



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

Année 2021

Thèse N° 049

CALCULO-CANCER :

Facteurs de risque et difficultés de

prise en charge

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/04/2021

PAR

Mlle. Sara MOUHMOUH

Née le 18 Février 1993 à Béni Mellal

Médecin Interne de CHU Agadir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Cancer- vésicule biliaire - Facteurs de risque - Traitement-
Chirurgie - Chimiothérapie - Pronostic.

JURY

M. R. BENELKHAÏAT

Professeur de Chirurgie Générale

PRESIDENT

M. R. EL BARNI

Professeur de Chirurgie Générale

RAPPORTEUR

M. A. ELKHADER

Professeur de Chirurgie Générale

M. I. ESSADI

Professeur d'Oncologie Médicale

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَنَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

(سورة البقرة)



Serment d'hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,
Je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.
Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades
sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles
traditions de la profession médicale.*

Les médecins seront mes frères.

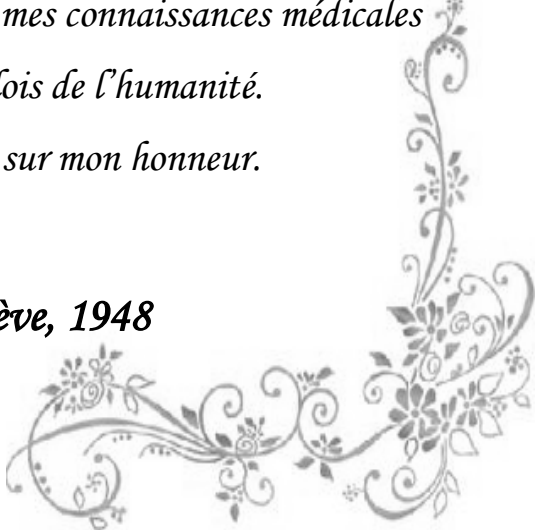
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération
politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUY YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale

BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUTAOUKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- vasculaire	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	ROCHDI Youssef	Oto-rhino laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie

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

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie –Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino – Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation

EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFTTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio-vasculaire	EL-QADIRY Rabi	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	HAIHOUJI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAIJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie

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

LISTE ARRETEE LE 01/02/2021

DÉDICACES

«Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur, elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries» Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours et qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que je leur dédie cette thèse ...

الله

{اللهم لك الحمد كما ينبغي لجلال وجهك وعظيم
سلطانك}

A ma très chère MAMAN : Latifa JAOUH

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher PAPA : Moha MOUHMOUH

Ce modeste travail est le fruit de tout sacrifice déployé pour notre éducation.

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

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

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

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

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

A ma chère sœur MERYEM

*La douce au cœur si grand pour le soutien et le dévouement dont tu m'as
fait preuve le long de mes études.*

*Qu'il soit le témoignage de mon affection et la récompense de tes
sacrifices.*

*Tu as toujours été pour moi l'amie, la sœur et la confidente sur qui je peux
compter.*

Je te souhaite tout le bonheur et le succès que tu mérites.

A mon cher frère MOHAMED

*Pour tous les Moments de joie et de rire qu'on a partagés, je te
dédie ce travail pour t'exprimer tout mon amour et mon affection .*

Sans toi ma vie n'aurait pas eu le même goût.

*Je te remercie pour tout ce que tu es, et je te souhaite beaucoup de réussite
dans tes études mais aussi dans tout le reste.*

A ma petite princesse ARWA :

*T'avoir comme nièce, me rend la tatie la plus
heureuse du monde. Je t'aime petit bébé.*

A la mémoire mes grands- parents paternels

*Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir de ce bonheur ensemble et de
vous exprimer tout mon respect. Puisse Dieu, le tout puissant, vous accorder
sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis.*

A mes grands-parents maternels

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout l'amour que
je vous dois. Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.*

*A toutes mes tantes et tous mes oncles et à tous mes
cousins et cousines*

*En gage de ma profonde affection et de mon respect.
Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de prospérité.*

A toute ma famille

En témoignage de mes sentiments les plus sincères

A mes chers Sara ANROUZ et Omar GUERROUD

*Vous êtes plus que des amis. Vous étiez toujours présentes pour me
soutenir, m'écouter et me gâter, vous m'avez
beaucoup aidée, je vous en serai toujours reconnaissante.
J'ai toujours senti que vous êtes ma deuxième famille. Je vous souhaite une
vie pleine d'amour.
Je vous aime et je vous dédie ce modeste travail.*

*A mes chers SAFARYANE : Anass KHALLOUFI, Hatim EL MABTOUL,
Achraf ISSOUMMOUR*

*Malgré la distance vous étiez toujours disponible pour m'écouter me
soutenir et m'aider à dépasser toutes les difficultés.
Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite
et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.
Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles...*

A ma très chère Farah BOUTAGGOUNT et son petit SAMY :

*Je trouve plus les mots pour vous exprimer mon amour, tu es ma
deuxième sœur qui m'a soutenu, réconforté et encouragé surtout durant
mon internat. Que dieu te garde pour moi et pour Samsoum.*

A tous mes ami(e)s : Bouchra Mraouni, Safaa Ammouri, Nadia Lakhouaja, Widad Elhankari, Leila El omari, Kenza Benzmane, Salma Bellasri, Oumaima Fahir, Mounir El Hadrani, Mohamed Oubih, Ayoub Zantaoui, Ilyas El Amghari, Zakaria Sadak, Mehdi ElBoussouni, Reda Rahoua, Riad El Baroudi, Hamza Meskini, Adnane ElBaroudi, Reda Aitsayad, Mehdi Mekroum, Farouk Cheddari, Acharaf Eddine Timsal.

*Merci pour votre gentillesse et pour les bons moments
qu'on a passés ensemble.*

*Les moments passés à vos côtés resteront à jamais gravés dans
mon cœur. Que Dieu vous protège et vous procure tout le bonheur que
vous méritez.*

A mes très cher externes : Mohamed Ayez, Noura Messaoudi, Hassan Boukbir, Hicham Mounir, Mohamed Aatar, Ahmed Reda, Mohamed Aymane Assifi, Lahcen Aachour, Soufiane Aberouil.

*Les moments, les gardés qu'on a passés ensemble resteront à jamais
gravés dans mon cœur. Que Dieu vous protège et vous procure tout le
bonheur que vous méritez.*

A tous mes collègues :

*...et tous ceux qui m'entourent avec leur attention et
aide. En guise de reconnaissance et d'amitié pure, je vous dédie ce modeste
travail.*

A Dr. Mohammed Essaid RAMRAOUI

*Un spécial merci à vous pour l'aide remarquable que vous avez fournie
dans la réalisation de ce travail.*

A tout le personnel du service de chirurgie générale de l'hôpital militaire

Avicenne de Marrakech :

Je suis reconnaissant de l'aide apportée tout au long de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus distingués.

A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

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

*A tous ceux ou celles qui me sont chers
et que j'ai omis involontairement de citer.*

*À tous ceux qui ont cette pénible tâche
de soulager les gens et diminuer leurs souffrances.*

Merci pour votre amour et encouragements

Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail.



REMERCIEMENTS



A

Notre Maître et Président de Jury Monsieur Le Professeur

BENELKHALAT Ridouan

Professeur de l'Enseignement Supérieur et

chef de service de chirurgie générale de l'hôpital Ibn Tofaïl de Marrakech

*Vous nous avez accordé un immense honneur
et un grand privilège en acceptant de présider le jury de notre thèse.*

*Veuillez, Cher maître, trouvé dans ce modeste
travail le témoignage de notre haute considération,
de notre profonde reconnaissance
et de notre sincère respect.*

A

Notre Maître et Rapporteur de thèse Monsieur le

Professeur ELBARNI Rachid

Professeur de l'enseignement supérieur et

Chef de pôle de chirurgie générale de l'hôpital militaire

Avicenne de Marrakech

*Vous m'aviez fait l'honneur de me confier ce travail, qui n'aurait pu
voir le jour sans vos précieuses directives et vos judicieux conseils.
Je tiens à vous exprimer ici toute ma gratitude pour votre grande
disponibilité et votre immense gentillesse.*

*Veuillez accepter, l'assurance de ma profonde estime et ma vive
reconnaissance.*

A

Notre Maître et Juge de thèse Monsieur le

Professeur ELKHLADER Ahmed

Professeur agrégé de Chirurgie Générale

A l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

*Nous sommes très honorés de vous avoir parmi ce jury de thèse.
Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance et de l'estime que
je porte à votre personne.*

Veillez croire à nos sincères remerciements.

A

Notre Maître et Juge de thèse Monsieur le

Professeur ESSADI Ismaïl

Professeur agrégé d'oncologie médicale

A l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi
Les membres de notre jury.*

*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos
qualités d'enseignant et votre compétence.*



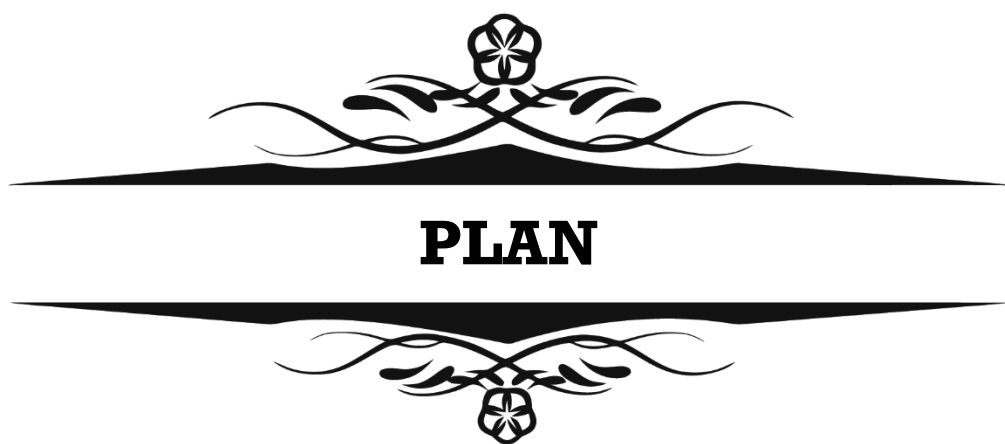
ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

5-FU	: Fluorouracile
ACE	: Antigène carcino-embryonnaire
ACTH	: Adreno CorticoTropic Hormone
AEG	: Altération de l'État Général
AJBP	: Anomalie de la Jonction Bilio-Pancréatique
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ATCD	: Antécédents
CA19-9	: Antigène Carbohydate 19-9
CO2	: Dioxyde de Carbone
CT	: Chimiothérapie
CVB	: Cancer de la Vésicule Biliaire
DPC	: Duodéno-pancréatectomie céphalique
EE	: Écho-Endoscopie
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
FISH	: Hybridation fluorescente In situ
GGT	: Gamma-Glutamyl Transférase
HCDt	: Hypochondre droit
HER	: Human Epidermal growth factor Receptor
IC	: Intervalle de confiance
IHC	: Immuno-HistoChimie
IMC	: Indice de Masse Corporelle
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
K-ras	: Kirsten Rat Sarcoma
LMNH	: Lymphome Malin Non Hodgkinien
LV	: Lithiase Vésiculaire
P-GP	: Permeability GlycoProtein
PAL	: Phosphatase Alcalines

PDGFR	: Récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes
Réf	: Référence
RCRC	: Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca
RCT	: Radio–chimiothérapie
RT	: Radiothérapie
SE	: Spin Écho
SSP	: Survie Sans Progression
TDM	: Tomodensitométrie
Tis	: Tumeur in situ
TGF	: Transforming Growth Factor
TPD	:Thérapie Photo–Dynamique
UICC	: The Union for International Cancer Control
VB	: Vésicule Biliaire
VBIH	: Voie Biliaire Intra–Hépatique
VBP	: Voie Biliaire Principale
VEGF	: Facteur de Croissance Endothélial Vasculaire



INTRODUCTION	1
MATÉRIEL ET MÉTHODES	3
RESULTATS	5
I. LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	6
1. Le recrutement annuel	6
2. Age	6
3. Le sexe	7
4. Antécédents	7
II. ETUDE CLINIQUE	8
1. Délai de consultation	8
2. Circonstance de découverte	9
3. Symptomatologie clinique	9
4. Examen clinique	10
III. Examens paraclinique	11
1. Bilan hépatique	11
2. Marqueurs tumoraux	11
3. Échographie abdominale	12
4. la tomodensitométrie abdominale	13
5. Imagerie par résonance magnétique (IRM)	14
IV. TRAITEMENT	15
1. Traitement chirurgical	15
2. Traitement médicale	18
V. ANATOMIE PATHOLOGIQUE	18
1. Type histologique	18
2. Différenciation tumorale	19
3. Degrés d'envahissement	19
4. Classification TNM	20
VI. RESULTATS ET SURVIE ;	22
1. Mortalité opératoire :	22
2. Morbidité :	22
3. Survie :	22
DISCUSSION	23
I. Rappel	24
1. Rappel anatomique	24
2. Rappel anatomopathologique	35
3. EXTENSION	37
II. EPIDEMIOLOGIE	39
1. Incidence	39
2. Sexe	40
3. Age	40
III. Les facteurs de risque	41

1. Cholécystite chronique lithiasique	41
2. Sexe féminin	43
3. Obésité	44
4. Facteurs familiaux et génétiques	44
5. Autres facteurs	44
IV. Clinique	45
1. Les signes généraux	46
2. Les signes fonctionnels	46
3. L'examen clinique	48
V. Biologie	49
1. Hématologie	49
2. Bilan hépatique	49
3. Marqueurs tumoraux	50
VI. Imagerie	50
1. L'échographie	50
2. L'écho-endoscopie (EE)	52
3. La tomodensitométrie TDM	53
4. L'imagerie par résonnance magnétique IRM	55
VII. Anatomie pathologique	56
1. Macroscopie	56
2. Microscopie	57
3. Étude immuno-histochimique	60
4. Classification TNM	60
VIII. Traitement	63
1. But	63
2. Moyens	63
3. Indications	78
4. Résultats et survie	82
CONCLUSION	90
ANNEXES	93
RESUMES	96
BIBLIOGRAPHIE	103



Le cancer de la vésicule biliaire (CVB) fait partie des cancers des voies biliaires relativement rares, il se place au cinquième rang des cancers digestifs avec une fréquence de 3 à 4% et une nette prédominance féminine ; et représente la localisation la plus fréquente des tumeurs du tractus biliaire (60%)[1][2]

L'association à une lithiase vésiculaire est quasi constante et c'est le facteur de risque le plus incriminé dans la survenue de cette tumeur.

La symptomatologie est non spécifique, ce qui fait que son diagnostic est le plus souvent tardif ; qui est généralement fait au stade où tout geste de résecabilité est impossible[3]. Dans 0.3 à 2,9% des cas, ce cancer est de découverte fortuite au décours d'une cholécystectomie ou après l'examen anatomo-pathologique d'une pièce de cholécystectomie [4].

Ce dernier reste le seul examen qui permet de confirmer le diagnostic de cancer de la vésicule biliaire.

La survie des formes découvertes fortuitement, qui sont généralement à un stade moins avancé, est meilleure que celles diagnostiquées en préopératoire et peut atteindre 35% à 5 ans[5].

Le traitement chirurgical qui demeure le seul traitement à visée curative a beaucoup évolué dernièrement avec la réalisation des exérèses de plus en plus élargies, mais dont le bénéfice sur la survie à long terme reste encore un sujet de controverse et il est possible pour seulement 10 à 30% des patients[6] ; avec une survie globale à 5 ans ne dépasse guère les 5 % [7].

Ce travail vise à faire une mise au point sur les différents Facteurs de risques et modalités thérapeutique et pronostic des cancers de la vésicule biliaire à travers une étude rétrospective comportant 30 cas colligés au service de chirurgie générale de l'hôpital militaire AVICENNE de Marrakech sur une durée de 5 ans (Janvier 2015– Décembre 2019) avec revue de la littérature.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Cette étude rétrospective réalisée sur une période de 5 ans, allant du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2019, a recensé 30 cas de cancer de la vésicule biliaire, découvert en préopératoire et en postopératoire sur pièce de cholécystectomie, et pris en charge au sein du service de chirurgie générale de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation (Annexe 1), prenant en compte :

- Les données épidémiologiques : âge, sexe...
- Les données cliniques.
- Les données morphologiques : imagerie (échographie abdominale, Tomodensitométrie abdominale, IRM).
- Les données anatomo-pathologiques macroscopiques et histologiques.
- Les données thérapeutiques.
- Les données évolutives.

Pour mener cette étude, l'ensemble des résultats a été obtenu statistiquement par l'utilisation de Microsoft Excel.

- Critères d'inclusion : Tous les patients traités au sein du service et avaient un diagnostic de tumeur de la vésicule biliaire sur des données cliniques, radiologique et/ou histologiques, tous stades confondus.
- Critères d'exclusion : Les patients chez qui le cancer de la vésicule biliaire était suspecté avec histologie négative, ont été exclus.

Notre attitude thérapeutique est toujours discutée en réunion de concertation multidisciplinaire d'oncologie digestive.



I. LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1. Le recrutement annuel :

Notre étude a inclus 30 patients depuis le 1^{er} Janvier 2015 jusqu'au 31 décembre 2019, Leur répartition sur les 5 ans a montré que le recrutement annuel des cancers de la vésicule biliaire dans les services de chirurgie viscérale et d'oncologie médicale est variable d'une année à l'autre. La fréquence la plus élevée a été notée en 2018 avec 9 cas soit dans 30% des cas. La plus basse fréquence a été notée en 2016 avec seulement 3 cas soit dans 10% des cas.

Tableau I : Répartition des malades selon l'année de prise en charge.

Année	Effectif	Pourcentage en %
2015	6	20
2016	3	10
2017	4	13.33
2018	9	30
2019	8	26.66
Total	30	100

2. Age :

L'âge de nos patients se situait entre 45 et 87 ans, avec une moyenne de 63.53 ans. La tranche d'âge la plus touchée pour les deux sexes a été de 50 et 59 ans (11 cas). Les sujets de sexe féminin avaient un âge moyen de 66 ans avec des extrêmes allant de 45 à 87 ans. Les sujets de sexe masculin avaient un âge moyen de 66 ans avec des extrêmes allant de 55 à 77 ans.

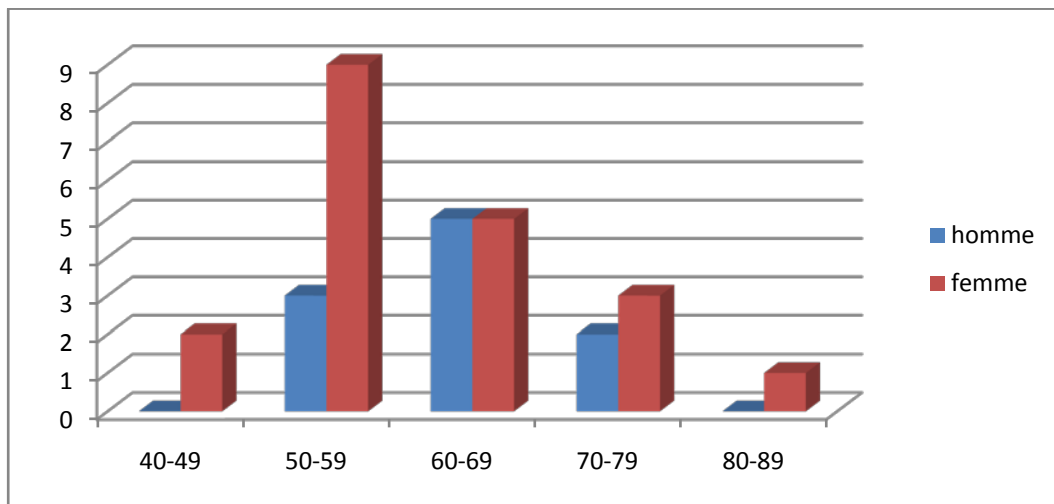


Figure 1 : Répartition des patients par tranches d'âge

3. Le sexe :

Notre série comporte 20 femmes et 10 hommes, soit respectivement 67% et 33%, avec un sexe ratio F/H de 2.

