



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



Année: 2021

Thèse N°: 367

# LES TUMEURS NEUROENDOCRINES DE LA VESICULE BILIAIRE : A PROPOS DE DEUX CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2021*

PAR

**Monsieur Adel HAJJAJI**

*Né le 01 Février 1995 à Errachidia*

*Médecin Interne CHU Hassan II à Fès*

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

*Pour l'Obtention du Diplôme de*

## Docteur en Médecine

**Mots Clés :** Tumeur Neuroendocrine; Vésicule biliaire ; Chromogranine A ;  
Cholécystectomie ; Hépatectomie

Membres du Jury :

**Monsieur Ahmed BOUNAIM**

Professeur de Chirurgie Viscérale

**Monsieur Hakim EL KAOUI**

Professeur de Chirurgie Viscérale

**Monsieur Rahal MSSROURI**

Professeur de Chirurgie Viscérale

**Monsieur Hicham LARAQUI**

Professeur de Chirurgie Viscérale

**Monsieur Abderrahman EL HJOUJI**

Professeur de Chirurgie Viscérale

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



---

قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

---



سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :**

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**

Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**

Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**

Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**

Mr. Mohamed KARRA

*\*Enseignant militaire*

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

**Décembre 1984**

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

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

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

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

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

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

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

**Décembre 1992**

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

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

**Mars 1994**

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

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

*\*Enseignant militaire*

### **Mars 1994**

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

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

### **Mars 1995**

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

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

### **Décembre 1996**

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

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

### **Novembre 1997**

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

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

### **Novembre 1998**

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

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

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

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

***\*Enseignant militaire***

### **Novembre 2000**

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

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

### **Décembre 2001**

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

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

### **Décembre 2002**

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

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

*\*Enseignant militaire*

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

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

#### **Janvier 2004**

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

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

#### **Janvier 2005**

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

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

#### **Avril 2006**

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

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie

***\*Enseignant militaire***

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

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

### **Octobre 2007**

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

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

### **Mars 2009**

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

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie

*\*Enseignant militaire*

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

### **Octobre 2010**

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

### **Decembre 2010**

Pr.ZNATI Kaoutar

### **Mai 2012**

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

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

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

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie

*\*Enseignant militaire*

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

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

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

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

*\*Enseignant militaire*

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

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

#### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

#### **Mai 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

#### **Mars 2014**

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

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

#### **Décembre 2014**

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

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

#### **Aout 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

*\*Enseignant militaire*

## **PROFESSEURS AGREGES :**

### **Janvier 2016**

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

### **Juin 2017**

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

### **Mai 2018**

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

### **Novembre 2018**

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

### **Novembre 2019**

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

*\*Enseignant militaire*

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

*\*Enseignant militaire*

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

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

### **PROFESSEURS HABILITES :**

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

*Mise à jour le 09/04/2021*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*

*\*Enseignant militaire*



---

# ***DÉDICACES***

---



## **A ALLAH**

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

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

*Je dédie cette thèse ...*

À  
*FEU SA MAJESTE LE ROI HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde*

**À**

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

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

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



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

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



*Que Dieu le garde*

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



*Que Dieu le protège*

***À TOUTE LA FAMILLE ROYALE***



**A**

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

***Abdelfattah LOUARAK***

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

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*



**A**

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

***Mohammed ABBAR***

***Inspecteur du Service Santé***

*En témoignant de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*



**A**

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

***El Mehdi ZBIR***

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

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération et sincère admiration*



**A**

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

***BOULAHYA Abdellatif***

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

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



**A**

***Monsieur le Colonel Major***

***Abderrazak SABIR***

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

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



**A**

***Monsieur le Médecin Colonel***

***Karim FILALI***

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

***En témoignage de notre grand respect***

***Et notre profonde considération.***



**A**

***Monsieur le Médecin Colonel Major***

***Elbaaj Mohammed***

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

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*

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

***Je dédie cette thèse à :***

## *A ma Mère chérie*

*La plus belle des mamans, tu n'as jamais cessé de me soutenir et m'épauler durant toutes ces années difficiles de mes études, tu es toujours présente à mes côtés pour me rassurer*

*Une source infinie de patience, de sacrifice. Tes prières et ta Bénédiction m'ont été d'un grand secours en traçant le chemin de ma vie.*

*Bien que je dise, je ne pourrais jamais exprimer ma profonde reconnaissance, j'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalise à travers moi et j'espère de tout mon cœur ne jamais te décevoir ni trahir ta confiance maman.*

*A toi, je dédie ce travail. Que DIEU tout puissant te préserve et t'accorde de la santé, bonheur, et la longue vie.*

أحبك أمي

*A mon cher père*

*A toi mon père, je te dédie ce travail qui est le fruit de tous les sacrifices et les efforts déployés pour notre éducation.*

*Tes directives ont toujours tracé mes pas vers la réussite et le bon chemin.*

*Je te dois ce que je suis et ce que je serai et je ferai de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir et j'espère rester toujours à la hauteur de tes attentes mon père.*

*Que DIEU tout puissant te préserve et t'accorde de la santé, bonheur, et la langue vie.*

أحبك أبي

***A mon très cher frère Fouad et mes chères sœurs Fayza et Farida***

*Vos conseils et vos encouragements m'ont été d'une grande aide tout au long de mon parcours.*

***A mes nièces Hiba, Nihal, Maroua, Hafsa et Khaoula et mes neveux Barae et Souhaib***

***A la mémoire de mes grands-parents***

***A mes très chers amis***

*Ça serait difficile de vous citer tous, vous êtes dans mon cœur.*

***A toute personne ayant contribué de loin ou de près à l'élaboration de ce travail.***



---

# ***REMERCIEMENTS***

---



*A notre maître et président de jury de thèse*

*Monsieur Ahmed Bounaim*

*Professeur de Chirurgie Viscérale*

*Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en  
acceptant avec bienveillance de présider le jury de notre thèse..*

*A notre maître et Rapporteur de thèse*

*Monsieur Hakim El Kaoui*

*Professeur de Chirurgie Viscérale*

*Nous avons eu un très grand plaisir à travailler sous votre direction.*

*Votre disponibilité et votre compétence nous ont permis d'effectuer ce travail.*

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

*A notre maitre et juge de thèse*

*Monsieur Rahal MSSROURI*

*Professeur de Chirurgie Viscérale*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de vous associer à notre jury de thèse. Vous représentez pour nous l'exemple du professeur aux grandes qualités humaines et professionnelles.*

*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur Hicham LARAQUI*

*Professeur de Chirurgie Viscérale*

*Vous avez spontanément accepté de faire partie de notre jury.*

*la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury nous sont  
allés droit au coeur.*

*A notre maître et juge de thèse*  
*Monsieur Abderrahman EL HJOUJI*  
*Professeur de Chirurgie Viscérale*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant  
de juger cette thèse.*

*Veillez accepter, cher maître, l'expression de ma reconnaissance et de ma  
profonde estime.*



---

# ***LISTE DES ABRÉVIATIONS***

---



## Abréviations

<b>ADP</b>	: Adénopathie
<b>ALAT</b>	: Alanine aminotransférase
<b>ASAT</b>	: Aspartate aminotransférase
<b>CgA</b>	: Chromogranine A
<b>CIAH</b>	: Chimiothérapie intra-artérielle hépatique
<b>CNE</b>	: Carcinome neuroendocrine
<b>CPRE</b>	: Cholangiographie par voie rétrograde endoscopique
<b>CRP</b>	: Protéine C- réactive
<b>CT</b>	: Chimiothérapie
<b>CTH</b>	: Cholangiographie Trans-Hépatique
<b>CVB</b>	: Cancer de la vésicule biliaire
<b>DOPA</b>	: Dihydroxyphénylalanine
<b>DTPA</b>	: Acide diéthylène-triaminepentaacétique
<b>ENETS</b>	: European Neuroendocrine Tumor Society
<b>GGT</b>	: Gamma glutamyl-transpeptidase
<b>IHC</b>	: Immunohistochimie
<b>IM</b>	: Intramusculaire
<b>INO</b>	: Institut national d'oncologie
<b>IPP</b>	: Inhibiteur de la pompe à protons
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>IRS</b>	: Inhibiteur de recapture de la sérotonine
<b>LDH</b>	: Lactate déshydrogénase
<b>LP</b>	: Libération Prolongée
<b>MIBG</b>	: Méta-iodobenzylguanidine
<b>MINEN</b>	: Mixte neuroendocrine-non neuroendocrine neoplasms
<b>N-CAM</b>	: Neural Cell Adhesion Molecule

<b>NFS</b>	: Numération Formule Sanguine
<b>NSE</b>	: Neuron Specific Enolase
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>PAL</b>	: Phosphatases alcalines
<b>PET ou TEP</b>	: Tomographie par émission de positons
<b>RCT</b>	: Radiochimiothérapie
<b>RPO</b>	: Radiothérapie peropératoire
<b>RT</b>	: Radiothérapie
<b>SEER</b>	: The Surveillance, Epidemiology and End Results
<b>TAP</b>	: Thoraco-abdomino-pelvienne
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TNE</b>	: Tumeur neuroendocrine
<b>TP</b>	: Taux de prothrombine
<b>UICC</b>	: Union for International Cancer Control
<b>VB</b>	: Vésicule biliaire
<b>VBIH</b>	: Voies biliaires intrahépatiques
<b>VBP</b>	: Voie biliaire principale.
<b>VEGF</b>	: Vascular endothelial growth factor
<b>VS</b>	: Vitesse de sédimentation
<b>11C-5-HTP</b>	: 5-hydroxytryptophane marqué au Carbone 11
<b>18-FDG</b>	: 18-fluorodésoxyglucose
<b>2-DG</b>	: 2-désoxyglucose
<b>5-FU</b>	: 5 fluoro-uracile.
<b>5-HIAA</b>	: Acide 5 Hydroxy-indol-acétique
<b>5-HT</b>	: 5-hydroxytryptamine ou sérotonine



---

# ***LISTE DES ILLUSTRATIONS***

---



## Liste des Figures

<b>Figure 1:</b> Echographie abdominale montrant un processus tissulaire vésiculaire intraluminal.....	5
<b>Figure 2:</b> TDM abdominale montrant une masse tissulaire de la vésicule biliaire se rehaussant de façon hétérogène après injection du produit de contraste.....	5
<b>Figure 3:</b> IRM abdominale, en coupe frontale, montrant le processus tumorale intraluminal. Ce processus siège sur le versant hépatique de la vésicule biliaire, sans image de dilatation des voies biliaires intra ou extrahépatiques .....	5
<b>Figure 4:</b> TDM abdominale montrant une vésicule biliaire lithiasique avec un épaissement hétérogène circonférentiel de la paroi vésiculaire. ....	7
<b>Figure 5:</b> Vue microscopique montrant une prolifération tumorale constituée de travées et de cordons de cellules d'apparence neuroendocrinienne.....	10
<b>Figure 6:</b> Image microscopique avec immunohistochimie montrant une forte expression des marqueurs neuroendocriniens chromogranine A <b>(a)</b> et synaptophysine <b>(b)</b> .....	10
<b>Figure 7:</b> <b>(A)</b> : pièce opératoire montrant une vésicule biliaire multilithiasique à paroi épaissie, après évacuation des calculs, on découvre une ulcération de la paroi <b>(B)</b> ce qui a conduit à une résection du lit vésiculaire .....	12
<b>Figure 8:</b> illustration montre les voies biliaires et les différentes partie de la vésicule biliaire .....	16
<b>Figure 9:</b> Image microscopique montrant un épithélium vésiculaire formé de cellules cylindriques à cytoplasme mucineux .....	18
<b>Figure 10:</b> Image microscopique montrant une muqueuse vésiculaire formée de projections papillaires bordées par un épithélium simple prismatique .....	18
<b>Figure 11:</b> illustration montrant les différentes variations anatomiques de la vésicule biliaire .....	20
<b>Figure 12:</b> triangle hépatobiliaire de « Calot » .....	24
<b>Figure 13:</b> Anatomie générale de la vésicule biliaire et des voies biliaires extrahépatiques. ....	25

<b>Figure 14:</b> illustration schématique montrant les différentes variations anatomiques de l'artère cystique.....	27
<b>Figure 15:</b> schéma montrant le drainage lymphatique de la vésicule biliaire.....	30
<b>Figure 16:</b> Distribution des tumeurs neuroendocrines digestives selon le siège. Les résultats sont donnés comme pourcentage de toutes les tumeurs neuroendocrines. ....	33
<b>Figure 17:</b> les cancers digestifs enregistrés à l'INO entre 1985 et 2002 .....	35
<b>Figure 18:</b> pièce opératoire d'une tumeur neuroendocrine de la vésicule biliaire de couleur jaunâtre et de surface granulée au niveau du col vésiculaire mesurant 25x13x8 mm.....	36
<b>Figure 19:</b> Image en microscopie électronique (x400) montre un carcinome neuroendocrine à petites cellules, composé de cellules tumorales à disposition lobulaire avec quelques cellules périphériques en travées .....	38
<b>Figure 20:</b> image en microscopie électronique (x200) montre un carcinome neuroendocrine à grandes cellules : tumeur d'architecture lobulée, parsemée de larges zones de nécrose. Les cellules ont un cytoplasme bien visible et des noyaux nucléolés, souvent en mitose .....	38
<b>Figure 21:</b> Tumeur neuroendocrine bien différenciée de la vésicule biliaire : Les cellules tumorales sont largement et fortement positives pour la chromogranine A. ...	41
<b>Figure 22:</b> Image microscopique (x200) montre une réaction cytoplasmique positive diffuse à la synaptophysine en faveur d'une tumeur neuroendocrine.....	41
<b>Figure 23:</b> image microscopique (x200) d'un carcinome neuroendocrine : ou la plupart des cellules sont marquées par l'anticorps anti-CD56.....	42
<b>Figure 24:</b> les marqueurs généraux des cellules neuroendocrines. ....	42
<b>Figure 25:</b> image microscopique (x200) d'immunohistochimie montre un index de prolifération Ki-67 à 80-90% .....	44
<b>Figure 26:</b> Flush cutanée caractéristique du syndrome carcinoïde : Le flush est temporaire et ne s'accompagne pas de sueurs.....	52
<b>Figure 27:</b> distribution des concentrations sériques de la CgA (ng/ml) selon les différentes pathologies. La ligne horizontale représente le seuil de positivité du dosage fixé à 100ng/ml. ....	58

<b>Figure 28:</b> coupe échographique transversale ( à gauche ) et longitudinale ( à droite ) montrant une masse solide hypoéchogène intraluminaire de la vésicule biliaire .....	61
<b>Figure 29:</b> image échographique montrant les 3 types morphologiques du cancer de la vésicule biliaire : masse tissulaire à droite, épaissement pariétal au milieu et masse polypoïde à gauche. ....	62
<b>Figure 30:</b> image échographique montrant une masse vésiculaire tissulaire de structure homogène mesurant (63 x 34 mm) à gauche, avec à droite un flux doppler positif à l'intérieur de la masse ce qui élimine le sludge vésiculaire. ....	63
<b>Figure 31:</b> schéma montrant les 5 types de rehaussement de la paroi de la vésicule biliaire selon KIM .....	66
<b>Figure 32:</b> Les 5 types de rehaussement de la paroi de la vésicule biliaire montrant un épaissement pariétal sur un scanner multidétecteur à la phase veineuse selon KIM .....	67
<b>Figure 33:</b> (A) masse intra-luminale qui est légèrement en hyposignal par rapport au parenchyme hépatique sur T1. (B) La masse est homogène rehaussée plus que le parenchyme hépatique après l'administration de gadolinium. Un petit point hyperintense a été trouvé (flèche). Notez la paroi vésiculaire normale avec un rehaussement homogène (tête de flèche) .....	69
<b>Figure 34:</b> Coupe axiale T2 montre un épaissement hyperintense, irrégulier de la paroi vésiculaire au niveau fundique (flèches). Deux volumineux calculs intravésiculaires sont visibles. Présence de ganglions métastatiques du pédicule hépatique (têtes de flèche) .....	70
<b>Figure 35:</b> Image échoendoscopique montrant les 4 types morphologiques du cancer de la vésicule biliaire décrits par Fujita .....	72
<b>Figure 36:</b> Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine avec image frontale à 24 heures après injection de l'indium marquée montrant une tumeur endocrine au niveau de la fosse iliaque droite ( la dernière anse iléale ) ainsi que des métastases hépatiques .....	76
<b>Figure 37:</b> Résection hépatique atypique emportant 2 à 3 cm de parenchyme en regard du lit vésiculaire selon Glenn .....	85
<b>Figure 38:</b> Cholécystectomie avec bisegmentectomie antérieure IVb-V .....	85

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> histologie de 5051 tumeurs de la vésicule biliaire dans le SEER 17 (2000-2005) .....	34
<b>Tableau 2:</b> Distribution des différents types histologiques des tumeurs neuroendocrines de la vésicule biliaire dans les bases de SEER .....	34
<b>Tableau 3:</b> seuils de l'indice mitotique et de l'index Ki67 définissant le grade histologique .....	46
<b>Tableau 4:</b> Classification des TNE modifiée et adaptée par l'OMS en 2019 .....	46
<b>Tableau 5:</b> classification TNM 2017 selon l'UICC 8 <sup>ème</sup> édition des TNE digestives .....	48
<b>Tableau 6:</b> les 4 aspects des couches de la paroi vésiculaire en IRM selon Jung .....	70



---

## *Sommaire*

---



<b>Introduction</b> .....	1
<b>Matériels et méthodes</b> .....	3
<b>Résultats</b> .....	8
<b>Discussion</b> .....	13
I. Rappel anatomique .....	14
1) La vésicule biliaire .....	14
a) Définition .....	14
b) Rôle .....	14
c) Situation .....	15
d) Forme .....	15
e) Structure .....	17
f) Variations anatomiques .....	19
i. Variations morphologiques .....	19
ii. Variations numériques .....	19
iii. Variations topographiques .....	19
g) Rapports .....	21
2) Les voies biliaires .....	22
a) Les voies biliaires intrahépatiques .....	22
b) Les voies biliaires extrahépatiques .....	22
i. Le canal cystique .....	22
ii. La voie biliaire principale .....	23
✓ Le canal hépatique commun .....	23
✓ Le cholédoque .....	23
3) Vascularisation, innervation et drainage lymphatique .....	26
a) Vascularisation artérielle .....	26
b) Vascularisation veineuse .....	28
c) Drainage lymphatique .....	28
d) Innervation .....	31
II. Epidémiologie .....	31
III. Anatomie pathologique .....	36
1) Macroscopie .....	36

2) Microscopie .....	37
3) Immunohistochimie .....	39
a) Les marqueurs neuroendocrines généraux .....	39
i. La chromogranine A .....	39
ii. La synaptophysine .....	39
iii. La protéine N-CAM (Neural Cell Adhesion Molecule) .....	40
iv. La NSE (Neuron Specific Enolase) .....	40
b) Les marqueurs neuroendocrines spécifiques .....	40
4) Classifications .....	43
a) Classification de l’OMS 2019 des néoplasies neuroendocrines .....	43
✓ L’indice mitotique .....	43
✓ L’index de prolifération Ki67 .....	44
b) Classification TNM des tumeurs neuroendocrines digestives .....	47
IV. Diagnostic .....	49
1) Clinique .....	49
a. Les signes fonctionnels .....	49
o La douleur .....	49
o Les troubles digestifs .....	50
o Le syndrome carcinoïde classique.....	50
b. Les signes physiques .....	52
o Ictère .....	52
o Masse abdominale sous-cutanée .....	52
o Sensibilité de l’hypochondre droit .....	53
o Ascite .....	53
o Hépatomégalie .....	53
c. Les signes généraux .....	53
o La fièvre .....	53
o L’altération de l’état général .....	53
d. Les formes cliniques .....	54
o Tableau d’une cholécystite aigue .....	54
o Tableau d’une cholécystite chronique .....	54
o Tableau d’une pathologie biliaire étendue .....	54

o	Tableau d'envahissement locorégional .....	54
o	Tableau d'abdomen aigu .....	54
2)	Biologie .....	55
a)	Les examens biologiques standards .....	55
i.	Hématologie .....	55
ii.	Biochimie .....	55
b)	Le dosage hormonal et dosage des marqueurs neuroendocriniens .....	56
i.	La chromogranine A .....	56
ii.	L'acide 5 hydroxy-indol-acétique (5-HIAA) .....	58
iii.	La sérotonine .....	59
iv.	La NSE (Neuron specific enolase) .....	59
v.	La NT-pro BNP (peptide natriurétique) .....	59
3)	Imagerie .....	60
o	Apport dans le diagnostic positif .....	60
a)	L'échographie abdominale .....	60
o	Masse de la vésicule biliaire .....	60
o	Épaississement pariétal .....	61
o	Masse polypoïde .....	62
•	Le doppler couleur .....	62
•	L'échographie de contraste .....	63
b)	La tomodensitométrie .....	64
o	Masse tumorale .....	64
o	Épaississement pariétal .....	64
o	Masse polypoïde .....	68
c)	L'imagerie par résonance magnétique .....	68
o	Masse tissulaire .....	68
o	Épaississement pariétal .....	69
o	Masse polypoïde .....	69
d)	L'échoendoscopie .....	71
e)	La cholangiographie transhépatique .....	73
f)	La cholangiographie par voie rétrograde endoscopique (CPRE) .....	73
g)	L'angiographie hépatique .....	73

h) La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine à l'111In-octréotide (Octréoscan) .....	74
o Récepteurs de la somatostatine .....	74
i) La scintigraphie à la 123I-MIBG .....	76
j) La tomographie par émissions de positrons ( PET scan ) .....	76
k) L'échocardiographie transthoracique .....	78
o Apport dans le bilan d'extension .....	78
a) L'échographie abdominale .....	78
b) L'échoendoscopie.....	79
c) La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne .....	80
d) La scintigraphie osseuse .....	81
V. Traitement .....	81
1) Buts .....	81
2) Moyens .....	82
a) Traitement médical .....	82
o Les analogues de la somatostatine .....	82
o L'interféron alpha .....	83
b) Traitement chirurgical .....	83
o Chirurgie à visée curative .....	83
✓ Techniques .....	84
i. La cholécystectomie simple .....	84
ii. Cholécystectomie élargie au parenchyme hépatique	
périvésiculaire .....	84
✓ Cholécystectomie élargie au lit vésiculaire selon GLENN .....	84
✓ Cholécystectomie avec bi-segmentectomie IVb-V .....	85
✓ Autres types de résections .....	86
iii. Le curage ganglionnaire .....	86
o Chirurgie à visée palliative .....	87
i. Drainage chirurgical transtumoral .....	87
ii. Anastomose bilio-digestive .....	88
c) Traitement endoscopique.....	88
✓ Drainage biliaire transhépatique percutané .....	88

✓ Drainage biliaire endoscopique transpapillaire .....	88
d) Chimiothérapie .....	89
e) Radiothérapie .....	89
✓ Radiothérapie externe .....	89
✓ Curiethérapie .....	90
f) Autres méthodes thérapeutiques .....	90
✓ Les thérapie ciblées .....	90
✓ La chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) .....	91
✓ La chimioembolisation hépatique .....	92
✓ La radiofréquence .....	93
3) Indications .....	93
a) Traitement des symptômes liés aux sécrétions tumorales .....	93
o Le contrôle du syndrome carcinoïde .....	93
b) Patient opérable et tumeur résécable .....	95
i. Stades localisés .....	95
ii. Stades localement avancés .....	95
iii. Formes avec des métastases hépatiques résécables .....	97
iv. Formes avec métastases hépatiques non résécables .....	97
c) Tumeur non résécable et/ou patient inopérable .....	98
✓ Chimiothérapie palliative .....	98
✓ Radiothérapie ou radio-chimiothérapie palliative .....	99
VI. Evolution et pronostic .....	100
✓ Facteurs pronostiques cliniques .....	100
✓ Facteurs pronostiques anatomopathologiques .....	101
✓ Facteurs pronostiques thérapeutiques .....	103
<b>Conclusion</b> .....	104
<b>Résumés</b> .....	106
<b>Bibliographie</b> .....	110



---

# ***Introduction***

---



Le cancer de la vésicule biliaire est un néoplasme relativement rare qui est généralement considéré comme une maladie hautement létale. Son incidence varie entre 0,8 % et 1,2 %. Il représente la tumeur la plus fréquente des voies biliaires et la cinquième tumeur maligne la plus fréquente du tractus gastro-intestinal [1].

L'adénocarcinome est le type histologique le plus répandu, représentant 95% de tous les carcinomes de la vésicule biliaire. D'autre part, les tumeurs neuroendocrines primaires de la vésicule biliaire sont extrêmement rares, car elles représentent 0,2 % de toutes les tumeurs neuroendocrines pour seulement 2% de tous les carcinomes de la vésicule biliaire [2].

Le diagnostic des tumeurs neuroendocrines primaires de la vésicule biliaire se fait généralement sur l'analyse histopathologique de la pièce opératoire de cholécystectomie, puisqu'il n'existe pas de caractéristiques d'imagerie permettant de distinguer cette tumeur spécifique de l'adénocarcinome de la vésicule biliaire, d'autant plus que la majorité d'entre elles ne sont pas sécrétoires ou ne produisent pas de signes cliniques manifestes [2][3].

Les modalités thérapeutiques de ces tumeurs tout comme leur pronostic demeurent largement incertains. Dans ce travail, nous rapportons deux cas rares de tumeur neuroendocrine de la vésicule biliaire avec une revue de la littérature afin de mettre la lumière sur les caractéristiques cliniques, thérapeutiques et pronostiques de ce type de néoplasie.



---

## ***Matériels et méthodes***

---



## ✓ **Observation n°1 :**

Il s'agit d'une patiente âgée de 50 ans, sans antécédents pathologiques notables, adressée à notre service pour la prise en charge d'une tumeur de la vésicule biliaire suspectée à l'échographie.

L'histoire de sa maladie remonte à deux mois par l'apparition de douleurs intermittentes de l'hypochondre droit, à type de colique sans irradiation particulière, sans autres signes digestifs accompagnateurs ou ictère. Le tout évoluant dans contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général. L'examen physique général et abdominal était normal, il ne trouvait ni douleurs ni masse à la palpation abdominale et les aires ganglionnaires étaient libres.

L'échographie abdominale a montré une masse intra-luminale hétérogène de la vésicule biliaire mesurant 24x23 mm. il n'y avait pas de dilatation des voies biliaires, ni de signe d'atteinte hépatique ni d'ascite. **(Figure 1)**

Le bilan biologique, y compris les taux des marqueurs tumoraux, était normal.

La tomодensitométrie (TDM) a montré un processus tissulaire intraluminal de la vésicule biliaire prenant le contraste de façon hétérogène après injection avec des adénopathies du pédicule hépatique; sans signe d'invasion hépatique ou de carcinose péritonéale. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a montré le même aspect que le scanner sans dilatation des voies biliaires. **(Figures 2 et 3).**



**Figure 1:** Echographie abdominale montrant un processus tissulaire vésiculaire intraluminal



**Figure 2:** TDM abdominale montrant une masse tissulaire de la vésicule biliaire se rehaussant de façon hétérogène après injection du produit de contraste.



**Figure 3:** IRM abdominale, en coupe frontale, montrant le processus tumorale intraluminal. Ce processus siège sur le versant hépatique de la vésicule biliaire, sans image de dilatation des voies biliaires intra ou extrahépatiques

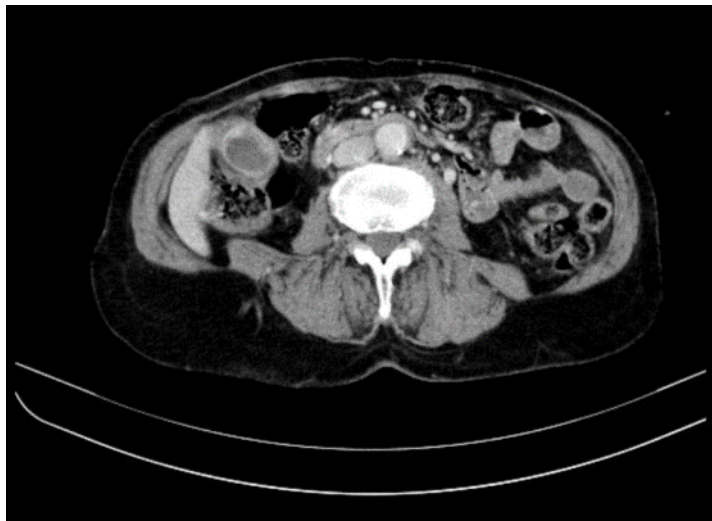
## ✓ Observation n°2 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 54 ans, sans antécédents pathologiques connus, qui consultait pour des douleurs de l'hypochondre droit irradiants vers l'épaule droit associées à des vomissements alimentaire sans ictère ni fièvre. Ce tableau clinique évolue depuis quatre mois dans un contexte de conservation de l'état général. L'examen physique initial trouvait une patiente en bon état général, la palpation abdominale ne trouvait ni douleurs provoquées ni de masse palpable, et les aires ganglionnaires étaient libres.

Le bilan biologique, notamment le bilan hépatique et les marqueurs tumoraux, était sans anomalies.

L'échographie abdominale a montré une vésicule biliaire multi-lithiasique à paroi épaissie, avec des adénopathies du hile hépatique, sans lésion parenchymateuse associée.

La tomodensitométrie abdominale a montré également une vésicule biliaire lithiasique avec un épaississement hétérogène de la paroi vésiculaire suspect, le pédicule hépatique est le siège d'une coulée d'adénopathie qui descend jusqu'en rétropancréatique (**Figure 4**). Ailleurs pas de lésion hépatique ni de carcinose péritonéale ni d'ascite. L'IRM a montré le même aspect que le scanner sans dilatation des voies biliaires.



**Figure 4:** TDM abdominale montrant une vésicule biliaire lithiasique avec un épaissement hétérogène circonférentiel de la paroi vésiculaire.



---

## *Résultats*

---



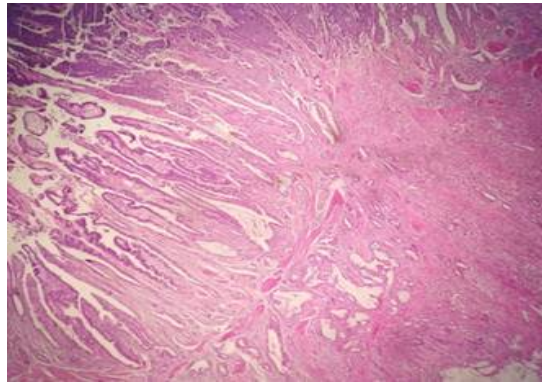
## ✓ **Observation n° 1 :**

Compte tenu du caractère résecable de la tumeur, la patiente a bénéficié, par voie sous costale droite, d'une cholécystectomie élargie au lit vésiculaire selon l'intervention de Gleen associées à une lymphadénectomie du ligament hépatoduodénale.

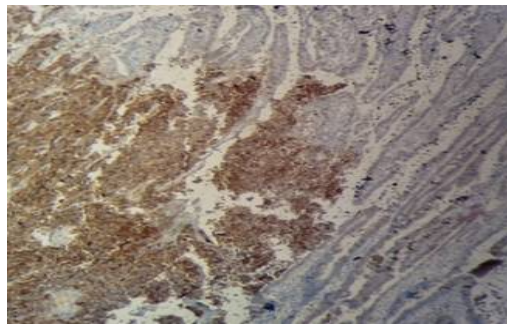
Les suites postopératoires étaient simples et la sortie de la patiente de l'hôpital vers son domicile a été autorisée le quatrième jour postopératoire.

