488-1492.
171. Prat, F., Chapat, O., Ducot, B., Ponchon, T., Pelletier, G., Fritsch, J., et al.
"A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct."
Gastrointestinal endoscopy 47.1 (1998): 1-7.
172. Gallardo, J., Rubio, B., Villanueva, L., & Barajas, O.
"Gallbladder cancer, a different disease that needs individual trials."
Journal of clinical oncology 23.30 (2005): 7753-7754.
173. Abahssain, H., Afchain, P., Melas, N., Ismaili, N., Rahali, R., Rabti, H. M., et al.
"Chimiothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire."
La Presse Médicale 39.12 (2010): 1238-1245.
174. Okamoto, A., Tsuruta, K., Ishiwata, J., Isawa, T., Kamisawa, T., & Tanaka, Y.
"Treatment of T3 and T4 carcinomas of the gallbladder."
International surgery 81.2 (1996): 130-135.

175. Todoroki, T., Iwasaki, Y., Orii, K., Otsuka, M., Ohara, K., Kawamoto, T., et al.
"Resection combined with intraoperative radiation therapy (IORT) for stage IV (TNM) gallbladder carcinoma."
World journal of surgery 15.3 (1991): 357–366.
176. Cleary, S. P., Dawson, L. A., Knox, J. J., & Gallinger, S.
"Cancer of the gallbladder and extrahepatic bile ducts."
Current problems in surgery 44.7 (2007): 396–482.
177. EL ALAMI LALLA HAFIDA.
Cancer de la vésicule biliaire. Thèse de médecine N° 393. Faculté de médecine et de pharmacie Rabat.
178. Olayioye, M. A., Neve, R. M., Lane, H. A., & Hynes, N. E.
"The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer."
The EMBO journal 19.13 (2000): 3159–3167.
179. Yarden, Yosef, and Mark X. Sliwkowski.
"Untangling the ErbB signalling network."
Nature reviews Molecular cell biology 2.2 (2001): 127–137.
180. Ito, Y., Takeda, T., Sasaki, Y., Sakon, M., Yamada, T., Ishiguro, S., et al.
"Expression and clinical significance of the erbB family in intrahepatic cholangiocellular carcinoma."
Pathology–Research and Practice 197.2 (2001): 95–101.
181. Nakazawa, K., Dobashi, Y., Suzuki, S., Fujii, H., Takeda, Y., & Ooi, A.
"Amplification and overexpression of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, and c-met in biliary tract cancers."
The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland 206.3 (2005): 356–365.

182. Werneburg, N. W., Yoon, J. H., Higuchi, H., & Gores, G. J.

"Bile acids activate EGF receptor via a TGF- α -dependent mechanism in human cholangiocyte cell lines."

American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology 285.1 (2003): G31-G36.

183. Lubner, S. J., Mahoney, M. R., Kolesar, J. L., LoConte, N. K., Kim, G. P., Pitot, H. C., et al.

"Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: a phase II Consortium study."

Journal of Clinical Oncology 28.21 (2010): 3491.

184. Ramanathan, R. K., Belani, C. P., Singh, D. A., Tanaka, M., Lenz, H. J., Yen, Y., et al.

"A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer."

Cancer chemotherapy and pharmacology 64.4 (2009): 777.

185. Malka, D., Trarbach, T., Fartoux, L., Mendiboure, J., de la Fouchardiere, 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."

Journal of Clinical Oncology 27.15_suppl (2009): 4520-4520.

186. Zhu, A. X., Meyerhardt, J. A., Blaszkowsky, L. S., Kambadakone, A. R., 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."

The lancet oncology 11.1 (2010): 48-54.

187. Takimoto, C. H., & Awada, A.

"Safety and anti-tumor activity of sorafenib (Nexavar®) in combination with other anti-cancer agents: a review of clinical trials."

Cancer chemotherapy and pharmacology 61.4 (2008): 535-548.

- 188. Yamaguchi, K., Nakano, K., Nagai, E., Chijiwa, K., Kinoshita, M., Ohta, M., et al.**
"K-ras mutations in codon 12 and p53 mutations (biomarkers) and cytology in bile in patients with hepatobiliary-pancreatic carcinoma."
Hepato-gastroenterology 52.63 (2005): 713-718.
- 189. Saetta, Angelica A.**
"K-ras, p53 mutations, and microsatellite instability (MSI) in gallbladder cancer."
Journal of surgical oncology 93.8 (2006): 644-649.
- 190. Saetta, A. A., Papanastasiou, P., Michalopoulos, N. V., 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 Archiv 445.2 (2004): 179-182.
- 191. 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 52.5 (2003): 706-712.
- 192. El-Khoueiry, A. B., Rankin, C., Lenz, H. J., Philip, P., Rivkin, S. E., & Blanke, C. D.**
"SWOG 0514: A phase II study of sorafenib (BAY 43-9006) as single agent in patients (pts) with unresectable or metastatic gallbladder cancer or cholangiocarcinomas."
Journal of Clinical Oncology 25.18_suppl (2007): 4639-4639.



أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَأَيْتَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كُلِّ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ
وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِ وَسْعِي فِي انْقِذَائِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ
وَالْأَلَمِ وَالْقَلَقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.
وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِ رِعَايَتِي الطَّبِيعَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،
لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، وَأَسْخَرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَذَاهِ.
وَأَنْ أُوَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيعَةِ
مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ
اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

أطروحة رقم 236

سنة 2020

لمحة وبائية عن سرطانات المرارة
تجربة مصلحة جراحة الجهاز الهضمي
مستشفى الرازي بالمركز الإستشفائي الجامعي محمد
السادس بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/12/23
من طرف

السيد محمد ادريسي

المزدداد في 31 دجنبر 1994 بآسفي

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مرارة - سرطان - علم أوبئة - علاج - جراحة

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

ع. اللوزي

أستاذ في الجراحة العامة

خ. رباني

أستاذ في الجراحة العامة

ر. البرني

أستاذ في الجراحة العامة

أ. فخري

أستاذ مبرز في علم الأنسجة-علم الأجنة-علم الوراثة الخلوية

السيد

السيد

السيد

السيد