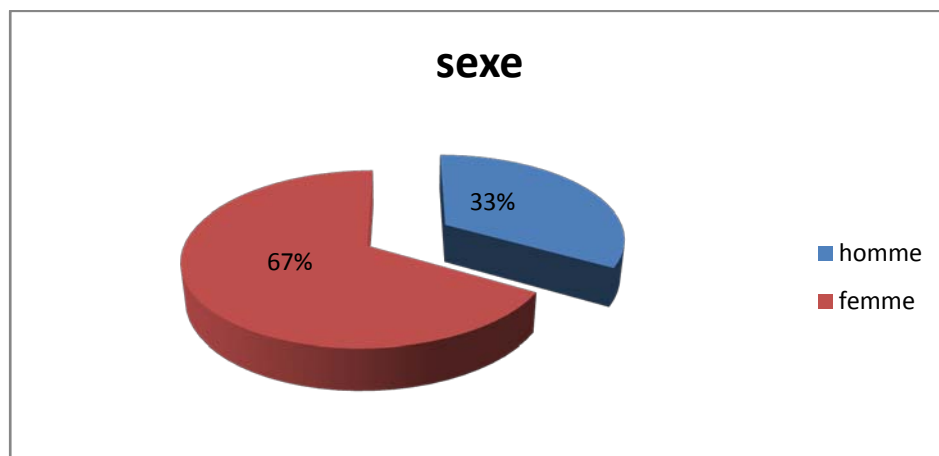


Figure 2 : Répartition des cancers de la vésicule biliaire selon le sexe

4. Antécédents :

Nous avons noté essentiellement l'antécédent de lithiase vésiculaire chez 13 patients soit dans 43% des cas dont 10 patients (33%) étaient des femmes ; 60% des femmes de notre série étaient ménopausées soit 12 cas.

20 cas sur 30 avaient comme antécédent une obésité soit dans 66% des cas.

8 hommes sur 10 de notre série étaient tabagiques soit 80% des hommes.

Un cas d'antécédent d'adénome de la prostate.

Un cas d'antécédent de fibrome utérin.

II. ETUDE CLINIQUE :

1. Délai de consultation :

Il a été précisé chez tous les patients de notre série avec une moyenne de 5 mois et des extrêmes allant d'un mois à 1 an.

76.66% des patients ont consulté dans les premiers 6 mois, par contre 23.33% des patients ont consulté après 6 mois du début de la symptomatologie.

Tableau II : Répartition des malades selon le délai de consultation :

Délais de consultation	Nombre de cas	Pourcentage
< 3mois	11	36.66%
3-6 mois	12	40%
> 6 mois	7	23.33%

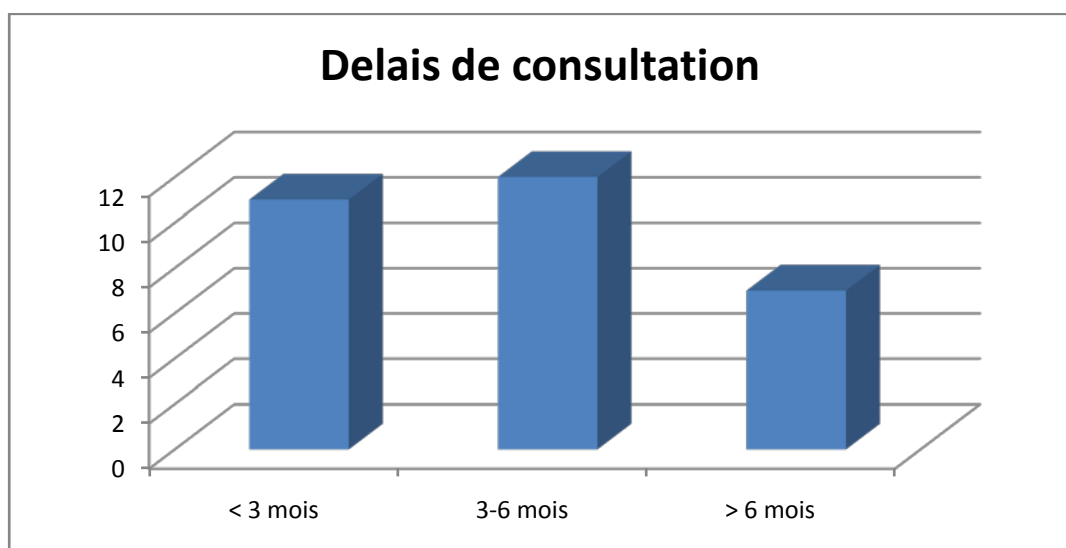


Figure 3 : Répartition des malades selon le délai de consultation :

2. Circonstances de découverte :

Dans notre série le diagnostic a été suspecté dans 60% des cas en préopératoire, et dans 6.66% des cas on l'a suspecté en peropératoire.

Alors que dans 33.33% des cas le calculo-Kc a été découvert en post opératoire par l'étude anatomo-pathologique.

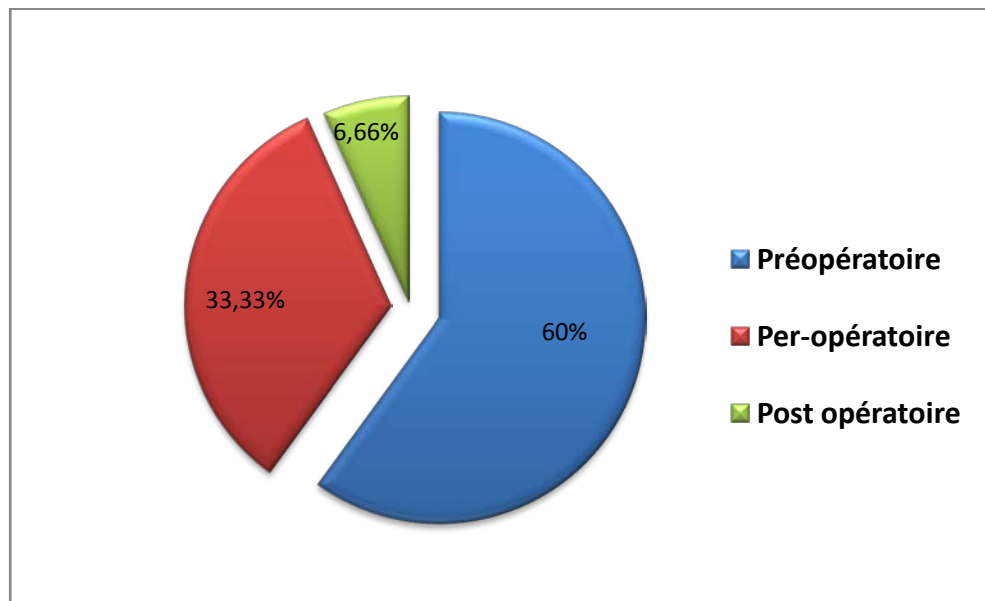


Figure 4 : Circonstances de découverte :

3. Symptomatologie clinique :

Dans cette étude, la symptomatologie clinique était prédominée par la douleur abdominale type colique hépatique, retrouvée dans 86.66% des cas, suivie d'ictère dans 80% des cas, d'altération de l'état général dans 66.66% des cas et des nausées vomissement dans 20% des cas.

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

Tableau III : Tableau récapitulatif des principaux symptômes.

Symptômes	Nombre de cas	Pourcentage
Colique hépatique	26	86.66%
Ictère	24	80%
Altération de l'état général	20	66.66%
Distension abdominale	7	23.33%
Nausées vomissement	6	20%
Constipation	2	6.66%
Fièvre	1	3.33%

4. Examen clinique :

L'examen clinique a mis en évidence une sensibilité de l'hypochondre droit chez 26 patients soit dans 86.66% des cas, une ascite chez 5 patients soit dans 16.66% des cas, une défense chez 4 patients soit dans 13.33% des cas, une hépatomégalie chez 4 patients soit dans 13.33% des cas et une masse de l'hypochondre droit chez 3 patients soit dans 10% des cas.

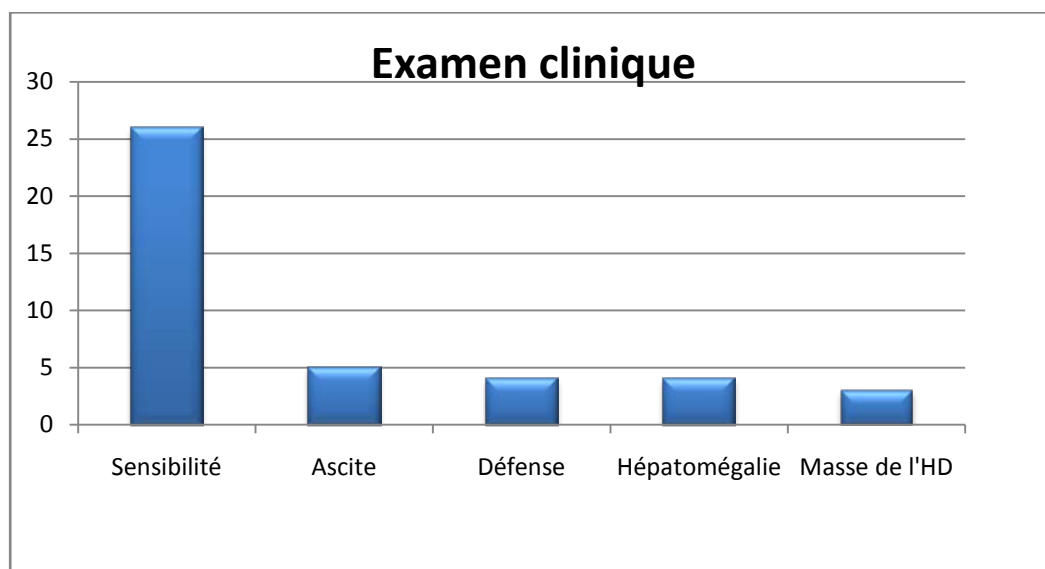


Figure 5 : Répartition des résultats de l'examen clinique

III. EXAMENS PARACLINIQUES :

1. Bilan hépatique :

Le bilan hépatique a été réalisé chez 27 malades. Il était normal chez 3 patients soit dans 11.11% des cas, nous avons noté une cholestase isolée chez 16 patients soit dans 59.25% des cas, une cytolysse isolée chez un seul patient soit dans 3.70% des cas et une cholestase avec cytolysse associée chez 7 patients soit dans 25.92% des cas.

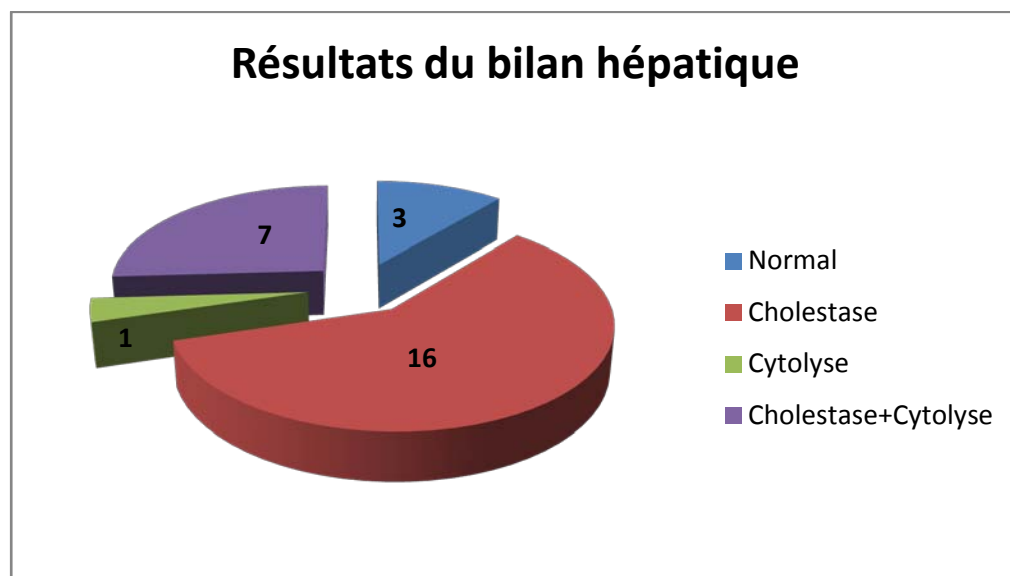


Figure 6 : Résultats du bilan hépatique

2. Marqueurs tumoraux :

9 patients ont bénéficié du dosage du taux du CA19-9 qui était élevé chez 7 patients, soit dans 23.33% des cas.

L'ACE a été dosé chez 6 patients, 3 patients avaient un taux élevé, soit dans 10% des cas.

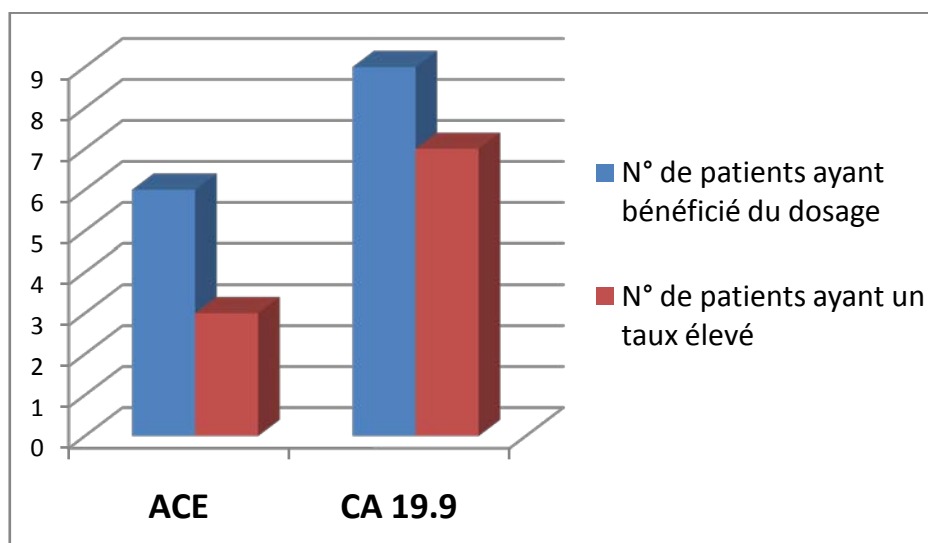


Figure 7 : Répartition des patients selon les marqueurs tumoraux

3. Échographie abdominale :

C'est l'examen de première intention. Elle a été réalisée chez 28 patients soit dans 93.33% des cas, et a permis d'objectiver (Tableau IV) :

- Des calculs de la vésicule biliaire qui ont été mis en évidence dans 15 cas (50%).
- Un épaissement pariétal de la vésicule biliaire chez 13 patients (43.33%).
- Une masse tissulaire de la vésicule biliaire au dépend du lit vésiculaire chez 7 patients (23.33%).
- Une dilatation des voies biliaires chez 12 patients (40%).
- Un envahissement hépatique chez 5 patients (16.66%) surtout au segment IV (13.33%).

Tableau IV : Tableau récapitulatif des principaux signes échographiques :

Signes objectivés	Nombre de cas	Pourcentage
Lithiase vésiculaire	15	50%
Épaississement pariétal	13	43.33%
Masse tissulaire	7	23.33%
Dilatation des voies biliaires	12	40%
Envahissement hépatique	5	16.66%



Figure 8 : Vésicule multi lithiasique avec dilatation de la VBP à 8mm Sans obstacle décelé chez une patiente de notre étude

4. Tomodensitométrie :

Elle a été réalisée chez 17 patients soit dans 56.66% des cas et elle a permis de révéler :

- Des métastases hépatiques chez 5 patients soit dans 16.66% des cas.
- Des adénopathies chez 11 patients soit dans 36.66% des cas.
- Une carcinose péritonéale chez 2 patients soit dans 6,66% des cas
- Des métastases pleuro-pulmonaires chez 1 patients soit dans 3.33% des cas

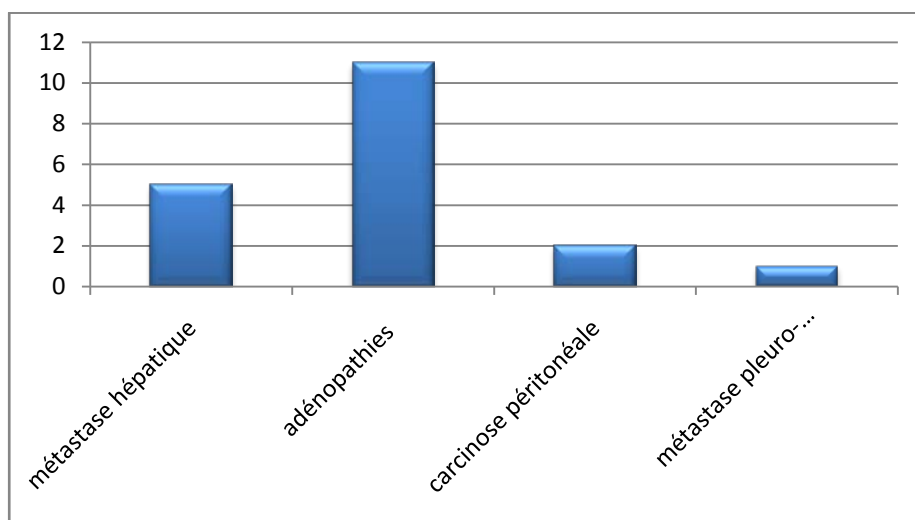


Figure 9 : Résultats de la tomodensitométrie

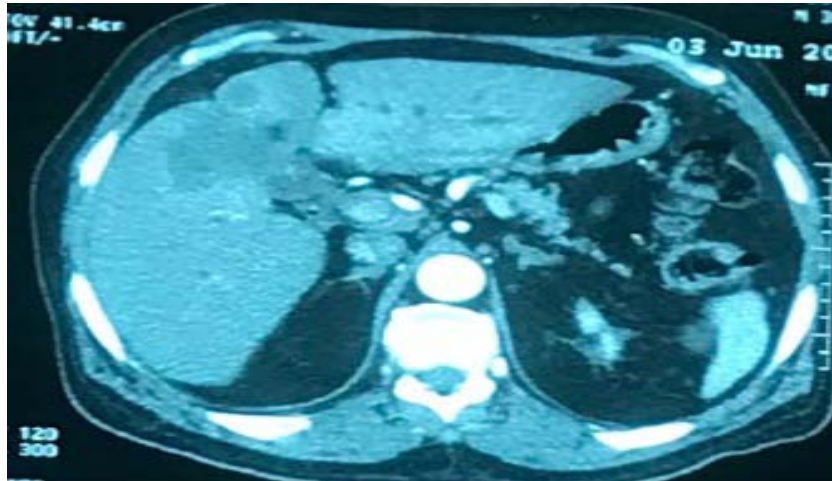


Figure 10 : Image tomodensitométrique en faveur d'un processus du lit vésiculaire infiltrant le segment IV et V chez une patiente de notre étude

5. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

La bili-IRM a été réalisée chez 9 patients soit dans 30% des cas.

Elle a confirmé le diagnostic de cancer de la vésicule biliaire et a évalué l'extension locorégionale, surtout l'extension vers le foie chez 5 patients et vers la voie biliaire principale chez 2 patients.

- La taille de la tumeur a été précisée chez 4 patients.
- Une dilatation des voies biliaires a été trouvée chez 2 patients.
- Une lithiase vésiculaire a été trouvée chez 6 patients.