L'examen histologique de la pièce de résection, montrait une prolifération tumorale d'apparence neuroendocrinienne, constitué de travées et de cordons de cellules à cytoplasme finement granuleux et de noyaux avec chromatine en poivre et sel séparés par un stroma fibro-vasculaire (**Figure 5**). Cette prolifération infiltre la paroi vésiculaire jusqu'à la séreuse, avec embole vasculaire et engrainement périnerveux. Lors de l'étude immunohistochimique, les cellules neuroendocrines présentaient la forte expression des marqueurs neuroendocriniens chromogranine A (**Figure 6a**) et synaptophysine (**Figure 6b**). L'un des six ganglions lymphatiques prélevés a été envahi. Ainsi, cette lésion a été classé pT3N1M0, selon la classification de l'Union Internationale Contre le Cancer.

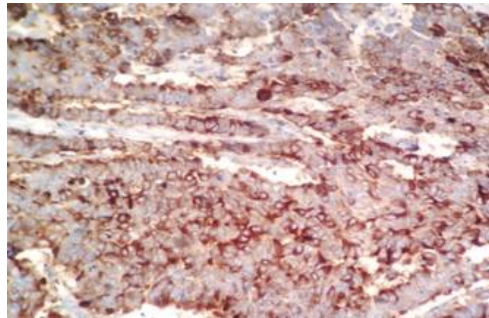
Une chimiothérapie adjuvante a été commencée 3 semaines après l'intervention, son contrôle clinique étant satisfaisant. Actuellement, elle ne montre aucun signe de récurrence à 6 mois.



**Figure 5:** Vue microscopique montrant une prolifération tumorale constituée de travées et de cordons de cellules d'apparence neuroendocrinienne



**(a)**



**(b)**

**Figure 6:** Image microscopique avec immunohistochimie montrant une forte expression des marqueurs neuroendocriniens chromogranine A **(a)** et synaptophysine **(b)**.

## ✓ **Observation n° 2 :**

La patiente a bénéficié d'un bilan d'opérabilité et d'une consultation pré anesthésique. L'exploration chirurgicale par laparotomie sous costale droite a montré une vésicule biliaire franchement tumorale et lithiasique avec plusieurs adénopathies du pédicule hépatique.

Le geste chirurgical a consisté en une cholécystectomie emportant le lit vésiculaire, avec curage ganglionnaire hilaires et rétropancréatique.

L'étude histologique a révélé une prolifération tumorale faite de cellules monomorphes, de taille moyenne leur noyau à chromatine fine et en position centrale, leur cytoplasme est abondant et à limites nettes. L'architecture est trabéculaire avec un stroma très vascularisé. Cette prolifération infiltre la paroi vésiculaire jusqu'à la séreuse, sans embole vasculaire ni engramment périnerveux. A l'étude immunohistochimique, les cellules neuroendocrines expriment fortement les marqueurs neuroendocriniens à savoir la chromogranine A et la synaptophysine. Les dix ganglions lymphatiques prélevés étaient indemne. Ainsi, cette lésion a été classé pT3N0M0, selon la classification de l'Union Internationale Contre le Cancer.

Les suites post opératoires étaient simples et la malade a quitté l'hôpital au cinquième jour du postopératoire.

La patiente a bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante, puis revue en consultation de chirurgie à 3, 6 et 12 mois, la patiente est actuellement à 17 mois du postopératoire, elle ne présente aucun signe de récurrence locale ou à distance.



(A)



(B)

**Figure 7:** (A) : pièce opératoire montrant une vésicule biliaire multilithiasique à paroi épaisse, après évacuation des calculs, on découvre une ulcération de la paroi (B) ce qui a conduit à une résection du lit vésiculaire



---

## *Discussion*

---



Les tumeurs neuroendocrines (TNE) digestives constituent un groupe hétérogène de tumeurs qui se développent aux dépens des cellules du système endocrinien diffus et présentent des caractéristiques communes. Ce sont des tumeurs rares mais leur incidence est en augmentation. L'analyse anatomopathologique est cruciale pour établir le diagnostic et évaluer le grade de la tumeur qui se base sur la différenciation cellulaire et l'indice de prolifération.

La chromogranine A est le principal marqueur biochimique des TNE [4] .

## **I. Rappel anatomique :**

Les canaux biliaires acheminent la bile du foie vers le duodénum. Ils sont constitués d'un réservoir : la vésicule biliaire et de conduits : le canal hépatique commun, le canal cystique et le canal cholédoque.

### **1) La vésicule biliaire : [5]**

#### **a) Définition :**

La vésicule biliaire est un organe creux en forme de réservoir musculo-membraneux, elle fait partie des canaux biliaires et elle est reliée au canal biliaire principal par le canal cystique.

#### **b) Rôle :**

Le rôle de la vésicule biliaire est le stockage et la concentration de la bile produite par le foie en attendant qu'elle soit déversée dans le duodénum pour participer à la digestion des aliments en particulier les graisses.

**c) Situation :**

Elle est située contre la face viscérale du foie, dans la fossette vésiculaire ou elle est revêtue du péritoine et adhère au foie par du tissu conjonctif.

**d) Forme :**

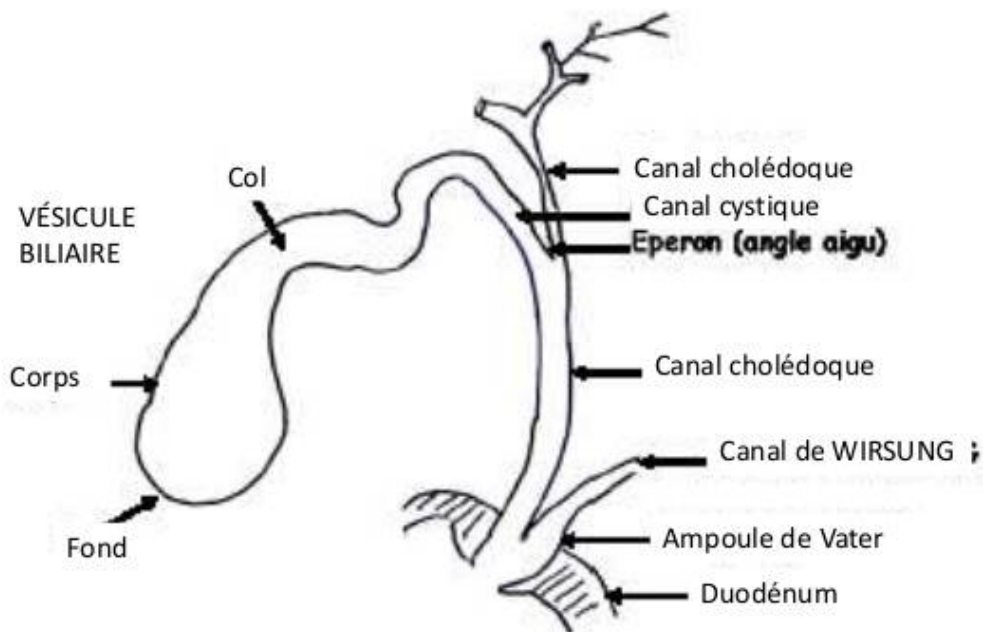
Elle est allongée, en forme de poire, de couleur gris bleuté et mesure 7 à 10 cm de longueur et 3 cm de largeur. Sa capacité moyenne est de 50 ml.

La vésicule biliaire peut être divisée en 3 parties (**Figure 8**) :

- Le fond vésiculaire : c'est l'extrémité antérieure renflée et arrondie, il répond à l'échancrure cystique du bord antéro-inférieur du foie. Il se projette vers l'hypochondre droit, en un point situé en regard de l'extrémité antérieure du neuvième ou dixième cartilage costal, et à la jonction du rebord costal avec le rebord externe du muscle grand droit.
- Le corps vésiculaire : Aplati de haut en bas, il présente deux faces (supérieure et inférieure), et deux bords (droit et gauche). Sa face supérieure répond à la face inférieure du foie au niveau de la fossette cystique. À ce niveau, la capsule de Glisson s'épaissit en une plaque vésiculaire, qui se poursuit directement avec la plaque hilaire. La face inférieure du corps se raccorde avec le côté droit du côlon transverse et la partie supra-mésocolique du duodéno pancréas. La surface inférieure de la vésicule biliaire est entièrement tapissée de péritoine, qui se poursuit le long des bords du corps et du fond de la vésicule avec le revêtement péritonéal de la surface inférieure du foie.

- Le col vésiculaire : représente la partie la plus postérieure et la plus étroite de l'organe, il est ampullaire, dilaté dans sa partie moyenne et rétréci à ses deux extrémités. Il se prolonge par le canal cystique. Le col de la vésicule biliaire peut être relié au duodénum ou au côlon par le ligament cystico-duodéno-colique ou cystico-duodéno-colo-épiploïque, qui prolonge le petit épiploon à droite [6].

## Voies biliaires extra-hépatiques



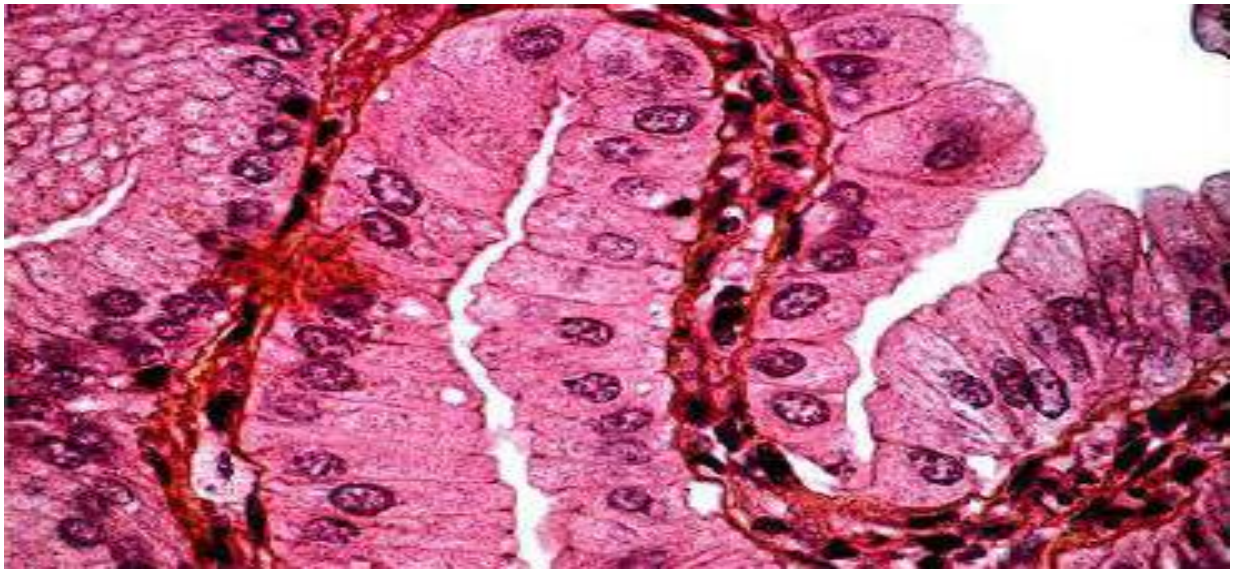
**Figure 8:** illustration montre les voies biliaires et les différentes parties de la vésicule biliaire [7].

### e) Structure :

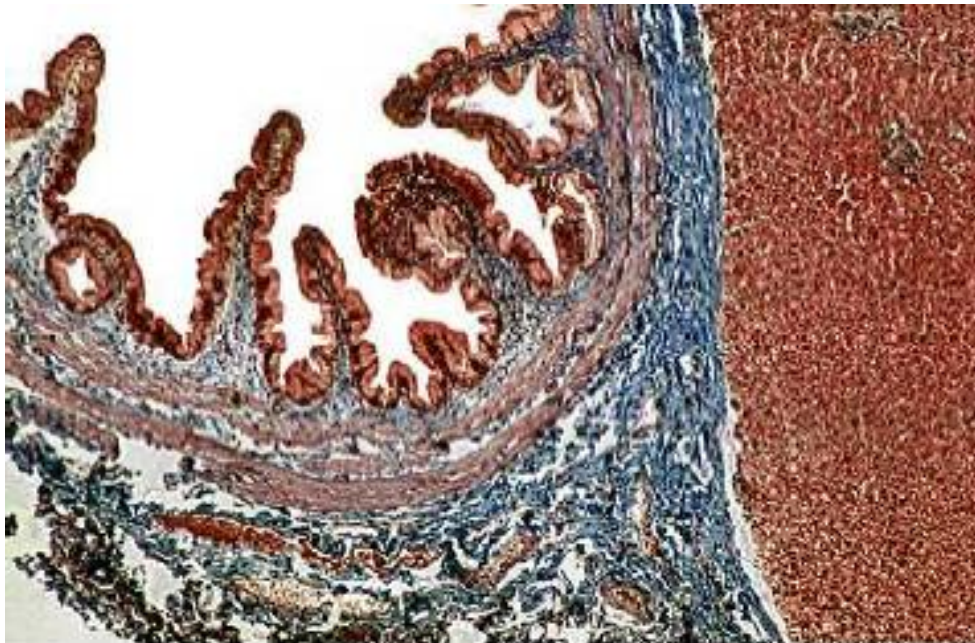
La paroi de la vésicule biliaire est composée de trois tuniques qui sont de l'intérieur vers l'extérieur : [8], [9]

- La muqueuse : comprenant deux zones distinctes :
  - ✓ Un épithélium : simple, prismatique composé de cellules qui présentent un pôle apical bombé coiffé de microvillosités, L'espace intercellulaire est légèrement élargi au niveau du pôle basal (**Figure 9**). Les villosités apicales de la muqueuse se distinguent par leur hauteur variable et par la présence de plusieurs cryptes (sinus de ROKITANSKY-ASCHOFF) qui s'invaginent en profondeur dans la sous-muqueuse et constituent les poches diverticulaires de LUSCHKA. (**Figure 10**)
  - ✓ Un chorion : qui contient dans les sillons de l'épithélium de fausses glandes (glandes de Luschka) ainsi que des glandes muqueuses au niveau du col vésiculaire. Ce chorion est très riche en vaisseaux lymphatiques et en filets nerveux et pauvre en lymphocytes.
- La musculuse : faite de nombreuses fibres musculaires dont la disposition est plexiforme et organisées en deux couches.
- La séreuse : elle est située sur la face non adhérente du foie, constituée de :
  - Un tissu sous séreux : dans lequel on retrouve de nombreux filets nerveux et des vaisseaux lymphatiques.
  - Un mésothélium : qui recouvre ce tissu lâche.

La séreuse est absente au niveau du lit vésiculaire, ou elle est remplacée par un adventice séparant la musculuse de la capsule de Glisson.



**Figure 9:** Image microscopique montant un épithélium vésiculaire formé de cellules cylindriques à cytoplasme mucineux [10]



**Figure 10:** Image microscopique montant une muqueuse vésiculaire formée de projections papillaires bordées par un épithélium simple prismatique [10]

## **f) Variations anatomiques : [11] ( Figure 11)**

### **i. Variations morphologiques :**

- Vésicule cloisonnée : elle est caractérisée par la présence d'une cloison intravésiculaire longitudinale ou transversale en forme de diaphragme formant deux poches qui communiquent par un pertuis. Elle renferme fréquemment des calculs.

- Vésicule biliaire multilobée : elle comprend plusieurs compartiments internes.

- Vésicule biliaire à bonnet phrygien : caractérisée par un fond replié qui forme un angle avec le corps vésiculaire.

- Autres : diverticules vésiculaires, vésicule en sablier.

### **ii. Variations numériques :**

- agénésie vésiculaire : absence de vésicule biliaire qui est remplacée par une membrane séreuse allant de la fosse cystique au canal cholédoque. Elle est associée à une agénésie plus ou moins complète du canal cystique.

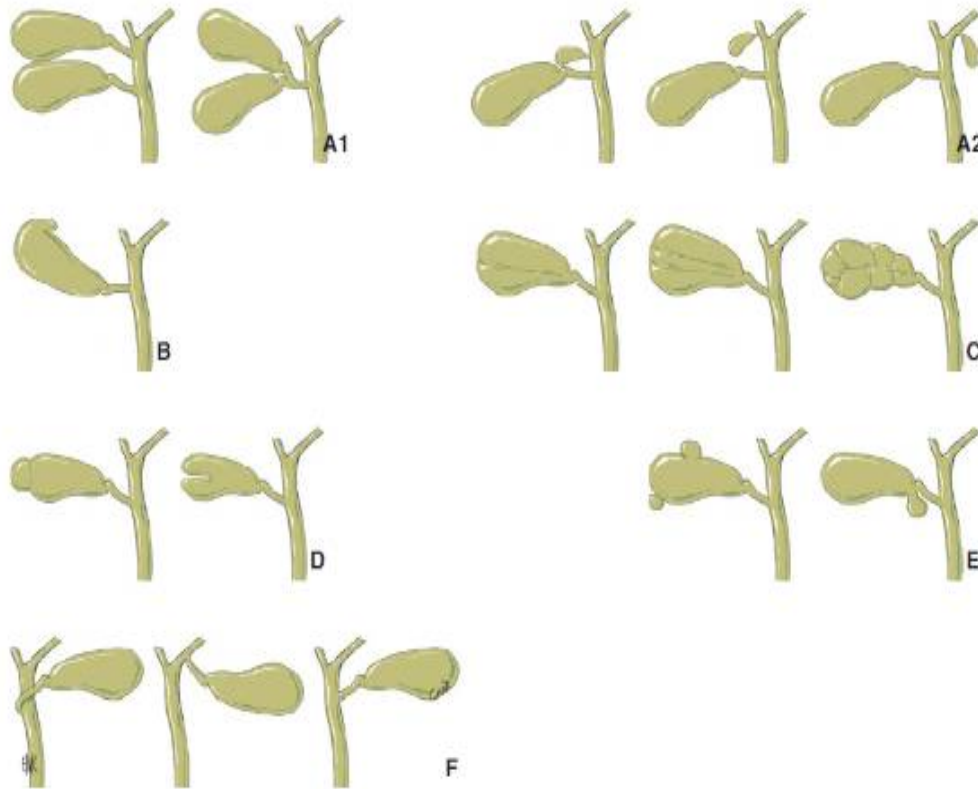
- duplication vésiculaire : présence de deux cavités distinctes possédant chacune son propre canal cystique. Ces canaux cystiques peuvent avoir un abouchement unique (en forme de Y) ou séparé (en forme de H). La vésicule biliaire surnuméraire est souvent située sous la vésicule principale, au contact de celle-ci. Exceptionnellement, elle se situe sous le lobe gauche du foie avec un abouchement du canal cystique à gauche.

### **iii. Variations topographiques :**

- Vésicule biliaire intrahépatique : elle est située à l'intérieur du

parenchyme hépatique de façon complète ou partielle, le col vésiculaire est souvent extrahépatique.

- Vésicule gauche : le canal cystique se termine souvent dans le canal hépatique gauche ou dans sa convergence.



**Figure 11:** illustration montrant les différentes variations anatomiques de la vésicule biliaire [11]

**A1** : duplication vésiculaire en H et en Y,

**A2** : VB accessoire,

**B** : VB en bonnet phrygien,

**C** : VB cloisonnée et multilobée,

**D** : VB bilobée à cloison transversale,

**E** : diverticule vésiculaire,

**F** : VB gauche

### **g) Rapports : (Figure 13)**

La vésicule biliaire située dans un carrefour ou ses rapports sont étroits avec les organes de voisinage (le foie, les voies biliaires et le cadre duodéal).

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 genu supérieur du duodénum
- En haut : à la face inférieure du foie

Le corps répond :

- En haut : à la face inférieure du foie
- En bas : à la partie droite du colon transverse et à la deuxième portion du duodénum (D2, rapport important expliquant les fistules cholécysto-digestives).

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

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

Ceci justifie l'extension multiple aux organes de voisinage et la complexité de la chirurgie d'exérèse carcinologique.

## **2) Les voies biliaires :**

### **a) Les voies biliaires intrahépatiques :**

La bile élaborée par les hépatocytes est recueillie, au niveau de chaque lobule hépatique, par un réseau de petits canaux, les canalicules intralobulaires, qui se déversent dans les canaux périlobulaires situés dans les fissures périlobulaires. Les conduits péri-lobulaires sont anastomosés entre eux et se réunissent dans les espaces portes formant des conduits plus volumineux. L'union de ces conduits donne naissance aux canaux hépatiques droit et gauche qui sortent du foie au niveau du hile hépatique. Ces canaux vont former un canal hépatique commun, qui devient extrahépatique [12] .

### **b) Les voies biliaires extrahépatiques :**

Les voies biliaires extrahépatiques représentées par le canal cystique et la voie biliaire principale formée par le canal hépatique commun et le canal cholédoque [6].

#### **i. Le canal cystique :**

Faisant suite au col vésiculaire, il met en communication la vésicule biliaire avec le canal hépatique commun formant le canal cholédoque. Il est long de 2 à 5 cm, et son calibre augmente de son extrémité vésiculaire (2,5 mm) à sa jonction avec le canal hépatique commun (3 à 4 mm). Sa forme est caractérisée par une grande variabilité anatomique, sa partie inférieure est cylindrique et régulière, sa moitié supérieure présente des bosselures, séparées les unes des autres par des sillons obliques, ce qui donne un aspect spiralé au canal. A ce

niveau, on décrit un triangle biliaire, qui correspond au site de repérage et de dissection des éléments biliaires (col vésiculaire, canal cystique et pédicule vasculonerveux de la vésicule), découvert après incision des couches péritonéales de la partie droite et antérieure du ligament hépatoduodéal. C'est le triangle de cholécystectomie, ou triangle cystico-hépatique (triangle de Calot) qui est mis à nu en dégagant le col vésiculaire. Lorsque les organes sont en place, ce triangle est réduit à une fine fissure [13]. **(Figure 12)**

## **ii. La voie biliaire principale :**

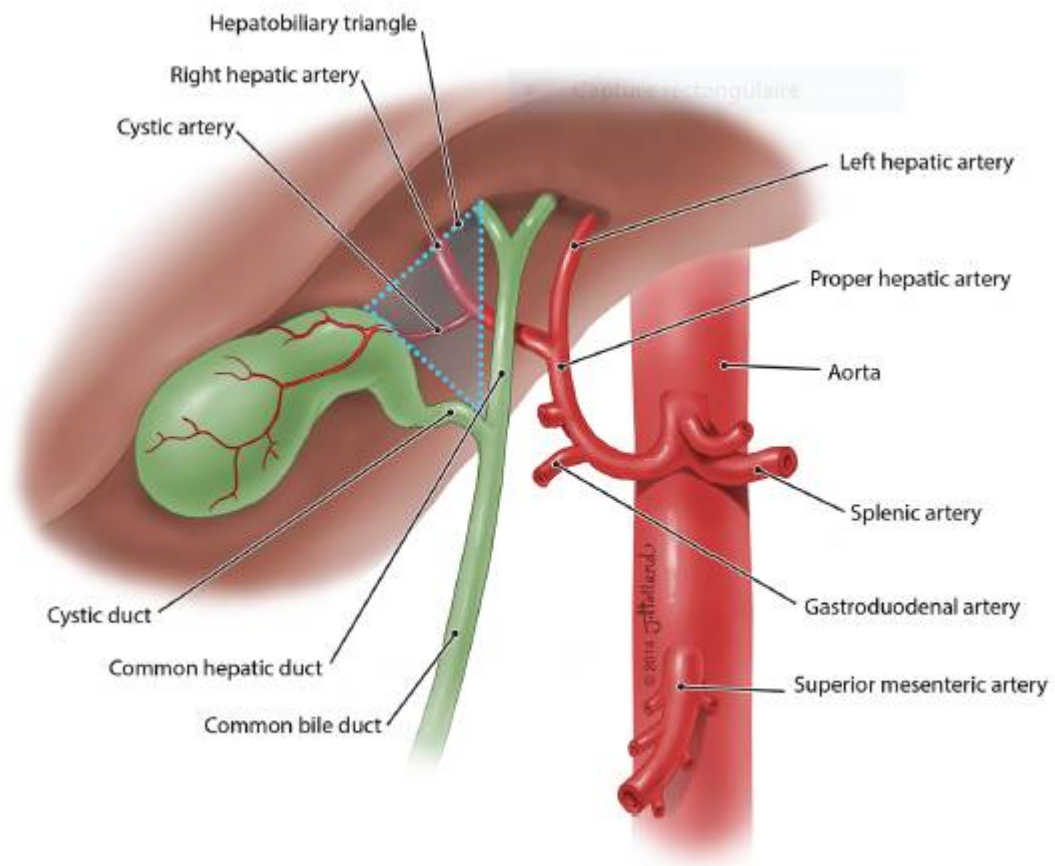
La voie biliaire principale qui s'étend du hile hépatique à la deuxième partie du duodénum (D2). Cette voie comprend les canaux hépatiques droit et gauche, le canal hépatique commun et le canal cholédoque.

### **✓ Le canal hépatique commun :**

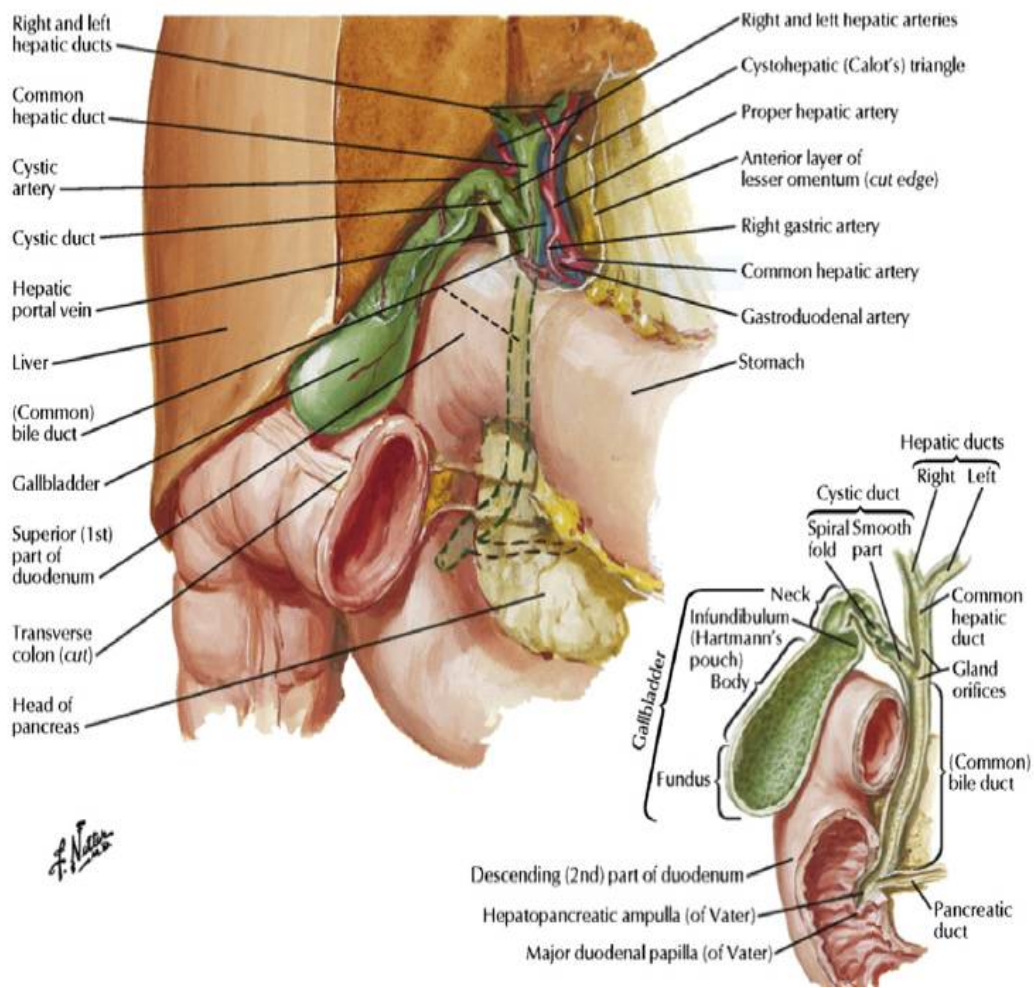
Il est formé par la réunion, dans le hile du foie, des canaux hépatiques droit et gauche qui drainent chacun une moitié du foie. Il est long de 3 à 4 cm, avec un calibre de 3 mm. Il reçoit à angle aigu le canal cystique. Le canal hépatique commun descend en avant de la veine porte, entre l'artère hépatique propre à gauche et le canal cystique à droite [6] .

### **✓ Le cholédoque :**

Composé de la jonction du canal cystique et du canal hépatique commun. Il se déverse dans la deuxième partie du duodénum soit de façon directe, soit via l'ampoule de Water ou l'ampoule hépato-pancréatique, qui est fermée par son propre sphincter, le sphincter d'Oddi. Il a une longueur qui varie de 5 à 12 cm, et un calibre de 3 à 5 mm environ. Il descend de haut en bas en passant dans le ligament hépatoduodéal puis derrière la partie supérieure du duodénum et enfin derrière la tête du pancréas.



**Figure 12:** triangle hépatobiliaire de « Calot » [14]



**Figure 13:** Anatomie générale de la vésicule biliaire et des voies biliaires extrahépatiques.

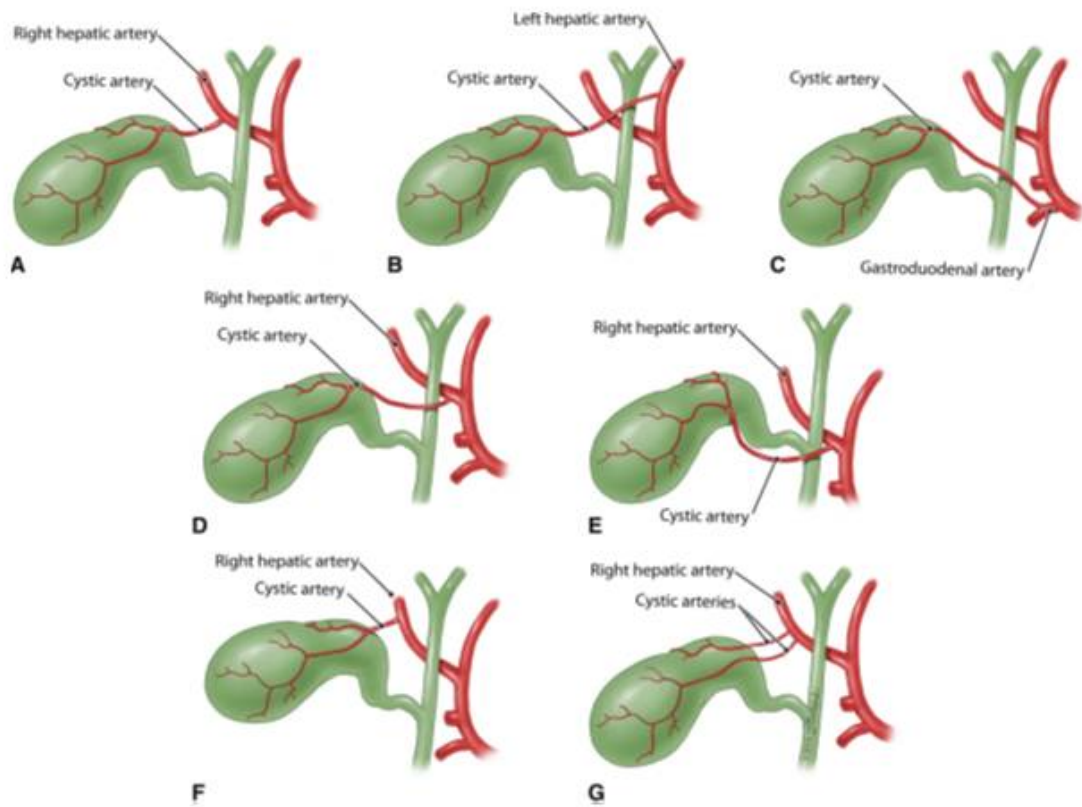
### 3) Vascularisation, innervation et drainage lymphatique :

#### a) Vascularisation artérielle :

Les voies biliaires extrahépatiques sont principalement vascularisées par l'artère hépatique propre ou l'une de ses branches. Il existe de fréquentes variations anatomiques des artères des voies biliaires, en plus des variations des artères du foie, qui sont également fréquentes. La voie biliaire accessoire reçoit sa vascularisation de l'artère cystique, qui présente de nombreuses variations :

- Dans 80% des cas, l'artère cystique est dite "courte". Elle prend naissance dans le triangle de Calot à partir de la branche droite de l'artère hépatique propre.
- Dans 20% des cas, elle prend naissance à distance du triangle de Calot, elle est dite "longue" : de la branche droite de l'artère hépatique propre (13%), de la branche gauche (6%), de l'artère hépatique propre (2%), de l'artère gastroduodénale ou de l'artère pancréaticoduodénale supérieure-postérieure (4%), et exceptionnellement du tronc cœliaque.

L'artère cystique est divisée en deux branches terminales droite et gauche au contact de la paroi du col vésiculaire. Dans 25 % des cas, il existe deux artères cystiques indépendantes qui correspondent à ces deux branches droite et gauche, qui naissent de façon séparée, le plus souvent de la branche droite de l'artère hépatique propre. Cependant, la branche gauche peut aussi être en position "longue" [14] (**Figure 14**).



**Figure 14:** illustration schématique montrant les différentes variations anatomiques de l'artère cystique

**A :** artère cystique provenant de l'artère hépatique droite

**B :** artère cystique provenant de l'artère hépatique gauche

**C :** artère cystique provenant de l'artère gastroduodénale.

**D :** artère cystique passant en avant du canal hépatique commun.

**E :** artère cystique passant en avant du canal hépatique commun et dessous du canal cystique.

**F :** artère cystique courte.

**G :** 2 artères cystiques.

### **b) Vascularisation veineuse :**

Les veines de la vésicule biliaire se différencient en veines superficielles et profondes. Les veines profondes (ou supérieures) naissent de la paroi juxta-hépatique supérieure du corps, et se rendent au foie en franchissant le lit vésiculaire, pour se jeter directement dans la circulation veineuse hépatique, ce sont les veines portes accessoires. Les veines superficielles (ou inférieures) sont satellites des artères (deux par artère) et sont plus étendues. Elles se drainent dans la branche droite de la veine porte au niveau du bord supérieur du triangle de Calot, ou dans l'arcade parabiliaire. Les veines du canal cystique se drainent dans les veines cystiques en haut, et dans le tronc porte en bas. Les veines du canal biliaire principal forment un réseau parabiliaire situé en dedans et en avant des canaux. Ce réseau parabiliaire se draine dans la veine porte principalement, mais aussi dans les veines pancréaticoduodénales, en créant une possible voie de contournement (cavernome portal) en cas de thrombose portale.

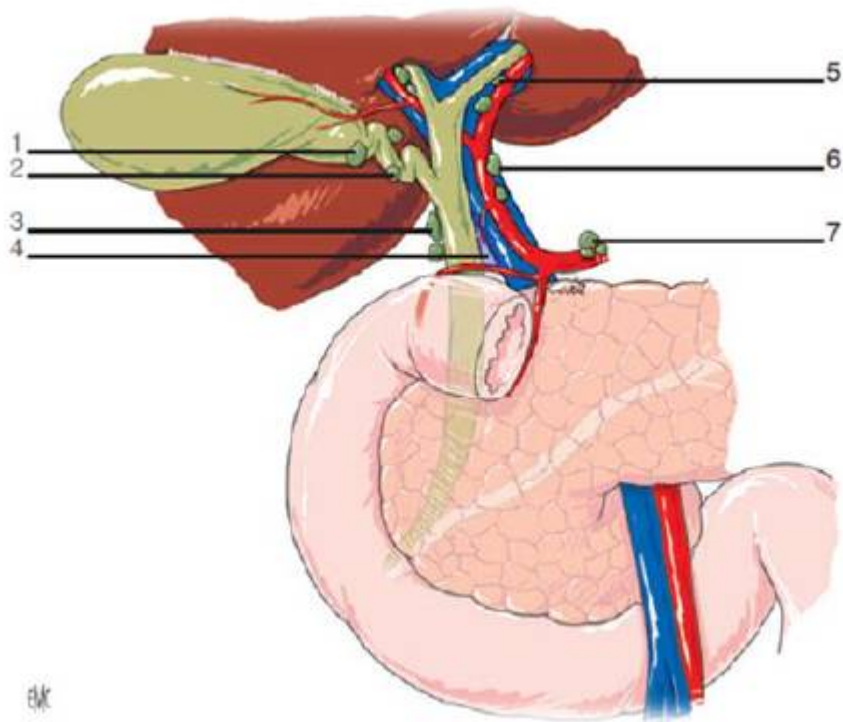
### **c) Drainage lymphatique :**

Les vaisseaux lymphatiques de la vésicule biliaire sont organisés en un réseau sous-séreux qui est plus superficiel par rapport à celui des vaisseaux sanguins, et forment trois groupes, droit, inférieur et gauche, traçant la lettre N sur la vésicule biliaire. Ces collecteurs lymphatiques de la vésicule biliaire aboutissent principalement dans les ganglions lymphatiques du ligament hépatoduodéal, le plus souvent après avoir franchi les ganglions lymphatiques cystiques, près du col, où se situe presque toujours le premier ganglion lymphatique, le ganglion de Mascagni. En dehors de cette voie principale, on distingue deux autres voies partant de la vésicule biliaire, l'une directe vers les segments IV et V du foie en passant par le lit vésiculaire, l'autre par le ligament

rond vers la paroi abdominale et l'ombilic. Ce drainage explique l'extension des cancers de la vésicule biliaire, et la nécessité d'étendre la résection au parenchyme avoisinant le lit vésiculaire.

Les lymphatiques de la voie biliaire principale siègent dans le ligament hépatoduodéal, comprenant des éléments ganglionnaires de volume varié à tous les niveaux des voies biliaires extrahépatiques, qui sont organisés en deux chaînes verticales. La première est satellite de l'artère hépatique, recevant des afférences du foie, incluant principalement les ganglions de hile et les ganglions hépatiques, et se poursuivant jusqu'aux ganglions cœliaques. Une voie latérale qui ne va pas directement au groupe cœliaque, suit la petite courbure gastrique vers le haut, puis passe par les ganglions lymphatiques gastriques supérieurs. La deuxième voie épouse le cholédoque. À partir des ganglions cystiques, ce courant lymphatique juxtabiliaire passe par la chaîne cholédocienne qui comprend le ganglion du foramen épiploïque ou ganglion du hiatus de Winslow, élément le plus constant en arrière du cholédoque, et elle continue vers le bas avec les ganglions pancréatiques avant de se drainer dans les ganglions périaortiques et de se terminer dans les troncs d'origine du canal thoracique.

Les vaisseaux lymphatiques de la vésicule et des voies biliaires s'anastomosent donc en haut avec ceux du foie et en bas avec ceux du pancréas, se relayant dans les ganglions cœliaques et les ganglions lomboaortiques, pour se terminer dans les troncs d'origine du canal thoracique [15] ( **Figure 15** ). Cette voie de drainage lymphatique explique la nécessité carcinologique d'associer un curage du pédicule hépatique lors de la chirurgie du cancer de la vésicule biliaire.



**Figure 15:** schéma montrant le drainage lymphatique de la vésicule biliaire

1. Ganglion du col vésiculaire
2. Ganglions cystiques
3. Nœud de l'hiatus de Winslow
4. Triangle interportocholedocien
5. Ganglions du hile
6. Ganglions hépatiques
7. Ganglions coeliaques.

#### d) Innervation :

L'innervation des voies biliaires principales et accessoires est assurée par le plexus hépatique, qui intervient également dans l'innervation du foie. Celui-ci est constitué par le nerf vague gauche (antérieur) pour le contingent parasympathique, et par le plexus cœliaque, pour le contingent orthosympathique. Le plexus hépatique peut être subdivisé en deux parties distinctes : antérieure et postérieure.

La sensibilité douloureuse est transmise par le grand nerf splanchnique droit et par le nerf phrénique droit : ce qui justifie la projection scapulo-cervicale droite des douleurs hépatobiliaires.

## II. Epidémiologie :

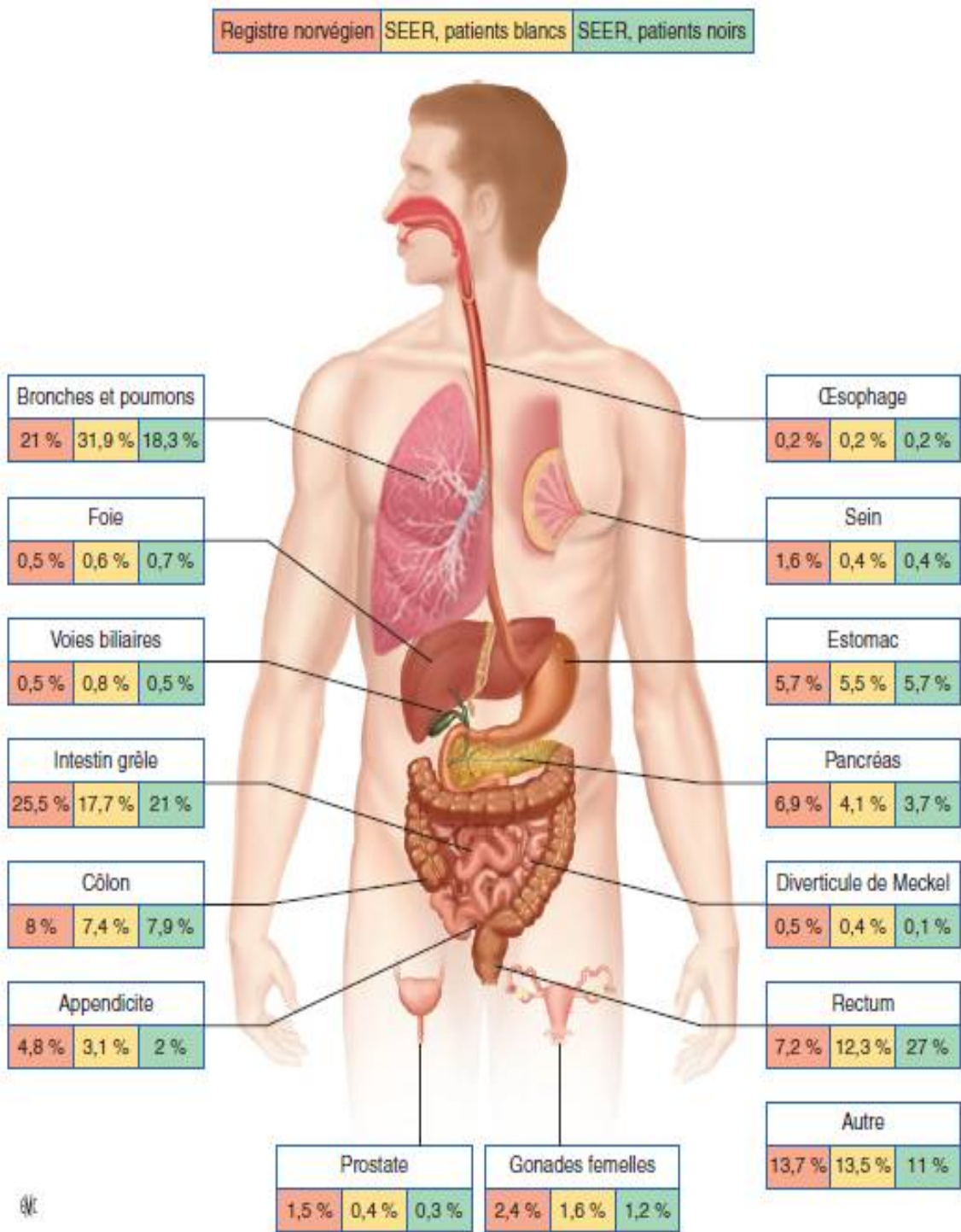
- La tumeur neuroendocrine (TNE) est un néoplasme rare dont l'incidence est d'environ 5,25 pour 100 000 habitant. Elle a été observée dans de nombreux organes, notamment le tractus gastro-intestinal, l'appareil broncho-pulmonaire et la thyroïde. L'anus, le jéjunum, l'iléon et le pancréas sont fréquemment touchés dans le tractus gastro-intestinal, alors que la vésicule biliaire est rarement rapportée.

- Selon une enquête effectuée de 1973 à 2005 par l'organisation "Surveillance, Epidemiology and End Result" (SEER), organisée par l'institut national du cancer, l'incidence globale des tumeurs neuroendocrines (TNE) a augmenté de façon spectaculaire aux États-Unis au cours des trois dernières décennies [16] [17]. Tandis que l'incidence de la localisation de la vésicule biliaire reste faible (0,74 pour 100 000 habitants). (**Figure 20**).

- Le premier cas de tumeur neuroendocrine de la vésicule biliaire a été signalé en 1929 par Joe [18] , et depuis cette date, seuls 278 cas ont été déclarés jusqu'en 2005 selon le registre SEER.

- Les TNE de la vésicule biliaire sont généralement peu différenciées et ne représentent que 0,2 % de la totalité des carcinomes neuroendocriniens gastro-intestinaux, 0,5 % de toutes les TNE et 2 % de tous les cancers de la vésicule biliaire.

- Les TNE de la vésicule biliaire surviennent dans 68% des cas chez des femmes âgées de 25 à 85 ans et plus, avec un pic dans la tranche d'âge 75-79 ans, et l'incidence était semblable dans les populations caucasienne et afro-américaine [19] (**tableaux 1 et 2**). Du fait de leur rareté, la majorité des cas ont été identifiés lors de l'examen histopathologique systématique de la pièce opératoire d'une cholécystectomie pour lithiase biliaire [19].



**Figure 16:** Distribution des tumeurs neuroendocrines digestives selon le siège. Les résultats sont donnés comme pourcentage de toutes les tumeurs neuroendocrines. [20]

**Tableau 1:** histologie de 5051 tumeurs de la vésicule biliaire dans le SEER 17 (2000-2005)  
[19]

	N	%
Adenocarcinoma, NOS	3868	76.6
Carcinoma, NOS	550	10.9
Cholangiocarcinoma	184	3.6
Neuroendocrine tumors	105	2.1
Adenosquamous carcinoma	100	2.0
Others	244	4.7

Others: Signet ring carcinoma, Squamous cell carcinoma, NOS, Lymphoma, NOS, Sarcoma, Giant cell and spindle cell carcinoma, Large cell carcinoma, NOS, Malignant melanoma, NOS.

**Tableau 2:** Distribution des différents types histologiques des tumeurs neuroendocrines de la vésicule biliaire dans les bases de SEER [19]

**TABLE 3.** Distribution of Gallbladder NET Histological Subtypes in the SEER Data Bases

	Pan SEER9 (1973-05)	SEER9 Early SEER (1973-91)	SEER13 Mid SEER (1992-99)	SEER17 Late SEER (2000-05)
Large cell neuroendocrine carcinoma	0	0	0	1 (1.0)
Small cell (Oat cell) carcinoma	33 (35.1)	19 (67.9)	10 (19.6)	32 (30.5)
Carcinoid tumor, malignant	35 (37.2)	7 (25)	21 (41.2)	34 (32.4)
Enterochromaffin cell carcinoid	1 (1.1)	0	1 (2.0)	0
Adenocarcinoid tumor	1 (1.1)	0	1 (2.0)	0
Neuroendocrine carcinoma	24 (25.5)	2 (7.1)	18 (35.3)	36 (34.3)
Adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation	0	0	0	2 (1.9)
Total	94	28	51	105

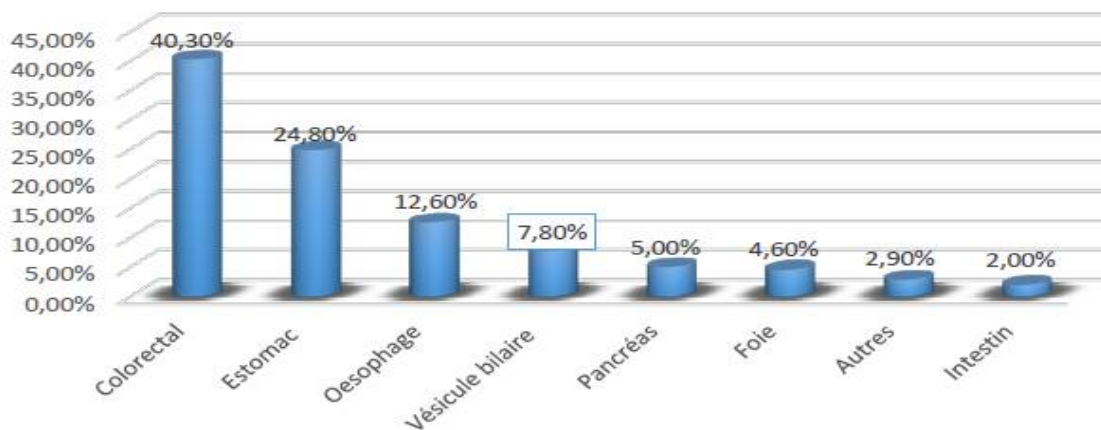
SEER indicates surveillance, epidemiology and end results.

- Au Maroc, il est difficile de déterminer l'incidence exacte du cancer de la vésicule biliaire par manque d'un registre épidémiologique national. Le service d'épidémiologie de l'Institut National d'Oncologie Sidi Med Ben Abdallah de Rabat (INO) a enregistré 598 cas de CVB pour la période allant de janvier 1985 à décembre 2002, soit une incidence de 7,8% de l'ensemble des cancers digestifs. Il occupe la 4eme place derrière les cancers colorectaux, gastriques et œsophagiens [21] (**Figure 17**).

A Rabat, le taux de cancers de la vésicule biliaire et des voies biliaires représentait en 2005 1,6% de tous les cancers chez l'homme et la femme [22]

A Casablanca, sur la période 2005-2007, la proportion de cancers de la vésicule biliaire représentait 1,2% de l'ensemble des cancers chez les femmes et 0,7% chez les hommes. 138 cas de cancer de la vésicule biliaire et des voies biliaires ont été répertoriés durant la même période (42 chez les hommes et 96 chez les femmes) [23].

Malheureusement, il nous manque des données sur l'incidence des tumeurs neuroendocrines de la vésicule biliaire au Maroc.



**Figure 17:** les cancers digestifs enregistrés à l'INO entre 1985 et 2002

### III. Anatomie pathologique :

#### 1) Macroscopie : (Figure 18)

Les tumeurs neuroendocrines de la vésicule biliaire correspondent à des tumeurs solides bien circonscrites. Elles se distinguent par leur forme ronde ou ovale, leur couleur jaune à beige et leur consistance ferme.

La majorité des lésions sont de taille réduite ne dépassant pas 1 cm de diamètre, cependant quelques variantes pourront atteindre une taille plus grande [24].



**Figure 18:** pièce opératoire d'une tumeur neuroendocrine de la vésicule biliaire de couleur jaunâtre et de surface granulée au niveau du col vésiculaire mesurant 25x13x8 mm

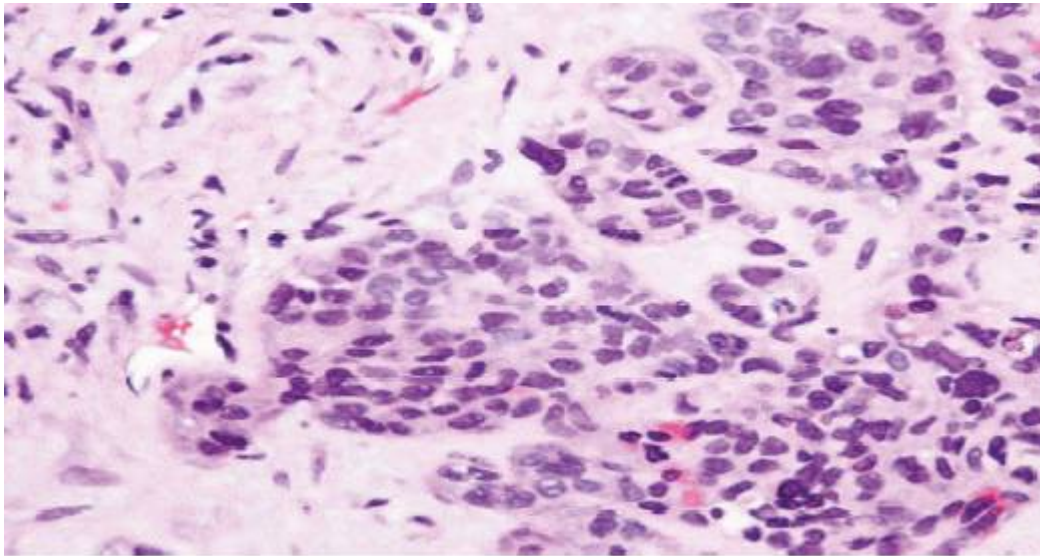
## 2) Microscopie : (Figures 19 et 20)

Les cellules neuroendocrines se distinguent par la présence de granules sécrétoires avec une membrane et un corps central dense, dont l'aspect est variable en fonction du type de cellules. Les cellules neuroendocrines possèdent également de petites vésicules claires semblables à celles que l'on trouve dans les terminaisons présynaptiques [20].

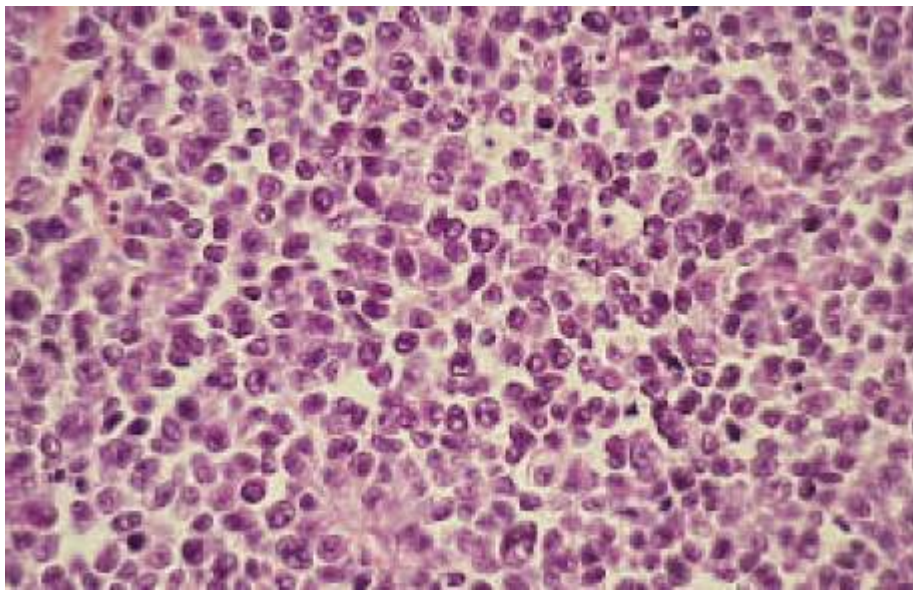
A faible grossissement, les tumeurs neuroendocrines présentent une architecture lobulaire ou trabéculaire ; leur stroma est richement vascularisé et d'abondance variable.

A fort grossissement, les cellules tumorales sont monomorphes, généralement de taille moyenne, avec un noyau à chromatine fine et en position centrale, un cytoplasme abondant et des limites bien définies [25]–[28].

Les cellules neuroendocrines sont peu visibles avec les techniques de coloration classiques, en effet, l'argentaffectivité et l'argyrophilie sont deux caractéristiques liées à la présence respectivement de la sérotonine et de la chromogranine. Le recours à ces techniques est devenu de plus en plus rare après l'apparition de l'immunohistochimie. [29], [30]



**Figure 19:** Image en microscopie électronique (x400) montre un carcinome neuroendocrine à petites cellules, composé de cellules tumorales à disposition lobulaire avec quelques cellules périphériques en travées [31]



**Figure 20:** image en microscopie électronique (x200) montre un carcinome neuroendocrine à grandes cellules : tumeur d'architecture lobulée, parsemée de larges zones de nécrose. Les cellules ont un cytoplasme bien visible et des noyaux nucléolés, souvent en mitose [32]

### 3) Immunohistochimie :

Elle représente la technique la plus employée afin de mettre en évidence les cellules neuroendocrines normales ou pathologiques et d'identifier leurs sécrétions [33] . Cette technique est fondée sur une réaction antigène-anticorps spécifique utilisant des anticorps monoclonaux ou polyclonaux conjugués à une substance fluorescente.

Les marqueurs neuroendocriniens sont de deux types :

#### a) **Les marqueurs neuroendocrines généraux : (Figure 24)**

Indispensables pour affirmer l'origine neuroendocrinienne de la tumeur.

##### i. **La chromogranine A : (Figure 21)**

C'est un marqueur très spécifique des cellules neuroendocrines normales et tumorales [34]. Cependant, le marquage observé est dépendant du contenu en granules de la cellule. Ceci explique le manque de sensibilité dans l'identification de certaines tumeurs neuroendocrines peu différenciées où la Chromogranine A est le plus souvent indétectable. En revanche, elle se révèle excellente dans la majorité des tumeurs neuroendocrines bien différenciées, où elle est hautement exprimée. [32], [35]

##### ii. **La synaptophysine : (Figure 22)**

C'est une glycoprotéine membranaire retrouvée dans les petites vésicules claires des cellules neuroendocrines. Elle est caractérisée par sa sensibilité élevée (c'est le marqueur le plus sensible de la différenciation neuroendocrine, elle est généralement exprimée par les tumeurs neuroendocrines peu différenciées), et sa faible spécificité (elle peut être exprimée par d'autres tumeurs endocrines : cortico-surréaliennes, gonadiques, épithéliales...) [32], [36].

**iii. La protéine N-CAM (Neural Cell Adhesion Molecule) : (Figure 23)**

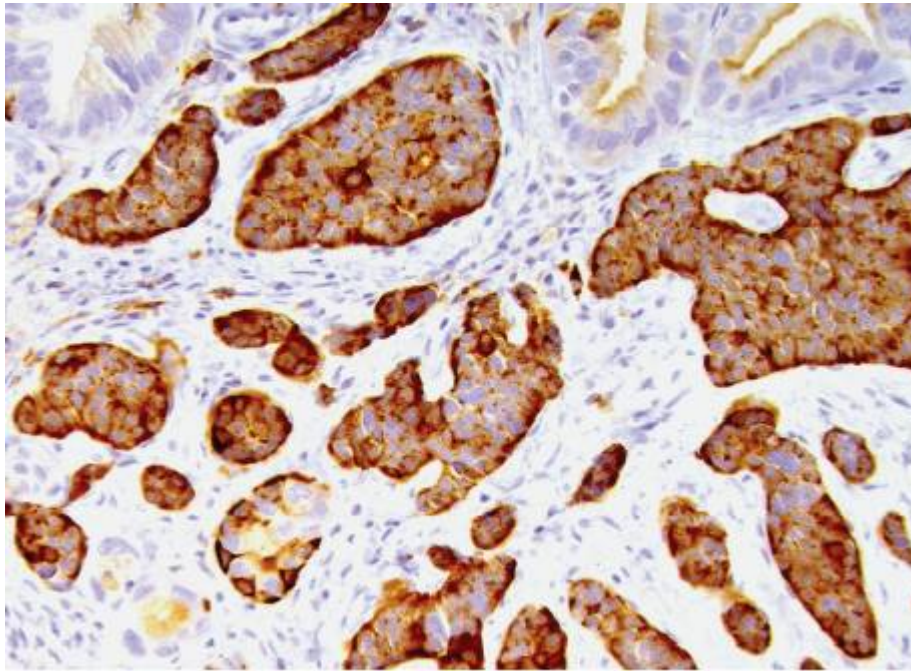
Qui est une molécule d'adhésion (reconnaissable par les anticorps anti-CD56) et qui est présente sur la majorité des cellules neuroendocrines normales et néoplasiques.

**iv. La NSE (Neuron Specific Enolase) :**

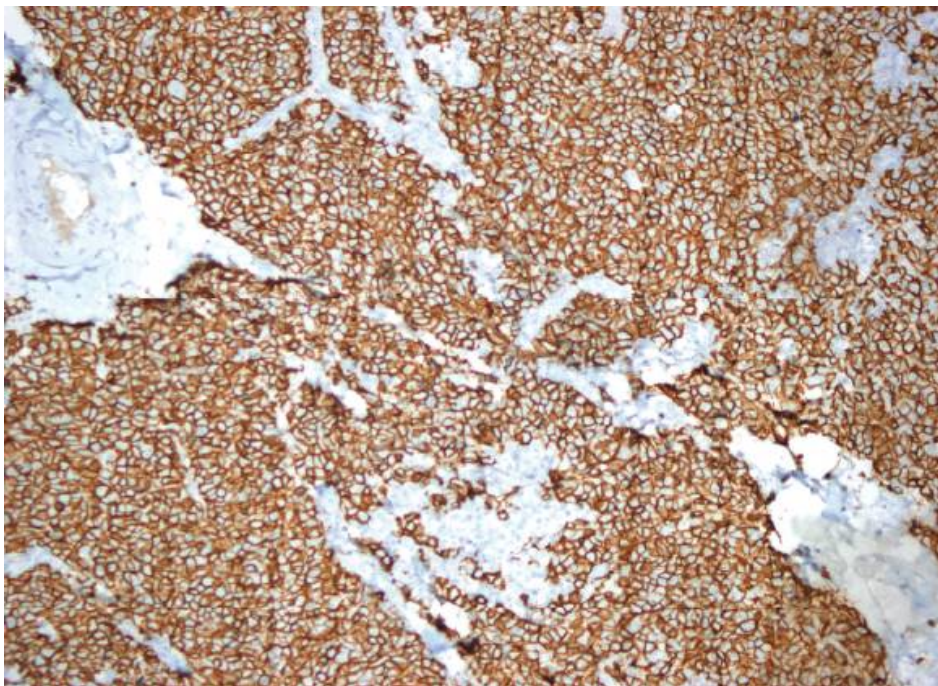
C'est le plus ancien des marqueurs neuroendocriniens. Les recommandations internationales déconseillent fortement son utilisation en raison de son manque total de spécificité.