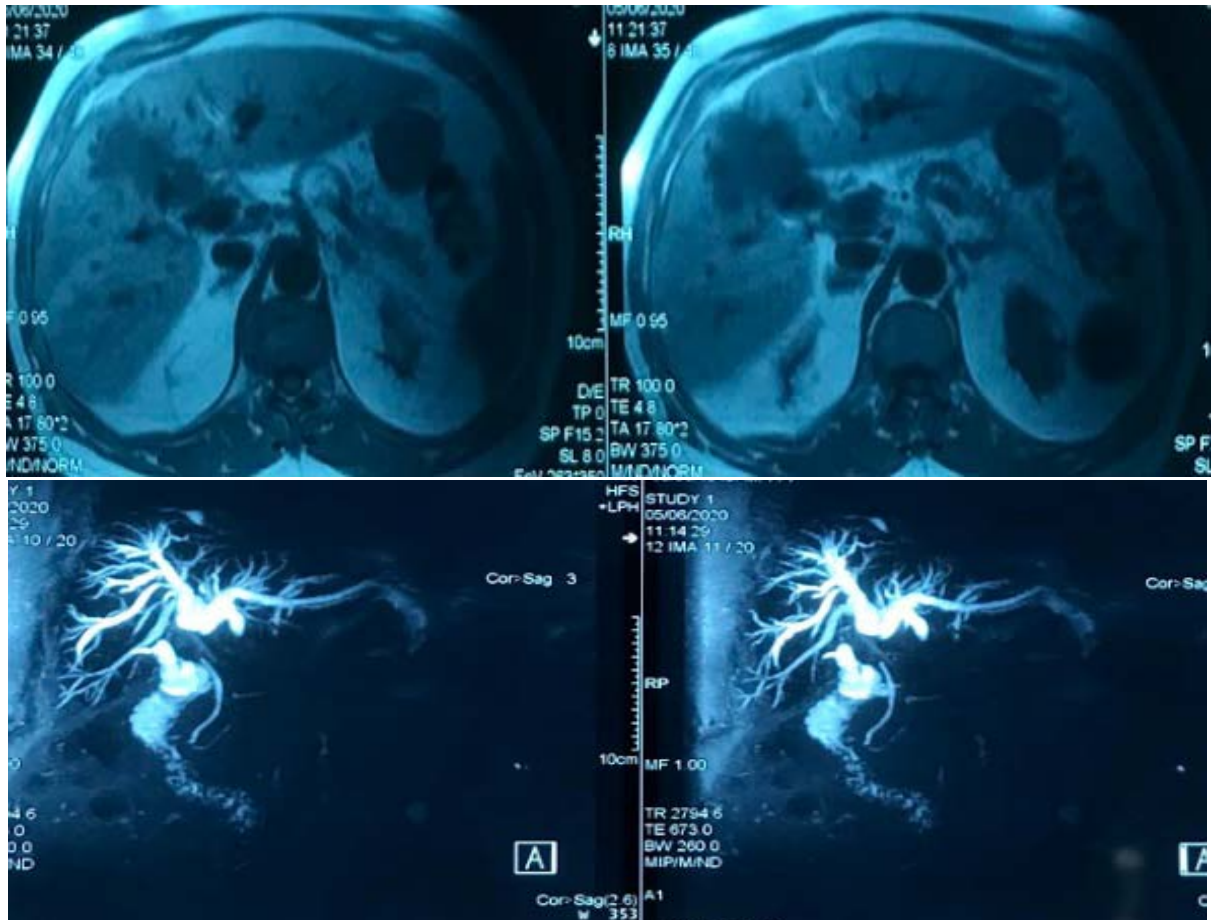


Figure 10 : Aspect d'IRM objective un processus tumoral de la vésicule biliaire avec extension hépatique associée à des adénopathies hilaires et à une localisation secondaire hépatique classée T3N1M1 chez une patiente de notre étude

IV. TRAITEMENT :

1. Traitement chirurgical :

29 patients ont été opérés, un seul patient a bénéficié de traitement symptomatique.

Les gestes chirurgicaux réalisés sont répartis en gestes à visé curatif et à visé palliatif :

1.1. Traitement curatif :

- Une cholécystectomie simple a été réalisée chez 9 patients soit dans 30% des cas.

- Une cholécystectomie élargie au lit vésiculaire ou intervention de Glenn qui a été réalisée chez 9 malades soit dans 30% des cas.
- Une bi-segmentectomie IV et V a été réalisée chez 3 patients soit dans 10% des cas.
- Une résection complémentaire secondaire du lit vésiculaire avec résection des orifices de trocars chez un patient ayant bénéficié initialement d'une cholécystectomie simple sous cœlioscopie, soit dans 3.33% des cas.

Tous ces gestes chirurgicaux ont été associés à un curage ganglionnaire limité au pédicule hépatique.



Pièce opératoire ouverte de Bisegmentectomie IV et V avec produit du curage ganglionnaire du pédicule hépatique chez une patiente de notre étude.

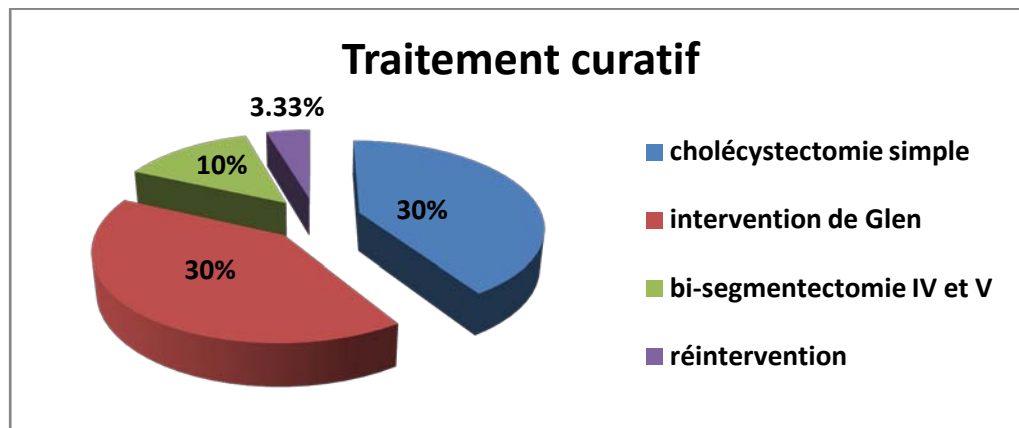


Figure 11 : Types d'interventions réalisées

1.2. Traitement palliatif :

5 patients ont bénéficié d'un traitement palliatif qui a consisté à :

- Un drainage biliaire externe par drain de Kehr chez 3 patients
- Un drainage percutané chez un seul patient
- Une anastomose bilio-digestive hepatico-jejunaire sur une anse en Y chez 1 patient

2 patients ont bénéficié d'une laparotomie exploratrice avec uniquement des biopsies de carcinose péritonéale pour preuve histologique.



Figure 12 : Drainage de la VBP par drain de Kehr chez un patient de notre étude

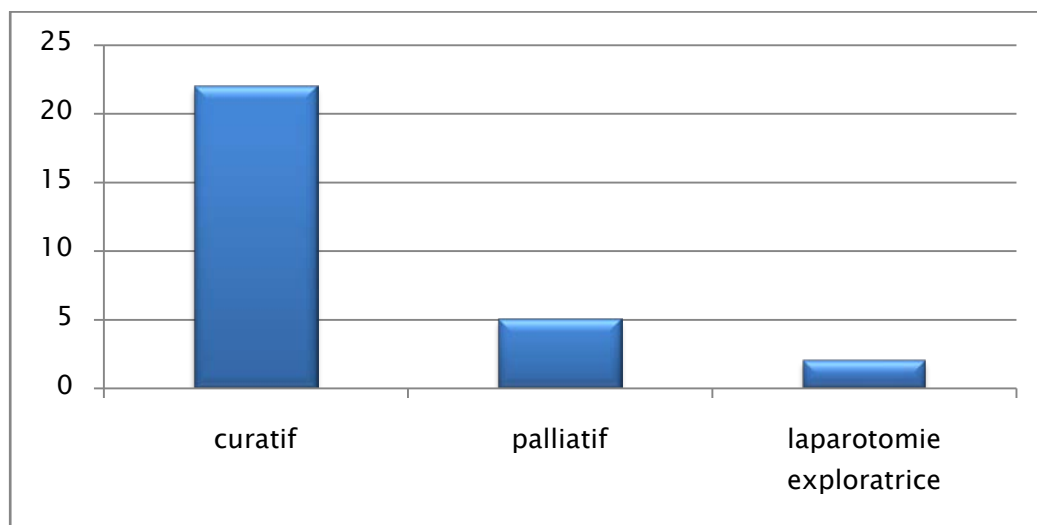


Figure 13 : Les différents traitements chirurgicaux

2. Traitement médical :

Parmi les 30 cas étudiés, 7 patients (23.33%) ont reçu une chimiothérapie par Gemcitabine en monothérapie ou par Gemcitabine associée à l'Oxaliplatine (Gemox) :

- 6 patients en situation adjuvante
- Un seul patient en situation palliative.

V. ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

L'étude anatomopathologique a concerné uniquement 24 cas répartis en 22 pièces chirurgicales et 2 biopsies chirurgicales.

1. Type histologique :

L'Adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent dans notre série, qui a été retrouvé chez 19 patients soit dans 79.16% des cas et 5 cas de carcinome épidermoïde soit dans 20.83% des cas.

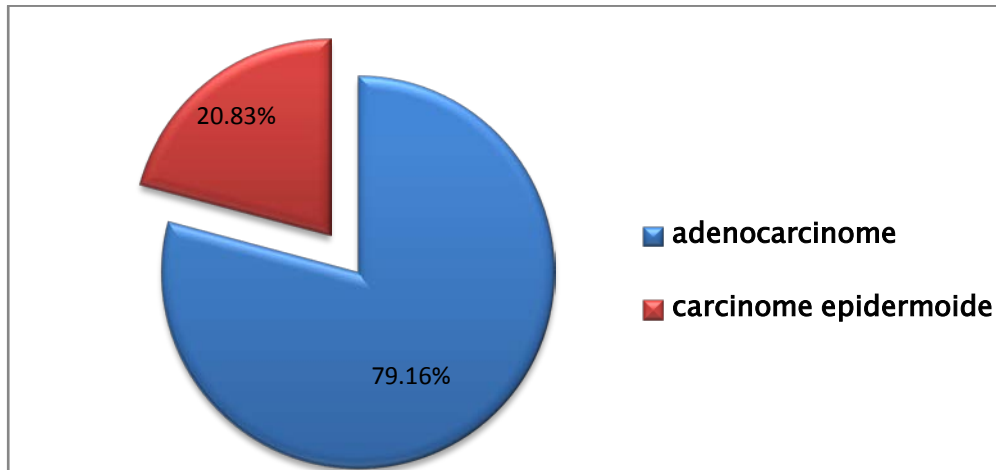


Figure 14 : Types histologiques

2. Différenciation tumorale :

Le degré de différenciation tumorale a été précisé sur les comptes rendus anatomo-pathologiques uniquement dans 22 cas. La tumeur était bien différenciée dans 5 cas (22.72%), moyennement différenciée dans 15 cas (68.18%) et indifférenciée dans 2 cas (9.09%).

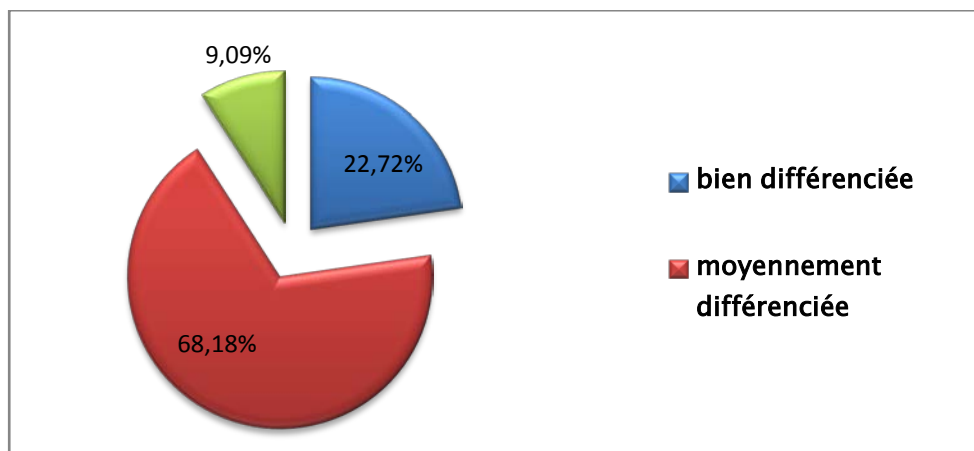


Figure 15 : Degré de différenciation

3. Degré d'envahissement :

Le degré d'envahissement a été précisé sur les comptes rendus anatomopathologiques uniquement dans 21 cas, avec un envahissement de la muqueuse dans 15 cas (71.42%), de la

muscleuse dans 10 cas (47.61%), de la séreuse dans 11 cas (52.38%) et de la voie biliaire principale dans 3 cas (14.28%).

L'étude anatomo-pathologique des 22 pièces chirurgicales a permis de noter la présence d'embolies vasculaires dans 4 cas (18.18%) et d'engainement péri-nerveux dans 3 cas (13.63%).

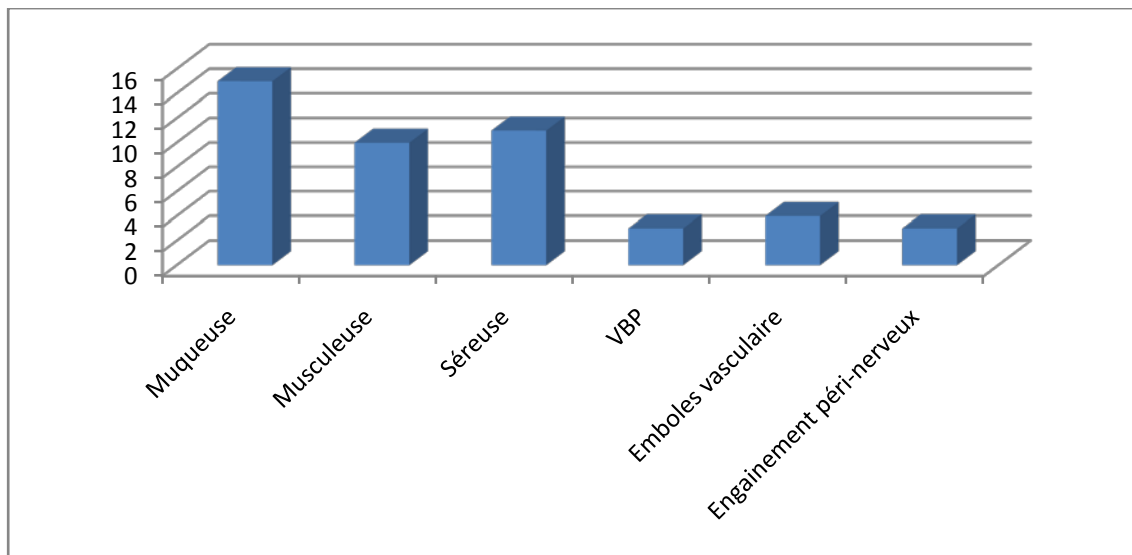


Figure 16 : Dégré d'envahissement

4. Classification TNM :

La classification TNM a été précisée chez les 19 patients.

4.1. Tumeur primitive (T):

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

- T1 dans 1 cas (5.26%)
- T2 dans 4 cas (21.05%)
- T3 dans 11 cas (57.89%)
- T4 dans 3 cas (15.78%)

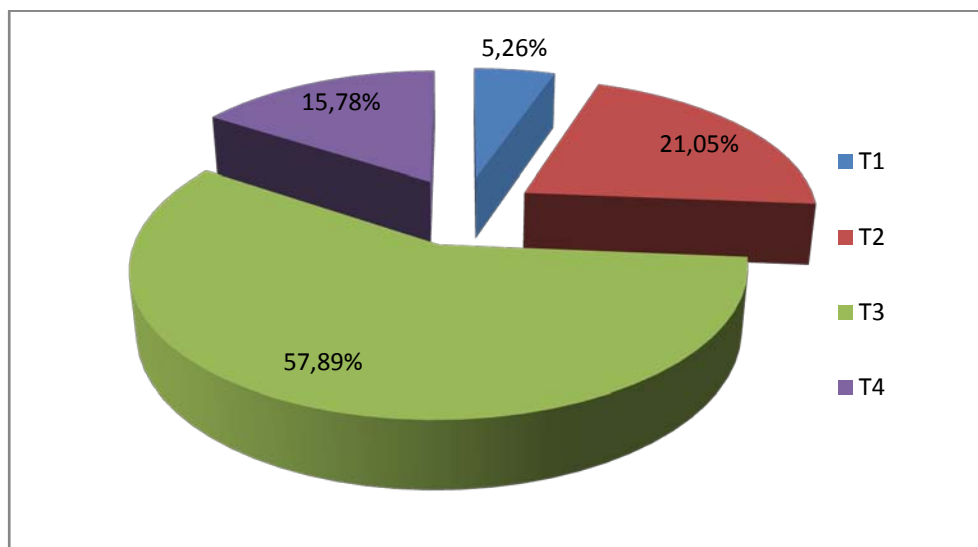


Figure 17 : Tumeur primitive

4.2. Adénopathies régionales (N):

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

- N0 dans 5 cas (26.31%)
- N1 dans 8 cas (42.10%)
- N2 dans 6 cas (31.57%)

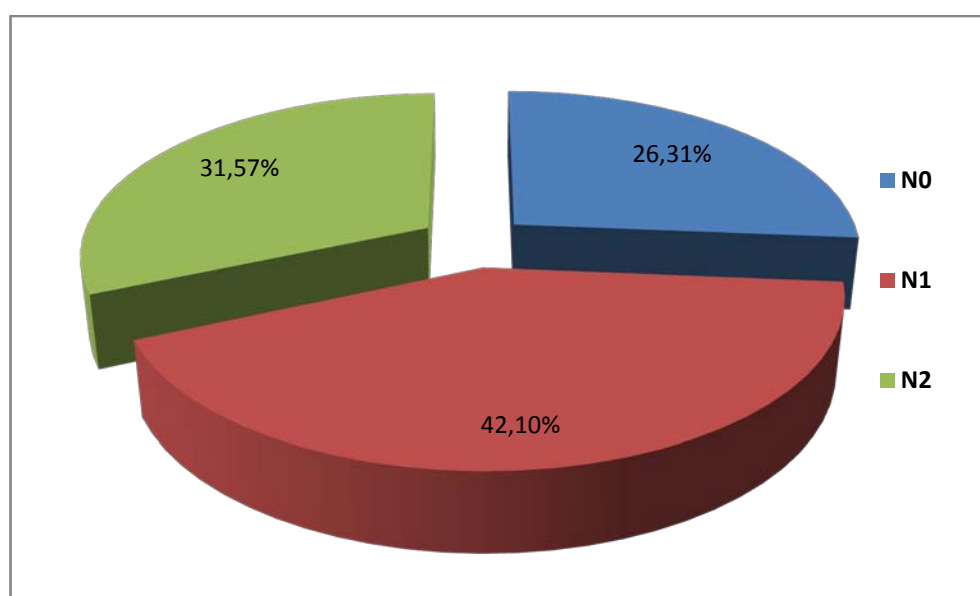


Figure 18 : Adénopathies régionales

4.3. Métastases à distance (M):

8 patients présentaient des métastases (M1), il s'agissait de :

- Métastases hépatiques dans 5 cas
- Carcinose péritonéale dans 2 cas
- Métastases pleuro-pulmonaires et dans 1 cas.

VI. Évolution :

1. Mortalité opératoire :

Une patiente est décédée en post opératoire après une laparotomie exploratrice.

2. Morbidité :

Une Infection pariétal a été constatée chez 4 cas mis sous ATB et soins biquotidiens.

Un Hématome du site de drainage dans 1 cas

3. Survie :

Comme résultat de survie :

- 16 patients ont été perdus de vue soit 53.33%.
- 11 patients sont en vie avec une survie moyenne de 26 mois.
- 2 cas de notre série sont décédés, dont deux hommes après 6 mois du diagnostic



DISCUSSION



I. Rappel :

1. Rappel anatomique :

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

1.1. La vésicule biliaire :

a. Anatomie descriptive[8][9]:

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

On lui décrit :

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

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

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

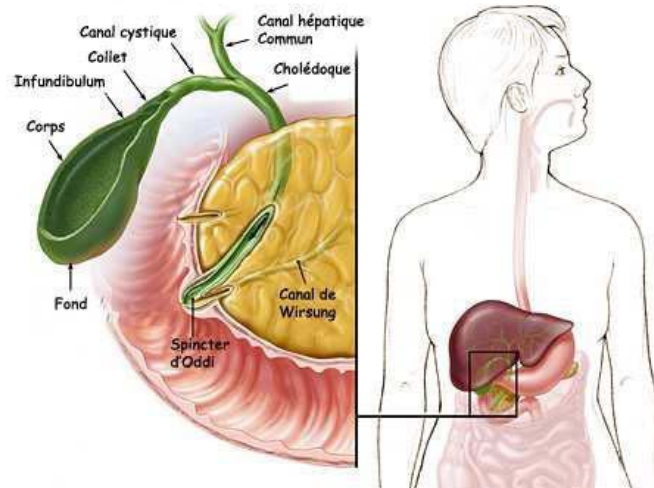


Figure 19 : Anatomie de la vésicule biliaire [10].

a.1. Vascularisation de la vésicule biliaire :

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

Nombreuses sont les variations de nombre et d'origine de l'artère cystique.