**b) Les marqueurs neuroendocrines spécifiques :**

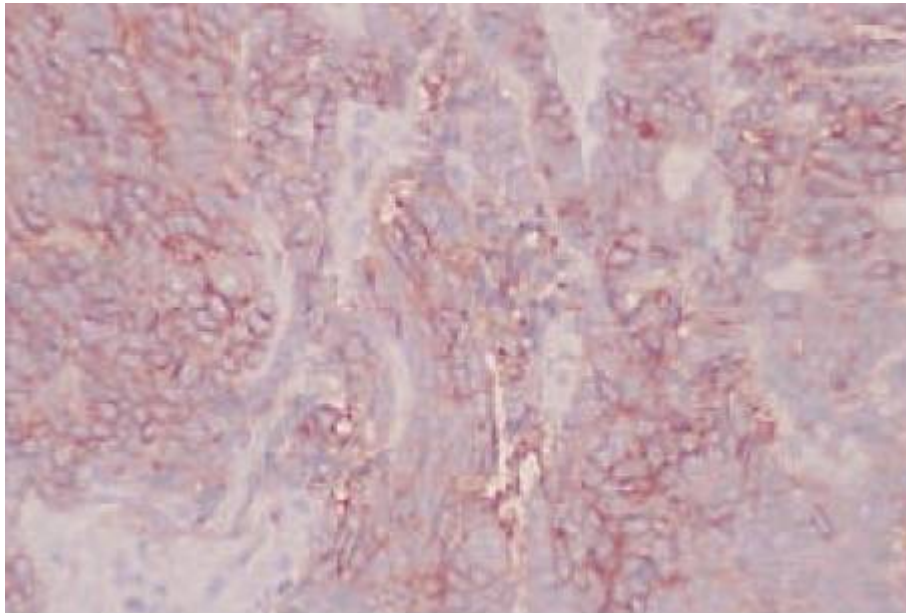
Servent à identifier les différents produits sécrétoires (peptides ou amines biogènes). En effet, la plupart des amines et peptides sécrétés par les cellules neuroendocrines normales et par les tumeurs neuroendocrines peuvent être détectés avec des anticorps spécifiques et ce, par immunohistochimie. Ces anticorps sont capables d'identifier la forme active des peptides, mais également d'identifier différentes régions des molécules précurseurs. [32]



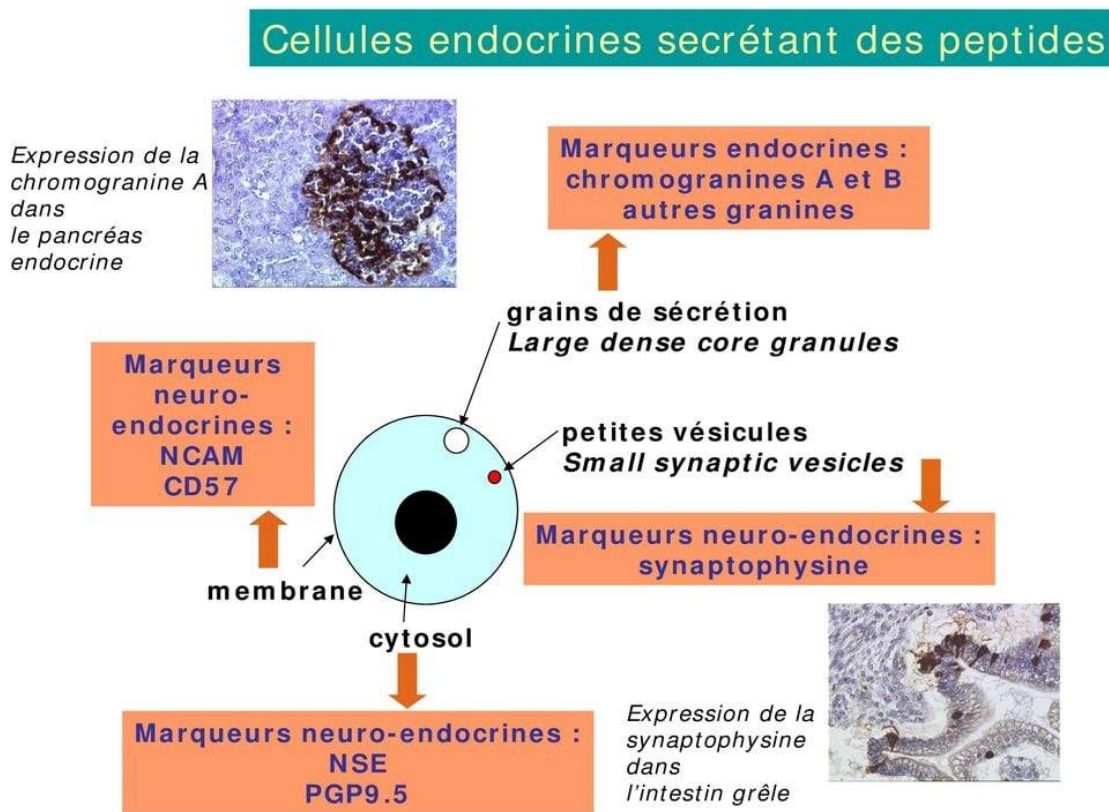
**Figure 21:** Tumeur neuroendocrine bien différenciée de la vésicule biliaire : Les cellules tumorales sont largement et fortement positives pour la chromogranine A.



**Figure 22:** Image microscopique (x200) montre une réaction cytoplasmique positive diffuse à la synaptophysine en faveur d'une tumeur neuroendocrine



**Figure 23:** image microscopique (x200) d'un carcinome neuroendocrine : ou la plupart des cellules sont marquées par l'anticorps anti-CD56.



**Figure 24:** les marqueurs généraux des cellules neuroendocrines.

#### 4) Classifications :

Le rôle de l'étude anatomopathologique est d'identifier précisément le grade et le stade de la tumeur qui conditionne la prise en charge thérapeutique.

Ainsi, de nombreux systèmes de classification ont été proposés et ont évolué au fur et à mesure de l'amélioration des connaissances sur les tumeurs neuroendocrines.

##### a) Classification de l'OMS 2019 des néoplasies neuroendocrines : (Tableau 4)

La classification des tumeurs neuroendocrines digestives a subi plusieurs modifications avec le temps. La toute dernière mise à jour remonte à 2019 et considère que toutes les tumeurs neuroendocrines possèdent un potentiel de malignité. Cette classification est fondée sur deux critères essentiels : la différenciation morphologique et le grade histologique.

- La différenciation morphologique : correspond au degré de ressemblance des cellules néoplasiques avec leurs homologues non néoplasiques. Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées présentent un aspect morphologique similaire aux cellules normales, contrairement aux tumeurs neuroendocrines peu différenciées.

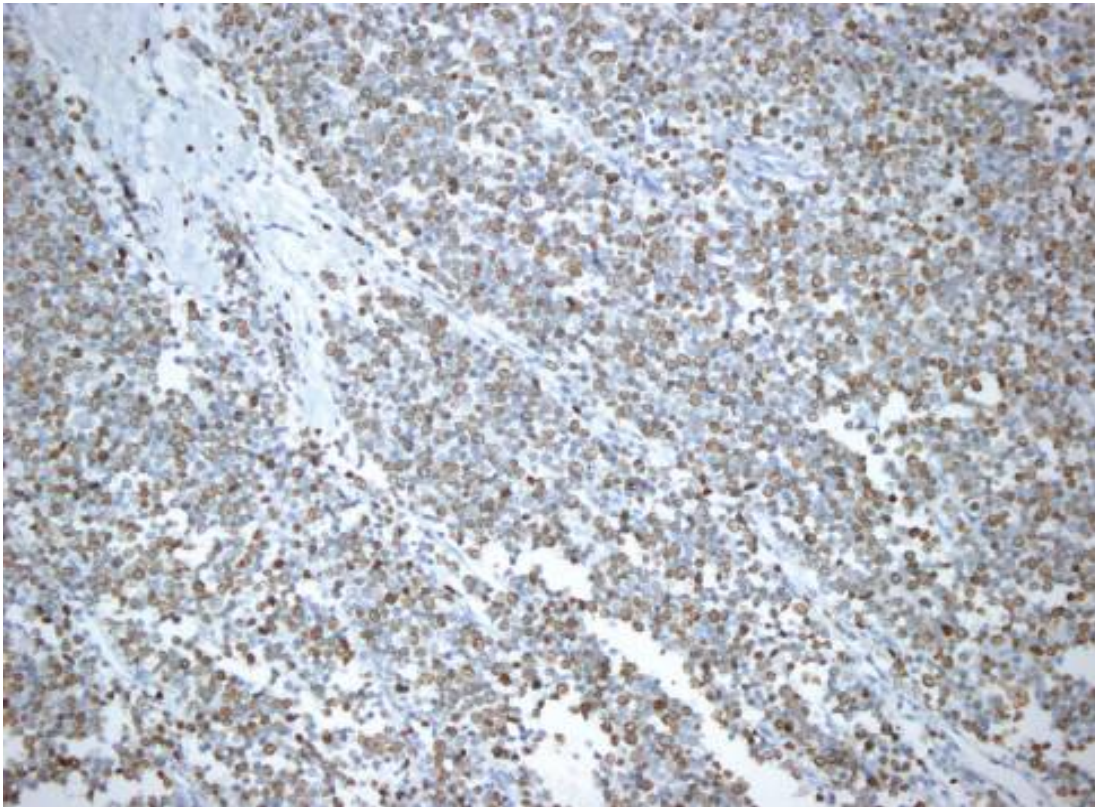
- Le grade histologique : Il est lié à l'agressivité de la tumeur. Il tient compte de la capacité proliférative de la lésion et il est défini par deux paramètres : l'indice mitotique et l'index de prolifération (Ki67) [37].

##### ✓ L'indice mitotique :

C'est le nombre de mitoses par 2 mm<sup>2</sup> (équivalent à 10 champs à fort grossissement à x40). [38]

✓ **L'index de prolifération Ki67 : (Figure 25)**

Le Ki-67 est une protéine nucléaire exprimée dans les cellules en phase G1, S, G2 et M du cycle cellulaire et pas en phase G0. Son expression est évaluée par un anticorps MIB-1 qui se fixe sur l'antigène Ki-67. L'index de prolifération du Ki-67 est déterminé en dénombrant au moins 500 cellules dans des régions où le marquage est le plus élevé (hot-spots) [38]–[40].



**Figure 25:** image microscopique (x200) d'immunohistochimie montre un index de prolifération Ki-67 à 80-90% [41]

Trois grades ont été définis [42] : (**Tableau 3**)

- Le grade 1 : correspond à des tumeurs peu prolifératives et relativement indolentes.
- Le grade 2 : correspond à des tumeurs de capacité proliférative intermédiaire et modérément agressives.
- Le grade 3 : correspond à des tumeurs fortement prolifératives et de haute agressivité.

On a constaté que les tumeurs neuroendocrines bien différenciées sont de grade 1 ou 2 (G1 ou G2) et que les tumeurs neuroendocrines peu différenciées sont de grade 3 (G3). [43] .

La classification OMS 2019 a ainsi permis de reconnaître 5 catégories de tumeurs neuroendocrines digestives (**Tableau4**) : [38]

- Les tumeurs neuroendocrines G1 : tumeurs bien différenciées, avec un indice mitotique inférieur à 2 et un index de prolifération Ki67 inférieur ou égale à 3%.
- Les tumeurs neuroendocrines G2 : tumeurs bien différenciées, avec un indice mitotique compris entre 2 et 20 et un index de prolifération Ki67 entre 3 et 20%.
- Les tumeurs neuroendocrines G3 : tumeurs bien différenciées, avec un indice mitotique supérieur à 20 et un index Ki67 supérieur à 20%.
- Les carcinomes neuroendocrines (G3) : tumeurs peu différenciées, qui se présentent sous deux types: Les carcinomes neuroendocrines à petites cellules et les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules.

- Les tumeurs mixtes (MiNEN) : (mixte neuroendocrine-non neuroendocrine neoplasms) formée de deux contingents tissulaires distincts, l'un neuroendocrine et l'autre non neuroendocrine. Les deux contingents sont obligatoirement classés en fonction des classifications spécifiques de chacun. Par ailleurs, chaque contingent doit représenter au moins 30% de la population cellulaire de la tumeur pour que cette dernière puisse être qualifiée de MiNEN.

**Tableau 3:** seuils de l'indice mitotique et de l'index Ki67 définissant le grade histologique [38]

Grade histologique	Indice mitotique	Index Ki67
<b>G1</b>	< 2	< 3%
<b>G2</b>	2-20	3-20%
<b>G3</b>	> 20	> 20%

**Tableau 4:** Classification des TNE modifiée et adaptée par l'OMS en 2019 [38]

**Classification 2019 des Néoplasies Neuroendocrines selon l'OMS. Adapté et modifié d'après (WHO Classification of Tumours. 2019)**

	Ki67*	Indice mitotique**
<b>Grade 1 (G1)</b>	< 3%	< 2
<b>Grade 2 (G2)</b>	3% – 20%	2 – 20
<b>Grade 3 (G3)</b>	> 20%	> 20
	<b>Grade</b>	<b>Différenciation</b>
<b>TNE G1</b>	G1	Bien différencié
<b>TNE G2</b>	G2	Bien différencié
<b>TNE G3</b>	G3	Bien différencié
<b>CNE***</b>	G3	Peu différencié, à grandes ou petites cellules
<b>MiNEN</b>		Néoplasie mixte neuroendocrine - non neuroendocrine

*CNE, carcinome neuroendocrine ; TNE, tumeur neuroendocrine. \* L'index de prolifération Ki67 est déterminé par comptage d'au moins 500 cellules dans les régions de plus fort marquage (hot-spots). \*\* L'indice mitotique doit être exprimé comme le nombre de mitoses par 2 mm<sup>2</sup> (équivalent à 10 champs à fort grossissement à x40), déterminé par le comptage de 50 champs de 0,2 mm<sup>2</sup> (soit une aire totale 10 mm<sup>2</sup>). Le grade final est basé sur celui des deux indices de prolifération classant la lésion dans la catégorie de plus haut grade. \*\*\* Les CNE sont considérés comme de haut grade (G3) par définition.*

## **b) Classification TNM des tumeurs neuroendocrines digestives :**

Le système TNM (tumor-node-metastasis) se base sur les résultats des examens morphologiques, et l'étude anatomopathologique de la tumeur et de son environnement.

On distingue 2 classifications TNM différentes : celle de l'ENETS 2006 ( the European Neuroendocrine Tumor Society ) [44] [37] , et celle de l'UICC 2017 8<sup>ème</sup> édition ( Union for International Cancer Control ) qui est la plus récente [38], [45]. **(Tableau 5)**

Ces deux classifications sont identiques pour les tumeurs neuroendocrines digestives en dehors des tumeurs neuroendocrines pancréatiques, appendiculaires et pour les carcinomes neuroendocrines peu différenciés.

Les carcinomes neuroendocrines peu différenciés sont classifiés comme les carcinomes non neuroendocrines de même localisation.

**Tableau 5:** classification TNM 2017 selon l'UICC 8<sup>ème</sup> édition des TNE digestives [38]

	Estomac	Duodénum, ampoule	Pancréas	Intestin grêle	Appendice*	Côlon, rectum
<b>TX</b>	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée					
<b>T0</b>	Pas de signe de tumeur primitive					
<b>T1</b>	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm	<u>Duodénum</u> : Envahit la muqueuse ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm <u>Ampoule</u> : Confinée au sphincter d'Oddi et ≤ 1 cm	Limitée au pancréas et < 2 cm	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm	Taille tumorale < 2 cm	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse T1a : taille < 1 cm T1b : taille 1-2 cm
<b>T2</b>	Envahit la musculature ou > 1 cm	<u>Duodénum</u> : Envahit la musculature ou > 1 cm <u>Ampoule</u> : Envahit la sous-muqueuse ou la musculature duodénale ou > 1 cm	Limitée au pancréas et 2-4 cm	Envahit la musculature ou > 1 cm	Taille tumorale 2-4 cm	Envahit la musculature ou > 2 cm
<b>T3</b>	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse	Envahit le pancréas ou le tissu adipeux péri-pancréatique	Limitée au pancréas et > 4 cm, or envahit le duodénum ou la voie biliaire principale	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse	Taille tumorale > 4 cm ou envahit la sous-séreuse ou le méso-appendice	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse
<b>T4</b>	Envahit la séreuse ou les organes adjacents	Envahit la séreuse ou les autres organes adjacents	Envahit les organes adjacents ou la paroi des gros vaisseaux (tronc cœliaque, artère mésentérique supérieure)	Envahit la séreuse ou les organes adjacents	Envahit la séreuse ou les organes adjacents (sauf invasion pariétale de la sous-séreuse ou de l'intestin)	Envahit la séreuse ou les organes adjacents
<b>NX</b>	Les ganglions régionaux ne peuvent pas être évalués					
<b>N0</b>	Pas de signe de métastase ganglionnaire					
<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires régionales			< 12 métastases ganglionnaires régionales	Métastases ganglionnaires régionales	
<b>N2</b>	-	-	-	> 12 métastases ganglionnaires régionales Ou large masse mésentérique (> 2 cm)	-	-
<b>Mx</b>	Les métastases à distance ne peuvent pas être évaluées					
<b>M0</b>	Pas de métastase à distance					
<b>M1</b>	Métastases à distance M1a : métastases hépatiques uniquement M1b : métastases disséminées à au moins une localisation extra-hépatique M1c : métastases hépatiques et extra-hépatiques					

## **IV. Diagnostic :**

Le diagnostic des tumeurs neuroendocrines est exceptionnellement posé en préopératoire du fait que leur présentation clinique est généralement faite de symptômes non spécifiques et que la majorité des lésions sont découvertes fortuitement lors d'une cholécystectomie pour lithiase vésiculaire [19].

### **1) Clinique :**

Les tumeurs de la vésicule biliaire sont généralement asymptomatiques, ou se manifestent par une symptomatologie banale d'une pathologie biliaire bénigne, et ce n'est qu'après invasion des organes de voisinage que la majorité des signes cliniques apparaissent, avec un délai de consultation variable de plusieurs mois à plusieurs années [1], [46], [47].

Les tumeurs neuroendocrines sont divisées en deux groupes en fonction de leur présentation clinique :

- les tumeurs fonctionnelles qui se manifestent par une symptomatologie liée à leur production hormonale.
- les tumeurs non fonctionnelles qui se manifestent par une symptomatologie tumorale non spécifique (douleurs abdominales, malaise, ictère, perte de poids, ...) ou de manière fortuite le plus souvent [48], [49].

#### **a. Les signes fonctionnels :**

##### **○ La douleur :**

C'est le symptôme le plus fréquent, elle peut être soit de type biliaire :

colique hépatique, douleur de l'hypochondre droit à irradiation dorsale en hémicceinture ou scapulaire droite, ou sous forme d'épigastralgie atypique et rarement sous forme de douleur abdominale diffuse. cette douleur évolue pendant plusieurs mois, voire plusieurs années, chez des patients connus pour avoir une lithiase biliaire. C'est le changement du caractère de la douleur qui semble être, chez un sujet ayant des antécédents digestifs biliaires douloureux, évocateur d'une dégénérescence maligne, la douleur deviendrait plus durable, tenace, sourde et continue [1].

○ **Les troubles digestifs :**

- Les nausées et les vomissements se trouvent associés à la douleur chez environ 68% des patients [50]

- Des troubles du transit sous forme de constipation peuvent être notés chez 15% à 43% des cas [51], ces troubles peuvent se présenter sous forme de diarrhée dans le cadre du syndrome carcinoïde provoqué par les sécrétions tumorales.

- Les hémorragies digestives et surtout le méléna sont présents dans 3 à 10% des cas [50] . Elles traduisent soit une infiltration tumorale de la paroi duodénale, soit un hémocholécyste, soit une hypertension portale due à une thrombose néoplasique de la veine porte [50].

○ **Le syndrome carcinoïde classique : [20], [52]**

Le syndrome carcinoïde est caractéristique des tumeurs neuroendocrines. Il est induit par une hypersécrétion d'amines vasoactives (surtout la sérotonine, histamine, tachykinines et prostaglandines). Il indique généralement la présence

de métastases hépatiques, car le foie peut avoir un pouvoir inhibiteur sur ces substances. Ce syndrome est fait de :

- Les Flushs cutanés : il s'agit d'un érythème vasomoteur paroxystique du visage, du cou et de la partie antérieure du thorax, que l'on retrouve chez deux tiers des patients, il peut avoir comme facteur déclenchant l'effort physique, l'émotion ou la prise d'alcool. (**Figure 26**).
- Une diarrhée motrice : associée aux flushs dans 58% des cas (isolée dans 15%). C'est une diarrhée caractérisée par son abondance, son impériosité, et sa fréquence (parfois plus de 10 selles/jour).
- Cardiopathie carcinoïde : peut apparaître après une longue période d'évolution dans environ un tiers des cas. Liée à l'épaississement fibreux de l'endocarde intéressant surtout le cœur droit avec une atteinte valvulaire engendrant une insuffisance tricuspide, un rétrécissement pulmonaire et une insuffisance cardiaque droite. Cette maladie cardiaque est responsable du décès des patients dans un tiers des cas. Plus rarement, une atteinte du cœur gauche peut être observée.
- Une instabilité tensionnelle : peut être observé lors des flushs cutanés.
- Le Bronchospasme : qui se manifeste par une respiration sifflante.

Ce syndrome carcinoïde peut être associé parfois à une confusion mentale voire un coma qui peut mettre en jeu le pronostic vital : on parle alors de crise carcinoïde [20], [52].



**Figure 26:** Flush cutanée caractéristique du syndrome carcinoïde : Le flush est temporaire et ne s'accompagne pas de sueurs.

**b. Les signes physiques :**

○ **Ictère :**

L'ictère est le signe physique qu'on retrouve le plus fréquemment dans les tumeurs de la vésicule biliaire. Il s'agit d'un ictère plus ou moins foncé, le plus souvent de type rétionnel, de début insidieux, augmentant progressivement associé à des urines foncées et des selles blanchâtres décolorées. il peut être inaugural ou survenir au cours de l'évolution de la maladie. il peut être nu ou associé à un prurit, dont l'apparition avant l'ictère est évocatrice de malignité. La survenue de l'ictère signe généralement l'invasion ou la compression de la voie biliaire principale par la masse tumorale ou par des adénopathies. la présence de métastases hépatiques peut également expliquer un ictère terminal [51], [53] [54], [55].

○ **Masse abdominale sous-cutanée :**

Située dans l'hypocondre droit, ayant les caractéristiques suivantes : piriforme, dure, fixe, plus ou moins sensible, à bord inférieur arrondi, en continuité avec le rebord hépatique et mobile lors des mouvements respiratoires [51] [56].

- **Sensibilité de l'hypochondre droit :**

Une sensibilité de l'hypochondre droit peut être retrouvée à l'examen clinique dans environ 50 à 80% des cas. On retrouve parfois même un signe de Murphy positif, mais ce sont des signes inconstants et non spécifiques [51], [56], [57].

- **Ascite :**

Retrouvée dans les formes avancées, elle peut être secondaire à une carcinose péritonéale indiquant une extension locorégionale [51], [56].

- **Hépatomégalie :**

Elle peut être ferme et lisse, indiquant un foie choléstatique, ou dure et irrégulière, indiquant un foie métastatique ou localement invasif. Elle est observée dans 18 à 54% des cas selon les auteurs [51], [56].

**c. Les signes généraux :**

- **La fièvre :**

Inconstante et non spécifique, habituellement modérée et prolongée (38°-38,5°C) ou élevée (39-40°C), évoquant une cholécystite aigue ou une angiocholite [1] [51] [56]

- **L'altération de l'état général :**

L'altération de l'état général avec un amaigrissement rapide, une anorexie qui commence par une intolérance aux graisses avant de devenir totale et une asthénie marquée, sont retrouvés de façon variable [1] [51], [53] [56].

#### **d. Les formes cliniques :**

Le cancer de la vésicule biliaire n'a pas de signes spécifiques, mais ces signes sont regroupés en 5 tableaux cliniques [50] :

- **Tableau d'une cholécystite aiguë :**

fait d'une douleur au niveau de l'hypochondre droit associée à une fièvre et un signe de Murphy positif. Presque 1% des patients opérés pour cholécystite aiguë avaient un cancer de la vésicule biliaire [50] . Ces patients ont un stade précoce et par conséquent une meilleure survie.

- **Tableau d'une cholécystite chronique :**

associe une douleur chronique de l'hypochondre droit ou de l'épigastre, une intolérance alimentaire et une sensation de plénitude [1].

- **Tableau d'une pathologie biliaire étendue :**

comprend un ictère, une perte de poids, une asthénie générale et une douleur à type de colique hépatique [50].

- **Tableau d'envahissement locorégional :**

Avec altération de l'état général et des complications locales de la tumeur, telles que les fistules aux organes adjacents

- **Tableau d'abdomen aigu :**

Peut-être inaugural, avec soit des signes d'occlusions intestinales hautes et hémorragie digestive par extension au tube digestif avoisinant (estomac, duodénum, colon), soit des signes de péritonite avec défense et contracture abdominales par perforation tumorale [50].

Ainsi, la clinique seule ne suffit pas à faire le diagnostic à un stade précoce des tumeurs neuroendocrines de la vésicule biliaire, ce qui nécessite le recours à des examens paracliniques complémentaires qui permettront d'orienter le diagnostic de façon plus précise.

## 2) Biologie :

### a) Les examens biologiques standards :

#### i. Hématologie :

On peut trouver :

- Une anémie : c'est un signe fréquent qu'on rencontre dans la majorité des pathologies néoplasiques, habituellement d'origine inflammatoire et rarement hémorragique.
- Syndrome inflammatoire : avec une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et du fibrinogène, souvent en rapport avec une cholécystite chronique.
- Une hyperleucocytose et une thrombocytose : signe une pathologie inflammatoire mais peut évoquer une complication de la lithiase vésiculaire notamment une cholécystite aiguë ou une angiocholite.
- Une baisse du taux de prothrombine (TP) : liée à une insuffisance hépatocellulaire qu'on retrouve lors d'un envahissement hépatique important [58].

#### ii. Biochimie :

- Bilan hépatique : généralement normal, dans les tumeurs neuroendocrines localisées, mais en cas d'envahissement de la voie biliaire

principale ou en cas de métastases hépatiques on trouve les perturbations biologiques suivantes [50], [59] :

- Choléstase hépatique : avec élévation du taux de la bilirubine à prédominance conjuguée, des taux de prothrombine (PAL) et du gamma glutamyl-transpeptidase (GGT).
  - Cytolyse hépatique : modérée, avec augmentation du taux des transaminases : l'Alanine aminotransférase (ALAT) et l'Aspartate aminotransférase (ASAT).
  - Insuffisance hépatocellulaire : le taux de prothrombine peut être bas à un stade avancé en raison d'un manque d'absorption de la vitamine K (facteur V normal)
- On peut également trouver un taux élevé de la protéine C réactive (CRP) et de la Lactate déshydrogénase (LDH).

## **b) Le dosage hormonal et dosage des marqueurs neuroendocriniens :**

### **a. La chromogranine A :**

La chromogranine A est une glycoprotéine soluble synthétisée et stockée dans les granules des cellules neuroendocrines. C'est un marqueur non spécifique des tumeurs neuroendocrines. Son taux est dépendant de plusieurs facteurs notamment le volume de la tumeur, le site tumoral et la nature de ses sécrétions.

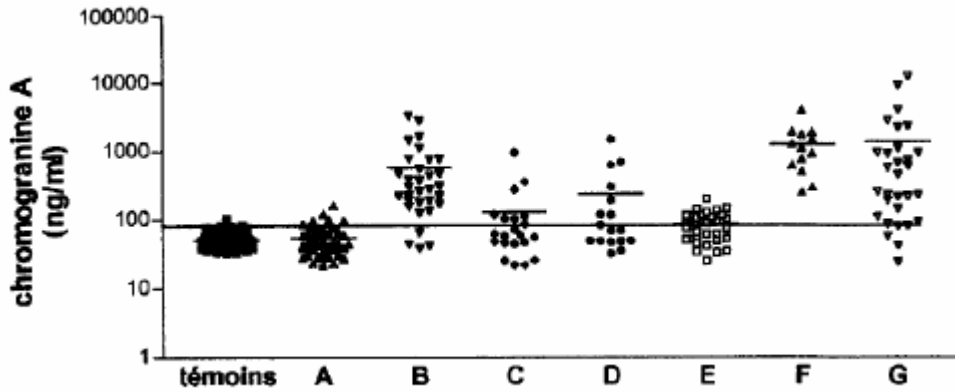
La chromogranine A est le seul marqueur sérique qui est systématiquement mesuré car elle est exprimée et sécrétée par les différentes tumeurs neuroendocrines [60]–[63] . Son taux normal est inférieur à 100 ng/ml, sans aucune influence de l'âge ou du sexe.

La chromogranine A a une grande valeur diagnostique grâce à une sensibilité moyenne de l'ordre de 86%. Cette sensibilité varie en fonction du stade évolutif de la tumeur (plus le stade tumoral est avancé plus la sensibilité est importante) mais également en fonction du volume et du caractère fonctionnel de la tumeur (plus la tumeur est volumineuse et hormonosécrétante plus la sensibilité est élevée).

Même si la chromogranine A est un marqueur spécifique des cellules neuroendocrines normales et tumorales, avec une spécificité d'environ 68%, son taux peut être augmenté dans d'autres affections (**Figure 27**) :

- les tumeurs neuroendocrines extradiigestives : les cancers pulmonaires à petites cellules, les phéochromocytomes, les paragangliomes, les cancers médullaires de la thyroïde.
- Les adénomes parathyroïdiens et hypophysaires
- L'insuffisance rénale,
- La prise d'inhibiteur de la pompe à protons (IPP).
- Exceptionnellement, la prise de corticoïdes ou d'inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS).

Enfin, la Chromogranine A est un marqueur important dans le suivi des tumeurs neuroendocrines car il existe une corrélation entre le taux de cette glycoprotéine et le volume tumoral, ce qui donne une idée claire sur la réponse au traitement. [60], [64], [65]–[69].



**Figure 27:** distribution des concentrations sériques de la CgA (ng/ml) selon les différentes pathologies. La ligne horizontale représente le seuil de positivité du dosage fixé à 100ng/ml.

**Les témoins :** sans pathologie connue.

**Gp B :** Phéochromocytome.

**Gp C :** Cancers médullaires de la thyroïde.

**Gp D :** Tumeurs des ilots pancréatiques.

**Gp E :** Hyperparathyroïdies primaires.

**Gp F :** Gastrinomes.

**Gp G :** Tumeurs carcinoïdes et carcinomes de localisation grélique

### **b. L'acide 5 hydroxy-indol-acétique (5-HIAA) :**

Le 5-HIAA est le produit du catabolisme de la sérotonine, il est ensuite stocké dans le système nerveux, les cellules entérochromaffines digestives et les plaquettes sanguines.

Le dosage de la 5-HIAA se fait dans les urines filtrées de 24H. Plus récemment, un dosage sanguin peut être pratiqué [70].

La sensibilité et la spécificité du 5-HIAA urinaire pour le diagnostic des tumeurs neuroendocrines digestives sont respectivement de 50 à 70% et 90 à 100%, avec une valeur diagnostique plus élevée en cas de métastases hépatiques et de syndrome carcinoïde.

Le dosage du 5-HIAA sanguin a une spécificité et une sensibilité de 89% et 97%, respectivement, mais il ne s'agit pas d'un dosage de routine [71].

#### **c. La sérotonine :**

La sérotonine (5-HT) est une protéine sécrétée par les tumeurs neuroendocrines de l'intestin moyen. Elle est stockée par la suite avec la chromogranine A dans les granules sécrétoires des cellules neuroendocrines. La détermination du taux sérique de sérotonine n'est plus utilisé en pratique pour le diagnostic des tumeurs neuroendocrines, mais son métabolite urinaire, l'acide 5-hydroxyindoleacétique (5-HIAA) l'est [38], [72].

#### **d. La NSE (Neuron specific enolase) :**

Élevée seulement dans 40 % des tumeurs neuroendocrines, surtout chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines peu différenciées [73]–[75]. La présence de la NSE n'est pas suffisante pour la confirmation du diagnostic de tumeur neuroendocrine mais plutôt pour le suivi des patients avec diagnostic connu [76], [77].

#### **e. La NT-pro BNP (peptide natriurétique) :**

Peut être utilisé pour le dépistage et l'évaluation de la cardiopathie carcinoïde [38], [78], [79].

### 3) Imagerie :

#### ○ Apport dans le diagnostic positif :

Comme pour les manifestations cliniques et biologiques, les modifications morphologiques observées dans les tumeurs de la vésicule biliaire interfèrent avec d'autres pathologies non tumorales de l'hypochondre droit, ce qui rend le diagnostic positif par imagerie difficile surtout dans les formes vues à un stade précoce [80].

#### a) L'échographie abdominale :

L'échographie est le premier examen morphologique pratiqué devant une pathologie biliaire (douleur ou ictère). C'est un examen simple, accessible, reproductible et non invasif [1], [51], [59], [81] .

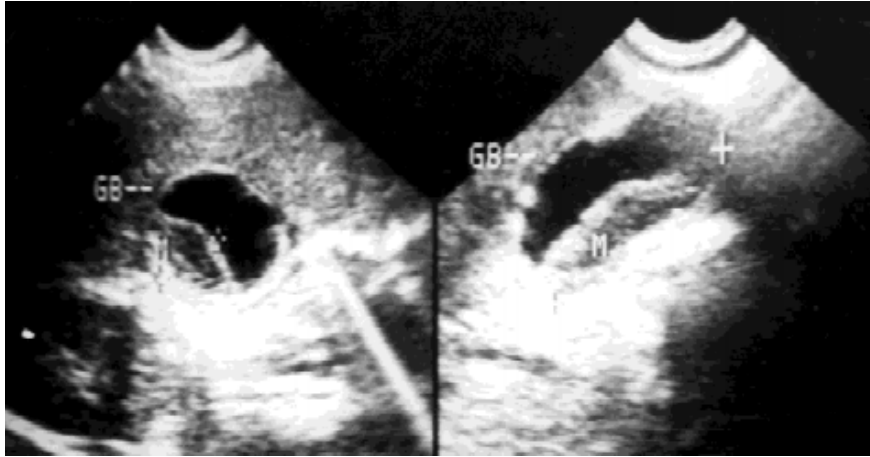
L'aspect échographique du cancer de la vésicule biliaire dépend principalement du volume de la tumeur. On peut distinguer trois aspects : une masse de la vésicule biliaire, un épaissement de la paroi de la vésicule biliaire ou un polype ou une masse intra-luminale [53], [80], [82] .

#### ○ Masse de la vésicule biliaire :

Apparaît comme une formation tissulaire hétérogène, hypoéchogène ou iso-échogène [80], avec des contours irréguliers qui comble partiellement ou totalement la lumière vésiculaire, ce qui rend la visualisation de la vésicule biliaire difficile, notamment en cas d'infiltration du parenchyme hépatique, donnant l'apparence d'une masse sous-hépatique [1], [80], [82], [83] (**Figures 28 et 29**).

cette masse vésiculaire peut contenir en son sein des zones anéchogènes, correspondant à une nécrose ou à de la bile résiduelle dans la vésicule biliaire [84].

La présence de calculs biliaires avec un cône d'ombre postérieur, piégés dans la masse est un signe évocateur de l'origine vésiculaire de la masse [80], [84].



**Figure 28:** coupe échographique transversale ( à gauche ) et longitudinale ( à droite ) montrant une masse solide hypoéchogène intraluminaire de la vésicule biliaire [84] .

#### ○ Épaississement pariétal :

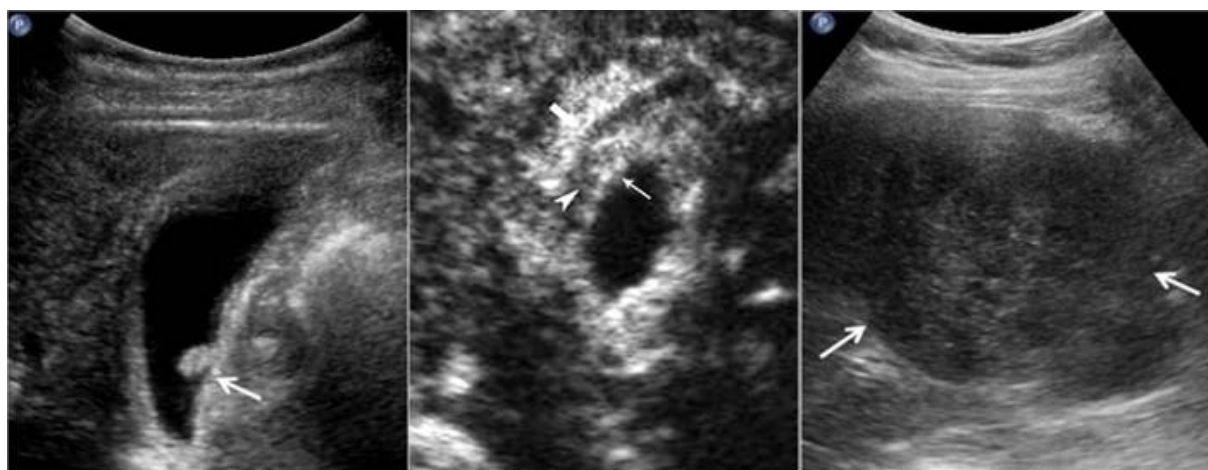
C'est le mode de découverte dans 20 à 30 % des cancers de la vésicule biliaire [82] et la forme de diagnostic la plus difficile en imagerie en raison de son manque de spécificité.

En revanche, d'autres signes échographiques sont plus évocateurs de l'origine maligne de cet épaississement, éventuellement l'aspect irrégulier de la paroi [82], l'asymétrie, la perte de l'interface entre la paroi de la vésicule et le foie et la présence de calcifications pariétales [82]. Cet épaississement peut être hypo-, iso- ou hyperéchogène. L'étude menée par Lin Na Liu en 2012 a trouvé un aspect iso-échogène dans 29,4% et hypoéchogène dans 45,1% [85]. L'épaississement focal de la paroi vésiculaire peut représenter un stade tumoral précoce, mais il est difficile de le différencier d'une simple zone de fibrose [80], [82], [86] (**Figure 29**)

### ○ Masse polypoïde :

La forme polypoïde est plus simple à diagnostiquer à l'échographie et constitue le mode de découverte dans 15-25% [82] . La présence d'un polype à l'échographie dont la taille dépasse 10 mm oriente vers un cancer de la vésicule biliaire. Cette masse polypoïde se présente comme un nodule homogène, sans cône d'ombre postérieur, et attachée à la paroi vésiculaire lorsque le patient est mobilisé [80], [82], [83] (**Figure 29**).

Chez nos deux patientes, l'échographie abdominale a montré les deux aspects les plus fréquemment rencontrés : la masse tissulaire et l'épaississement pariétal.

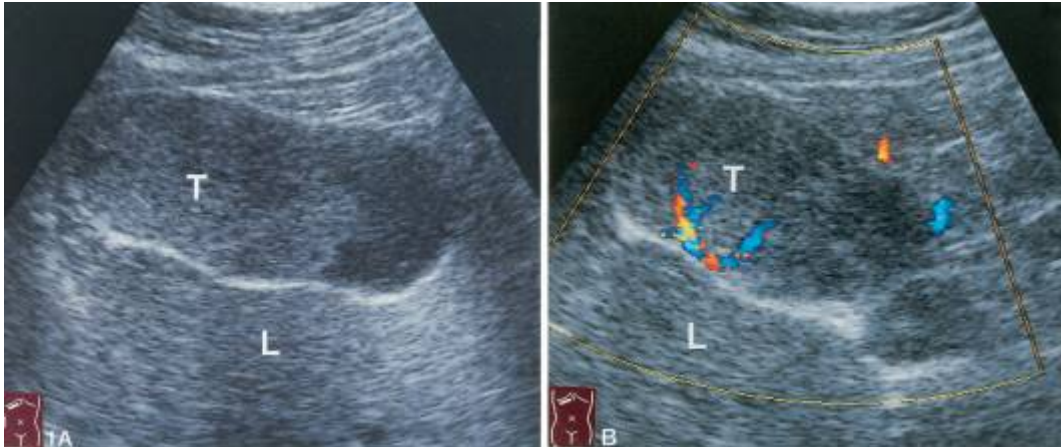


**Figure 29:** image échographique montrant les 3 types morphologiques du cancer de la vésicule biliaire : masse tissulaire à droite, épaississement pariétal au milieu et masse polypoïde à gauche. [85].

### •Le doppler couleur :

Améliore la sensibilité de l'échographie, en effet une étude menée par Komatsuda [1], [80], [87] a montré que la présence d'un signal doppler (flux sanguin) au sein de la lésion permet de faire la différence entre une lésion

maligne de la vésicule biliaire et le sludge vésiculaire avec une sensibilité de 84,6 % et une spécificité de 80 %. Cependant, l'absence du signal doppler à l'échographie (absence du flux sanguin en intratumoral) ne permet pas d'exclure le diagnostic d'une lésion maligne. [80] . **(Figure 30)**



**Figure 30:** image échographique montrant une masse vésiculaire tissulaire de structure homogène mesurant (63 x 34 mm) à gauche, avec à droite un flux doppler positif à l'intérieur de la masse ce qui élimine le sludge vésiculaire.

#### •L'échographie de contraste :

Des agents de contraste à base de galactose (Levovist®) qui ont été découverts récemment, ont montré leur utilité dans diagnostic positif des lésions malignes de la vésicule biliaire par l'échographie. Numata et al a montré que la présence d'un fort rehaussement avec un aspect tortueux de vaisseaux, est un signe en faveur de la malignité de la lésion étudiée. Cette technique d'échographie de contraste a une sensibilité de 72%, une spécificité de 100% avec un taux de précision globale de 91% [88] .

## **b) La tomодensitométrie :**

La tomодensitométrie est un examen complémentaire largement utilisé dans le diagnostic des tumeurs de la vésicule biliaire. Les images radiologiques décrites sont les mêmes que celles de l'échographie : une masse tumorale comblant partiellement ou totalement la lumière vésiculaire, un épaississement pariétal ou une masse polypoïde [1], [80], [51], [50], [89], [90].

### **○ Masse tumorale :**

C'est la forme scannographique la plus fréquente, elle se présente comme une masse hypodense remplissant la lumière vésiculaire et qui se rehausse souvent de façon hétérogène en raison de la présence de zones de nécrose, qui ne se rehaussent pas ou peu après injection de produit de contraste [1], [80], [91], [92], [93] . La masse peut être associée à des lithiases biliaires, donnant l'aspect d'un « calculocancer ».

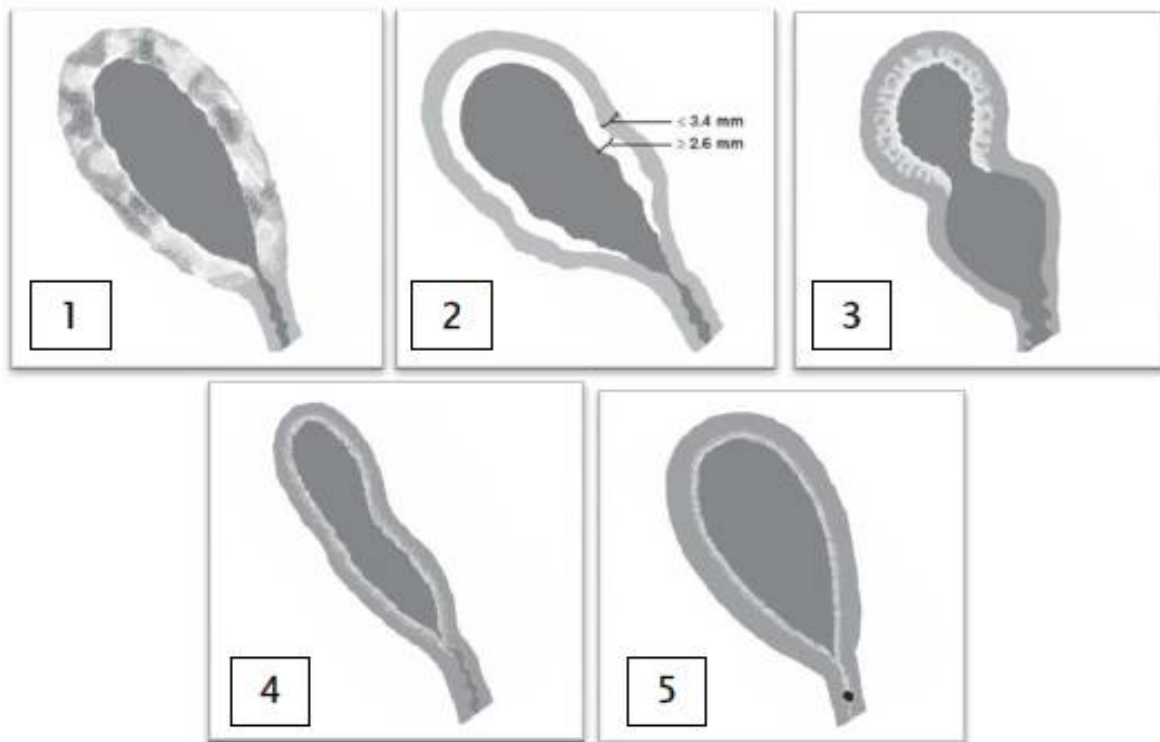
Une étude menée par AFIFI et al [92] a montré que 60% des cas ayant une masse vésiculaire initialement hypodense, se rehaussent de façon hétérogène dans la phase veineuse portale, contre 40% qui ne se rehaussent pas aux deux temps. Elle a également montré que l'absence de rehaussement significatif de la masse ou le blush tumoral en phase artérielle et le washout rapide du contraste en phase veineuse sont des points clés pour faire la différence entre une masse hépatique d'une masse vésiculaire.

### **○ Epaississement pariétal :**

L'épaississement pariétal focal ou étendu à toute la paroi vésiculaire est une forme moins fréquente de présentation du cancer de la vésicule biliaire, c'est la forme la plus difficile à diagnostiquer. Le scanner est inférieur à l'échographie

pour le diagnostic d'un épaissement précoce, mais il est utile pour explorer une paroi de la vésicule biliaire calcifiée ou située derrière des lithiases biliaires [89], [94], [95].

Une étude faite par KIM et al [96] a classé le rehaussement de la paroi vésiculaire en 5 types (**Figures 31 et 32**), le cancer de la vésicule biliaire est associé surtout au type 1 et type 2. Les signes scannographiques en faveur de la malignité de cet épaissement sont principalement : L'épaisseur des couches interne et externe de la paroi, le fort rehaussement de la couche interne avec peu ou pas de rehaussement de la couche externe et le contour irrégulier et focal de la partie affectée de la paroi. [96].



**Figure 31:** schéma montrant les 5 types de rehaussement de la paroi de la vésicule biliaire selon KIM [96]

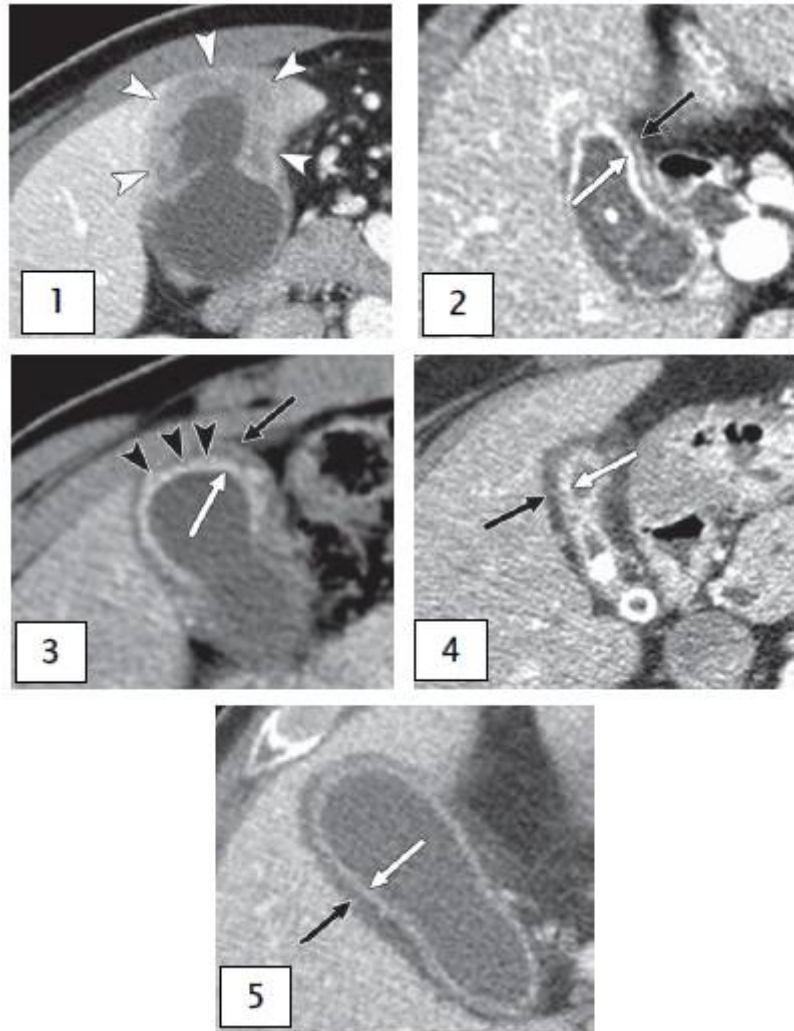
**Type 1 :** Fort rehaussement hétérogène de la paroi

**Type 2 :** Fort rehaussement de la couche interne épaissie avec faible ou non rehaussement de la couche externe mince.

**Type 3 :** Aspect borderline

**Type 4 :** Faible rehaussement de la couche interne mince et pas de rehaussement de la couche externe mince.

**Type 5 :** Faible rehaussement de la couche interne mince et pas de rehaussement de la couche externe épaissie.



**Figure 32:** Les 5 types de rehaussement de la paroi de la vésicule biliaire montrant un épaissement pariétal sur un scanner multidétecteur à la phase veineuse selon KIM [96].

- **Masse polypoïde :**

Les tumeurs de la vésicule biliaire qui se présentent sous forme de polypes possèdent généralement un diamètre supérieur à 1 cm, associés ou non à un épaissement de leur base d'implantation.

Ces masses polypoïdes sont caractérisées par un rehaussement homogène après injection de produit de contraste. Les calcifications ou les zones nécrosées généralement ne sont pas retrouvés dans cette forme de présentation. [80], [89], [92].

- c) L'imagerie par résonance magnétique :**

Les formes de présentation du cancer de la vésicule biliaire sont les mêmes que celles décrites dans l'échographie et la TDM :

- **Masse tissulaire :**

Se présente sous forme d'une masse hypo ou iso-signal en T1, et en hyper-signal en T2. Elle se caractérise par un rehaussement après injection de produit de contraste [1], [80], [83], [92], [97].

Plusieurs études ( celle faite par Yoshimitsu et celle de Demachi ) [97]–[100] ont montré l'intérêt de l'IRM dynamique pour faire la différence entre les tumeurs malignes et les lésions bénignes de la vésicule biliaire, en se basant sur le rehaussement à différentes phases. La prise du produit de contraste par la tumeur dans la première phase, avec persistance de se rehaussement fort tout au long de l'analyse différée oriente vers la nature maligne de la lésion analysée **(Figure 33)**.

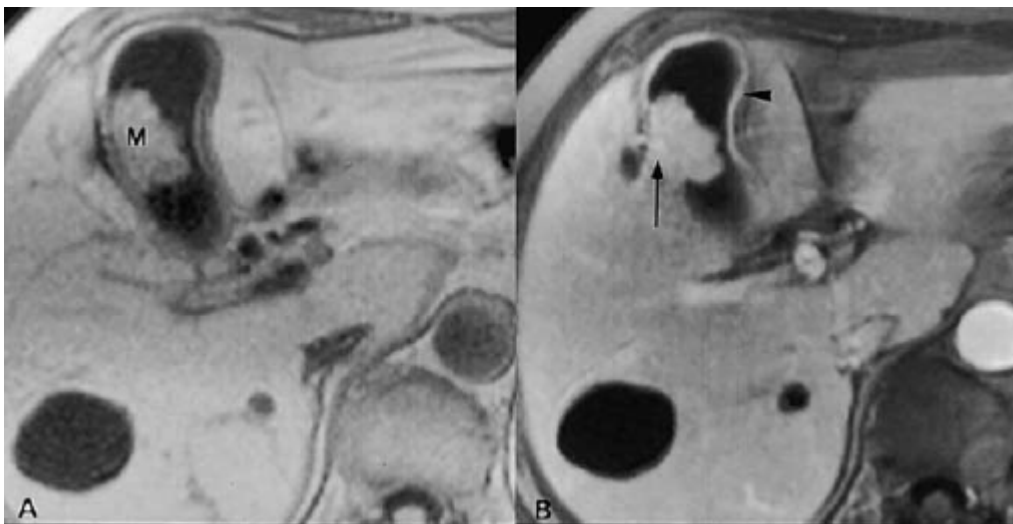
Le rehaussement commence généralement à la périphérie et se poursuit dans toute la tumeur [97], [80], [97], [99], [100].

○ **Epaississement pariétal :**

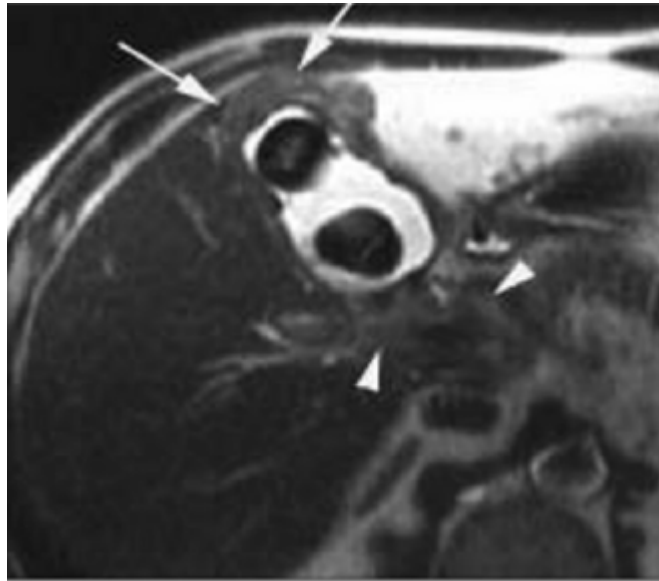
Apparait en hypo ou iso-signal en T1, et en hypersignal en T2 [95]. (**Figure 34**). Cependant, il reste un diagnostic différentiel très difficile avec d'autres lésions bénignes [80], [95], [99]–[101].

○ **Masse polypoïde :**

Yoshimitsu a montré l'utilité de l'IRM dynamique pour différencier les lésions bénignes et malignes de la vésicule biliaire. En général, les lésions malignes présentent un rehaussement précoce et prolongé, alors que les lésions bénignes présentent un rehaussement précoce suivi d'un washout ultérieur [98].



**Figure 33:** (A) masse intra-luminale qui est légèrement en hyposignal par rapport au parenchyme hépatique sur T1. (B) La masse est homogène rehaussée plus que le parenchyme hépatique après l'administration de gadolinium. Un petit point hyperintense a été trouvé (flèche). Notez la paroi vésiculaire normale avec un rehaussement homogène (tête de flèche) [97]



**Figure 34:** Coupe axiale T2 montre un épaissement hyperintense, irrégulier de la paroi vésiculaire au niveau fundique (flèches). Deux volumineux calculs intravésiculaires sont visibles. Présence de ganglions métastatiques du pédicule hépatique (têtes de flèche) [95].

**Tableau 6:** les 4 aspects des couches de la paroi vésiculaire en IRM selon Jung [101].

Type	Aspect d'IRM
<b>Type 1</b>	Montre deux couches avec une couche interne mince en hypo-signal en T2 et couche externe épaisse en hyper-signal
<b>Type 2</b>	Les deux couches de marges mal définies
<b>Type 3</b>	Plusieurs espaces kystiques en hyper-signal en T2 dans la paroi
<b>Type 4</b>	Épaississement diffus nodulaire sans individualisation des couches

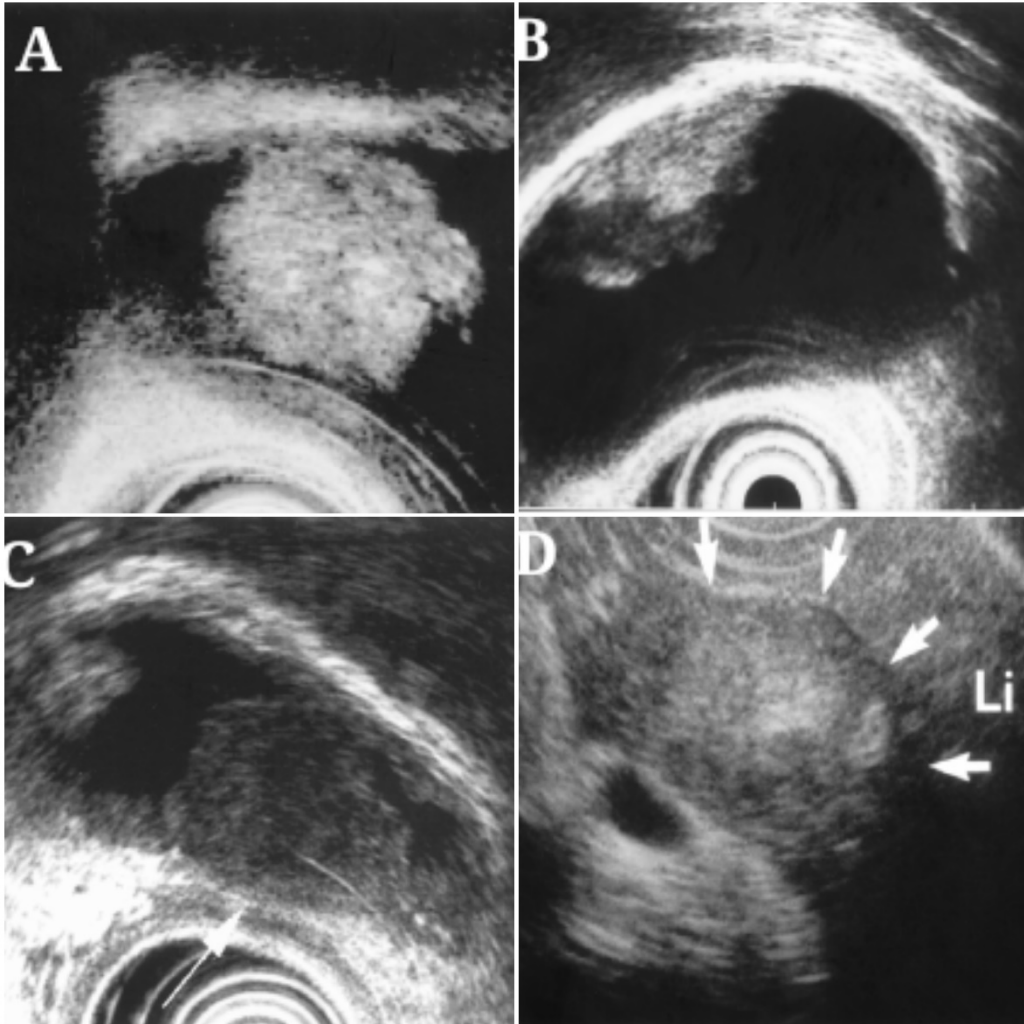
#### d) L'échoendoscopie :

L'échoendoscopie est intéressante pour préciser la nature d'un polype ou d'un épaissement pariétal de la vésicule biliaire, avec une précision diagnostique de plus de 80% [102], [103].

Fujita a décrit 4 types morphologiques (**Figure 35**) : [103], [104]

- Type A : lésion polypoïde, à surface nodulaire, respectant l'architecture normale de la paroi.
- Type B : lésion à base d'implantation large, à paroi irrégulière, mais sans atteinte de la tunique hyperéchogène la plus externe.
- Type C : même lésion que le type B avec simples irrégularités de la couche extérieure de la paroi hyperéchogène.
- Type D : tumeur avec rupture manifeste de cette tunique hyperéchogène externe.

L'échoendoscopie a une meilleure spécificité ( 80 % ) pour les petites lésions et les stades précoces, par rapport à l'échographie abdominale transcutanée [105] .



**Figure 35:** Image échoendoscopique montrant les 4 types morphologiques du cancer de la vésicule biliaire décrits par Fujita

### **e) La cholangiographie transhépatique :**

Pratiquée en cas d'atteinte des voies biliaires avec ictère lorsqu'un geste chirurgical est envisagé. Elle permet la précision de la localisation exacte et la nature de l'obstacle, son extension proximale et l'état de la convergence biliaire supérieure. Elle permet également d'évaluer la longueur de la voie biliaire principale saine en vue de l'anastomose.

Habituellement, la sténose est serrée et circonférentielle, avec des voies biliaires dilatées en amont. Une sténose excentrée, aux contours plus lisses, doit faire penser à une compression extrinsèque par des adénopathies.

La cholangiographie transhépatique permet également une décompression biliaire palliative (drainage biliaire interne et externe). Cette technique est aujourd'hui supplantée par la CPRE.

### **f) La cholangiographie par voie rétrograde endoscopique (CPRE) :**

Elle met en évidence l'obstacle s'il existe. Son inconvénient majeur est qu'elle ne visualise que la limite inférieure de l'obstacle si celui-ci est infranchissable. En revanche, si l'obstacle est franchi, l'apport de la CPRE est le même que celui de la cholangiographie directe et permet également de réaliser un geste palliatif (la pose d'une prothèse biliaire).

### **g) L'angiographie hépatique :**

Elle est réalisée dans le cadre du bilan préopératoire et permet de rechercher une atteinte portale ou artérielle, qui est une contre-indication à toute intervention chirurgicale. L'atteinte artérielle se traduit par une sténose de l'artère hépatique ou d'une de ses branches. L'atteinte portale se traduit par une

sténose, des contours irréguliers ou l'amputation d'une de ses branches [50]. Actuellement, cette technique est de moins en moins utilisée en raison de l'apparition d'autres explorations plus performantes comme la TDM ou l'angi-IRM.

#### **h) La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine à l'<sup>111</sup>In-octréotide (Octréoscan) : [106]–[109]**

La scintigraphie à octréotide marqué à l'indium 111, ou « Octreoscan », présente un grand intérêt dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des tumeurs neuroendocrines digestives. Il permet de localiser la tumeur primitive et ses localisations secondaires ganglionnaires et métastatiques à distance. (**Figure 36**)

Cet examen est contre indiqué en cas de grossesse [110].

##### **○ Récepteurs de la somatostatine :**

Ce sont des récepteurs membranaires spécifiques de la somatostatine, dont cinq sous-types ont été identifiés chez l'homme (RSS 1 à 5). Ces récepteurs ont une forte affinité pour la somatostatine endogène mais une affinité variable pour ses différents analogues.

Deux analogues sont actuellement utilisés en routine : l'octréotide (Sandostatin) et le lanréotide (Somatulin). L'affinité pour l'octréotide est élevée pour le récepteur RSS 2, faible pour les sous-types RSS 3 et RSS 5, et nulle pour les sous-types RSS 1 et RSS 4. L'octréotide injecté par voie sous-cutanée a une demi-vie de 2 h. Il doit être couplé à des radionucléotides, le plus utilisé étant le DTPA (acide diéthylène-triaminepentaacétique) marqué à l'indium 111.