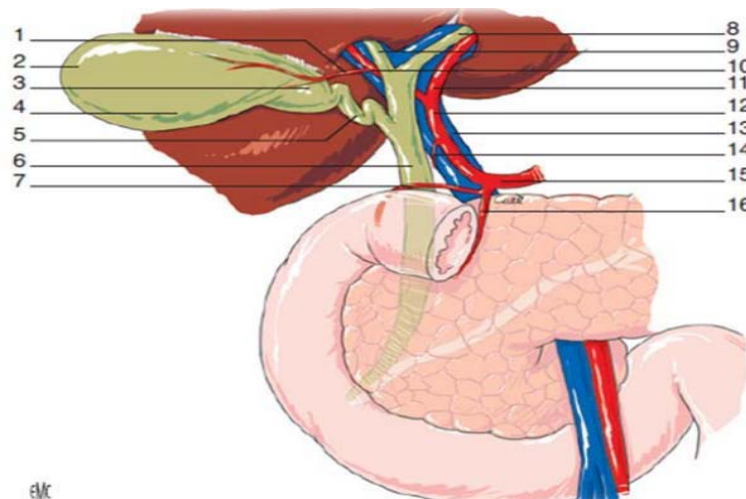


Figure 20: Vascularisation artérielle de la vésicule biliaire[11].

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

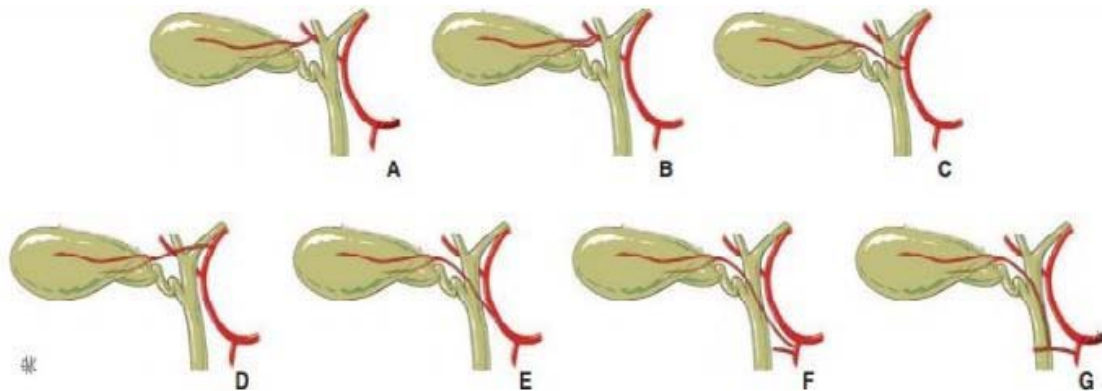


Figure 21: Variations de l'artère cystique[11]

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

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

a.2. Drainage lymphatique :

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

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

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

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

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

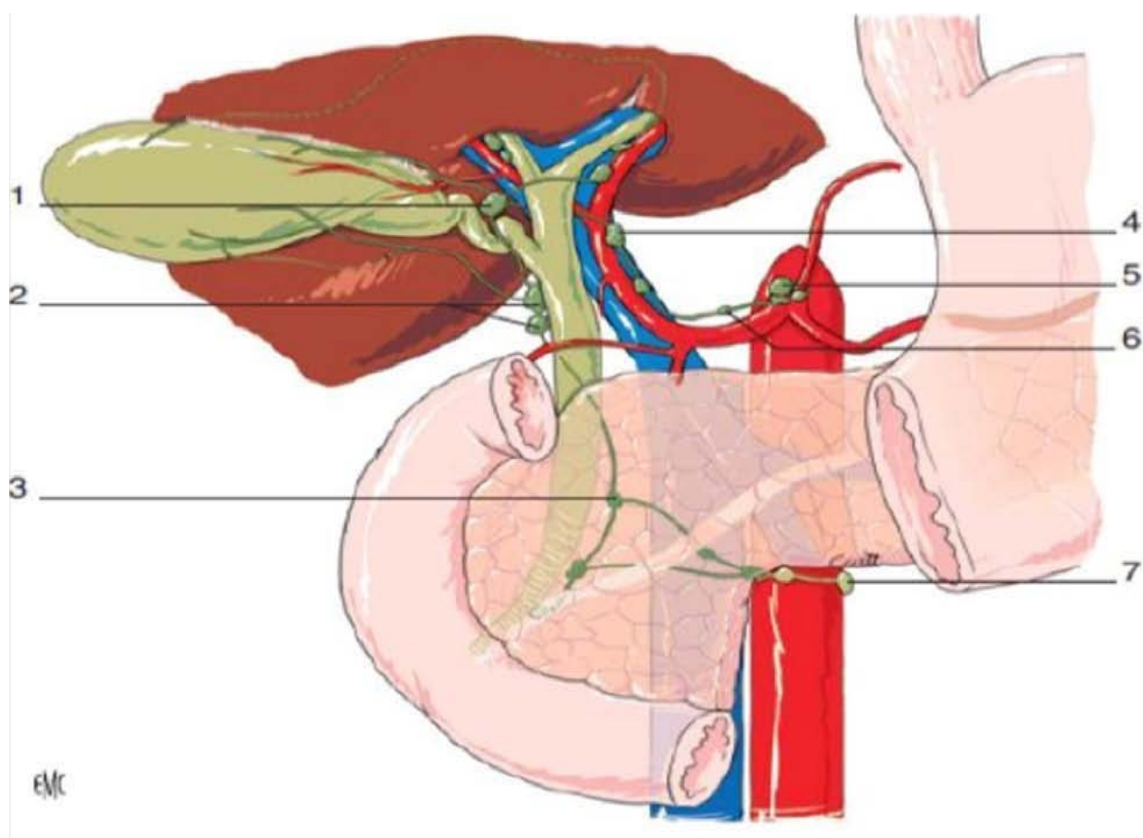


Figure 22 : Drainage lymphatique de la vésicule biliaire[11].

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

a.3. Innervation :

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

b. Anatomie topographique :

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

Le fond de la vésicule biliaire répond :

- En avant : à la paroi abdominale antérieure ;
- En bas : à la partie droite du colon transverse et au génu supérieur duodénal
- En haut : à la face inférieure du foie.
- Le corps répond :
 - En haut : à la face inférieure du foie ;
 - En bas : à la partie droite du colon transverse et au 2ème duodénum, rapport important expliquant les fistules cholécysto-digestives.

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

- En haut : à la branche droite de l'artère hépatique et de la veine porte ainsi que le canal hépatique droit ;
- En dedans : à la voie biliaire principale ;
- En bas : à la région pyloro-duodénale ;
- En dehors : au bord droit du petit épiploon ;
- En arrière : au hiatus de Winslow et à la veine cave inférieure. Ceci explique la multiplicité de dissémination aux organes de voisinage.

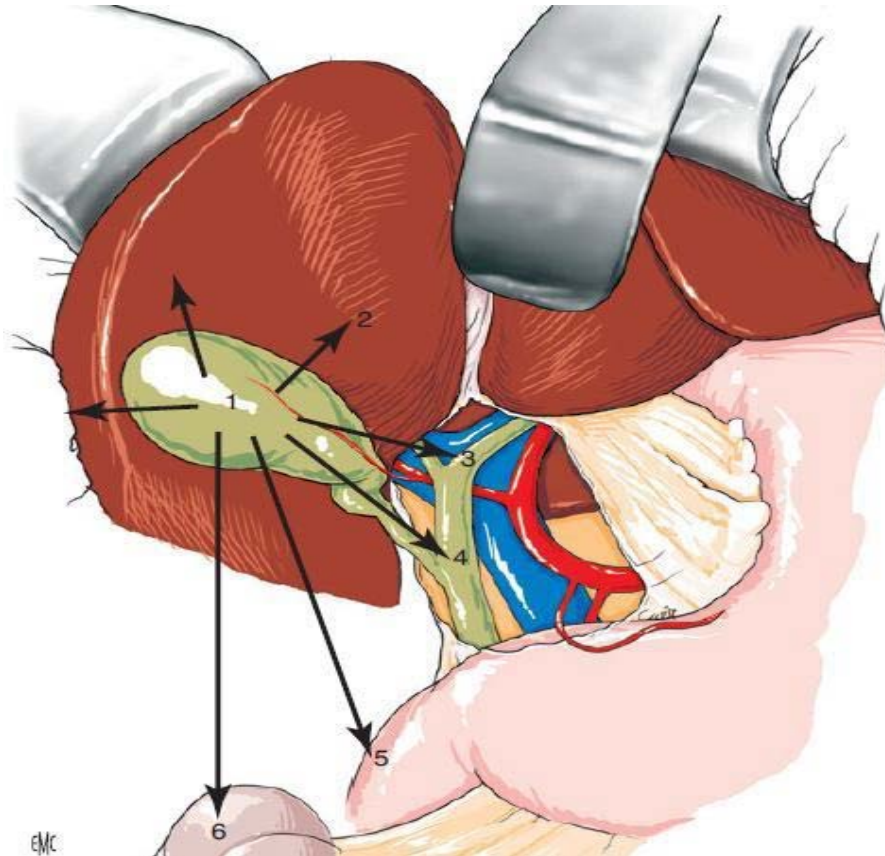


Figure 23: Rapports de la vésicule biliaire et voies d'extension des cancers[8].

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

1.2. Le foie [8]:

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

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

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

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

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

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

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

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

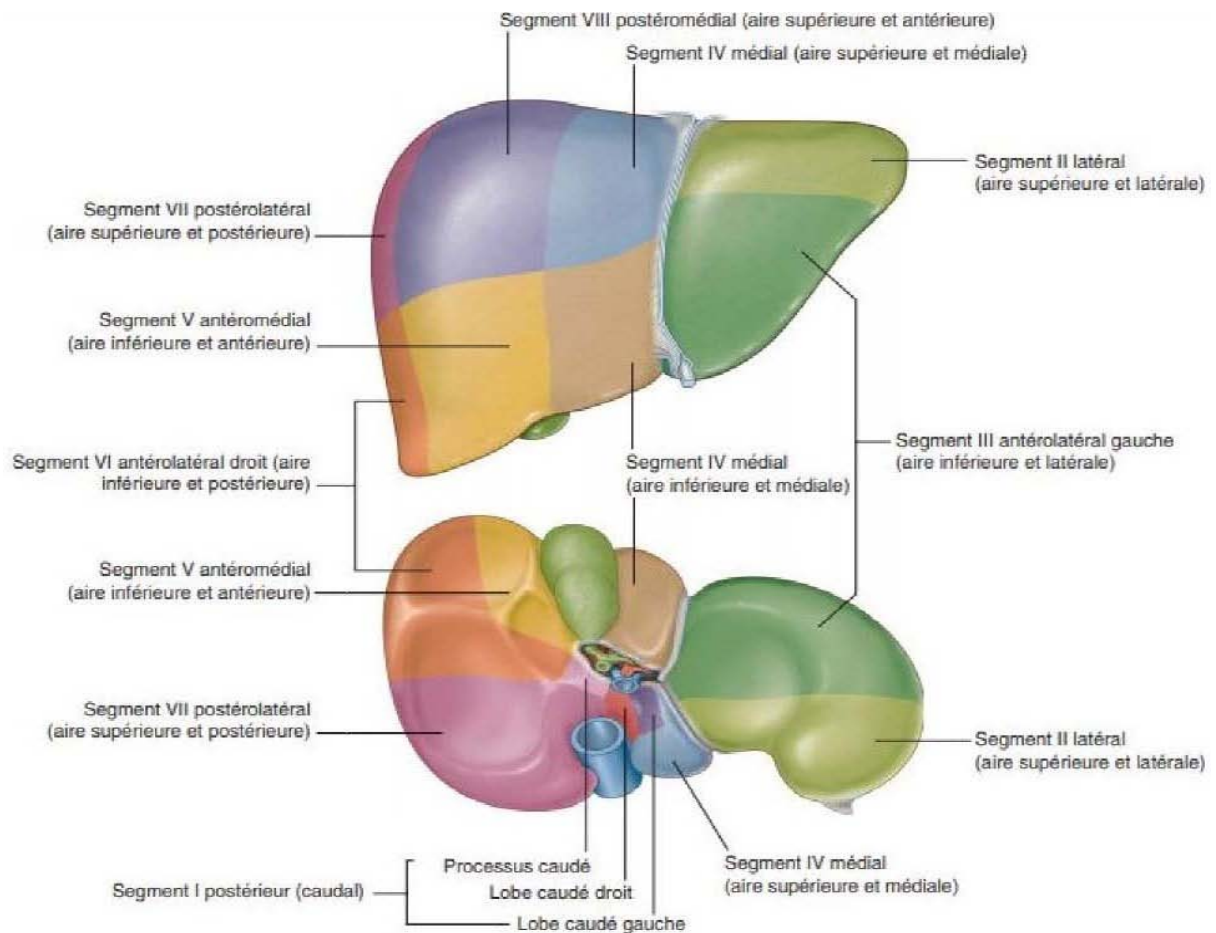


Figure 24: Segmentation hépatique[12].

1.3. Le pédicule hépatique [8]:

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

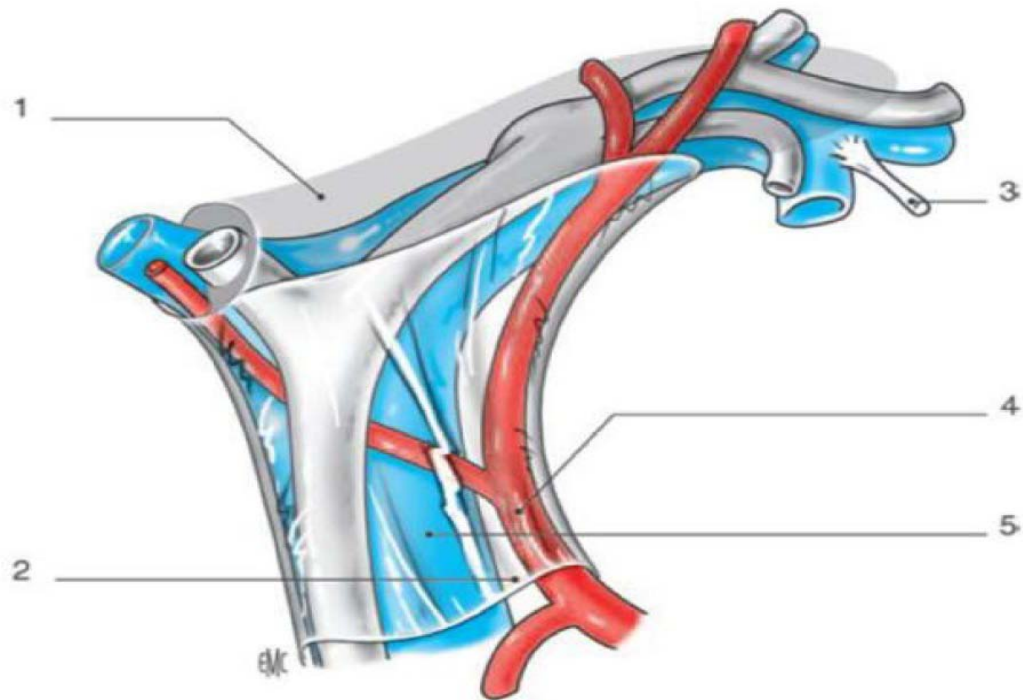


Figure 25: Rapports anatomiques des éléments de la triade du pédicule hépatique. Le canal biliaire est inclus dans la plaque hilaire, alors que les branches portes y sont amarrées par un feutrage peu dense [8].

1. Plaque hilaire ; 2. Péritoine du pédicule hépatique ; 3. Ligament rond ;
4. Artère hépatique moyenne ; 5. Tronc porte.

a. La veine porte et ses branches :

La veine porte amène au foie le sang veineux de la partie sous-diaphragmatique du tube digestif, du pancréas et de la rate. C'est une veine volumineuse de 8 à 10 cm de long et d'un diamètre de 15 à 20 mm. La veine porte naît de la confluence (à angle droit), à la face postérieure de l'isthme pancréatique de deux troncs veineux : la veine mésentérique supérieure et tronc spléno-mésaraïque, constitué lui-même par la réunion de la veine mésentérique inférieure et de la veine splénique.

La veine porte se dirige obliquement en haut, à droite et en avant. Elle est l'élément le plus postérieur du pédicule hépatique. Entre le pédicule hépatique en avant et la veine cave inférieure en arrière, se situe le hiatus de Winslow qui donne accès à l'arrière cavité des épiploons.

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

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

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

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

b. Les artères hépatiques :

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

- D'une part, la triple vascularisation du foie primitif : artère hépatique gauche naissant de l'artère gastrique gauche, artère hépatique moyenne née de l'artère hépatique commune (branche du tronc cœliaque) et artère hépatique droite née de l'artère mésentérique supérieure ;
- D'autre part, les possibles modifications d'origine de l'artère gastrique gauche, de l'hépatique moyenne (naissant le plus souvent du tronc cœliaque, mais parfois directement de l'aorte).

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

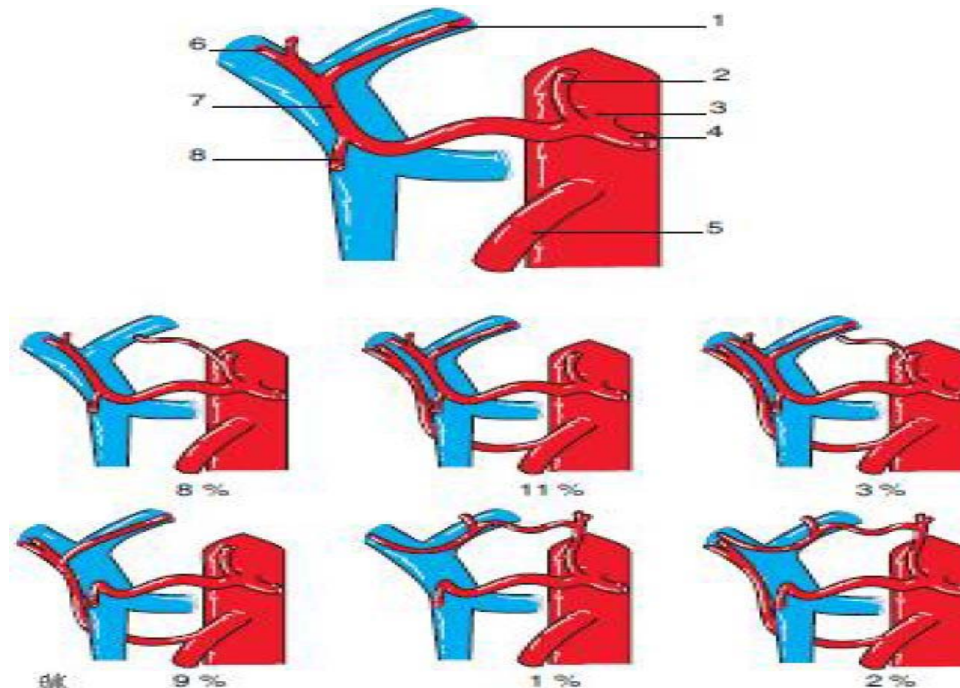


Figure 26: Variations des artères hépatiques. La disposition modale, hépatique moyenne, vascularisant la totalité du foie, représentée sur la figure supérieure, est rencontrée dans 76% des cas[8].

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

c. Les voies biliaires :

Les deux canaux hépatiques, droits et gauches, forment la voie biliaire principale. La voie biliaire accessoire, vésicule et canal cystique, est un diverticule de la voie biliaire principale. Leurs variétés sont très fréquentes.

La voie biliaire principale comprend :

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

à la face interne de la 2^{ème} portion du duodénum au niveau de l'ampoule de Vater avec le canal de Wirsung.

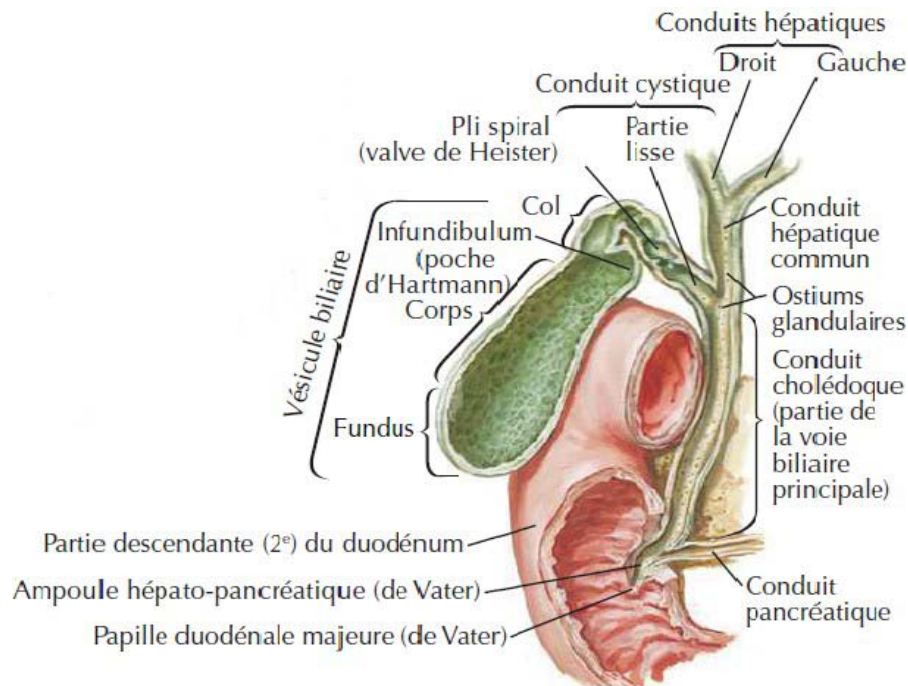


Figure 27 : Voies biliaires extra hépatiques[13].

2. Rappel anatomopathologique :

2.1. Rappel histologique :

La paroi vésiculaire est formée, comme l'ensemble du tube digestif, d'une muqueuse, d'une musculuse et d'une séreuse[14].

La lumière du col est tapissée par une muqueuse qui dessine des logettes plus ou moins profondes. La lumière du col et de l'origine du cystique sont barrées par des replis ou valvules vésiculaires de Heister.

La muqueuse est faite de villosités ou de lames sinueuses de hauteur variable, séparées les unes des autres par des dépressions ou sinus de Rokitansky-Aschoff.

Les villosités ont des axes conjonctifs lâches, bien vascularisés, pauvres en lymphocytes et plasmocytes.

Il n'y a pas de musculaire-muqueuse, donc il n'y a pas de barrière entre épithélium et chorion, et dans la zone d'accolement au foie, on note une absence de séreuse voire une incrustation de la paroi vésiculaire dans le foie. L'épithélium est une simple couche de cellules cylindriques étroites et hautes à surface bombée avec microvillosités peu nombreuses [15].

2.2. Aspect macroscopique :

Les cancers vésiculaires se présentent le plus souvent sous une forme diffuse (60% des cas) ou plus rarement localisée touchant alors avec une même fréquence le fond, le corps ou le collet vésiculaire.

On distingue une forme polypoïde réalisant une masse sessile friable à la surface de la muqueuse et une forme infiltrante, plus fréquente, se présentant comme un épaissement localisé ou diffus de la paroi vésiculaire, pouvant prendre un aspect comparable à celui d'une cholécystite.

Les cancers évolués s'étendent dans le parenchyme hépatique et forment une masse tumorale centrée sur la vésicule.

Les cancers superficiels ne sont pas visibles et sont découverts fortuitement sur l'examen histologique d'une vésicule biliaire opérée le plus souvent pour une lithiase vésiculaire symptomatique [16].

2.3. Aspect microscopique :

La grande majorité des cancers de la vésicule biliaire sont des adénocarcinomes (85% des cas)(79.16% dans notre étude) le plus souvent bien différenciés.

Les autres types d'adénocarcinomes sont plus rares :

- L'adénocarcinome papillaire caractérisé par un développement endo-vésiculaire avec une infiltration en profondeur tardive, de meilleur pronostic que les formes d'emblée infiltrantes,
- L'adénocarcinome mucineux (ou colloïde muqueux) caractérisé par une mucosécrétion importante, majorant artificiellement le volume tumoral,

- L'adénocarcinome à cellules indépendantes, de mauvais pronostic,
- L'adénocarcinome à cellules claires dont le diagnostic différentiel avec une métastase d'un carcinome rénal est parfois difficile,
- L'adénocarcinome de type intestinal ressemblant à un adénocarcinome rectal.

Les autres formes histologiques sont plus rares :

- Les carcinomes indifférenciés ou anaplasiques
- Les carcinomes épidermoïdes
- Les carcinomes endocrines.

Quelques lymphomes primitifs ont été décrits ainsi que des sarcomes de Kaposi chez des patients atteints de syndrome d'immunodéficience acquise. Enfin, la vésicule biliaire peut être le siège de métastases de cancer du sein, du poumon, de l'œsophage et de mélanome[16].

3. EXTENSION :

Il existe 6 voies de dissémination du cancer de la vésicule biliaire :

- Extension directe (foie, tube digestif, pancréas)
- Extension lymphatique +++ (foie et ganglions)
- Extension péritonéale (carcinose péritonéale)
- Extension canalaire (débris tumoraux dans la voie biliaire principale)
- Extension nerveuse
- Extension vasculaire

3.1. Extension directe

La vésicule biliaire contracte des rapports anatomiques étroits avec le foie, le côlon transverse, le duodénum et l'estomac ; ce qui explique cette extension par contiguïté [17], [18].

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

3.2. Extension lymphatique :

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

Une étude japonaise multicentrique a montré que le taux de métastases ganglionnaires n'est que de 2,5% dans les tumeurs pT1a, mais augmente à 15,6% dans les tumeurs pT1b, à 44,3% dans les tumeurs pT2 et à 72% dans les tumeurs pT3-4. Le ganglion péricholédocien est le ganglion le plus envahi suivi par le cystique, le pancréatico-duodénal postéro-supérieur, le rétro portal et le ganglion du tronc cœliaque [18], [19].

3.3. Extension péritonéale :

Se voit dans les stades avancés. Cette extension se fait à travers la séreuse péritonéale.

L'infiltration péritonéale explique les envahissements du tube digestif, en particulier les fistules cholécysto-duodénales et cholécysto-coliques. La perforation en péritoine libre d'une vésicule peut également induire une carcinose péritonéale [20].

3.4. Extension canalaire :

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

3.5. Extension nerveuse :

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

3.6. Extension vasculaire :

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

II. EPIDEMIOLOGIE :

1. Incidence :

Le calculocancer est l'un des cancers digestifs les plus rares. Il se place au cinquième rang après les cancers du côlon, du rectum, de l'estomac et du pancréas.

Il existe une forte disparité géographique dans la répartition du cancer de la vésicule biliaire.

Les incidences les plus élevées du CVB sont retrouvées en Inde et au Pakistan où elle atteint jusqu'à 7.5/100000 hommes et 23/100000 femmes. Cette incidence est également élevée en Asie de l'est (Corée et Japon), en Europe de l'est, en Amérique du sud (Colombie, Pérou, Chili) et en Alaska. [21], [22].

Par contre, l'Europe du nord et l'Amérique du nord présentent les incidences les plus basses. Son incidence augmente avec l'âge et il est rarement observé avant 50 ans.

Il existe une prédominance féminine plus marquée en Europe et en Amérique du Sud (sex-ratio proche de 3) que dans les pays d'Asie (sex-ratio de 1,5) [16].

Au Maroc, l'incidence exacte est difficile à apprécier en l'absence d'un registre épidémiologique national. D'après le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC), l'incidence brute du calculo-Kc enregistrée entre 2008 et 2012, était de 0,9/100 000 habitants (avec 0,5/100 000 hommes et 1,3/100 000 femmes)[23]. Quant au registre de Rabat publié en 2009, le calculo Kc représente 1,6% de l'ensemble des cancers, il est respectivement le 6ème et le 4ème cancer digestif chez l'homme et chez la femme[24].

Dans notre série, 30 cas de calculocancer ont été diagnostiqués sur une durée de 5 ans avec une moyenne de 6 cas par an.

2. Sexe :

Le calculocancer atteint avec prédilection la femme [25]-[27](78% des patients sont des femmes [28], [29]).Sa répartition selon le sexe s'apparente à celle de la lithiase vésiculaire [20], [30].Le sexe ratio femme/homme varie dans la littérature entre 2/1 et 4,4/1[31]-[33].

Dans notre série, les femmes représentent 67% (20 femmes) de l'ensemble des malades, avec un sexe ratio de 2, ce qui est parfaitement conforme aux données rapportées par la littérature.

Tableau V: Répartition des malades en fonction du sexe d'après les données de la littérature [34]

Auteurs [Réf]	Femmes (%)	Hommes (%)	Sex-ratio
HAMDANI[35]	75,5	25	3
CHRISTINA [36]	78,6	21,4	3,66
HONDT [37]	67,6	32,4	2,09
CHASSAGNE [38]	64,7	35,3	1,8
LUNDBERG [39]	75,2	24,7	3
MANFREDI [40]	77,7	23,3	3,3
ELMALKI [41]	80	20	4
KLINGER [42]	83	17	5
Notre Série	67	33	2

3. Age :

Le calculocancer survient essentiellement chez le sujet âgé. Son incidence augmente avec l'âge dans les deux sexes pour atteindre le maximum à la sixième et la septième décade [43]. Il est rare avant l'âge de 50 ans avec un âge moyen au moment du diagnostic d'environ 75 ans.

Dans notre série, l'âge moyen était de 66 ans avec des extrêmes de 45 et 87ans.

Tableau VI: Répartition des malades en fonction de l'âge moyen de survenue du cancer de la vésicule biliaire d'après les données de la littérature [34]

Auteurs [Réf]	Moyenne d'âge (ans)	Extrêmes (ans)
HAMDANI [35]	55	28-82
CHRISTINA [36]	65,3	-
HONDT [37]	65,3	-
CHASSAGNE [38]	62	32-95
ARNAUD [44]	69	36-89
GLEHEN [2]	72	37-86
ADERKAOU [45]	64	37-88
Notre Série	66	45-87

III. Les facteurs de risque

Sur le plan physiopathologique, l'inflammation chronique de la muqueuse vésiculaire est la condition la plus souvent mise en cause [46].

En effet elle s'observe lors de la cholécystite lithiasique chronique, de la cholangite sclérosante primitive, du portage chronique de germes dans la bile et/ou de l'existence d'un reflux bilio-pancréatique chronique [6], [47], [48].

Cette inflammation agressive chronique de la paroi interne de la vésicule biliaire est à l'origine de lésions muqueuses métaplasiques puis dysplasiques favorisant la dégénérescence de la muqueuse biliaire [21], [47], [49].

À l'échelle moléculaire, l'inflammation chronique de la vésicule associée à une susceptibilité génétique, telle la perte d'hétérozygotie du P53, ou des mutations/altérations de l'expression du k-ras, de la glycoprotéine-P, du COX2 et de l'EGFR a été évoquée pour expliquer la dégénérescence chez certaines populations à risque [49]-[52].

1. Cholécystite chronique lithiasique :

Dans environ 75 % des cas, le cancer de la vésicule est associé à une lithiase vésiculaire avec des signes de cholécystite [53]. Dans moins de 1 % des cas, le cancer de vésicule est découvert sur l'examen histologique définitif d'une pièce de cholécystectomie pour lithiase vésiculaire symptomatique [6], [49], [54]-[56]

Les experts s'accordent pour affirmer un lien épidémiologique fort entre lithiase vésiculaire chronique et cancer de la vésicule [6], [53].

Dans la plupart des pays, la mortalité liée au calculocancer est inversement proportionnelle au taux de cholécystectomies. On estime que les malades ayant une lithiase vésiculaire (en portage chronique) ont un risque relatif de 4 à 7 fois plus élevé de développer un cancer de la vésicule [47].

On peut schématiquement affirmer que le risque relatif de survenue d'un cancer de la vésicule chez les malades ayant une lithiase vésiculaire chronique est $\times 2,4$ si le diamètre des calculs est situé entre 2 et 3 cm, alors qu'il est plus de $\times 10$ si le diamètre des calculs est de plus de 3 cm [6], [57], [58]. Le même type d'observations a été rapporté avec le poids des calculs [47], [59].

Lors de la dégénérescence en adénocarcinome, et dans près de 50 % des cas [60]–[63], on observe des changements épithéliaux comme l'apparition de cellules en « Goblet », ou cellule de « Paneth », de l'hypersécrétion du mucus avec expression inhabituelle de lysozyme, de l'apparition de cellules endocrines (argyrophiles) et des lésions dysplasiques [48].

Des facteurs génétiques, notamment l'existence de « gènes lithogènes dominants », associés à l'infection bactérienne de la bile pourraient expliquer la disparité de l'incidence entre différentes populations ethniques [59].

Malgré des résultats discordants dans la littérature, on peut retenir que l'âge des malades (> 60 ans), la durée du portage de la lithiase vésiculaire surtout si elle est symptomatique (> 15 – 20 ans) et la taille des calculs (> 3 cm) sont les trois facteurs favorisants, ou associés, au cancer de la vésicule.

Notre série a révélé que 15 patients (50 %), dont 10 femmes, présentaient une lithiase vésiculaire. Ce chiffre rejoint la plupart des autres séries.

**Tableau VII: Répartition des malades en fonction de la présence
de lithiase vésiculaire selon la littérature [34]**

Auteurs [Réf]	Lithiase vésiculaire (%)
Hamdani[35]	80,3
Sandeep[64]	19,6
Aderkaoui[45]	22,2
Goubraim[65]	65,4
Pandey et al [66]	70
Hiroual[67]	38
Ben Farhat[68]	60
Notre Série	50

Des études épidémiologiques prospectives [69]–[71] ont été réalisées pour évaluer le risque de survenue du cancer de la VB chez les patients porteurs de LV (tableau XI), ont trouvé que l'incidence annuelle des cancers de la vésicule biliaire n'est que 0,1% chez les porteurs de lithiase.

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

Tableau VIII: Fréquence de survenue de cancer de la VB en présence de lithiase vésiculaire [34]

Auteurs [Réf]	Nombre de cas de LV	Survenue de cancer N (%)
Maringhini[69]	2563	5 (0,2)
Dann[70]	17715	42 (0,2)
Attili[71]	151	1 (0,7)

2. Sexe féminin :

L'incidence des lithiases vésiculaires et des CVB sont plus élevées chez la femme. Ceci peut être lié à une exposition prolongée aux œstrogènes qui augmentent la sécrétion du cholestérol et des métabolites toxiques dans la bile, favorisant ainsi la lithogénèse et les modifications dysplasiques au niveau de la muqueuse vésiculaire [60], [72].

La multiparité et la grossesse (période où le taux d'œstrogène est très réduit) représentent également un autre facteur de risque des calculs et des CVB. Le sexe ratio F/H de notre étude était de 2 et 60 % des femmes étaient multipares.

3. Obésité :

Les personnes obèses (indice de masse corporelle [IMC] > 30 kg/m²) ont un risque accru de développer un CVB. Pour chaque augmentation de 5 points de l'IMC, le risque relatif de développer un CVB augmente de 1,59 pour les femmes et de 1,09 pour les hommes.

L'obésité et le syndrome métabolique posent également d'autres problèmes de santé, dont certains pourraient prédisposer au CVB. Le diabète, par exemple, est un facteur de risque de développement de calculs. Le risque de développer un CVB chez les personnes atteintes de diabète sucré existe aussi, même en l'absence de calculs biliaires. Il est difficile de savoir si le lien entre le diabète et l'obésité confond cette association apparente [63].

Dans notre série 20 cas sur 30 avaient comme antécédent une obésité soit dans 66% des cas. Ce qui rejoint cette hypothèse de causalité.

4. Facteurs familiaux et génétiques :

Les cas de cancer de la vésicule biliaire sont très élevés dans certaines familles à travers plusieurs générations. Une récente étude estime que 26% des cancers de la vésicule biliaire sont familiaux [73].

Sur le plan génétique, les études évoquent le rôle des mutations de plusieurs gènes pour expliquer la dégénérescence maligne chez certaines populations à risque [74].

5. Autres facteurs :

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

- Les anomalies de la jonction bilio-pancréatique qui sont plus fréquentes en Asie de l'est [75].
- Les infections chroniques de la bile au salmonella Typhi ou Paratyphi et l'Helicobacter bilis ou Pylori [76], [77].

- Les vésicules porcelaines, particulièrement en présence de calcifications localisées de la muqueuse [78].
- Les expositions à certains carcinogènes.
- Les adénomes de la VB dont la taille est supérieure à 1cm de grand diamètre (la prévalence est de 11 à 70% [79]).

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

5.1. EN RESUME :

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

Le premier mécanisme implique la formation de lithiases et de cholécystite chronique avec, comme facteurs contribuant : l'influence hormonale, l'obésité et les infections bactériennes chroniques. Cette situation affecte d'avantage les femmes et pourrait être liée à un facteur génétique ou ethnique.

Le second mécanisme est plus fréquent dans les populations de l'est de l'Asie. Il est associé à la présence d'une AJPB et concerne à la fois les femmes et les hommes.

IV. Clinique :

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

1. Les signes généraux :

2.1. Altération de l'état général :

Un amaigrissement est retrouvé dans 28,1% à 58,6% dans les séries [17], [30]. Il est souvent associé à une asthénie et à une anorexie. La constatation d'un amaigrissement chez un patient lithiasique doit faire évoquer le cancer de la vésicule biliaire[80].

Dans notre série, l'altération de l'état général a été retrouvée dans 66.66% des cas.

2.2. Fièvre :

Signe inconstant. Sa fréquence varie entre 10 et 51,5% [81]. Elle est souvent attribuée à la nécrose tumorale ou à la surinfection.

Dans notre série, la fièvre a été retrouvée dans 3.33% des cas.

2. Les signes fonctionnels

2.1. La douleur :

Elle siège le plus souvent au niveau de l'HCDt [19], [42], réalisant fréquemment des coliques hépatiques, parfois des douleurs abdominales diffuses ou des épigastralgies résistant aux antalgiques habituels.

Parfois, le patient se présente dans un tableau non douloureux mais avec d'autres signes évoquant une pathologie biliaire[82].

Chez les porteurs d'une lithiasie connue, c'est la modification du caractère de la douleur qui semble être le plus évocateur de dégénérescence maligne, la douleur devient plus tenace, plus sourde et continue [83].

Dans notre série, la douleur de l'HCDt a été retrouvée dans 86.66% des cas.

2.2. L'ictère :

Il constitue avec la douleur de l'HCDt les deux principaux symptômes révélant le cancer[42], [84]. Il est observé dans 33 à 58,6% des cas [30],(80% dans notre série).Sa présence correspond à :

- Un envahissement direct du pédicule hépatique ou du hile par le processus tumoral.
- Une compression extrinsèque par une adénopathie métastatique dans le pédicule hépatique ou rétro-pancréatique.
- Une pédiculite inflammatoire non tumorale.
- Une lithiase associée de la voie biliaire principale.
- Plus rarement, il est en rapport avec une obstruction du cholédoque par un calcul ou des sécrétions mucineuses, ou encore un thrombus néoplasique endo-biliaire.

Cet ictère peut être discret, souvent d'installation progressive et inconstamment associé à un prurit.

Cet ictère, plus ou moins foncé, est le plus souvent de type rétionnel, d'apparition insidieuse, progressivement croissant associé à des urines foncées et des selles décolorées, blanchâtres. Il peut être inaugural ou survenir au cours de la maladie. Il peut être nu ou associé à un prurit, dont l'apparition avant l'ictère est évocatrice de malignité.

2.3. Les troubles digestifs :

Les vomissements et les nausées sont retrouvés dans 20 à 49% des cas [85], [86],aggravant souvent l'état nutritionnel des patients.

Les troubles du transit sont parfois retrouvés chez les patients, souvent à type de constipation. La littérature rapporte un chiffre de 18,6% [30].

Dans notre série, les vomissements sont retrouvés dans 20% des cas et la constipation est retrouvée dans 6.66% des cas.