La plupart des tumeurs neuroendocrines digestives et leurs métastases expriment des récepteurs à la somatostatine RSS 2, ce qui rend possible la fixation des octréotides marqués et donc leur visualisation.

D'autres tumeurs peuvent exprimer les récepteurs de la somatostatine telles que l'adénome hypophysaire, le phéochromocytome, le paragangliome, le carcinome pulmonaire à petites cellules, le carcinome médullaire de la thyroïde, le carcinome du sein, le lymphome malin.

Les faux négatifs de l'octréoscan sont dus à une acquisition trop rapide, une acquisition exclusivement planaire, avec une caméra ne permettant pas la tomographie, une lésion de petite taille, ou une lésion n'exprimant pas les récepteurs de la somatostatine permettant la fixation de l'octréotide.

L'octréoscan représente actuellement la meilleure méthode pour repérer les tumeurs neuroendocrines digestives. Une acquisition planaire ou tomodensitométrie est réalisée 24 à 48 heures après l'administration d'octréotide marqué. Les tumeurs neuroendocrines fonctionnelles sont mieux détectées que les tumeurs neuroendocrines non fonctionnelles [111]–[113]. L'Octeoscan a un taux de sensibilité et de spécificité estimé à 90 % et 86 % respectivement, avec un taux de détection de 84 % [107].

L'Octeoscan est aussi un outil intéressant dans la stratégie thérapeutique des tumeurs neuroendocrines, il permet donc de déterminer l'efficacité thérapeutique des analogues de la somatostatine mais aussi de la radiothérapie métabolique utilisant des analogues radiomarqués.



**Figure 36:** Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine avec image frontale à 24 heures après injection de l'indium marquée montrant une tumeur endocrine au niveau de la fosse iliaque droite ( la dernière anse iléale ) ainsi que des métastases hépatiques [108].

**i) La scintigraphie à la 123I-MIBG : [114]–[116]**

Le MIBG (méta-iodobenzylguanidine) est un analogue d'un précurseur d'amine, capté par les cellules neuroendocrines qui vont le stocker dans leurs vésicules cytoplasmiques. Les tumeurs neuroendocrines concentrent le MIBG dans 70% des cas. La scintigraphie au MIBG a une sensibilité d'environ 50% inférieure à celle de l'octréoscan, d'où l'intérêt de coupler les deux scintigraphies, octréoscan et MIBG, ce qui offre une meilleure sensibilité de détection des tumeurs neuroendocrines atteignant 95%.

**j) La tomographie par émissions de positrons ( PET scan ) : [117]**

Le principe du PET-scan est basé sur le métabolisme accéléré des cellules tumorales qui absorbent plus de glucose que les cellules normales. Différents traceurs sont utilisés, le 2-désoxyglucose (2-DG) fut le premier utilisé. Il s'agit

d'un analogue du glucose qui pénètre dans les cellules par les transporteurs de glucose et s'y accumule en raison de son caractère non métabolisable. Après avoir été marqué au fluor 18, il devient le 18F (2)-fluoro-2-désoxy-D-glucose (18-FDG). Il peut ensuite être détecté par une gamma-caméra adaptée à la détection des positrons.

Il existe deux autres traceurs plus spécifiques des tumeurs neuroendocrines digestives : le premier est le 5-hydroxytryptophane marqué au Carbone 11 (11C-5-HTP), qui constitue un métabolite de la sérotonine principalement absorbé par les tumeurs neuroendocrines sécrétant de la sérotonine, et le second est la dihydroxyphénylalanine (DOPA) marquée au Carbone 11 pour la forme lévogyre (L-DOPA) ou au 18F.

- Le FDG PET permet d'obtenir un taux de détection de 50% pour les tumeurs neuroendocrines digestives et une sensibilité de 30%. En effet, plus la tumeur neuroendocrine est indifférenciée et agressive, plus le taux de détection est important. La spécificité du FDG PET reste faible car plusieurs sites peuvent le fixer physiologiquement ou parce qu'ils sont le siège d'une atteinte infectieuse ou inflammatoire. [118]

- Le 11C-5-HTP PET permet d'obtenir un taux de détection d'environ 95%. En effet, ce traceur permet de visualiser 58% de lésions en plus que l'octréoscan ou la TDM. Son taux de faux négatifs est d'environ 7%. Ses performances sont semblables à celles des autres examens pour la détection de l'envahissement ganglionnaire des chaînes abdominales (100%) et des métastases hépatiques, même si elles sont infra-centimétriques (77%). En revanche, il ne détecte que 30% des métastases osseuses. [119]

- Le 18F-DOPA PET se distingue par sa meilleure sensibilité que le CT pour la détection des tumeurs neuroendocrines primaires : 88% contre 25%, et l'envahissement ganglionnaire : 87% contre 62%, mais pas pour la localisation des autres sites métastatiques : 32% pour le 18F-DOPA contre 97% pour le CT [120].

- Le 11C-LDOPA donne des résultats similaires.

Les nouvelles techniques de fusion d'images consistent à superposer des données d'imagerie fonctionnelle (FDG-PET et octréoscan) et des données d'imagerie conventionnelle (TDM ou IRM) ce qui a permis d'améliorer le taux de détection :

- 100 % pour l'octréoscan couplé à la TDM
- 99 % pour 18F-DOPA-PET couplée à la TDM ou l'IRM,
- 95 % pour la scintigraphie à la MIBG couplée à l'octréoscan.

#### **k) L'échocardiographie transthoracique : [121]**

L'échocardiographie cardiaque est indispensable en présence de métastases hépatiques afin d'évaluer la fonction cardiaque avant tout acte chirurgical, puisque celle-ci peut être altérée par un syndrome carcinoïde. L'atteinte cardiaque est le plus souvent représentée par un épaissement fibreux de l'endocarde avec régurgitation de la valve tricuspide et rétrécissement de la valve pulmonaire, pouvant se compliquer d'une insuffisance cardiaque droite.

- **Apport dans le bilan d'extension :**

#### **a) L'échographie abdominale : [84], [122]**

L'échographie est fiable pour détecter une extension locale de la tumeur dans le parenchyme hépatique, mais elle ne permet pas de connaître l'étendue

exacte de la tumeur, et elle reste limitée dans l'étude de l'extension aux ganglions lymphatiques et de l'atteinte péritonéale. L'échographie permet d'évaluer :

- l'atteinte hépatique qui se traduit par des zones hypoéchogènes avec dilatation des voies biliaires intrahépatiques sans dilatation de la voie biliaire principale,
- l'atteinte ganglionnaire se traduit par des masses hypoéchogènes, arrondies, bien définies avec des limites nettes.
- Une atteinte des autres organes avoisinants peut se faire par une extension de proche en proche, surtout l'atteinte pancréatique ou l'atteinte péritonéale réalisant une carcinose péritonéale avec une ascite qui peut survenir tardivement dans l'évolution de la maladie.

**b) L'échoendoscopie : [104], [105]**

L'échoendoscopie permet l'étude des différentes couches de la paroi vésiculaire, permettant de préciser le degré d'infiltration de la paroi ainsi que l'infiltration du parenchyme hépatique.

L'échographie abdominale peut détecter l'extension directe de la tumeur dans le parenchyme hépatique mais elle est moins sensible pour les lésions de taille inférieure à 2cm ce qui ne permet pas un bilan préopératoire précis, qui est nécessaire pour une planification chirurgicale optimale, d'où l'intérêt de compléter avec l'échoendoscopie qui présente des performances supérieures à l'échographie conventionnelle et aux autres techniques d'imagerie, en raison de la haute résolution des images des lésions de la vésicule biliaire.

**c) La tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne : [123]–  
[126]**

Le scanner permet le diagnostic des tumeurs de la vésicule biliaire et l'évaluation de leur extension, que ce soit par infiltration directe des tissus et vaisseaux environnants, ou par métastases ganglionnaires ou à distance.

Elle offre la possibilité de préciser :

- L'extension locorégionale : qui se fait par contiguïté ou par voie lymphatique.

L'infiltration par contiguïté est le mode le plus fréquent, elle se fait de proche en proche vers les organes de voisinage. L'infiltration hépatique se traduit par une limite floue entre la paroi vésiculaire et le parenchyme hépatique. Les segments les plus touchés sont le segment IV et le segment V. L'extension aux voies biliaires extra-hépatiques est responsable d'une obstruction avec dilatation en amont. D'autres organes peuvent être directement envahis notamment le duodénum et le pancréas. En revanche, le scanner a une faible sensibilité dans la détection de l'infiltration épiploïque et gastrique.

L'extension lymphatique se fait à travers le ligament hépatoduodéal vers des ganglions proches de la tête du pancréas.

- Les métastases à distance : les localisations hépatiques sont les plus fréquentes et se présentent sous la forme de lésions focales rondes, hypodenses et hypervascularisées, puis viennent les localisations pulmonaires. Les autres localisations sont plus rares comme par exemple les métastases cardiaques, orbitaires, cérébrales, cutanées, osseuses, mammaires et ovariennes.

#### **d) La scintigraphie osseuse :**

C'est un examen performant pour détecter les métastases osseuses des tumeurs neuroendocrines digestives avec une sensibilité de 90%. A titre de comparaison, elle est de 44% pour la radiographie standard, de 60% pour l'Octreoscan et de 100% pour l'IRM, qui reste l'examen le plus puissant. [107]

### **V. Traitement :**

Les possibilités thérapeutiques des tumeurs de la vésicule biliaire sont nombreuses et le choix du traitement adapté dépend essentiellement du stade évolutif de la tumeur, de son caractère sécrétoire ou non et de son degré d'extension locorégionale ou à distance.

La résection chirurgicale complète R0 est le seul moyen thérapeutique qui assure une survie prolongée, mais cette résection ne peut être réalisée que dans environ 20% des cas (tous grades et localisations confondus). Ces cancers se caractérisent par une extension ganglionnaire précoce et un envahissement hépatique, ce qui justifie l'utilisation d'un traitement palliatif.

Dans tous les cas, la stratégie thérapeutique doit être discutée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. [127]

#### **1) Buts : [128], [129]**

- Assurer une ablation complète de la tumeur et de ses lymphatiques et métastases satellites pour guérir le patient et prolonger sa survie.
- contrôler les symptômes liés à une hypersécrétion hormonale et améliorer la qualité de vie du patient.
- prévenir le risque des complications ou des récurrences.

## 2) Moyens :

### a) Traitement médical :

#### o Les analogues de la somatostatine :

La plupart des tumeurs neuroendocrines digestives expriment des récepteurs de la somatostatine, surtout de type sst2 et sst5. certains analogues de la somatostatine sont dotés d'une forte affinité pour ces récepteurs : [106]

- Ocréotide (Sandostatine) : Disponible depuis une quinzaine d'années, il existe sous deux formes : l'ocréotide à courte durée d'action qui peut être administré de façon continue par perfusion intraveineuse ou par voie sous-cutanée (la dose administrée est de 150 à 250 µg en 3 à 4 injections par jour) L'ocréotide LP, à longue durée d'action, est administré de façon mensuelle par des injections intramusculaires (la dose administrée est de 20 à 30 mg toutes les 4 semaines) . Strosberg et al [130] ont rapporté qu'il est possible d'augmenter la dose à 60mg par mois ou la fréquence à 40mg toutes les 3 semaines dans le traitement des formes réfractaires.

- Lanréotide (Somatuline) : disponible sous deux formes : lanréotide à libération prolongée (LP), administré toutes les 2 semaines par des injections intramusculaires (IM), et lanréotide autogel, utilisé de façon mensuelle par des injections sous-cutanées profondes (disponible sous forme de seringues pré-remplies dosées à 60, 90 ou 120mg). [108]

Les analogues de la somatostatine permettent d'atténuer les symptômes du syndrome carcinoïde (diarrhée, bouffées cutanées vasomotrices) et de prévenir le risque de survenue de crises carcinoïdes durant l'acte chirurgical. Ces analogues exercent aussi un effet antiprolifératif important ce qui permet de stabiliser l'évolution de la maladie.

○ **L'interféron alpha : [131], [132]**

Plusieurs raisons justifient son utilisation :

- Il permet la stimulation du système immunitaire (cellules T et NK).
- Il bloque les cellules tumorales dans la phase G1/S du cycle cellulaire.
- Il inhibe la synthèse protéique et hormonale.
- Il inhibe l'angiogenèse tumorale.

La posologie préconisée est de 3 à 5 MUI, 3 à 5 jours par semaine, sous forme d'injections sous-cutanées. Le traitement doit être ajusté en fonction de l'âge, le poids et la numération leucocytaire. De multiples études ont prouvé une atténuation des symptômes chez 40 à 60 % des patients avec une régression de la tumeur de 10 à 15 %.

Nos deux patientes ne présentaient pas de syndrome carcinoïde et donc des tumeurs non sécrétantes, elles n'ont reçu aucun traitement par les analogues de la somatostatine.

**b) Traitement chirurgical :**

○ **Chirurgie à visée curative :**

La chirurgie est le seul moyen thérapeutique curatif du cancer de la vésicule biliaire. Cependant, elle ne peut être pratiquée que dans 20% des cas (tous stades et localisations confondus), laissant place à un traitement palliatif.

Elle présente comme contre-indications :

- L'infiltration massive du pédicule hépatique.
- L'envahissement des gros vaisseaux (veine porte, artère hépatique...).

- L'existence de métastases hépatiques, pulmonaires ou péritonéales.
- Le terrain de comorbidités.

Elle est basée sur une résection totale de la tumeur primaire et ses ganglions satellites, mais aussi les organes de voisinage s'ils sont envahis, afin d'obtenir une résection complète (R0), sans persistance d'aucun résidu tumoral microscopique (R1) ou macroscopique (R2). [133]

✓ **Techniques :**

**i. La cholécystectomie simple :**

Elle est le plus souvent faite pour une affection bénigne (lithiase vésiculaire ou cholécystite) et ce n'est que secondairement que se fait le diagnostic du cancer après l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire. Elle peut être suffisante pour les stades précoces où la tumeur est encore localisée sans envahissement des organes de voisinage, mais il est préférable de prélever et d'examiner le ganglion cystique, s'il est envahi il faut compléter par une lymphadénectomie du pédicule hépatique. [127], [134]

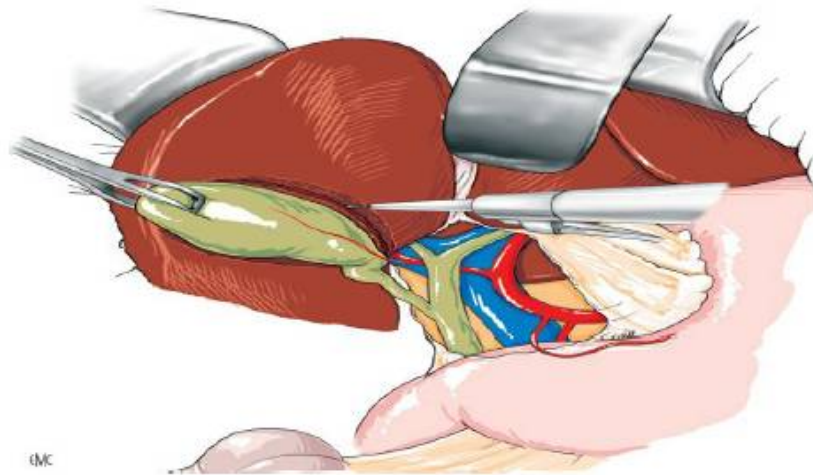
**ii. Cholécystectomie élargie au parenchyme hépatique péricystique :**

✓ **Cholécystectomie élargie au lit vésiculaire selon GLENN :**

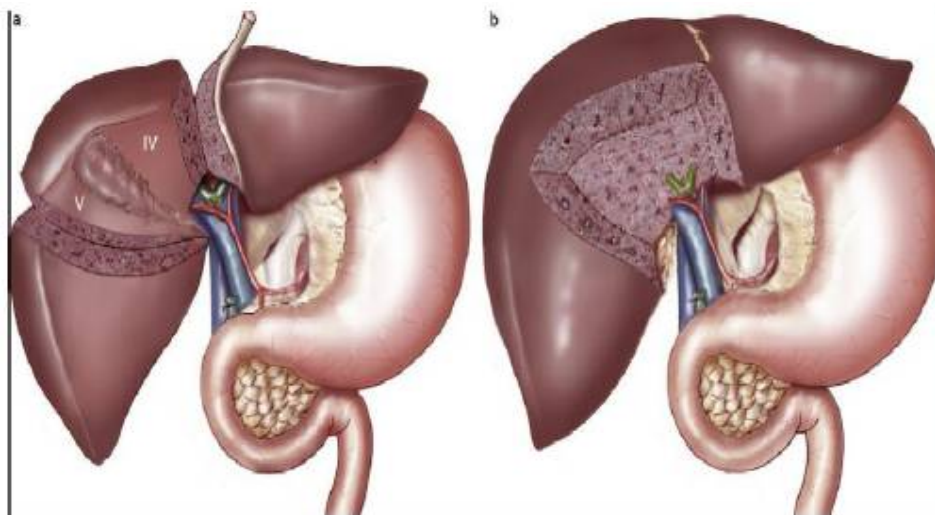
Elle repose sur une ablation de la vésicule biliaire, le canal cystique et le parenchyme hépatique du lit vésiculaire. Elle se fait sur une épaisseur d'environ 3 cm aux dépens des segments hépatiques IVb et V. Un curage de type N1 doit être associé. **(Figure 38)**. [127], [134]

✓ Cholécystectomie avec bi-segmentectomie IVb-V :

Elle fait appel à une résection de la totalité du segment V et de la partie antérieure du segment IV (segment IVb). Elle se fait sous contrôle échographique en peropératoire ce qui permet de repérer l'ensemble des éléments glissoniens et les veines sus-hépatiques (**Figure 39**).



**Figure 37:** Résection hépatique atypique emportant 2 à 3 cm de parenchyme en regard du lit vésiculaire selon Glenn



**Figure 38:** Cholécystectomie avec bisegmentectomie antérieure IVb-V [135]

### ✓ Autres types de résections :

- Cholécystectomie avec pluri-segmentectomie :
  - Tri-segmentectomie IV-V-VIII : si tout le segment IV est atteint avec des difficultés à distinguer les segments V et VIII
  - Tri-segmentectomie IVb-V-VI : si le drainage veineux de la vésicule biliaire se fait dans le segment VI.
- Cholécystectomie avec hépatectomie droite élargie au segment IV (lobectomie droite) :

Cette technique emporte le lobe hépatique droit dans sa totalité. Elle ne peut être effectuée que si le lobe gauche représente plus de 15 à 20% du volume total du foie. Elle se fait sous simple clampage pédiculaire ou sous exclusion vasculaire totale.

- La cholécystectomie et bi- ou trisegmentectomie élargie aux organes de voisinage :

Son objectif est de réaliser une résection de type R0, ainsi l'exérèse carcinologique intéresse en plus de la vésicule biliaire, plusieurs segments hépatiques et d'autres organes avoisinants : le bloc duodéno-pancréatique selon la technique de Whipple, le côlon droit ou transverse ou l'antrum gastrique. [127]

### **iii. Le curage ganglionnaire :**

Le cancer de la vésicule biliaire est un cancer très lymphophile marqué par l'apparition précoce et fréquente de métastases ganglionnaires ce qui aggrave le pronostic et justifie un curage ganglionnaire adéquat.

Cette lymphadénectomie débute par un curage N1 : ablation en bloc du tissu cellulo-lymphatique du ligament hépato-duodéal. La veine porte, l'artère hépatique et le canal biliaire sont squelettisés. Puis on poursuit vers les relais N2 : résection de bas en haut des ganglions para-aortiques, mésentériques et cœliaques, puis les relais rétro-duodénaux-pancréatiques et péri-cholédociens.

○ **Chirurgie à visée palliative :**

Recommandée chez des patients ictériques pour lesquels une exérèse tumorale est contre indiquée. Cependant elle est devenue exceptionnelle à cause de l'apparition d'autres techniques endoscopique ou transpariétale de mise en place de prothèses transtumorales. Elle est envisagée en cas d'impossibilité ou d'échec de ces techniques.

**i. Drainage chirurgical transtumoral :**

- Drainage interne-externe selon la technique de Praderi :

Il repose sur la mise en place d'un drain en transtumoral dont une extrémité est sous-sténotique et l'autre est extériorisée en transcutanée.

- Intubation transtumorale à drain perdu :

Il repose sur une dilatation de la sténose canalaire avec mise en place d'un drain de Redon au niveau de la zone tumorale.

- Prothèse de Kron :

C'est une prothèse qui peut être placée entièrement dans la voie biliaire, en transtumoral, ou partiellement en dehors de la voie biliaire, réalisant un pontage biliaire. L'extrémité supérieure de la prothèse est placée dans la portion dilatée de la voie biliaire, et l'extrémité inférieure dans un segment du tube digestif (l'estomac, le duodénum ou le grêle).

## **ii. Anastomose bilio-digestive :**

Elle fait communiquer le segment dilaté de l'arbre biliaire avec un segment du tube digestif, généralement une anse jéjunale montée en Y. Elle présente comme avantage un risque faible d'obstruction anastomotique grâce à la création d'une communication large entre l'arbre biliaire et le tube digestif.

### **c) Traitement endoscopique : [136], [137]**

#### **✓ Drainage biliaire transhépatique percutané :**

Il se fait de manière échoguidée et repose sur la ponction des voies biliaires par voie trans-pariéto-hépatique avec mise en place d'un drain. Les types de drainage existants sont nombreux :

- Drainage externe : un drain est mis en place dans les voies biliaires dilatées, en transhépatique après ponction percutanée échoguidée.
- Le drainage interne-externe: le drain est placé dans les voies biliaires en transhépatique par voie percutanée, puis il est poussé à travers le conduit biliaire sténosé faisant 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: un stent métallique ou plastique est placé au niveau du segment biliaire sténosé ce qui permet un drainage biliaire normal dans les voies naturelles.

#### **✓ Drainage biliaire endoscopique transpapillaire :**

Une opacification des voies biliaires est réalisée après une courte spinctérotomie, puis une endoprothèse est placée au niveau de la sténose biliaire.

#### **d) Chimiothérapie : [138]**

La chimiothérapie est utilisée habituellement comme complément postopératoire pour les formes dépassées chirurgicalement.

Le 5-Fluoro-Uracile (5-FU) est la molécule employée fréquemment en chimiothérapie avec un faible taux de réponse d'environ 10% en monothérapie. L'association du 5-FU-cisplatine est apparemment plus efficace avec un taux de réponse de 19 à 32% selon le schéma et la posologie utilisés. Cependant, les rémissions complètes restent exceptionnelles.

D'autres agents anticancéreux ont été étudiés récemment, notamment les taxanes et la gemcitabine.

Une chimiothérapie néoadjuvante à base de gemcitabine peut être utilisée dans les stades avancés du cancer de la vésicule biliaire avec à des métastases hépatiques, ce qui offre une réduction du volume tumoral en provoquant un phénomène l'apoptose des cellules tumorales, afin de pratiquer une excision tumorale curative par la suite.

#### **e) Radiothérapie :**

La vésicule biliaire est située dans un carrefour cerné par de multiples organes nobles (foie, rein, côlon, ...), ce qui explique l'utilisation limitée de la radiothérapie dans le traitement du cancer de la vésicule biliaire. Il s'agit d'une irradiation pratiquée souvent en postopératoire dont l'objectif principal est d'améliorer le contrôle local et de prévenir les récives. [139]

##### **✓ Radiothérapie externe :**

Elle est associée à une exérèse carcinologique ou à l'une des différentes techniques de décompression biliaire, seule ou associée à une chimiothérapie.

La radiothérapie peropératoire (RPO) délivrée immédiatement après l'exérèse tumorale et avant la fermeture de la cavité abdominale. Elle permet un gain significatif de survie avec une bonne tolérance par rapport à la résection curative seule.

La radiothérapie externe postopératoire offre également un gain de survie après une résection tumorale incomplète. Elle permet également de réduire l'ictère (20 à 80% des cas) et les douleurs secondaires aux métastases osseuses ou des tissus mous, ainsi que de réduire les saignements dans les tumeurs localement avancées. [51]

#### ✓ **Curiethérapie :**

La curiethérapie est utilisée dans les formes de cancer avec invasion et obstruction des voies biliaires. Elle est réalisée après un drainage biliaire endoscopique ou percutané à l'aide d'une prothèse, puis un cathéter de cyponil portant un fil d'iridium de 5 à 6 cm est inséré.

Il s'agit d'une irradiation locale de courte durée (8 minutes en moyenne) qui ne présente aucun risque sur les organes de voisinage. Trois à quatre séances sont réalisées à trois jours d'intervalle avec une dose délivrée à chaque séance d'environ 12 grays.

La curiethérapie n'est jamais utilisée seule, elle doit être associée à une radiothérapie et/ou une chimiothérapie. [50], [53]

#### **f) Autres méthodes thérapeutiques :**

##### ✓ **Les thérapie ciblées :** [140], [141]

C'est une technique qui utilise des molécules capables de reconnaître et de détruire les cellules tumorales, tout en réduisant les effets secondaires sur les

cellules saines non tumorales. La plupart des molécules de thérapie ciblée visent les facteurs de croissance, leurs récepteurs ou la voie de signalisation sous-jacente.

Les tumeurs neuroendocrines sont des tumeurs très vascularisées qui expriment fortement des facteurs de croissance pro-angiogéniques et leurs récepteurs, comme le VEGF (vascular endothelial growth factor), dont le degré d'expression est corrélé à une plus grande agressivité tumorale. Ceci justifie l'utilisation d'agents antiangiogéniques tels que le Sunitinib (un inhibiteur de tyrosine kinase à large spectre) ou l'Everolimus, qui trouvent leur indication dans les tumeurs neuroendocrines bien différenciées. Le Bevacizumab; un anticorps monoclonal qui cible le VEGF, a également montré de bons résultats surtout en cas d'association avec d'autres molécules cytotoxiques telles que la capécitabine, l'oxaliplatine, la streptozocine et le témozolomide chez des patients présentant des tumeurs neuroendocrines métastatiques et non résecables. [140], [141]

✓ **La chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) :**

Cette technique thérapeutique a pour objectif de traiter les métastases hépatiques. Elle se base principalement sur la vascularisation tumorale de ces métastases, qui est essentiellement artérielle. Elle repose sur l'administration d'agents cytotoxiques par l'intermédiaire d'un cathéter à chambre implantable (port-a-cath) qui se place de façon provisoire dans l'artère hépatique au cours d'une intervention chirurgicale ou d'une artériographie. Le but de ce type de traitement est de pouvoir administrer à la tumeur une dose de chimiothérapie beaucoup plus élevée que celle administrée par voie systémique.

La CIAH peut se faire en ambulatoire et est répété deux fois par mois. Il a moins d'effets secondaires que la chimiothérapie standard car la dose administrée se dirige directement vers les cellules tumorales du foie, en épargnant la plupart des cellules saines, et le reste du corps n'est que très peu exposé aux médicaments administrés.

✓ **La chimioembolisation hépatique : [142], [143]**

C'est une technique qui induit une ischémie tumorale par occlusion de l'artère hépatique. Elle repose sur l'injection combinée d'un agent cytotoxique (Adriamycine ou streptozotocine) et d'un agent embolisant (Curaspon...). Cette méthode est utilisée depuis plusieurs années dans le traitement des métastases hépatiques endocrines. Elle permet le contrôle des symptômes d'hypersécrétion hormonale dans 60 à 80% des cas avec une diminution de plus de 50% du taux urinaire de 5-HIAA dans plus de 50% des cas.

Cette technique est utilisée dans le traitement des tumeurs neuroendocrines bien différenciées non résécables et sans extension extrahépatique majeure.

Elle a comme contre-indication:

- la présence d'une anastomose biliodigestive ou prothèse biliaire en raison d'un risque majeur de complication infectieuse.
- la présence d'une thrombose de la veine porte.
- l'Insuffisance hépatocellulaire.

L'association de la chimioembolisation et de la chimiothérapie systémique peut être utilisée en cas de métastases hépatiques associées à une masse tumorale extrahépatique importante

✓ **La radiofréquence : [108], [144]**

Cette technique a comme principe la destruction des cellules tumorales à l'aide d'une ou plusieurs aiguilles générant une hyperthermie entre 50 et 60°C par voie percutanée chirurgicale.

Les limites de cette technique sont :

- Les localisations multiples des métastases hépatiques (nombre > 5).
- La taille des lésions > 35 mm.
- La Localisation au contact de gros vaisseaux.

La morbidité est généralement mineure mais des cas d'hémorragie, d'abcès et de perforations ont été décrits.

### **3) Indications :**

#### **a) Traitement des symptômes liés aux sécrétions tumorales : [141], [145], [146]**

L'hypersécrétion hormonale des TNE fait appel souvent un traitement urgent. Il doit être commencé dès que le prélèvement des marqueurs biologiques est effectué dans la phase d'exploration

##### **○ Le contrôle du syndrome carcinoïde :**

Le traitement par analogues de la somatostatine (Lanreotide ou Octreotide) est obligatoire en présence d'un syndrome carcinoïde clinique.

Le traitement du syndrome carcinoïde simple non compliqué peut être réalisé en ambulatoire. Il repose sur un traitement initial par octréotide de courte durée d'action par voie sous-cutanée (Sandostatine\*), à raison de 150 à 250 µg répartie sur 3 à 4 injections par jour selon l'intensité des symptômes, en majorant

graduellement la posologie jusqu'au contrôle des symptômes sur une période de 10 à 15 jours avant de passer au traitement de longue durée d'action, qui constitue le traitement de fond du TNE. La forme retard peut alors être commencée après une rémission des symptômes. Il est toutefois conseillé de poursuivre le traitement initial pendant 2 à 3 semaines jusqu'à atteindre un niveau stable de la forme retard (octréotide LP ou lanréotide autogel).

La dose initiale de lanréotide est de 90 mg, qui peut être augmentée à 120 mg. Elle peut être diminuée à 60 mg/mois s'il n'y a pas de symptômes ou d'urgences demandant l'injection "de secours" d'octréotide. Pour l'octréotide LP, les dosages disponibles sont de 10, 20 ou 30 mg.

Si les symptômes persistent, la dose de l'analogue retard peut être augmentée ou l'intervalle entre les injections peut être réduit de 28 à 21 jours. Une autre option consiste à administrer des interdoses d'octréotide SC, cette option d'administration est appelée thérapie de "secours".

Si le syndrome carcinoïde persiste malgré l'optimisation du traitement antisecretoire et en l'absence d'autres causes de diarrhée, on peut envisager une combinaison des analogues de la somatostatine avec d'autres traitements (cytotoxiques, chirurgie ou chimioembolisation).

L'interféron  $\alpha$  peut être employé à la place des analogues de la somatostatine pour son pouvoir antisécrétoire, à l'exception du syndrome carcinoïde aigu. La dose habituellement utilisée est de 3 à 5 millions d'unités par voie sous-cutanée, 3 à 5 fois par semaine.

En cas de manipulation chirurgicale ou locorégionale (chimioembolisation) d'une tumeur sécrétrice, une libération hormonale massive (sérotonine,

tachykinine ou bradykinine) peut survenir et aboutir à un syndrome carcinoïde aigu avec instabilité hémodynamique sévère, insuffisance cardiaque aiguë ou bronchospasme. Ces conséquences peuvent être évitées grâce à un traitement aux analogues préventif. [141], [145], [146]

## **b) Patient opérable et tumeur résécable :**

### **i. Stades localisés : [127], [139], [147]**

La stratégie opératoire est dépendante du stade anatomopathologique de la tumeur et de son extension locale et de la présence ou non de métastases.