3. L'examen clinique :

L'examen clinique a un intérêt limité dans le cancer de la vésicule biliaire. Il est très souvent normal. Il peut objectiver :

- **Masse de l'HCDt** : c'est le signe le plus spécifique. Il est présent dans 15 à 50% des cas[32], [85], ce qui rejoint nos résultats (10% des cas). On palpe une masse dure de l'HCDt, sous le bord inférieur du foie, facteur de mauvais pronostic car signe une pathologie avancée.
- **Hépatomégalie** : dure irrégulière d'allure tumorale ou ferme régulière d'allure choléstatique [17]. Elle est observée dans 37,5 à 46% des cas (13.33% dans notre série)
- **Sensibilité de l'HCDt** : signe inconstant, on le retrouve dans 29% des cas (86.66% dans notre série)
- **Ascite** : signe tardif. Elle est liée à l'extension péritonéale (carcinose) du cancer. (16.66% des cas dans notre série)

Tableau IX: Signes cliniques en cas de cancer vésiculaire[34]

Auteur [Réf]	Douleur HCDt(%)	Ictère(%)	Masse(%)	Amaigrissement(%)
Hamdani[35]	88,9	32,8	–	16,2
Sandeep[64]	42	27	12	–
Cuberta-fond [87]	77	–	3	11
Shukla[88]	85	60,3	47	40
Hadeedi[89]	47,3	36,4	34,2	39,4
Imran Khan [90]	87,3	74	69,8	–
Aderkaoui[45]	97,2	38,9	–	66,7
Goubraim[65]	87	41,9	25,6	74,4
Zouaoui[22]	50	32,5	–	–
Samuel [91]	71	25	–	27
Launoy[84]	26	50	–	–
Arnaud [44]	72	58	12	47,5
Notre série	86.66	80	10	66.66

V. Biologie :

Dans les cancers de la vésicule biliaire, l'intérêt des examens biologiques est assez limité. Ils aident à apprécier le retentissement de la maladie néoplasique mais apportent peu de renseignement spécifique au cancer de la vésicule. Mais le seul examen pouvant apporter une aide réelle est la recherche des marqueurs tumoraux.

1. Hématologie :

L'anémie est relativement fréquente, elle est généralement inflammatoire. L'hyperleucocytose signe une pathologie inflammatoire mais peut évoquer une cholécystite aiguë ou une angiocholite.

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

2. Bilan hépatique :

- Une hyperbilirubinémie : correspond le plus souvent à un envahissement de la voie biliaire principale ou du pédicule hépatique.
- Un syndrome de cholestase en cas d'obstruction des voies biliaires.
- Une cytolysse : reflet de l'atteinte hépatique. Elle est de mauvais pronostic car témoigne, dans ce contexte, de l'envahissement du parenchyme hépatique, direct ou métastatique.

Dans notre étude, nous avons noté une cholestase isolée dans 59.25% des cas, une cytolysse dans 3.70% des cas et une cholestase avec cytolysse associée dans 25.92% des cas.

Tableau X: Troubles biologiques observés en cas du cancer de la VB [34]

Auteur [Réf] Biologie(%)	CHASSAGNE [38]	ARNAUD [44]	PANDEY [66]	HAMDANI [35]	GOUBRAIM [65]	Notre série
Bilirubine↑	48	52	37	37,4	–	–
PAL ↑ GGT ↑	67	52	65	–	43,5	76.66
Cytolyse	50	37	–	71	43,5	26.66

3. Marqueurs tumoraux :

Peu de recherches ont été effectuées sur les marqueurs tumoraux du cancer de la vésicule biliaire, contrairement aux autres cancers du tractus digestif. Les plus fréquemment cités sont : L'antigène carcino-embryonnaire (ACE), le CA 125 et l'alpha-fœtoprotéine. Ces marqueurs ont un intérêt considérable dans la détection de récidives et de métastases.

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

Dans notre série, 9 patients ont bénéficié d'un dosage de CA19-9, 7 avec un taux élevé ; Le taux de l'ACE était élevé chez 3 patients sur 6.

VI. Imagerie

Il n'existe pas d'examen paraclinique permettant le diagnostic de certitude du cancer de la vésicule biliaire. Plusieurs examens morphologiques, invasifs ou non, peuvent être réalisés pour accéder au diagnostic. Ils seront demandés en fonction du contexte clinique ou des orientations diagnostiques.

1. L'échographie :

L'échographie est le premier examen à réaliser chez un patient chez qui l'on suspecte une pathologie biliaire [92]. La lésion vésiculaire peut se présenter sous trois formes :

- **Syndrome de masse occupant la loge vésiculaire** : dans la plupart des cas (40-65% des cas), le cancer est découvert à un stade avancé. On retrouve une masse de contours irréguliers, plus ou moins hétérogène, occupant la loge vésiculaire et souvent étendue au parenchyme hépatique adjacent (segment IV-V). Des foyers hyperéchogènes peuvent être visibles au sein de la masse. Ils peuvent être liés à la présence de calculs, de débris nécrotiques ou de bulles d'air en cas de fistulisation avec les structures digestives[22], [83].

- **Épaississement pariétal**: dans 20 à 30% des cas, l'échographie retrouve un épaississement pariétal vésiculaire. En cas d'épaississement diffus, il est difficile de distinguer la lésion de remaniements inflammatoires chroniques. De plus, ces épaississements diffus sont fréquents et peuvent être associés à de multiples affections d'origine biliaire ou non. L'épaississement pariétal peut également être focal. Cette forme pourra alors être difficile à différencier des lésions d'adénomyomatose. Les signes en faveur de malignité devant un épaississement pariétal sont :
 - Épaississement focal asymétrique sténosant.
 - Supérieur à 10mm.
 - Envahissement hépatique adjacent.
 - Adénopathies associées.
 - Nodules hépatiques.
 - Obstruction biliaire associée (souvent hilaire).
- **Formes polypoïdes** : Les formes polypoïdes bourgeonnantes sont présentes dans environ 30% des cas. Il s'agit de polypes tissulaires, de contours irréguliers, non mobiles lors des changements de position du patient, contrairement au sludge ou aux calculs. Ici, les principaux diagnostics différentiels se posent avec les polypes adénomateux et les polypes cholestéroliques.

Dans notre série, l'échographie a été pratiquée chez tous les patients et a permis de suspecter le diagnostic dans 23.33% des cas.

**Tableau XI : Répartition selon les données de l'échographie
d'après les données de la littérature[34]**

Auteur [Réf]	Masse suspecte (%)	Lithiase (%)	Envahissement hépatique (%)	Dilatation des VBIH(%)
Zouaoui[22]	64,1	84,6	25,6	46,1
Goubraim[65]	61,7	65,7	24,7	37
Tahir[93]	28	96	–	–
Loukili [94]	70	70	11	44,4
Notre série	23.33	50	16.66	40

2. L'écho-endoscopie (EE) :

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

Selon Fujita et al., l'EE permet de décrire 4 types morphologiques de cancers :

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

Même si Yasuda, dans son ouvrage publié en 2000, affirme que l'EE n'est que très légèrement supérieure aux autres techniques d'imagerie dans le bilan d'extension des cancers de la vésicule, son utilisation se développe et semble prometteuse.

Ainsi, avec une précision diagnostique de plus de 80 %, l'intérêt de l'EE n'est plus contestable et son impact est évident sur le choix entre une cholécystectomie sous laparotomie ou par cœlioscopie. Il est en effet à présent démontré que celle-ci peut être réalisée sans risque excessif pour les tumeurs Tis/ T1, tandis que, pour les stades plus avancés, la laparotomie demeure indispensable.

L'EE avec cytoponction écho guidée a récemment été proposée dans le diagnostic des cancers vésiculaires et cette indication demande à présent à être mieux évaluée[95].

Dans notre étude l'EE n'a pas été réalisé.



Figure 28: Image d'écho-endoscopie montrant un carcinome papillaire de la VB sans infiltration de la séreuse [96]

3. La tomodensitométrie TDM :

C'est l'examen à demander après l'échographie. Elle permet de montrer :

- La tumeur vésiculaire qui est hypodense avant et après injection de produit de contraste, mal limitée en direction du foie.
- Une dilatation des voies biliaires.

La TDM permet d'établir un bilan de résécabilité de la lésion en déterminant son bilan d'extension locorégional avec une sensibilité moyenne et une bonne spécificité.

Dans la littérature, la sensibilité pour la détection de l'envahissement hépatique est excellente (100 %) si les lésions hépatiques sont de plus de 2 cm de diamètre alors qu'elle est de 65 % si le diamètre est inférieur à 2 cm. En ce qui concerne l'extension à la voie biliaire principale, au duodénum et au pancréas, la TDM est particulièrement sensible par rapport aux autres examens d'imagerie, mais moins que l'écho endoscopie.

- La détection de l'extension à l'épiploon est décevante.

La TDM semble être sensible dans la détection des lésions de carcinose péritonéale évoluées. Elle est par contre peu performante dans les stades de début où l'épanchement est minime et les nodules de carcinose sont de petite taille (inférieur au centimètre) [22], [97], [98][99].

Cet examen permet de poser le diagnostic des CVB dans 60 à 74% des cas [100], ce qui rejoint nos résultats : La TDM a été réalisée chez 17 patients soit 56.66% des cas. Mais son intérêt réside essentiellement dans l'établissement du bilan d'extension tumorale[5].

Tableau XII : Répartition selon les résultats scannographiques
d'après les données de la littérature[34]

Résultats TDM (%)Auteur [Réf]	Masse tumorale	Épaississement irrégulier	Dilatation des VBIH	Carcinose	Métastases hépatiques
Zouaoui[22]	–	28	78	15	–
Hiroual[67]	62	22	28	31	34
Aderkaoui[45]	40	27	–	–	41
Goubraim[65]	75	–	–	–	50
Notre série	56.66	43.33	40	6.66	16.66



Figure 29 : TDM Abdominale montrant un cancer de la VB infiltrant et diffus avec exposition de la séreuse [96].

4. L'imagerie par résonnance magnétique IRM :

Les performances diagnostiques de l'IRM et ses limites sont proches de celles de la TDM.

Dans les formes évoluées infiltrantes, la lésion est mieux visualisée qu'au scanner. Sur les coupes parenchymateuses, le processus tumoral se présente comme une lésion sessile bourgeonnante ou infiltrante hypo intense en T1 et hyper intense en T2. L'inflammation péri lésionnelle en hyper T2 et les calculs sont en hypo signal [101].

L'extension au foie est bien mise en évidence par les séquences pondérées en spin écho (SE) T2. Par contre, à cause de la présence d'artéfacts, l'extension au duodénum n'est pas bien étudiée.

L'extension au petit épiploon et la présence d'adénopathies para-aortiques est bien mise en évidence par la séquence pondérée en SE T1 [102], [103].

La BILI IRM peut montrer une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques ou extra hépatiques [22], [104], [105].

Dans notre étude, la bili-IRM a été réalisée chez 9 patients et a confirmé le diagnostic de cancer de la vésicule biliaire et évalué l'extension locorégionale, surtout l'extension vers le hile du foie chez 6 patients et vers la voie biliaire principale chez 2 patients.

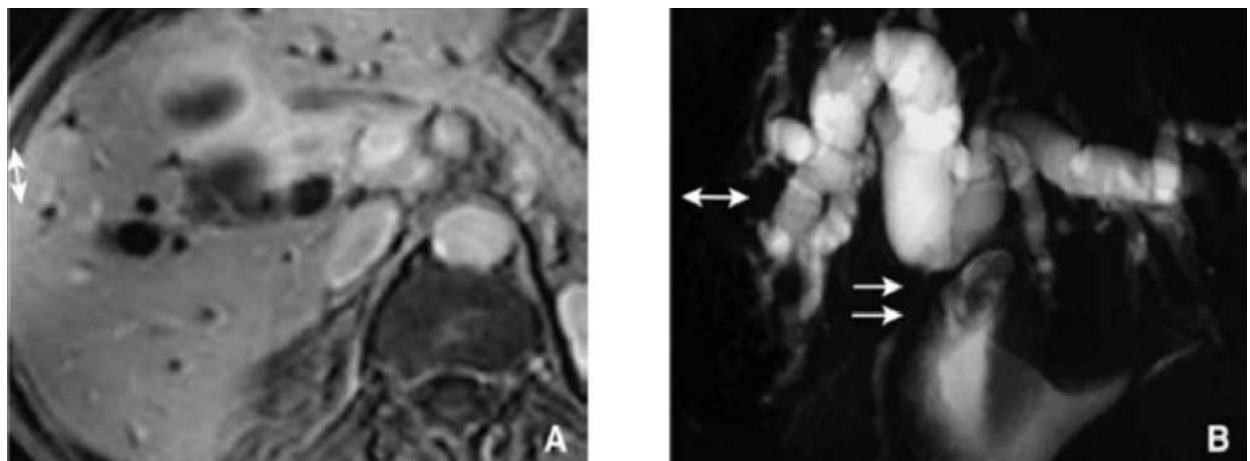


Figure 30 :IRM en coupe axiale après injection de gadolinium (A) et bili-IRM 2D (B)

- o A : Prise de contraste marquée du collet vésiculaire et la région hilaire en rapport avec le cancer de la VB.
- o B : La bili-IRM montre une importante dilatation des voies biliaires intra-hépatiques en amont de la compression de la VBP par la lésion vésiculaire [22].

4.1. En résumé :

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

VII. Anatomopathologie :

1. Macroscopie :

L'aspect sous lequel peut se présenter le CVB est extrêmement polymorphe. Il peut aller de la vésicule macroscopiquement saine au volumineux bloc tumoral hépato-vésiculaire [106]. On distingue :

1.1. Formes localisées :

Elles sont uniques ou plus rarement multiples siégeant en général sur le fond vésiculaire. Elles se présentent sous forme de :

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

1.2. Formes diffuses :

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



Figure 31: Section macroscopique d'une pièce opératoire d'un calculocancer vésiculaire [107].

2. Microscopie :

2.1. Lésions dysplasiques et carcinome in situ :

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

L'évolution d'une lésion dysplasique vers un carcinome in situ puis carcinome invasif se fait sur une durée de 15 ans environ [6], [108], [109].

2.2. Cancers primitifs de la vésicule biliaire :

a. Carcinome :

Il s'agit de : Adénocarcinome ;Carcinome épidermoïde.

- **Adénocarcinome** :C'est un cancer développé à partir du revêtement épithélial, sa fréquence est de 80 à 95% (Figure 13) [108].Il peut s'agir d'adénocarcinome bien différencié, moyennement différencié, peu différencié ou anaplasique. On retrouve les adénocarcinomes papillaires, tubulaires, mucineux ou à cellules indépendantes.

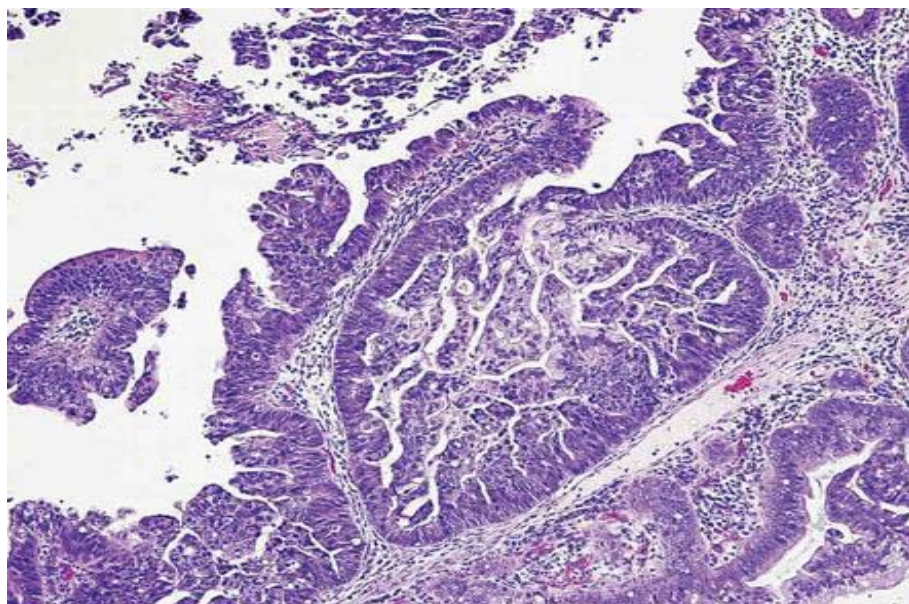


Figure 32: Adénocarcinome bien différencié de la vésicule biliaire [110].

- **Carcinome épidermoïde :** Ce sont des carcinomes métaplasiques dont la fréquence varie entre 5 à 10% des cas [111]. Il peut être bien différencié nommé encore carcinome malpighien ou peu différencié

Les résultats de notre étude histologique sont en accord avec ceux de la littérature, 79.16% des cas décrits étaient des adénocarcinomes. Un carcinome indifférencié a été retrouvé chez 5 patients, soit 20.83 %.

Tableau XIII: La fréquence de l'adénocarcinome dans les différentes séries [34]

Auteur [Réf]	ADK (%)
Hamdani[35]	87,7
Samuel [91]	88
Tahir[93]	90
Loukili [94]	96,6
Goubraim[65]	83,9
Notre série	79,16

b. Autres tumeurs rares :

- **Tumeurs neuroendocrines** : Elles comportent :
 - Les tumeurs carcinoïdes : elles sont rattachées aux apudomes de l'intestin antérieur et peuvent être associées à un syndrome de Zollinger– Ellison ou sécréter une hormone telle que l'ACTH [38];
 - Les carcinomes à petites cellules : très rares.
- **Tumeurs conjonctives** : Elles sont représentées par les sarcomes dont la fréquence est de 1,5%. Elles sont réduites à quelques observations isolées de léiomyosarcome, fibrosarcome, rhabdomyosarcome, angiosarcome, ostéosarcome et chondrosarcome [112].
- **Tumeurs mixtes** : Elles constituent une variante histologique rare, associant une double composante maligne épithéliale et mésenchymateuse [112].
- **Mélanome** : C'est une tumeur rare, 19 cas sont rapportés dans la littérature, elle survient vers la 4ème et 5ème décade [113]. La distinction entre mélanome primitif et secondaire peut être difficile à faire histologiquement.
- **Lymphome malin non hodgkinien (LMNH)** Il est rare. Le siège primitif d'un LMNH au niveau de la vésicule biliaire ne peut être retenu qu'après avoir éliminé un LMNH dans d'autres localisations par un bilan complet [114], [115].

2.3. Cancers secondaires de la vésicule biliaire :

Il s'agit essentiellement de métastases de mélanome, de cancer digestif, de cancer pulmonaire, mammaire ou rénal [111].

3. Étude immuno-histochimique :

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

- **Alpha-fœtoprotéine [116], [117]:** elle est mise en évidence le plus souvent dans les carcinomes de type papillaire;
- **Antigène carcino-embryonnaire :** c'est un marqueur souvent présent, dans les cancers du tube digestif, plus spécifique des cancers de la vésicule biliaire ;
- **Antigène carbohydre 19-9 (CA19-9) :** Dans la série de KOMATSU, le CA19-9 a été détecté dans l'adénocarcinome tubulaire [118];
- **Cyclines:** Selon la série de JIM, la cycline E a été exprimée dans 33% des cas des adénocarcinomes vésiculaires [119], [120].

4. Classification TNM :

Plusieurs systèmes de stadification (stades de Nevin's, le système de classification de la société de chirurgie biliaire japonaise, Classification TNM de AJCC/UICC) ont été décrits pour le CVB. Le système le plus fréquemment utilisé pour le CVB est la classification TNM de AJCC/UICC. La classification TNM prend en compte :

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

Tableau XIV: Classification TNM-UICC-AJCC (8e édition 2017) des cancers de la VB [121]

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

Tableau XV: Stades pronostiques de l'AJCC : cancers de la vésicule biliaire [121]

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

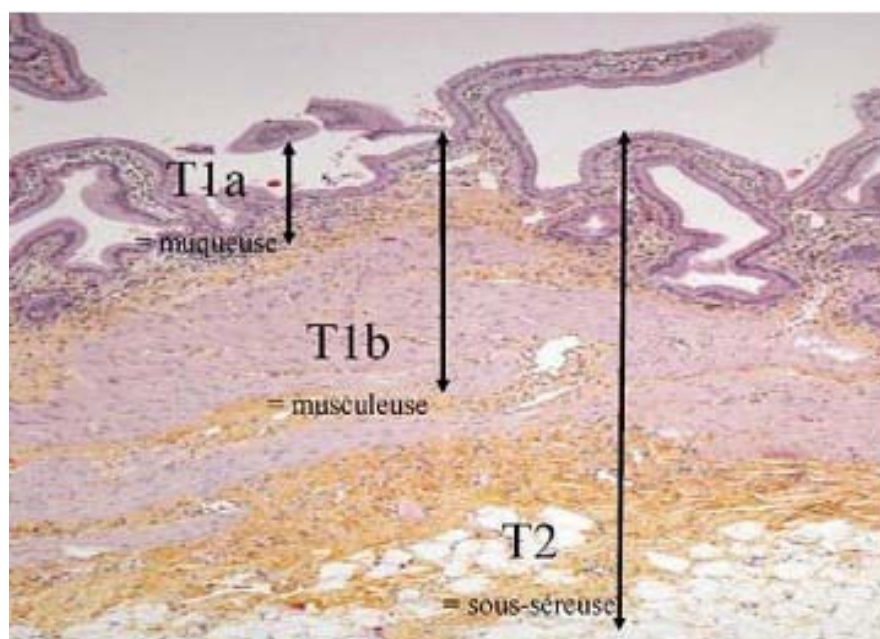


Figure 33 : Coupe histologique : Représentation des stades T sur une paroi vésiculaire normale [122]

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

Tableau XVI: Différentes classes T selon la littérature [34]

Stades (%)Auteur [Réf]	Tis	T1	T2	T3	T4
Zevallos[123]	26,6	6,7	40	20	6,7
Launoy[84]	1,4	2,8	4,2	40,8	50,8
Cubertafond[28]	3,5	2,8	8	32,3	53,4
Sarli[124]	5	30	20	45	—
Tahir[93]	—	—	1	9	61
Notre série	—	5.25	21.05	57.89	15.78

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

La présence d'un envahissement lymphatique est un facteur de mauvais pronostic pour les CVB. Il est souvent corrélé au degré d'envahissement pariétal, l'envahissement ganglionnaire a été retrouvé dans 46.66% des cas.

D'après la stadification de l'AJCC, notre étude comporte 14% des cancers stade I, 45% des stades II, 15% des stades III et 26% des stades IV.

Tableau XVII: Stadification TNM dans les différentes séries [34]

Auteur [Réf] Stades (%)	Loukili [94]	Pottakkat[125]	Samuel [91]	Wang [126]	Notre série
Stade I	29,7	5	12	0	14
Stade II	51,8	13	50	8,9	45
Stade III	8,7	48	15	55,2	15
Stade IV	14,8	35	22	35,9	26

VIII. Traitement

1. But :

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

Le cancer de la vésicule biliaire est une affection néoplasique redoutable. Sa découverte pose deux perspectives : assurer une résection chirurgicale complète dans un but curatif, ou préconiser des actes palliatifs dans le cas des tumeurs inextirpables.

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

2. Moyens

2.1. Chirurgie curative :

Elle associe à l'exérèse tumorale, un curage ganglionnaire. Le but est d'effectuer une résection de type R0, c'est-à-dire sans résidu tumoral macro- (type R2) ou microscopique (type R1) [127].

Elle est pratiquée selon les études dans : 33% Chassagne[38], 30% Pandey[66], 22% dans les séries de Winder[17] et Arnaud [56], 29% Aderkaoui[45] et 73.33% dans notre série.

a. Curage ganglionnaire :

Il débute par un curage N1 : exérèse en bloc du tissu cellulo-lymphatique du ligament hépato duodénal. La veine porte, l'artère hépatique et le cholédoque sont squelettisés [128].

La lymphadénectomie se poursuit en direction des relais N2 : la mobilisation du côlon droit et du bloc duodéno-pancréatique par manœuvre de Kocher permet d'aborder la veine cave et l'aorte abdominale. Sont ainsi réséqués de bas en haut, les relais ganglionnaires para-aortiques, mésentériques, cœliaques puis les relais rétro-duodéno-pancréatiques et péricholédociens [129].

Certains auteurs tels Shimada et Shirai[129], [130] proposent d'effectuer ce curage, des relais pré-aortiques au ganglion cystique, en systématisant chaque groupe ganglionnaire, l'atteinte des ganglions pré-aortiques ne permettant plus une chirurgie d'exérèse curative.

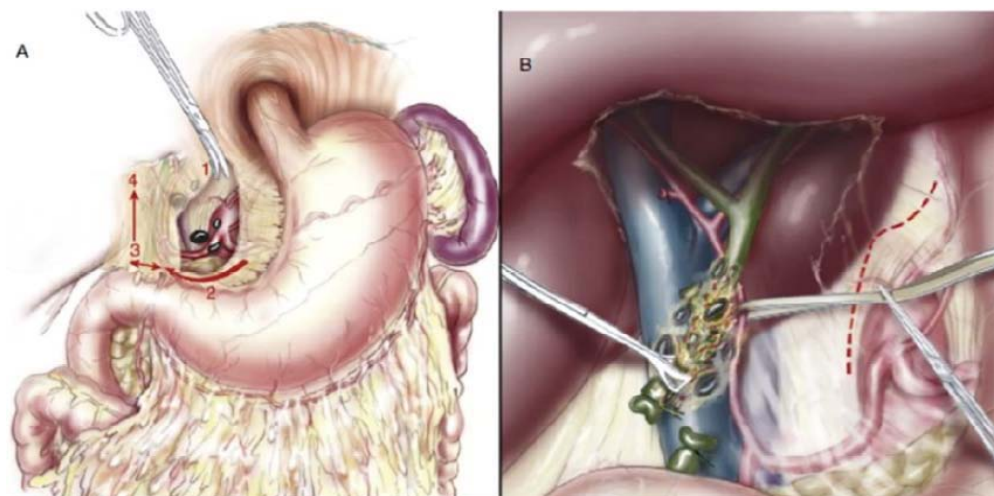


Figure 34: (A) Curage ganglionnaire (B) Squelettisation du pédicule hépatique [131].

b. Résection tumorale :

a.1. Cholécystectomie simple :

Sa technique est identique à celle préconisée pour le traitement d'une lithiase.

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

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

L'épaisseur du parenchyme hépatique réséqué dépend en fait de la distance séparant la vésicule des éléments glissoniens, les distances les plus courtes se situant au niveau du collet : 1,6 +/- 0,7 mm du collet au canal hépatique droit, 5,9 +/- 1,3 mm du collet à la convergence des canaux sectoriels droits[132].

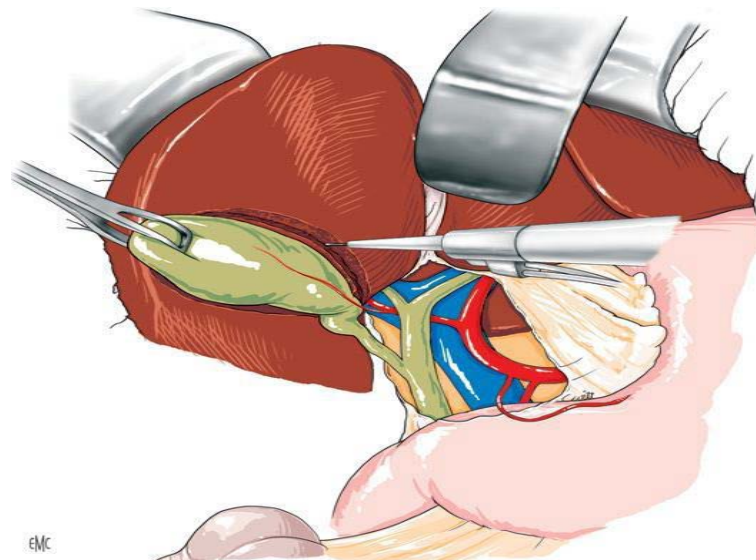


Figure 35: Résection hépatique atypique emportant 2 à 3 cm de parenchyme en regard du lit vésiculaire selon Glenn [127].

a.3. Cholécystectomie avec bisegmentectomie IV-V

C'est une exérèse hépatique péri vésiculaire réglée, enlevant la totalité du segment V et la partie antérieure du segment IV. Elle comprend les trois temps suivants :

1. Ouverture de la scissure du ligament rond, à droite de celui-ci, avec ligature des éléments vasculo-biliaires antérieurs du segment IV ;
2. Section parenchymateuse dans la scissure portale droite avec ligature des éléments vasculo-biliaires du segment V ;
3. Section parenchymateuse postérieure avec ligature de la veine sus-hépatique médiane.

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

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

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

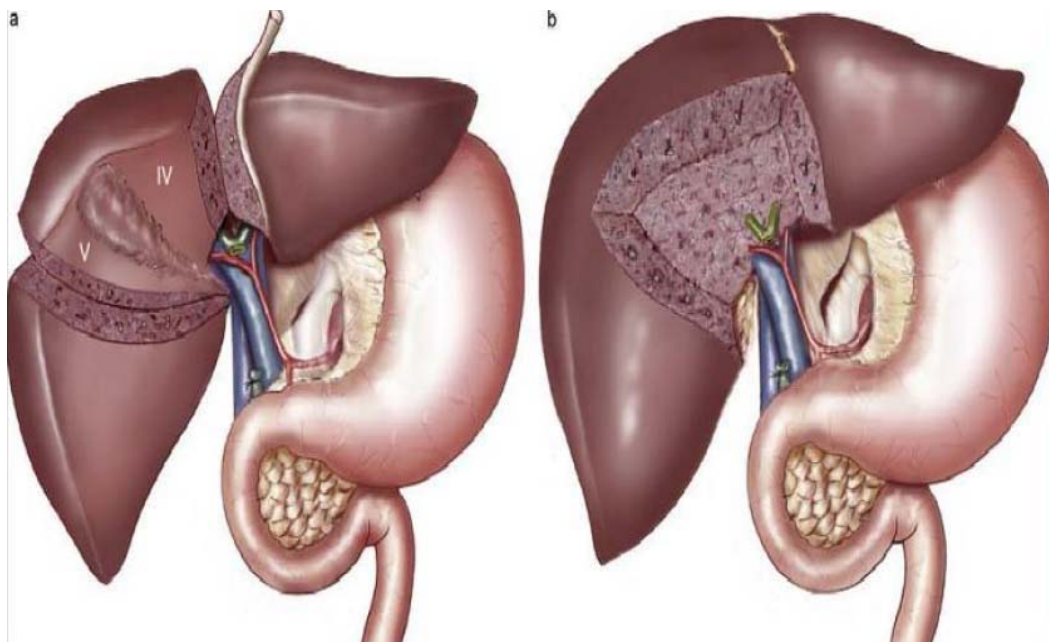


Figure 36: Cholécystectomie avec bisegmentectomie antérieure IVb-V [131].

a.4. Cholécystectomies avec pluri-segmentectomies

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

- Tri-segmentectomies IV-V-VIII, proposée en raison des risques de propagation à la totalité du segment IV et des difficultés de repérage entre les segments V et VIII [133].
- Tri-segmentectomie IVb-V-VI, proposée dès 1957 par Couinaud, en raison d'un possible drainage veineux du cholécyste dans le segment VI.

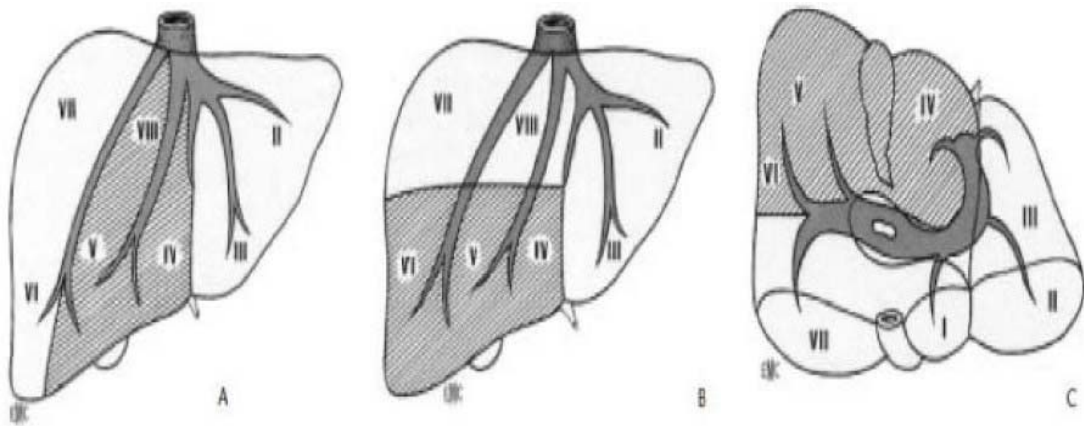


Figure 37: Cholécystectomie avec résections plurisegmentaires [127]

A. Selon Pack et Stalport

B, C. Selon Couinaud

a.5. Cholécystectomie avec hépatectomie droite élargie au segment IV :

Préconisée dès 1955 par Pack [134], carcinologiquement très satisfaisante, elle ne peut être réalisée que si le lobe gauche représente plus de 15 à 20 % du volume total du foie. Elle commence par le temps hilaire : repérage et contrôle de la branche porte droite et de la branche droite de l'artère hépatique. Après libération du foie droit, repérage de la veine cave inférieure et si possible de la veine sus-hépatique droite, les pédicules portaux du segment IV sont abordés par dissection du bord droit du ligament rond dans la scissure ombilicale.

La dissection passe sur le bord droit du pédicule glissonien gauche. À la face inférieure du foie, l'incision suit le flanc droit de la scissure ombilicale ; de sagittale elle devient frontale, s'infléchit vers la droite en passant en avant du bord postérieur du lobe carré en longeant le versant antérieur du sillon transverse hilaire. On rejoint ainsi la dissection des éléments droits du hile. Après clampage du pédicule portal droit, l'incision parenchymateuse est poursuivie sur le

bord droit du ligament suspenseur jusqu'à son triangle postérieur, se recourbe pour atteindre le bord droit de la veine cave inférieure puis descend le long de celle-ci.

À la face inférieure du foie, la section parenchymateuse amorcée en avant du bord postérieur du lobe carré se poursuit dans un plan frontal incliné en bas. À l'aplomb du bord droit de la veine cave, elle redevient sagittale. Le foie ouvert, sont liés successivement : le pédicule du foie droit, la veine sus-hépatique médiane en respectant la veine sus-hépatique gauche, la veine sus-hépatique droite et d'éventuelles veines sus-hépatiques accessoires. Cette hépatectomie peut être réalisée sous simple clampage pédiculaire ou sous exclusion vasculaire totale.

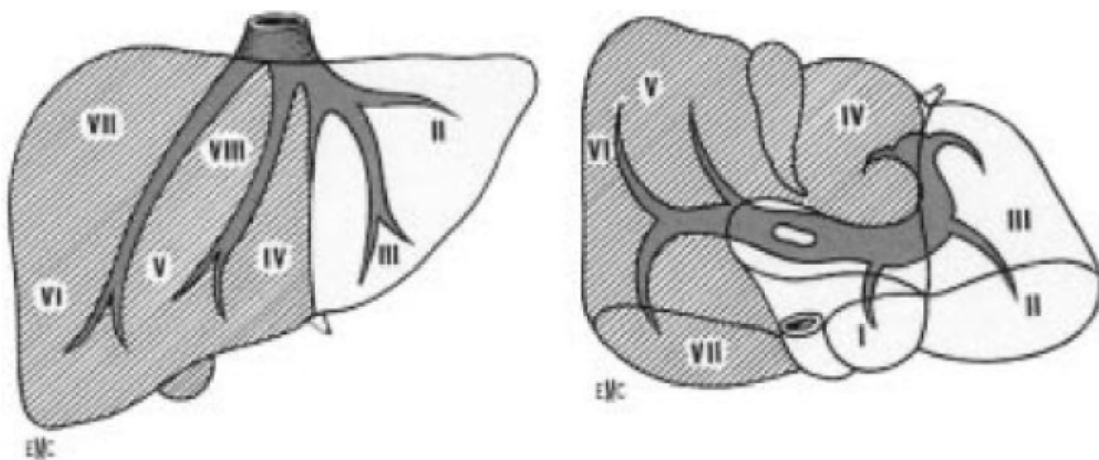


Figure 38: Cholécystectomie avec hépatectomie droite élargie au segment IV [127].

a.6. Cholécystectomie et bi- ou tri-segmentectomie élargie aux organes de voisinage :

Cette résection peut emporter en plus du cholécyste, et de plusieurs segments hépatiques, le bloc duodéno-pancréatique selon la technique de Whipple, le côlon droit ou transverse, l'antre gastrique [130].

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

a.7. Résection de la voie biliaire principale :

La résection systématique (en dehors d'un envahissement tumoral) de la voie biliaire principale (VBP) au cours de la chirurgie radicale du CVB reste controversée.

Elle a l'avantage théorique d'une meilleure lymphadénectomie et l'absence de risque de nécrose de la VBP. Mais elle n'apporte pas d'avantages en termes de suites postopératoires et de survie à distance. Une extension de l'exérèse ne semble donc justifiée que par une extension de la tumeur au canal cystique ou à la voie biliaire principale elle-même [135].

Tableau XVIII: Répartition des malades selon les techniques chirurgicales curatives [34]

Auteur [Réf]	Cholécystectomie simple(%)	Cholécystectomie élargie (Glenn) (%)	Cholécystectomie + Bisegmentectomie IV et V (%)	Cholécystectomie et une lobectomie droite (%)
Geraldo[136]	41,17	–	20,85	11,80
Cuberta-fond[28]	30	3	–	11
Arnaud [44]	16,8	–	–	11
Rossi [137]	53,8	15	–	–
Aderkaoui[45]	9,7	16,7	1,4	–
Goubraim[65]	8,33	16,7	1,4	–
Tahir[93]	28	4	1	–
Notre série	30	30	10	0

2.2. Chirurgie palliative

La place des techniques chirurgicales palliatives a nettement diminué au profit des méthodes endoscopiques et de radiologie interventionnelle. Ces techniques ont pour but de permettre l'écoulement de la bile dans le tube digestif [127].

Deux techniques peuvent être employées : les drainages prothétiques ou les dérivations bilio-digestives. Elles sont identiques aux techniques de dérivation proposées pour les cancers de la portion supérieure des canaux biliaires. Elles sont employées si l'envahissement locorégional contre-indique l'exérèse de la lésion au cours d'une laparotomie ou s'il existe une contre-indication d'ordre local ou général à une méthode endoscopique ou de radiologie interventionnelle.

Le pourcentage de réalisation des techniques palliatives diffère d'une étude à l'autre : Winde [17] rapporte un taux de 72%, Arnaud [44] rapporte un taux de 50% et Aderkaoui [45] rapporte un taux de 43%. Dans notre série, le traitement palliatif n'a été réalisé que chez 16.16% des cas (un drainage radiologique percutané, et 4 cas de drainage chirurgical : 3 par drain de Kehr et 1 cas d'anastomose bilio-digestive)

a. Drainages prothétiques

a.1. Drainage interne-externe par intubation trans-tumorale (technique de Praderi)

Par une cholécotomie effectuée sur une portion libre, la masse tumorale obstruant le cholédoque est forée par un tuteur métallique, malléable, boutonné, type Béniqué. Après franchissement de la zone tumorale, le tuteur, poussé dans les voies biliaires intra-hépatiques dilatées, passe à travers le parenchyme hépatique et perfore la capsule de Glisson. Cette tunnellisation est effectuée sous contrôle manuel. La perforation de la capsule de Glisson doit se situer sur la face supérieure du foie, loin des pédicules portes et sus-hépatiques.

Un drain plastique multi-perforé est alors introduit dans ce tunnel ; une extrémité est sous-sténotique, l'autre extériorisée en transcutanée. Le drain peut ainsi être changé en cas d'obstruction, mais les risques de surinfection biliaire sont majorés [138].

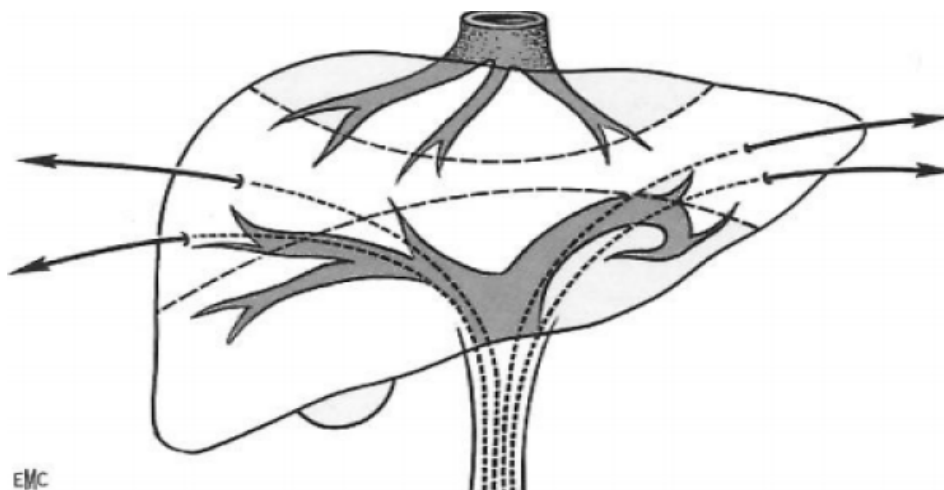


Figure 39: Intubation trans-tumorale selon Praderi [127].

a.2. Intubation trans-tumorale à drain perdu

Après cholécotomie sous-sténotique, la zone tumorale intra-canaulaire est forée par l'intermédiaire d'une pince de Bengoléa ou d'un dilateur. L'issue d'un flot de bile blanche signe le franchissement de l'obstacle.