Pour les tumeurs localisés, le taux d'envahissement ganglionnaire est faible (2-5%). La survie à 5 ans après cholécystectomie seule est de 85 à 100% en l'absence de perforation de la vésicule biliaire lors du geste chirurgical.

Certains auteurs suggèrent une cholécystectomie associée à une résection du lit vésiculaire ou une bisegmentectomie IVb-V avec curage ganglionnaire et éventuellement résection du canal biliaire. Une bisegmentectomie peut être proposée au profit d'une résection du lit vésiculaire, notamment dans le cas où le cancer est situé sur la face libre de la vésicule. De même, la résection du canal cholédoque n'est recommandée que si le canal cystique est atteint ou s'il existe une atteinte ganglionnaire évidente.

### **ii. Stades localement avancés : [127], [139]**

L'étendue de la résection du foie reste controversée. Plusieurs techniques chirurgicales peuvent être proposées ; une bi-segmentectomie IVb-V ou une résection hépatique plus étendue de type trisegmentectomie, et pour les tumeurs qui envahissent le pédicule hépatique, une hépatectomie droite élargie ou une hépatectomie centrale (IV, V, VIII) à laquelle est associée une résection du segment I qui est utile pour les tumeurs qui envahissent le hile hépatique.

La présence d'un envahissement direct du côlon, du duodénum ou du foie ne représente pas une contre-indication absolue à la résection, mais la morbidité et la mortalité de ces résections combinées sont élevées.

En cas d'envahissement ganglionnaire, la survie à 5 ans est faible voire nulle, surtout lorsque plus d'un ou deux ganglions sont atteints. La lymphadénectomie doit comporter un curage ganglionnaire étendu intéressant les ganglions du pédicule hépatique, les ganglions pancréatiques antérieurs et postérieurs, ainsi qu'un pelage de l'artère hépatique jusqu'à sa naissance au niveau du tronc cœliaque. Certains auteurs recommandent un curage extensif, qui est étendu au tronc cœliaque, au tronc de l'artère mésentérique supérieure et à la face antérieure de l'aorte.

Si la voie biliaire principale est envahie par une tumeur du collet, il est recommandé de procéder à une résection de la tumeur ainsi qu'à une lymphadénectomie portale et à une résection périvésiculaire du parenchyme hépatique.

Si la veine porte ou sa bifurcation est envahie, il est indiqué de procéder à une résection segmentaire ou marginale associée à une reconstruction. L'envahissement du pédicule droit impose une hépatectomie droite étendue au segment IV.

Un drainage biliaire préopératoire est indiqué lorsqu'une hépatectomie droite étendue est envisagée afin de minimiser le risque d'insuffisance hépatique postopératoire.

En cas d'envahissement duodénale ou pancréatique massif, une hépato-duodéno-pancréatectomie céphalique est nécessaire. Cette procédure est également indiquée pour réaliser une lymphadénectomie rétropancréatique.

Les infiltrations de l'angle colique droit, de l'estomac, de l'épiploon impliquent des résections en bloc associant à la résection hépatique, une colectomie, une gastrectomie ou une omentectomie.

### **iii. Formes avec des métastases hépatiques résécables : [142]**

La résection des métastases hépatiques neuroendocrines, de la tumeur primaire et des métastases ganglionnaires locorégionales a un impact bénéfique sur la survie à long terme et la qualité de vie. Le taux de survie globale après résection hépatique est de 46-86% à 5 ans et de 35-79% à 10 ans.

Cette résection est donc recommandée dans : [148]–[152]

- Les tumeurs de grade 1 ou 2 non associées à d'autres métastases extra-hépatiques non résécables.
- Un volume hépatique résiduel d'au moins 30%.
- Absence de cardiopathie carcinoïde avancée.

Les métastases hépatiques des tumeurs neuroendocrines de grade 3 ne sont généralement pas accessibles à la résection chirurgicale (avec une croissance multifocale ou bilobaire, ou les deux). Au final, la résection hépatique doit être considérée comme la première option thérapeutique pour les métastases hépatiques de grade 1 ou 2 complètement résécables avec ou sans maladie extra-hépatique résécable. [142]

### **iv. Formes avec métastases hépatiques non résécables : [153], [154]**

Les métastases hépatiques non résécables sont observées chez environ 15 à 80% des tumeurs neuroendocrines digestives. Actuellement, il n'existe pas d'étude contrôlée randomisée sur l'intérêt de la résection des TNE primitives auxquelles sont associées des métastases hépatiques non résécables.

Certains auteurs proposent cette résection dans un but palliatif pour atténuer les symptômes locaux induits par la masse tumorale (douleur, ictère, ...) mais également pour améliorer la survie.

**c) Tumeur non résécable et/ou patient inopérable :**

Certains patients ne sont pas aptes à une résection chirurgicale curative et de ce fait, ils doivent être traités par des moyens thérapeutiques palliatifs médicaux ou endoscopiques. Les contre-indications au traitement chirurgical sont : la présence de métastases viscérales, une extension locorégionale massive de la tumeur, ou une altération des fonctions vitales rendant impossible un geste opératoire.

La survie moyenne pour les tumeurs non résécables est de 9 à 15 mois. L'objectif principal du traitement palliatif est de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie (ictère, prurit, douleur). Il n'a pas été démontré que la dérivation biliaire chirurgicale (et l'intubation transtumorale) était supérieure au drainage prothétique en termes de qualité de vie ou de durée de survie.

Le drainage biliaire est le principal moyen thérapeutique palliatif pour les tumeurs non résécables ou les patients inopérables, qui est indispensable en cas d'angiocholite, de prurit non contrôlé. Il est réalisé par une endoprothèse mise en place par voie endoscopique ou par voie transhépatique sous cholangiographie ou cholangioscopie.

✓ **Chimiothérapie palliative :** [4], [142], [155], [156]

La chimiothérapie est le traitement de référence lorsque l'objectif thérapeutique principal est de réduire la masse tumorale, en particulier si cela permet d'envisager une procédure de résection chirurgicale secondaire [142],

[157]. Cependant, les tumeurs neuroendocrines ne sont pas très chimio sensibles. Néanmoins, la chimiothérapie peut être bénéfique chez les patients atteints de TNE qui présentent des signes d'agressivité (haut grade, présence de métastases à distance), chez lesquels les taux de réponse objective sont de l'ordre de 40 à 70% [142], [155] . Le protocole de référence repose sur l'association streptozotocine + doxorubicine ou streptozotocine + 5-fluorouracile et permet d'obtenir un taux de réponse objective d'environ 40-70% [155], [156] et une survie globale médiane de plus de 2 ans [155], [157]. Bien que l'efficacité antitumorale soit supérieure avec le schéma streptozotocine + doxorubicine (55-69%), cette combinaison induit une plus grande toxicité. Les polychimiothérapies associant le 5-fluorouracile et la dacarbazine se sont également avérées capables de produire des taux de réponse objective satisfaisants.

Une forte expression tumorale de la protéine MGMT semblerait être corrélée à une résistance à la dacarbazine et au témozolomide. L'efficacité d'autres combinaisons de chimiothérapie a été rapportée, notamment en traitement de seconde ligne (gemcitabine + oxaliplatine, 5-fluorouracile + irinotécan, 5-fluorouracile + oxaliplatine), ce qui permet leur usage chez les patients atteints de TNE progressive [155], [157].

#### ✓ **Radiothérapie ou radio-chimiothérapie palliative :**

Aucune étude contrôlée randomisée n'a démontré un bénéfice en termes de survie de la radiothérapie externe seule ou associée à la curiethérapie, ou de la radiochimiothérapie par rapport au drainage biliaire seul dans les cancers de la vésicule biliaire inopérables.

## VI. Evolution et pronostic :

La survie globale des cancers de la vésicule biliaire (tous stades confondus) à 5 ans est inférieure à 10%. Elle est corrélée au stade TNM de la tumeur. Dans le cas des cancers de découverte fortuite, généralement à un stade précoce moins avancé, la survie peut atteindre 35% à 5 ans, avec un meilleur taux de résécabilité (85%, contre 35-60% pour les cancers non accidentels). L'âge, le stade tumoral, la résection curative (chirurgie adaptée (R0) et absence de résidu tumoral final) et l'écoulement biliaire peropératoire sont des facteurs pronostiques consensuels [48], [49], [158].

Néanmoins, ces dernières années, on note une amélioration du pronostic des tumeurs neuroendocrines digestives, qui se justifie par une meilleure prise en charge de ces tumeurs grâce à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des analogues de la somatostatine, une indication plus fréquente de la chirurgie des métastases hépatiques, et surtout, grâce à une prise en charge globale dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

### ✓ Facteurs pronostiques cliniques :

○ L'âge : Le taux de survie baisse avec l'âge, ainsi le taux de survie des patients de moins de 60 ans est de 20-25% à 1 an et de 7-9% à 5 ans, alors que celui des patients de plus de 75 ans est de 10-12% à 1 an et de moins de 2% à 5 ans [159].

○ L'ictère : L'Ictère représente un facteur de mauvais pronostic. Il est le plus souvent révélateur d'une invasion locorégionale importante. Seuls 2,5% des cas qui présentent un ictère subissent une chirurgie curative, dont seulement 1,6% une résection R0 (Hawkins et al, 2004). La survie médiane des patients atteints d'ictère est de 6 mois [160], [161].

○ **La taille de la tumeur primitive** : élément pronostique majeur. Selon Welch et Malt, le taux de survie à 5 ans est de 100% pour les tumeurs inférieures à 0,5 cm, 50% pour les tumeurs de 1 à 2 cm et 20% pour les tumeurs supérieures à 2 cm.

○ **L'atteinte cardiaque** : C'est un facteur pronostique majeur (50% de mortalité à 3 ans).

✓ **Facteurs pronostiques anatomopathologiques : [162], [163]**

○ **La différenciation tumorale** : Les tumeurs endocrines se divisent en deux grands groupes : les tumeurs bien différenciées et les tumeurs peu différenciées. Ces dernières ont en général un très mauvais pronostic. Elles sont de grande taille au moment du diagnostic, et sont souvent associées à des métastases.

○ **L'invasion vasculaire** : elle constitue un élément en faveur de la nature agressive de la tumeur. 90% des tumeurs endocrines métastasées sont accompagnées d'emboles vasculaires. La caractérisation de ces emboles est parfois difficile et il peut être utile d'utiliser des techniques d'immunomarquage utilisant des marqueurs vasculaires.

○ **L'index mitotique** : Le compte des mitoses est de réalisation facile et simple et présente un intérêt dans l'évaluation du pronostic des tumeurs endocrines. L'index mitotique est corrélé à la survie des patients. Ainsi, le nombre de mitoses évalué pour dix champs à fort grossissement est un critère pour la classification de l'OMS.

○ **L'index de prolifération Ki67** : Le taux de prolifération est évalué par immunohistochimie avec l'anticorps MIB1. L'indice de prolifération Ki67 est inversement corrélé à la survie, en effet, un taux de survie significativement plus faible est constaté chez les patients dont la tumeur présente un taux de prolifération supérieur à 4%. Ce taux est évalué en pourcentage de cellules marquées pour dix champs à fort grossissement.

○ **Le Stade d'extension** : Le degré d'invasion tumorale représente un facteur pronostique majeur dans les cancers de la vésicule biliaire. Le taux de survie relative à 5 ans est de 60 à 100% chez les sujets ayant un cancer localisé limité à la muqueuse ou à la musculuse et ayant subi une résection radicale d'emblée ou après réintervention. Concernant les cancers avancés avec traitement radical, le taux de survie à 5 ans est de 8 à 63% [164], [165].

○ **L'envahissement ganglionnaire** : Les cancers de la vésicule biliaire sont en général lymphophiles. L'atteinte des ganglions lymphatiques aggrave le pronostic. Elle est corrélée au degré d'extension pariétale de la tumeur. Le taux de survie à 5 ans en présence d'un envahissement ganglionnaire est de 45% contre 85% en son absence [51], [166]

○ **Les métastases** : Les métastases à distance sont des éléments péjoratifs. Leur présence indique un stade très avancé de la tumeur, en particulier en cas de métastases hépatiques, d'invasion de la voie biliaire principale ou de carcinose péritonéale [51], [53], [94].

## ✓ **Facteurs pronostiques thérapeutiques :**

○ **Le type de chirurgie** : Le taux de survie moyen des patients présentant une tumeur qui n'a pas été réséquée est de 6 à 12 mois, sans aucun survivant à 5 ans. Après résection complète, le taux de survie à 5 ans varie de 51 à 81%. L'ouverture de la vésicule biliaire pendant l'acte chirurgical est également un élément de mauvais pronostic. [50], [51], [53], [127], [147].

○ **Le résidu tumoral** : La présence d'un résidu tumoral est un élément de mauvais pronostic. Le diagnostic se fait sur la pièce de cholécystectomie en étudiant les marges de résection. Certaines études ont estimé que le taux de survie à 5 ans est de 32-50% quand les marges sont saines (R0) et de 5,8-10% quand elles sont envahies (R1 ou R2 [166], [167]).



---

## *Conclusion*

---



Les tumeurs de la vésicule biliaire sont rares, découvertes le plus souvent de façon fortuite en post opératoire après l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire d'une cholécystectomie faite souvent pour une pathologie bénigne (vésicule biliaire lithiasique, cholécystite,..). Cette étude anatomopathologique permet d'identifier la nature histologique de la tumeur (adénocarcinome, TNE, ...) et de préciser le stade TNM qui va orienter ainsi la prise en charge thérapeutique.

Les TNE sont une entité rare des tumeurs de la vésicule biliaire (2% des tumeurs de la vésicule biliaire) qui se caractérisent par :

- Une symptomatologie clinique non spécifique : douleur abdominale, vomissement, ictère, syndrome carcinoïde pour les formes sécrétantes.
- Une forte expression des marqueurs neuroendocriniens à l'examen immunohistochimique : Chromogranine A, synaptophysine.
- Une forte fixation de l'octréotide marqué à l'Indium 111 à la scintigraphie sur la TNE primitive ainsi que sur ses localisations secondaires.

La stratégie thérapeutique dépend essentiellement du stade évolutif de la tumeur et de son degré d'extension locorégional et à distance. Elle repose dans les formes localisées sur une exérèse complète R0 à type d'une cholécystectomie simple ou élargie, associée à un curage ganglionnaire et dans les formes non résécables ou métastatiques sur un traitement palliatif.

Le traitement adjuvant repose sur une chimiothérapie (à base le plus souvent de l'association 5- Fluoro-Uracile et Cisplatine) associée ou non à une radiothérapie ou une thérapie ciblée.

Enfin, le pronostic des TNE de la vésicule biliaire dépend de plusieurs facteurs cliniques (l'âge, l'ictère, ...) ou histologiques (L'index mitotique, le Ki-67, l'invasion vasculaire, ...).



---

## *Résumés*

---



## Résumé

**Titre :** Les tumeurs neuroendocrines de la vésicule biliaire : à propos de deux cas et revue de la littérature.

**Auteur :** HAJJAJI Adel

**Mots clés :** tumeur-neuroendocrine, vésicule biliaire, chromogranine A, cholécystectomie, hépatectomie.

**Introduction :** Les tumeurs neuroendocrines sont une entité tumorale caractérisée par sa rareté et son hétérogénéité clinique et biologique. L'objectif de notre travail est de décrire les modalités diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques de cette pathologie.

**Cas cliniques :** il s'agit de deux femmes dans leur cinquantaine qui présentaient une image suspecte de la vésicule biliaire aux examens morphologiques (échographie, TDM et IRM). Les deux patientes ont bénéficié d'une cholécystectomie élargie au lit vésiculaire selon Glenn, et chez qui l'examen immunohistochimique de la pièce opératoire a montré une forte expression de la chromogranine A et de la synaptophysine, concluant ainsi à une tumeur neuroendocrine de la vésicule biliaire. La prise en charge thérapeutique a été complétée par une chimiothérapie adjuvante avec une bonne évolution post-thérapeutique.

**Discussion :** les tumeurs neuroendocrines de la vésicule biliaire sont de diagnostic postopératoire après examen histologique et immunohistochimique de la pièce opératoire d'une cholécystectomie. Leur traitement dépend de l'extension de la tumeur, il repose sur l'exérèse complète de la tumeur pour les formes localisées ou un traitement palliatif pour les formes métastatiques ou non résécables associé à une chimiothérapie adjuvante.

**Conclusion :** le pronostic des tumeurs neuroendocrines de la vésicule biliaire dépend de multiples facteurs cliniques, histologiques et thérapeutiques de ces tumeurs.

## Abstract

**Title :** Neuroendocrine tumors of the gallbladder: About 2 cases and review of the literature.

**Author :** HAJJAJI Adel

**Key words :** tumor-neuroendocrine, gallbladder, chromogranin A, cholecystectomy, hepatectomy.

**Introduction :** Neuroendocrine tumors are a tumor entity characterized by its rarity and its clinical and biological heterogeneity. The purpose of our work is to describe the diagnostic, therapeutic and prognostic modalities of this pathology.

**Clinical cases :** Two women of fifty years each, who had suspicious images of the gallbladder in imaging examination performed previously (ultrasound, CT and MRI). Both patients underwent cholecystectomy enlarged to the vesicular bed following Glenn's method. Immunohistochemical examination of the surgical specimen showed a strong expression of chromogranin A and synaptophysin concluding to a neuroendocrine tumor of the gallbladder. An adjuvant chemotherapy was prescribed after cholecystectomy in both cases with good results.

**Discussion :** Neuroendocrine tumors of the gallbladder are diagnosed postoperatively after histological and immunohistochemical examination of the cholecystectomy specimen. Their treatment depends on the extension of the tumor, it is based on the complete exeresis of the tumor for the localized forms or a palliative treatment for the metastatic or unresectable forms associated with an adjuvant chemotherapy.

**Conclusion :** The prognosis of neuroendocrine tumors of the gallbladder depends on multiple clinical, histological and therapeutic factors of these tumors.

## ملخص

**العنوان:** أورام الغدد الصماء العصبية للحويصلة الصفراوية: حول حالتان ومراجعة أدبية

**المؤلف:** حجاجي عادل

**الكلمات الأساسية:** ورم الغدد الصماء العصبية، الحويصلة الصفراوية، الكروموجرانين أ، استئصال الحويصلة الصفراوية، استئصال الكبد.

**مقدمة:** تعد أورام الغدد الصماء العصبية نوع من الأورام الذي تميز بندرته وبتنوع أعراضه السريرية والبيولوجية. الهدف من عملنا هذا هو وصف طرق التشخيص والعلاج وكذا تكهن هذا المرض.

**الحالتان السريريتان:** امرأتان في الخمسينات من العمر تبين لكل منهن وجود صورة مشبوهة للحويصلة الصفراوية في الفحوصات المرفولوجية (الفحص بالصدى، ماسح التصوير المقطعي، التصوير بالرنين المغنطيسي). كلتا المريضتان خضعتا لعملية استئصال الحويصلة الصفراوية ممتدة للسرير الحويصلي وفقا لعملية غلين. حيث أظهر الفحص الكيمو مناعي للعينة الجراحية المستأصلة وجود كثيف لكل من الكروموجرانين أ والسينابوتوفيزين، لنستخلص وجود ورم للغدد الصماء العصبية. تم استكمال التداوي فيما بعد بالعلاج الكيميائي مع تطور ممتاز بعد العلاج.

**مناقشة:** يتم تشخيص الغدد الصماء العصبية للحويصلة الصفراوية بعد الاستئصال الجراحي مع الفحص الكيمو مناعي للعينة الجراحية المستأصلة. يعتمد علاج هذه الأورام على مدى انتشارها، إذ أن الأورام ذات التطور الموضعي يتم استئصالها كليا، أما الأورام المنتشرة أو التي لا يمكن استئصالها فيتم اعتماد علاج تلطيفي معها الى جانب علاج كيميائي مساعد.

**خاتمة:** يعتمد تكهن تطور أورام الغدد الصماء العصبية للحويصلة الصفراوية على مجموعة من العوامل السريرية والنسجية وكذا العلاجية لهذه الأورام.



---

## ***Bibliographie***

---



- [1] S. Gourgiotis, H. M. Kocher, L. Solaini, A. Yarollahi, E. Tsiambas, and N. S. Salemis, “Gallbladder cancer,” *Am. J. Surg.*, vol. 196, no. 2, pp. 252–264, 2008, doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.11.011.
- [2] H. El Fattach *et al.*, “Primary neuroendocrine tumors of the gallbladder: Ultrasonographic and MDCT features with pathologic correlation,” *Diagn. Interv. Imaging*, vol. 96, no. 5, pp. 499–502, 2015, doi: 10.1016/j.diii.2014.11.027.
- [3] J. E. Ahn, J. H. Byun, M. S. Ko, S. H. Park, and M. G. Lee, “Neuroendocrine carcinoma of the gallbladder causing hyperinsulinaemic hypoglycaemia,” *Clin. Radiol.*, vol. 62, no. 4, pp. 391–394, 2007, doi: 10.1016/j.crad.2006.11.016.
- [4] L. de Mestier, S. Deguelte-Lardière, H. Brixi, R. Kianmanesh, and G. Cadiot, “Tumeurs neuroendocrines digestives,” *Rev. Med. Interne*, vol. 37, no. 8, pp. 551–560, 2016, doi: 10.1016/j.revmed.2016.01.012.
- [5] D. Castaing and L. Veilhan, “Anatomie du foie et des voies biliaires,” *Hépatologie*, vol. 3, no. 4, pp. 1–14, 2008, doi: 10.1016/S1155-1976(08)46207-1.
- [6] K. M. Keplinger and M. Bloomston, “Anatomy and embryology of the biliary tract,” *Surg. Clin. North Am.*, vol. 94, no. 2, pp. 203–217, 2014, doi: 10.1016/j.suc.2014.01.001.
- [7] L. Bértin, “Appareil digestif,” *Trait. Zool.*, pp. 1249–1301, 1958.

- [8] “Collège universitaire et hospitalier des Histologistes , Embryologistes , Cytologistes et Cytogénéticiens ( CHEC ) Enseignement Histologie POLYCOPIE Sommaire.”
- [9] N. P. Dcem and M. G. Katsanis, “Université Pierre et Marie Curie Histologie : organes , systèmes et appareils,” pp. 1–102, 2008.
- [10] F. Farah-Klibi *et al.*, “Carcinome adénosquameux primitif de la vésicule biliaire,” *Gastroenterol. Clin. Biol.*, vol. 32, no. 6–7, pp. 632–634, 2008, doi: 10.1016/j.gcb.2008.04.024.
- [11] Y. Renard, D. Sommacale, C. Avisse, and R. Kianmanesh, “Anatomie chirurgicale des voies biliaires extrahépatiques et de la jonction biliopancréatique,” *EMC - Radiol. Imag. médicale - Abdominale - Dig.*, vol. 10, no. 14, pp. 1–22, 2015.
- [12] D. Dasgupta and M. D. Stringer, “Cystic duct and Heister’s ‘valves,’” *Clin. Anat.*, vol. 18, no. 2, pp. 81–87, 2005, doi: 10.1002/ca.20118.
- [13] S. Abdalla, S. Pierre, and H. Ellis, “Calot’s triangle,” *Clin. Anat.*, vol. 26, no. 4, pp. 493–501, 2013, doi: 10.1002/ca.22170.
- [14] R. G. Andall, P. Matusz, M. du Plessis, R. Ward, R. S. Tubbs, and M. Loukas, “The clinical anatomy of cystic artery variations: a review of over 9800 cases,” *Surg. Radiol. Anat.*, vol. 38, no. 5, pp. 529–539, 2016, doi: 10.1007/s00276-015-1600-y.

- [15] M. Ito, Y. I. Mishima, and T. Sato, “Surgical Radiologic Anatomy Journal of Clinical Anatomy An anatomical study of the lymphatic drainage of the gallbladder,” *Surg Radiol Anat*, vol. 13, pp. 89–104, 1991.
- [16] I. M. Modlin, M. Kidd, I. Latich, M. N. Zikusoka, and M. D. Shapiro, “Current status of gastrointestinal carcinoids,” *Gastroenterology*, vol. 128, no. 6, pp. 1717–1751, 2005, doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.038.
- [17] J. C. Yao *et al.*, “One hundred years after ‘carcinoid’: Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, no. 18, pp. 3063–3072, 2008, doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
- [18] D. Aronsky, K. Z’graggen, E. Stauffer, J. Lange, and C. Klaiber, “Primary neuroendocrine tumors of the cystic duct,” *Digestion*, vol. 60, no. 5, pp. 493–496, 1999, doi: 10.1159/000007696.
- [19] K. M. Eltawil, B. I. Gustafsson, M. Kidd, and I. M. Modlin, “Neuroendocrine tumors of the gallbladder: An evaluation and reassessment of management strategy,” *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 44, no. 10, pp. 687–695, 2010, doi: 10.1097/MCG.0b013e3181d7a6d4.
- [20] A. Al Salameh, T. Aparicio, and R. Cohen, “Tumeurs neuroendocrines digestives : mise au point,” *EMC - Endocrinol.*, vol. 11, no. 13, pp. 1–12, 2013.
- [21] M. Recherche, M. Description, M. Description, and M. Volume, “Plan national de prevention et de controle du cancer,” 2007.

- [22] M. A. Tazi and N. Benjaafar, “Equipe Locale.”
- [23] Registre des cancers de la région du grand CASABLANCA, “Registre Des Cancers De La Région Du Grand Casablanca 2005•2006•2007,” pp. 1–88, 2012.
- [24] A. Zimmermann, “Tumors and Tumor-Like Lesions of the Hepatobiliary Tract,” *Tumors and Tumor-Like Lesions of the Hepatobiliary Tract*, 2016, doi: 10.1007/978-3-319-26587-2.
- [25] J. Scoazec, “Caractères biologiques et moléculaires des tumeurs neuroendocrines : conséquences pour le diagnostic et le traitement,” vol. IV, pp. 96–100, 2015.
- [26] J. K. Ramage *et al.*, “Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours,” *Gut*, vol. 54, no. SUPPL. 4, pp. 1–16, 2005, doi: 10.1136/gut.2004.053314.
- [27] D. C. Metz and R. T. Jensen, “Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Pancreatic Endocrine Tumors,” *Gastroenterology*, vol. 135, no. 5, pp. 1469–1492, 2008, doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.047.
- [28] G. Klöppel and M. Anlauf, “Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract,” *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 19, no. 4 SPEC. ISS., pp. 507–517, 2005, doi: 10.1016/j.bpg.2005.02.010.

- [29] M. Yacoub, E. Laban, M. Taris, C. Debiais, C. Jamet, and P. Levillain, “Classification et aspects anatomopathologiques des tumeurs endocrines digestives,” *Med. Nucl.*, vol. 33, no. 11, pp. 680–688, 2009, doi: 10.1016/j.mednuc.2009.09.001.
- [30] G. Grant, H. Holländer, and H. Aldskogius, “Suppressive silver methods - A tool for identifying axotomy-induced neuron degeneration,” *Brain Res. Bull.*, vol. 62, no. 4, pp. 261–269, 2004, doi: 10.1016/j.brainresbull.2003.10.001.
- [31] K. Kumar, H. Tariq, R. Ahmed, C. Chukwunonso, M. Niazi, and A. Ihimoyan, “Small-Cell Type, Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma of the Gallbladder: A Case Report and Review of the Literature,” *Case Rep. Oncol. Med.*, vol. 2019, no. M, pp. 1–4, 2019, doi: 10.1155/2019/8968034.
- [32] J. Saint André, I. Valo, and S. Guyétant, “Anatomie pathologique des tumeurs neuro-endocrines,” *e-mémoire l’Académie Natl. Chir.*, vol. 2, no. 3, pp. 47–52, 2003.
- [33] S. Takongmo, M. N. Jm, F. Mouafo, N. N. B, M. Z. C, and E. O. JI, “Difficultés Diagnostiques d ’ une Tumeur Neuroendocrine à Localisations Gastrique et,” vol. 14, no. June, pp. 10–12, 2013.
- [34] N. V. Lyubimova, T. K. Churikova, and N. E. Kushlinskii, “Chromogranin As a Biochemical Marker of Neuroendocrine Tumors,” *Bull. Exp. Biol. Med.*, vol. 160, no. 5, pp. 702–704, 2016, doi: 10.1007/s10517-016-3254-0.

- [35] L. Ferrel and S. Kakar, *Tumors of the liver, gallblader, and biliary tree*, Fifth Edit. Elsevier Inc., 2007.
- [36] R. Sakakibara *et al.*, “Insulinoma-Associated Protein 1 (INSM1) Is a Better Marker for the Diagnosis and Prognosis Estimation of Small Cell Lung Carcinoma Than Neuroendocrine Phenotype Markers Such as Chromogranin A, Synaptophysin, and CD56,” *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 44, no. 6, pp. 757–764, 2020, doi: 10.1097/PAS.0000000000001444.
- [37] G. Rindi *et al.*, “TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system,” *Virchows Arch.*, vol. 451, no. 4, pp. 757–762, 2007, doi: 10.1007/s00428-007-0452-1.
- [38] “Chapitre : 11 Néoplasies Neuroendocrines ( NNE ) digestives,” 2020.
- [39] E. E. Ilett, S. W. Langer, I. H. Olsen, B. Federspiel, A. Kjær, and U. Knigge, “Neuroendocrine carcinomas of the gastroenteropancreatic system: A comprehensive review,” *Diagnostics*, vol. 5, no. 2, pp. 119–176, 2015, doi: 10.3390/diagnostics5020119.
- [40] J. L. Schlienger, “Tumeurs endocrines du pancréas,” *Ann. Endocrinol. (Paris)*, vol. 66, no. 1, pp. 64–68, 2005, doi: 10.1016/S0003-4266(05)81697-X.
- [41] N. Kepil, “A Rare Tumor of the Gallbladder: Small Cell Neuroendocrine Carcinoma,” *North. Clin. Istanbul*, vol. 7, no. 6, pp. 624–627, 2019, doi: 10.14744/nci.2019.26214.

- [42] T. R. Halfdanarson, J. Rubin, M. B. Farnell, C. S. Grant, and G. M. Petersen, “Pancreatic endocrine neoplasms: Epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors,” *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 15, no. 2, pp. 409–427, 2008, doi: 10.1677/ERC-07-0221.
- [43] R. Coriat, T. Walter, B. Terris, A. Couvelard, and P. Ruszniewski, “Gastroenteropancreatic Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Review and Position Statement,” *Oncologist*, vol. 21, no. 10, pp. 1191–1199, 2016, doi: 10.1634/theoncologist.2015-0476.
- [44] G. Rindi *et al.*, “TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system,” *Virchows Arch.*, vol. 449, no. 4, pp. 395–401, 2006, doi: 10.1007/s00428-006-0250-1.
- [45] R. T. Sataloff, M. M. Johns, and K. M. Kost, *No 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における健康関連指標に関する共分散構造分析Title. .*
- [46] G. C. S. Smith, R. W. Parks, K. K. Madhavan, and O. J. Garden, “A 10-year experience in the management of gallbladder cancer,” *Hpb*, vol. 5, no. 3, pp. 159–166, 2003, doi: 10.1080/13651820310000037.
- [47] C. Boutros, M. Gary, K. Baldwin, and P. Somasundar, “Gallbladder cancer: Past, present and an uncertain future,” *Surg. Oncol.*, vol. 21, no. 4, pp. e183–e191, 2012, doi: 10.1016/j.suronc.2012.08.002.
- [48] S. P. Shih *et al.*, “Gallbladder cancer: The role of laparoscopy and radical resection,” *Ann. Surg.*, vol. 245, no. 6, pp. 893–901, 2007, doi: 10.1097/SLA.0b013e31806beec2.

- [49] T. O. Goetze and V. Paolucci, “Benefits of reoperation of T2 and more advanced incidental gallbladder carcinoma: Analysis of the German registry,” *Ann. Surg.*, vol. 247, no. 1, pp. 104–108, 2008, doi: 10.1097/SLA.0b013e318154bf5d.
- [50] A. Jones, “Carcinoma of the Gall-Bladder,” *Digestion*, vol. 79, no. 6, pp. 357–361, 1953, doi: 10.1159/000199812.
- [51] W. Y. Lau, “GALLBLADDER CANCER – A COMPREHENSIVE,” *Surg.*, vol. 6, no. 2, pp. 101–110, 2007, doi: 10.1016/S1479-666X(08)80073-X.
- [52] M. A. U. Point, “La cardiopathie carcinoïde,” pp. 28–31, 2015.
- [53] G. Miller and W. R. Jarnagin, “Gallbladder carcinoma,” *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 34, no. 3, pp. 306–312, 2008, doi: 10.1016/j.ejso.2007.07.206.
- [54] L. Vitetta, A. Sali, P. Little, and L. Mrazek, “Gallstones and gall bladder carcinoma,” *Aust. N. Z. J. Surg.*, vol. 70, no. 9, pp. 667–673, 2000, doi: 10.1046/j.1440-1622.2000.01926.x.
- [55] S. Zoukal, B. M. Trore, S. Hassoune, and N. Mellas, “Cancer de la vésicule biliaire : Expérience du service d ’ Oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès ( à propos de 51 cas ) Cancer of the gallbladder : Experience from the medical Oncology service of the University Hospital Hassan II of Fez ( about 51 cases ) Cancer of the gallbladder : Experience from the medical Oncology service of the University Hospital Hassan II of Fez ( about 51 cases ),” vol. 2019, no. 1, pp. 1–14, 2019.

- [56] M. Pandey, A. K. Pathak, A. Gautam, N. C. Aryya, and V. K. Shukla, "Carcinoma of the gallbladder: A retrospective review of 99 cases," *Dig. Dis. Sci.*, vol. 46, no. 6, pp. 1145–1151, 2001, doi: 10.1023/A:1010652105532.
- [57] S. P. Cleary, L. A. Dawson, J. J. Knox, and S. Gallinger, "Cancer of the Gallbladder and Extrahepatic Bile Ducts," *Curr. Probl. Surg.*, vol. 44, no. 7, pp. 396–482, 2007, doi: 10.1067/j.cpsurg.2007.04.006.
- [58] R. W. Strong, "Gallbladder cancer," *Semin. Surg. Oncol.*, vol. 19, no. 2, pp. 145–155, 2000, doi: 10.1002/1098-2388(200009)19:2<145::AID-SSU7>3.0.CO;2-6.
- [59] G. M. Pastores, "Pathological features," *Baillieres. Clin. Haematol.*, vol. 10, no. 4, pp. 739–749, 1997, doi: 10.1016/S0950-3536(97)80037-6.
- [60] W. Jeske, P. Glinicki, and R. Kapuścińska, "Commentary to 'chromogranin A: Biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease,'" *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 18, no. 1, p. 293, 2011, doi: 10.1245/s10434-010-1146-5.
- [61] L. Taupenot and K. L. Harper, "The Chromogranin–Secretogranin Family," pp. 1134–1149, 2003.
- [62] S. A. Feldman and L. E. Eiden, "The chromogranins: Their roles in secretion from neuroendocrine cells and as markers for neuroendocrine neoplasia," *Endocr. Pathol.*, vol. 14, no. 1, pp. 3–23, 2003, doi: 10.1385/EP:14:1:3.

- [63] M. D'Herbomez, L. Coppin, C. Bauters, N. Rouaix-Emery, B. Carnaille, and C. Do Cao, "Les marqueurs biologiques des tumeurs endocrines," *Ann. Biol. Clin. (Paris)*., vol. 74, no. 6, pp. 669–679, 2016, doi: 10.1684/abc.2016.1188.
- [64] M. Stridsberg, B. Eriksson, K. Öberg, and E. T. Janson, "A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements," *J. Endocrinol.*, vol. 177, no. 2, pp. 337–341, 2003, doi: 10.1677/joe.0.1770337.
- [65] R. Arnold, "Introduction: Definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options," *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 19, no. 4 SPEC. ISS., pp. 491–505, 2005, doi: 10.1016/j.bpg.2005.03.006.
- [66] E. Baudin *et al.*, "Original article," vol. 12, pp. 79–82, 2001.
- [67] M. Stivanello *et al.*, "Circulating chromogranin A in the assessment of patients with neuroendocrine tumours. A single institution experience," *Ann. Oncol.*, vol. 12, no. SUPPLE. 2, pp. 73–77, 2001, doi: 10.1093/annonc/12.suppl\_2.s73.
- [68] F. R. E. Nobels *et al.*, "Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: Comparison with neuron-specific enolase and the  $\alpha$ -subunit of glycoprotein hormones," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 82, no. 8, pp. 2622–2628, 1997, doi: 10.1210/jc.82.8.2622.

- [69] G. C. Nikou *et al.*, “Chromogranin a levels in diagnosis, treatment and follow-up of 42 patients with non-functioning pancreatic endocrine tumours,” *Pancreatology*, vol. 8, no. 4–5, pp. 510–519, 2008, doi: 10.1159/000152000.
- [70] R. S. Carling, T. J. Degg, K. R. Allen, N. D. S. Bax, and J. H. Barth, “Evaluation of whole blood serotonin and plasma and urine 5-hydroxyindole acetic acid in diagnosis of carcinoid disease,” *Ann. Clin. Biochem.*, vol. 39, no. 6, pp. 577–582, 2002, doi: 10.1258/000456302760413351.
- [71] L. Th, N. Fran, L. Contre, G. Coop, C. Digestive, and E. Digestive, “Chapitre : 11 Tumeurs neuroendocrines digestives 11 . Tumeurs neuroendocrines digestives Recommandations communes avec le GTE , Renaten et TENpath,” pp. 1–47, 2014.
- [72] E. K. Nakakura, A. P. Venook, and E. K. Bergsland, “Systemic and Regional Nonsurgical Therapy-What Is the Optimal Strategy for Metastatic Neuroendocrine Cancer?,” *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, vol. 16, no. 3, pp. 639–651, 2007, doi: 10.1016/j.soc.2007.04.019.
- [73] J. Belghiti and S. Ogata, “Assessment of hepatic reserve for the indication of hepatic resection,” *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.*, vol. 12, no. 1, pp. 1–3, 2005, doi: 10.1007/s00534-004-0951-2.
- [74] J. G. Touzios *et al.*, “Neuroendocrine hepatic metastases: Does aggressive management improve survival?,” *Ann. Surg.*, vol. 241, no. 5, pp. 776–785, 2005, doi: 10.1097/01.sla.0000161981.58631.ab.

- [75] L. Barbier, O. Turrini, A. Sarran, and J. R. Delpero, “Pancreatic endocrine tumor with neoplastic venous thrombus and bilobar liver metastasis. A case report,” *J. Visc. Surg.*, vol. 147, no. 1, pp. 58–62, 2010, doi: 10.1016/j.jviscsurg.2010.02.006.
- [76] E. Bajetta *et al.*, “Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors,” *Cancer*, vol. 86, no. 5, pp. 858–865, 1999, doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19990901)86:5<858::AID-CNCR23>3.0.CO;2-8.
- [77] G. Kanakis and G. Kaltsas, “Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs),” *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 26, no. 6, pp. 791–802, 2012, doi: 10.1016/j.bpg.2012.12.006.
- [78] S. Bhattacharyya, C. Toumpanakis, M. E. Caplin, and J. Davar, “Usefulness of N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide as a Biomarker of the Presence of Carcinoid Heart Disease,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 102, no. 7, pp. 938–942, 2008, doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.047.
- [79] J. Davar *et al.*, “Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors: An Expert Statement,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 69, no. 10, pp. 1288–1304, 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.030.

- [80] M. Llamas-Elvira and J. A. Ferro, "Application of Modern Imaging Methods in Diagnosis of Gallbladder Cancer," pp. 650–664, 2006, doi: 10.1002/jso.
- [81] J. Rousset, R. M. Barc, C. Conan, J. A. Bronstein, and J. F. Garcia, "Ultrasonographic aspects of the gastrointestinal tract," *EMC-Radiologie*, vol. 2, no. 1, pp. 24–42, 2005, doi: 10.1016/j.emcrad.2004.11.003.
- [82] C. Zevallos Maldonado, M. J. Ruiz Lopez, F. M. Gonzalez Valverde, F. Alarcon Soldevilla, F. Pastor Quirante, and V. Garcia Medina, "Hallazgos ecográficos asociados al cáncer de vesícula biliar," *Cir. Esp.*, vol. 92, no. 5, pp. 348–355, 2014, doi: 10.1016/j.ciresp.2012.10.007.
- [83] S. A. Rooholamini *et al.*, "Imaging of gallbladder carcinoma," *Radiographics*, vol. 14, no. 2, pp. 291–306, 1994, doi: 10.1148/radiographics.14.2.8190955.
- [84] M. Pandey, B. P. Sood, R. C. Shukla, N. C. Aryya, S. Singh, and V. K. Shukla, "Carcinoma of the gallbladder: Role of sonography in diagnosis and staging," *J. Clin. Ultrasound*, vol. 28, no. 5, pp. 227–232, 2000, doi: 10.1002/(SICI)1097-0096(200006)28:5<227::AID-JCU4>3.0.CO;2-4.
- [85] L. N. Liu *et al.*, "Contrast-Enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Gallbladder Diseases: A Multi-Center Experience," *PLoS One*, vol. 7, no. 10, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0048371.

- [86] K. A. Kim *et al.*, “Contrast-enhanced power Doppler US: Is it useful in the differentiation of gallbladder disease? - Preliminary results,” *Clin. Imaging*, vol. 26, no. 5, pp. 319–324, 2002, doi: 10.1016/S0899-7071(02)00442-4.
- [87] T. Komatsuda *et al.*, “Gallbladder carcinoma: Color Doppler sonography,” *Abdom. Imaging*, vol. 25, no. 2, pp. 194–197, 2000, doi: 10.1007/s002619910044.
- [88] K. Numata *et al.*, “Differential Diagnosis of Gallbladder,” pp. 763–774, 2007.
- [89] R. A. George, S. C. Godara, P. Dhagat, and P. P. Som, “Computed tomographic findings in 50 cases of gall bladder carcinoma,” *Med. J. Armed Forces India*, vol. 63, no. 3, pp. 215–219, 2007, doi: 10.1016/S0377-1237(07)80137-7.
- [90] H. Oikarinen, “Diagnostic imaging of carcinomas of the gallbladder and the bile ducts,” *Acta radiol.*, vol. 47, no. 4, pp. 345–358, 2006, doi: 10.1080/02841850600580317.
- [91] R. Vialle *et al.*, “Place de l’imagerie dans le diagnostic et le bilan des tumeurs de la vésicule biliaire,” *Gastroenterol. Clin. Biol.*, vol. 32, no. 11, pp. 931–941, 2008, doi: 10.1016/j.gcb.2008.09.009.
- [92] A. H. Afifi, A. M. Abougabal, and M. I. Kasem, “Role of multidetector computed tomography (MDCT) in diagnosis and staging of gall bladder carcinoma,” *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.*, vol. 44, no. 1, pp. 1–7, 2013, doi: 10.1016/j.ejrn.2012.11.003.

- [93] Y. Nishiyama *et al.*, “Dual-time-point 18F-FDG PET for the evaluation of gallbladder carcinoma,” *J. Nucl. Med.*, vol. 47, no. 4, pp. 633–638, 2006.
- [94] C. Winston and J. Teitcher, *Computed tomography of the liver, biliary tract, and pancreas*, Fifth Edition., vol. 1. Elsevier Inc., 2012.
- [95] E. P. J. Berrod, “L ’,” no. 3, pp. 479–492, 2006.
- [96] S. J. Kim *et al.*, “Analysis of enhancement pattern of flat gallbladder wall thickening on MDCT to differentiate gallbladder cancer from cholecystitis,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 191, no. 3, pp. 765–771, 2008, doi: 10.2214/AJR.07.3331.
- [97] U. D. Siddiqui, *Biliary Tract and Gallbladder Cancer: Diagnosis and Therapy*, vol. 43, no. 9. 2009.
- [98] K. Inui, J. Yoshino, and H. Miyoshi, “Diagnosis of gallbladder tumors,” *Intern. Med.*, vol. 50, no. 11, pp. 1133–1136, 2011, doi: 10.2169/internalmedicine.50.5255.
- [99] K. Yoshimitsu *et al.*, “Magnetic resonance differentiation between T2 and T1 gallbladder carcinoma: Significance of subserosal enhancement on the delayed phase dynamic study,” *Magn. Reson. Imaging*, vol. 30, no. 6, pp. 854–859, 2012, doi: 10.1016/j.mri.2012.02.016.
- [100] N. K. Lee, S. Kim, T. U. Kim, D. U. Kim, H. I. Seo, and T. Y. Jeon, “Diffusion-weighted MRI for differentiation of benign from malignant lesions in the gallbladder,” *Clin. Radiol.*, vol. 69, no. 2, 2014, doi: 10.1016/j.crad.2013.09.017.

- [101] S. E. Jung *et al.*, “Gallbladder wall thickening: MR imaging and pathologic correlation with emphasis on layered pattern,” *Eur. Radiol.*, vol. 15, no. 4, pp. 694–701, 2005, doi: 10.1007/s00330-004-2539-2.
- [102] D. E. Vue, “CONCLUSION GALLBLADDER POLYPS L ‘,” pp. 59–63, 2005.
- [103] G. Roseau, “Application de l’échoendoscopie digestive en pathologie vésiculaire,” *Presse Med.*, vol. 33, no. 14, pp. 954–960, 2004, doi: 10.1016/s0755-4982(04)98806-9.
- [104] N. Fujita, Y. Noda, G. Kobayashi, K. Kimura, and A. Yago, “Diagnosis of the depth of invasion of gallbladder carcinoma by EUS,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 50, no. 5, pp. 659–663, 1999, doi: 10.1016/S0016-5107(99)80015-7.
- [105] Y. Sadamoto, H. Kubo, N. Harada, M. Tanaka, T. Eguchi, and H. Nawata, “Preoperative diagnosis and staging of gallbladder carcinoma by EUS,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 58, no. 4, pp. 536–541, 2003, doi: 10.1067/S0016-5107(03)01961-8.
- [106] E. Mitry and P. Rougier, “Tumeurs endocrines digestives,” *EMC - Gastro-entérologie*, vol. 2, no. 4, pp. 1–14, 2007, doi: 10.1016/s1155-1968(07)46714-1.
- [107] M. Mathonnet, “Tumeurs endocrines digestives : stratégie diagnostique,” *J. Chir. (Paris)*, vol. 144, no. 4, pp. 287–292, 2007, doi: 10.1016/s0021-7697(07)91954-7.

- [108] D. O'Toole, "Tumeurs endocrines de l'estomac, de l'intestin grêle, du côlon et du rectum," *Gastroentérologie Clin. Biol.*, vol. 30, no. 2, pp. 276–291, 2006, doi: 10.1016/s0399-8320(06)73165-7.
- [109] J. Rigabert and H. De Clermont, "Outils diagnostiques et plus particulièrement, place de la scintigraphie dans les tumeurs neuroendocrines : l'exemple d'un vipome dans une NEM de type 1," *Ann. Endocrinol. (Paris)*, vol. 68, no. 2–3, pp. 199–203, 2007, doi: 10.1016/j.ando.2006.11.006.
- [110] R. Groupe, D. Endocrinologie, and C. Endocrinienne, "Guide pour la rédaction de protocoles pour la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine," *Médecine Nucléaire*, vol. 34, no. 2, pp. 148–155, 2010, doi: 10.1016/j.mednuc.2009.12.009.
- [111] M. Calzada *et al.*, "Médecine nucléaire et imagerie multimodalités des tumeurs endocrines," *Med. Nucl.*, vol. 34, no. 8, pp. 444–450, 2010, doi: 10.1016/j.mednuc.2010.06.002.
- [112] S. Hapdey, I. Gardin, A. Salles, F. Rousselière, A. Edet-Sanson, and P. Véra, "Imagerie hybride : principe, dosimétrie et contrôle de qualité," *Med. Nucl.*, vol. 33, no. 5, pp. 285–289, 2009, doi: 10.1016/j.mednuc.2009.02.009.
- [113] A. El Badaoui *et al.*, "Diagnostic impact of SPECT-CT in the assessment of endocrine tumors," *Med. Nucl.*, vol. 32, no. 2, pp. 66–75, 2008, doi: 10.1016/j.mednuc.2007.09.009.

- [114] C. A. Hoefnagel, F. C. A. den Hartog Jager, B. G. Taal, N. G. G. M. Abeling, and E. E. Engelsman, “The role of I-131-MIBG in the diagnosis and therapy of carcinoids,” *Eur. J. Nucl. Med.*, vol. 13, no. 4, pp. 187–191, 1987, doi: 10.1007/BF00256489.
- [115] G. Kaltsas *et al.*, “Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, no. 2, pp. 895–902, 2001, doi: 10.1210/jcem.86.2.7194.
- [116] B. G. Taal, C. A. Hoefnagel, R. A. Valdés Olmos, and H. Boot, “Combined diagnostic imaging with 131I-metaiodobenzylguanidine and 111In-pentetreotide in carcinoid tumours,” *Eur. J. Cancer Part A*, vol. 32, no. 11, pp. 1924–1932, 1996, doi: 10.1016/0959-8049(96)00241-9.
- [117] G. A. Kaltsas, G. M. Besser, and A. B. Grossman, “The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors,” *Endocr. Rev.*, vol. 25, no. 3, pp. 458–511, 2004, doi: 10.1210/er.2003-0014.
- [118] C. Pasquali *et al.*, “Neuroendocrine tumor imaging: Can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography detect tumors with poor prognosis and aggressive behavior?,” *World J. Surg.*, vol. 22, no. 6, pp. 588–592, 1998, doi: 10.1007/s002689900439.

- [119] H. Orlefors *et al.*, “Whole-body <sup>11</sup>C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: Comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, no. 6, pp. 3392–3400, 2005, doi: 10.1210/jc.2004-1938.
- [120] S. Hoegerle *et al.*, “Whole-body <sup>18</sup>F dopa PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors,” *Radiology*, vol. 220, no. 2, pp. 373–380, 2001, doi: 10.1148/radiology.220.2.r01au25373.
- [121] V. M. Moerman, D. Dewilde, and K. Hermans, “Carcinoid heart disease: typical findings on echocardiography and cardiac magnetic resonance,” *Acta Cardiol.*, vol. 67, no. 2, pp. 245–248, 2012, doi: 10.1080/ac.67.2.2154218.
- [122] R. B. FAHIM, J. R. McDONALD, J. C. RICHARDS, and D. O. FERRIS, “Carcinoma of the gallbladder: a study of its modes of spread,” *Ann. Surg.*, vol. 156, pp. 114–124, 1962, doi: 10.1097/00000658-196207000-00021.
- [123] T. Ohtani, Y. Shirai, K. Tsukada, T. Muto, and K. Hatakeyama, “Spread of gallbladder carcinoma: CT evaluation with pathologic correlation,” *Abdom. Imaging*, vol. 21, no. 3, pp. 195–201, 1996, doi: 10.1007/s002619900045.
- [124] N. Kalra *et al.*, “MDCT in the staging of gallbladder carcinoma,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 186, no. 3, pp. 758–762, 2006, doi: 10.2214/AJR.04.1342.

- [125] J. K. Soo *et al.*, “Accuracy of preoperative T-staging of gallbladder carcinoma using MDCT,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 190, no. 1, pp. 74–80, 2008, doi: 10.2214/AJR.07.2348.
- [126] L. Ben Farhat, A. Askri, R. Jeribi, N. Daly, and L. Hendaoui, “Évaluation De L’Extension Locorégionale Des Tumeurs De La Vésicule Biliaire Par La Tomodensitométrie,” *J. Chir. (Paris).*, vol. 146, no. 1, pp. 34–39, 2009, doi: 10.1016/j.jchir.2009.02.005.
- [127] M. Mathonnet, A. Gainant, and P. Cubertafond, “Cancers de la vésicule biliaire Technique chirurgicale,” *EMC - Tech. Chir. - Appar. Dig.*, vol. 1, no. 1, pp. 1–8, 2006, doi: 10.1016/s0246-0424(01)00031-0.
- [128] J. L. Kraimps and A. Beaulieu, “Le traitement chirurgical des tumeurs endocrines digestives,” *Med. Nucl.*, vol. 33, no. 11, pp. 724–726, 2009, doi: 10.1016/j.mednuc.2009.08.005.
- [129] N. Veyrie *et al.*, “Tumeur carcinoïde de l’intestin grêle,” *Ann. Chir.*, vol. 129, no. 10, pp. 607–610, 2004, doi: 10.1016/j.anchir.2004.09.012.
- [130] J. R. Strosberg *et al.*, “Appropriateness of systemic treatments in unresectable metastatic well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 21, no. 8, pp. 2450–2459, 2015, doi: 10.3748/wjg.v21.i8.2450.
- [131] C. Schöber *et al.*, “Antitumour effect and symptomatic control with interferon  $\alpha$ 2b in patients with endocrine active tumours,” *Eur. J. Cancer*, vol. 28, no. 10, pp. 1664–1666, 1992, doi: 10.1016/0959-8049(92)90064-9.

- [132] W. Creutzfeldt, H. H. Bartsch, U. Jacobaschke, and F. Stöckmann, "Treatment of gastrointestinal endocrine tumours with interferon- $\alpha$  and octreotide," *Acta Oncol. (Madr)*, vol. 30, no. 4, pp. 529–535, 1991, doi: 10.3109/02841869109092413.
- [133] F. Paye, "Traitement chirurgical du cancer de la vésicule biliaire – Surgical management of gallbladder cholangiocarcinoma," pp. 446–447.
- [134] M. Shoup and Y. Fong, "Surgical indications and extent of resection in gallbladder cancer," *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, vol. 11, no. 4, pp. 985–994, 2002, doi: 10.1016/S1055-3207(02)00041-8.
- [135] M. Isambert and L. Chiche, "Bisegmentectomie IVb-V avec curage pour cancer de la vésicule biliaire," *J. Chir. Viscerale*, vol. 147, no. 1, pp. 33–37, 2010, doi: 10.1016/j.jchir.2009.10.017.
- [136] K. Wu, M. Liao, B. Liu, and Z. Deng, "ADAM-17 over-expression in gallbladder carcinoma correlates with poor prognosis of patients," *Med. Oncol.*, vol. 28, no. 2, pp. 475–480, 2011, doi: 10.1007/s12032-010-9481-8.
- [137] M. Isambert and L. Chiche, "Segmental hepatic resection (segments IVb-V) with lymph node dissection for gallbladder cancer.," *J. Visc. Surg.*, vol. 147, no. 1, pp. 31–35, 2010, doi: 10.1016/j.jviscsurg.2010.02.005.

- [138] A. Sharma *et al.*, “Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: A randomized controlled study,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 28, no. 30, pp. 4581–4586, 2010, doi: 10.1200/JCO.2010.29.3605.
- [139] S. A. Cunha, “Comment citer ce chapitre,” 2019.
- [140] J. C. Yao *et al.*, “HHS Public Access,” vol. 387, no. 10022, pp. 968–977, 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00817-X.Everolimus.
- [141] P. L. Kunz, “Carcinoid and neuroendocrine tumors: Building on success,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 33, no. 16, pp. 1855–1863, 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.60.2532.
- [142] A. Frilling *et al.*, “Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases,” *Lancet Oncol.*, vol. 15, no. 1, pp. e8–e21, 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70362-0.
- [143] M. Zappa, M. Abdel-Rehim, O. Hentic, M. P. Vullierme, P. Ruszniewski, and V. Vilgrain, “Liver-directed therapies in liver metastases from neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract,” *Target. Oncol.*, vol. 7, no. 2, pp. 107–116, 2012, doi: 10.1007/s11523-012-0219-8.
- [144] O. Farges, J. H. Maillochaud, and J. Belghiti, “Traitement chirurgical des tumeurs endocrines digestives et pancréatiques,” *Hepato-Gastro*, vol. 7, no. 6, pp. 433–441, 2000.

- [145] É. Baudin and M. Ducreux, *Tumeurs endocrines thoraciques et digestives*. 2008.
- [146] M. S. Khan and M. E. Caplin, “Therapeutic management of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours,” *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 18, no. SUPPL. 1, pp. 53–74, 2011, doi: 10.1530/ERC-10-0271.
- [147] A. V. Maker *et al.*, “Is port site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer?,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 19, no. 2, pp. 409–417, 2012, doi: 10.1245/s10434-011-1850-9.
- [148] J. M. Sarmiento, G. Heywood, J. Rubin, D. M. Ilstrup, D. M. Nagorney, and F. G. Que, “Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: A plea for resection to increase survival,” *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 197, no. 1, pp. 29–37, 2003, doi: 10.1016/S1072-7515(03)00230-8.
- [149] D. Elias *et al.*, “Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors: A 15-year single center prospective study,” *Surgery*, vol. 133, no. 4, pp. 375–382, 2003, doi: 10.1067/msy.2003.114.
- [150] E. S. Glazer *et al.*, “Long-term survival after surgical management of neuroendocrine hepatic metastases,” *Hpb*, vol. 12, no. 6, pp. 427–433, 2010, doi: 10.1111/j.1477-2574.2010.00198.x.

- [151] S. C. Mayo *et al.*, “Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: Results from an international multi-institutional analysis,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 17, no. 12, pp. 3129–3136, 2010, doi: 10.1245/s10434-010-1154-5.
- [152] A. Frilling, J. Li, E. Malamutmann, K. W. Schmid, A. Bockisch, and C. E. Broelsch, “Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease,” *Br. J. Surg.*, vol. 96, no. 2, pp. 175–184, 2009, doi: 10.1002/bjs.6468.
- [153] O. Norlén *et al.*, “Long-term results of surgery for small intestinal neuroendocrine tumors at a tertiary referral center,” *World J. Surg.*, vol. 36, no. 6, pp. 1419–1431, 2012, doi: 10.1007/s00268-011-1296-z.
- [154] H. Jann *et al.*, “Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: Tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome,” *Cancer*, vol. 117, no. 15, pp. 3332–3341, 2011, doi: 10.1002/cncr.25855.
- [155] T. Walter, H. Brix-Benmansour, C. Lombard-Bohas, and G. Cadiot, “New treatment strategies in advanced neuroendocrine tumours,” *Dig. Liver Dis.*, vol. 44, no. 2, pp. 95–105, 2012, doi: 10.1016/j.dld.2011.08.022.
- [156] A. Koumarianou *et al.*, “Temozolomide in Advanced Neuroendocrine Neoplasms: Pharmacological and Clinical Aspects,” *Neuroendocrinology*, vol. 101, no. 4, pp. 274–288, 2015, doi: 10.1159/000430816.

- [157] L. de Mestier *et al.*, “Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR),” *Dig. Liver Dis.*, vol. 52, no. 5, pp. 473–492, 2020, doi: 10.1016/j.dld.2020.02.011.
- [158] T. M. Pawlik *et al.*, “Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: Implications for Re-resection,” *J. Gastrointest. Surg.*, vol. 11, no. 11, pp. 1478–1487, 2007, doi: 10.1007/s11605-007-0309-6.
- [159] R. Wood, L. A. Fraser, D. H. Brewster, and O. J. Garden, “Epidemiology of gallbladder cancer and trends in cholecystectomy rates in Scotland, 1968-1998,” *Eur. J. Cancer*, vol. 39, no. 14, pp. 2080–2086, 2003, doi: 10.1016/S0959-8049(03)00370-8.
- [160] R. W. Krell and A. C. Wei, “Gallbladder cancer: Surgical management,” *Chinese Clin. Oncol.*, vol. 8, no. 4, 2019, doi: 10.21037/cco.2019.06.06.
- [161] W. G. Hawkins, R. P. DeMatteo, W. R. Jarnagin, L. Ben-Porat, L. H. Blumgart, and Y. Fong, “Jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with gallbladder cancer,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 11, no. 3, pp. 310–315, 2004, doi: 10.1245/ASO.2004.03.011.
- [162] G. Rindi, A. Couvelard, J.-Y. Scoazec, and C. Bordi, “Évaluation De La Malignité Dans Les Tumeurs Endocrines Digestives : Recommandations Pratiques,” *Ann. Pathol.*, vol. 25, no. 6, pp. 487–498, 2005, doi: 10.1016/s0242-6498(05)86162-0.

- [163] P. Kuiper, H. W. Verspaget, and L. I. H. Overbeek, “An Overview of the Current Diagnosis and Recent the Diagnostic Approach,” vol. 69, no. 1, pp. 14–20, 2011.
- [164] G. Randi, S. Franceschi, and C. La Vecchia, “Gallbladder cancer worldwide: Geographical distribution and risk factors,” *Int. J. Cancer*, vol. 118, no. 7, pp. 1591–1602, 2006, doi: 10.1002/ijc.21683.
- [165] S. V. Shrikhande, S. G. Barreto, S. Singh, T. E. Udwadia, and A. K. Agarwal, “Cholelithiasis in gallbladder cancer: Coincidence, cofactor, or cause!,” *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 36, no. 6, pp. 514–519, 2010, doi: 10.1016/j.ejso.2010.05.002.
- [166] I. Roa, G. Ibacache, S. Muñoz, and X. De Aretxabala, “Gallbladder cancer in Chile: Pathologic characteristics of survival and prognostic factors: Analysis of 1,366 cases,” *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 141, no. 5, pp. 675–682, 2014, doi: 10.1309/AJCPQT3ELN2BBCKA.
- [167] A. Furlan, J. V. Ferris, K. Hosseinzadeh, and A. A. Borhani, “Gallbladder carcinoma update: Multimodality imaging evaluation, staging, and treatment options,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 191, no. 5, pp. 1440–1447, 2008, doi: 10.2214/AJR.07.3599.

## *Serment d'Hippocrate*

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

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

## قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرية في جاعلا صحة مريضى هدى فى الأول .
- ◀ وأن لا أفشى الأسرار المعهودة إلى .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدى من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لى .
- ◀ وأن أقوم بواجبى نحو مرضاى بدون أى اعتبار دىنى أو وطنى أو عرقى أو سياسى أو اجتماعى .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتى الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 367

سنة: 2021

# أورام الغدد الصماء العصبية للحويصلة الصفراوية: بصدد حالتان ومراجعة أدبية

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

## من طرفه

**السيد عادل حجاجي**

المزاد في 01 فبراير 1995 بالراشيدية

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس  
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

## لنيل شهادة

## دكتور في الطب

**الكلمات الأساسية:** ورم الغدد الصماء العصبية؛ الحويصلة الصفراوية؛ الكروموجرانين أ؛  
استئصال الحويصلة الصفراوية؛ استئصال الكبد

## أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد أحمد بونعيم  
أستاذ في جراحة الأحشاء

مشرف

السيد حكيم الكاوي  
أستاذ في جراحة الأحشاء

عضو

السيد رحال مسروري  
أستاذ في جراحة الأحشاء

عضو

السيد هشام العراقي  
أستاذ في جراحة الأحشاء

عضو

السيد عبد الرحمان الحجوجي  
أستاذ في جراحة الأحشاء