Un drain de Redon (diamètre 5 ou 6 mm) est introduit en trans-tumoral ; la cholécotomie est refermée sur celui-ci. Dans la mesure du possible, il est préférable de drainer les deux foies.

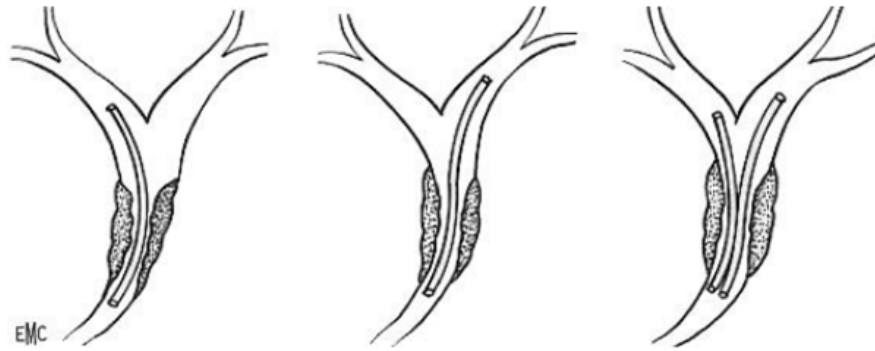


Figure 40 : Intubation trans-tumorale à drain perdu selon Huguot [127]

a.3. Prothèse de Kron

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

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

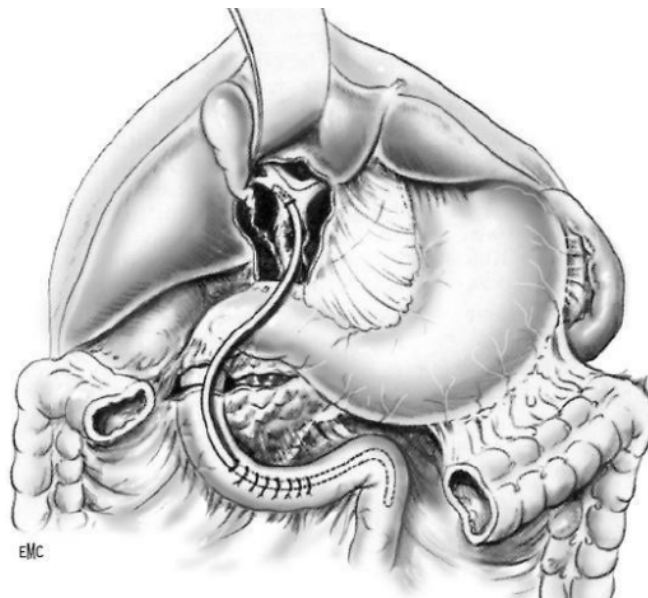


Figure 41: Prothèse de Kron [127].

a.4. Drainage biliaire externe par drain de Kehr :

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

b. Anastomoses bilio-digestives :

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

b.1. Anastomose extra-hépatique :

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

b.2. Anastomose intra-hépatique :

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

- **Anastomose intra-hépatique gauche :** C'est la plus utilisée. Le canal biliaire du segment III, situé au-dessus et en avant du bord supérieur de la veine porte du segment III, est abordé par ouverture de la scissure ombilicale. Ayant été repéré par ponction à l'aiguille fine, il est ouvert longitudinalement sur 1 à 2 cm. L'anastomose sur anse en « Y » est en général latérolatérale.
- **Anastomoses intra-hépatiques droites :** Elles sont utilisées lorsqu'il existe une atrophie du lobe gauche et portent alors sur le canal hépatique du segment V ou du segment VI. Les anastomoses intra-hépatiques droite et gauche sont confectionnées sur les segments III d'une part, et IV-V d'autre part. Ces hépato-jéjunostomies, simples ou doubles, peuvent compléter un drainage endoscopique incomplet ou inefficace ou être elles-mêmes complétées par un drainage endoscopique ou extra-hépatique [139].

2.3. Voie d'abord :

a. Voie sous costale droite :

Après la laparotomie médiane qui a été l'abord privilégié depuis 2 à 3 décennies, l'abord centré sur l'hypochondre droit est devenu prioritaire. Une incision sous costale qui donne à l'aide de rétracteurs costaux une excellente exposition[140]

b. Voie d'abord laparoscopique ;

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

Lors de cancer de la vésicule biliaire, la voie laparoscopique semble majorer le risque de dissémination péritonéale et d'envahissement pariétal au niveau des orifices de trocars, comme le suggèrent plus de 60 cas publiés [141], [142].

Parmi les patients ayant eu une cholécystectomie laparoscopique, l'incidence de cancer méconnu en préopératoire varie de 0,34 à 0,6 % [16], [143], comparable au taux de 0,3 % classiquement rapporté pour les cholécystectomies par laparotomie [144].

Le risque d'envahissement pariétal sur les orifices de trocars existe lors de l'exérèse laparoscopique de toutes les tumeurs malignes. Toutefois, la plupart des cas ont été signalés après cholécystectomie.

Dans une revue récente de la littérature, parmi les 69 cas colligés d'envahissement pariétal après chirurgie laparoscopique pour lésion maligne, 59 étaient secondaires à une cholécystectomie pour cancer méconnu de la vésicule [145].

Dans une autre étude, l'incidence des récidives tumorales au niveau des orifices de trocars a été évaluée à 14 %. L'effraction de la paroi vésiculaire constituait un facteur favorisant la récurrence pariétale, celle-ci atteignant 40 % versus 9 % en l'absence d'ouverture de la vésicule.

En revanche, le stade histologique des tumeurs ne semblait pas être un facteur favorisant, les récidives s'étant produites avec la même fréquence pour les tumeurs de stades T1 et T2 que

pour les tumeurs de stades T3 et T4 [142]. Le délai de diagnostic des récurrences varie de 21 jours à 47 mois après l'intervention [146], [147].

La plupart des publications font état d'un délai de diagnostic inférieur à 1 an, la médiane étant de 10 mois. Tous les malades présentant une récurrence pariétale, avaient des métastases viscérales associées, hépatiques, péritonéales, pulmonaires ou surrénaliennes et en sont décédés 12 à 35 mois après la cholécystectomie.

La laparoscopie favoriserait également la dissémination métastatique intra péritonéale. Ces métastases seraient précoces, certaines ayant été diagnostiquées 47 jours après la Cholécystectomie [148].

Ces disséminations métastatiques semblent plus fréquentes après laparoscopie qu'après laparotomie. La laparoscopie pourrait aggraver le pronostic du cancer de la vésicule biliaire, et en particulier celui des tumeurs de stades Tis ou T1 potentiellement curables par une exérèse adaptée. Il est donc nécessaire de rechercher de principe un cancer, en pré et en peropératoire.

L'examen anatomopathologique extemporané s'impose s'il existe une tumeur infiltrant la totalité de la paroi vésiculaire ou si l'ouverture du cholécyste révèle une tumeur. Cette analyse histologique est discutable s'il s'agit d'une lésion du fond vésiculaire infra-centimétrique qui n'impose pas, même s'il s'agit d'un carcinome, de geste sur le parenchyme hépatique. Toutefois, le diagnostic macroscopique est difficile surtout s'il s'agit de lésion infiltrante [149].

Le risque de méconnaître un cancer lors d'une cholécystectomie devrait inciter à ne pas ouvrir la vésicule biliaire, à placer celle-ci dans un sac protecteur dès la fin de la dissection de manière à éviter son contact direct avec le péritoine et la paroi abdominale lors de son extraction, et à effectuer l'extubation du CO2 en fin d'intervention trocars en place, afin de limiter le contact entre des cellules en suspension dans le gaz et les berges des orifices d'introduction des trocars.

2.4. Traitement néo-adjuvant :

Les traitements néo-adjuvants sont fréquemment impossibles du fait de l'ictère et de l'altération de l'état général. Il n'existe pas d'essai randomisé de chimiothérapie (CT), radiothérapie (RT) ou radio-chimiothérapie (RCT) néo-adjuvante.

Des essais non randomisés sur de petits effectifs ont suggéré un bénéfice de la RCT néo-adjuvante chez des patients sélectionnés, en terme de réponse pathologique parfois complète et de taux de résection R0 [150].

Une courte étude de phase II a montré une réponse tumorale locale suivie d'une résection chirurgicale R0 après thérapie photo-dynamique (TPD) chez 7 patients, avec toutefois récurrence chez 17% à 1 an [151].

2.5. Traitement adjuvant :

a. La radiothérapie

L'incidence élevée de l'extension locorégionale et la récurrence du cancer de la vésicule biliaire fait de la radiothérapie per et postopératoire une option thérapeutique très rationnelle et attractive.

Cependant, les rapports de la radiothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire sont décevants, les résultats sont contradictoires et la plupart des séries ont un petit nombre de patients [6].

La radiothérapie externe, comme un traitement adjuvant, a montré un bénéfice en survie. Todoroki et ses collègues [152] ont utilisé la radiothérapie peropératoire pour le stade 4 du cancer de la vésicule biliaire après résection complète de la tumeur. La survie à 3 ans était de 10,1% pour les patients traités par résection chirurgicale et radiothérapie, comparativement à néant pour un groupe similaire de patients ayant subi une résection seule. Récemment, une survie favorable a été rapportée si résection tumorale complète suivie de radiothérapie externe et chimiothérapie adjuvante avec le fluorouracile [153].

Ces résultats sont encourageants et le rôle de la radiothérapie comme traitement adjuvant à la chirurgie doit être plus étudié avant d'être recommandé comme traitement standard des cancers de la vésicule biliaire.

La radiothérapie externe peut aussi être utilisée dans les soins palliatifs du cancer avancé de la vésicule biliaire. Toutefois, le contrôle de la tumeur est rarement atteint par la radiothérapie seule en raison de la relative radiorésistance de la tumeur.

La curiethérapie intra-luminale utilisant Ir-192 a également été utilisée par l'approche percutanée trans-hépatique pour les soins palliatifs de l'ictère obstructif dû à une obstruction des canaux biliaires.

b. La chimiothérapie

Les seules études sur la chimiothérapie ont été réalisées sur de petits effectifs, mélangeant les tumeurs biliaires avec les cancers du foie et de pancréas, alors qu'ils diffèrent considérablement en ce qui concerne les caractéristiques étiologiques, épidémiologiques et de génétique moléculaire.

Le 5-FU a été l'agent chimio-thérapeutique le plus souvent testé. Toutefois, les taux de réponse au 5-FU seul sont moins de 20%. Une récente phase 3 d'essai multi-institutionnel de la chimiothérapie adjuvante a été réalisée au Japon, ayant inclus 508 patients atteints de cancer des voies biliaires, cancer de la vésicule, cancer du duodénum et cancer du pancréas. Lors de l'analyse, les patients atteints de cancer de la vésicule (n = 140) ayant été randomisés pour recevoir une résection avec une chimiothérapie adjuvante à base de Mitomycine et 5-FU ont eu une survie à 5 ans sans maladie de 20,3% par rapport à 11,6% chez les patients traités par résection seule.

Sur la base de ces données, il est raisonnable d'envisager une chimiothérapie adjuvante par 5-FU et la Mitomycine aux patients résectionnés.

Toutefois, en raison des résultats prometteurs utilisant la Gemcitabine dans le cancer du pancréas, de nouvelles études adjuvantes dans les cancers de la vésicule biliaire et les voies biliaires sont axées sur la chimiothérapie à base de Gemcitabine ou chimio-radiothérapie [154].

Dans notre étude, 7 patients ont reçu une chimiothérapie à base de GEMOX dont 6 patients en situation adjuvante et un seul patient a bénéficié du traitement en situation palliative.

c. Thérapies ciblées :

c.1. Inhibiteurs de l'epidermal growth factor receptor (EGFR) :

La famille des récepteurs tyrosine kinase comprend l'EGFR, human epidermal growth factor receptor HER2, HER3, HER4 [155], [156].

L'EGFR et HER2/neu sont dérégulés dans les cancers des voies biliaires. La fréquence de la surexpression de l'EGFR par immuno-histochimie (IHC) varie entre 21 et 100% [157], [158]. Plus de 67% des tumeurs biliaires avec une surexpression d'EGFR par IHC ont une amplification de l'EGFR par hybridation fluorescente in situ (FISH) [159].

Le transforming growth factor (TGF- α) a été trouvé également élevé dans le cancer vésiculaire. Les acides biliaires activent l'EGFR et la prolifération cellulaire par l'intermédiaire du TGF- α [160].

Sur la base de ces résultats, les essais évaluant les anti-EGFR ont été lancés. L'Erlotinib (Tarceva[®]) [161] en monothérapie avait montré un taux de survie sans progression (SSP) à 6 mois de 17% chez 42 patients avec un cancer des voies biliaires avancé dans une étude phase II, 16 patients avaient un cancer vésiculaire. La mutation de l'EGFR n'a pas été cherchée.

Le Lapatinib (Tyverb[®]), un anti EGFR-1 et anti HER2, a été étudié dans une étude phase II incluant les cancers des voies biliaires et des carcinomes hépatocellulaires chez 17 patients. Aucune réponse n'a été obtenue [162].

Le cétuximab (Erbitux[®]) a été l'objet d'une étude franco-allemande de phase II randomisée multicentrique rapportée par Malka et al, ayant porté sur 101 patients avec un cancer des voies biliaires avancé [163], traité par une chimiothérapie à base de Gemcitabine et Oxaliplatine seule ou en association avec le Cétuximab.

La randomisation était stratifiée sur le stade et sur la localisation tumorale (vésicule vs autre). Les résultats de survie sans progression à 4 mois étaient supérieurs dans les cas associant le Cétuximab (44% versus 61%, respectivement) [164].

c.2. Thérapies anti-angiogéniques :

L'angiogenèse est nécessaire pour la croissance tumorale. Elle est médiée par un facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Le VEGF a été détecté dans les tumeurs des voies biliaires. Son expression est corrélée à un stade avancé de la maladie et à un mauvais pronostic [165].

Le Bévacizumab (Avastin®), un anti-VEGF, a été testé dans une étude phase II en association avec Gemcitabine et Oxaliplatine chez 35 patients avec un cancer des voies biliaires. Le taux de réponse partielle était de 40%, la médiane de survie globale était de 12,7 mois (IC à 95%, 7,3-18,1 mois) et la médiane de survie sans progression était de 7 mois (IC à 95% -5,3-10,3 mois) [166].

Le Sorafénib (Nexavar®) inhibe la tyrosine kinase qui cible le c-Raf/b-Raf, le récepteur du VEGF 2/3 et le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) [167]. Des mutations activatrices de Ras [168], [169] et Raf [170], [171] sont présentes dans le cancer des voies biliaires.

Une phase II de 31 patients avec cancer des voies biliaires avait testé le Sorafénib en monothérapie. Plus de 66% des patients avaient une toxicité grade 3-4, 6% avaient une réponse partielle non confirmée, 29% avaient une stabilisation de la maladie. La médiane de survie sans progression était de 2 mois (IC à 95%, 2-4 mois) et la médiane de survie était de 6 mois (IC à 95%, 4-10 mois) [172], [173].

3. Indications :

La compréhension du mode d'extension du cancer de la vésicule biliaire a permis d'établir une stratégie bien définie de la prise en charge de ce cancer. La chirurgie optimale pour le cancer de la vésicule biliaire dépend de l'étendue de la maladie.

Les principes généraux définissant l'étendue de la résection peuvent être basés sur : le stade T de la maladie selon la classification TNM, le siège de la tumeur, et son mode de croissance [174].

3.1. Traitement curatif :

a. Stade 0 (cancer in situ) :

Il n'est reconnaissable ni à l'exploration chirurgicale, ni à l'examen macroscopique de la vésicule biliaire ouverte après cholécystectomie. Il est toujours de découverte histologique postopératoire.

La majorité des études [175], [176], rapportent un taux de guérison proche de 100% de ce cancer après simple cholécystectomie, malheureusement, sa découverte est généralement fortuite comme l'atteste les faibles taux retrouvés dans la plupart des séries.

b. Stade 1 :

Ce stade représente 10 à 59% des cancers vésiculaires et regroupe les tumeurs T1a (limitées à la muqueuse) et les T1b (atteignant la musculature). Dans ce stade, le problème posé est celui de la véritable place à accorder à la cholécystectomie en tant que thérapeutique curatrice.

Pour les tumeurs T1a, la cholécystectomie semble être un geste carcinologiquement suffisant avec une survie à 5ans estimée entre 82 à 100% [44], [177].

Les tumeurs T1b nécessitent généralement un geste plus radical (cholécystectomie étendue au lit vésiculaire à 2 cm de profondeur). La morbidité et la mortalité sont faibles, la survie à 5 ans est d'environ 100% [178].

En cas de découverte histologique postopératoire d'un cancer au stade 1, les attitudes divergent face à la question : la cholécystectomie seule a-t-elle été suffisante ? Plusieurs auteurs proposent un " second look" 3 à 6 mois après l'intervention initiale [179], d'autres auteurs pensent que ces cancers limités ne justifient pas le risque encouru par une chirurgie lourde [180].

c. Stade 2 :

Pour les tumeurs classées stade 2, la cholécystectomie simple est insuffisante d'après les données de la littérature. Yamaguchi et AL. estiment nécessaire la cholécystectomie extensive

avec résection du lit vésiculaire à 2cm de profondeur, curage ganglionnaire et résection de la voie biliaire principale. Ils ont obtenu une survie à 3ans de 28% en cas de cholécystectomie simple, de 67% en cas de bisegmentectomie et de 91% en cas de cholécystectomie extensive. La survie moindre en cas de bisegmentectomie s'explique par une mortalité postopératoire plus importante [181].

Par ailleurs, seule la réintervention permet d'établir le réel pronostic de la maladie par l'évaluation exact du staging ganglionnaire. Il n'y a aucun envahissement ganglionnaire chez les patients classés pT1, alors que 48 à 62% des patients classés pT2 sont N+ [129], [129].

La plupart des auteurs préconisent donc, pour les tumeurs pT2, une cholécystectomie étendue au lit vésiculaire avec résection de la voie biliaire principale et curage du pédicule hépatique [129], [182]. Se posent alors plusieurs questions :

- Faut-il pratiquer une résection de 2cm de tissu hépatique en profondeur ou une bisegmentectomie qui semble augmenter les taux de mortalité-morbidité [181]?
- Le curage ganglionnaire doit-il être limité au pédicule hépatique ou plus étendu au tronc cœliaque, à l'artère hépatique commune, à la région rétro-duodéno-pancréatique et même inter-aortico-cave pour certaines équipes japonaises [129], [181]?

L'intervention de choix, pour ces cancers invasifs, chez des patients à faible risque chirurgical, apparaît être, comme l'ont rapporté Launois et Cubertaft, la segmentectomie hépatique péri-vésiculaire réglée, enlevant le segment V et la partie antérieure du segment IV, associée à un curage pédiculaire, rétro-duodéno pancréatique et cœliaque[115].

d. Stade 3 et 4 :

Pour les tumeurs T3 et T4, certains les considèrent comme dépassées et pensent qu'il faut se contenter d'une exérèse palliative [181], voire même d'une abstention chirurgicale, d'autres proposent des gestes chirurgicaux agressifs avec hépatectomie et duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC)[183], [184].

L'expérience de Yamaguchi et al. a montré un gain de survie de 10% à 2 ans en cas de chirurgie agressive, mais au près d'une mortalité postopératoire importante [181].

3.2. Traitement palliatif :

Le traitement palliatif est indiqué chaque fois qu'il y a une contre-indication opératoire ou que la tumeur n'est pas résécable (stade IV) et c'est, d'ailleurs, le cas le plus rencontré dans les différentes études.

Quand la dissémination hépatique ou péritonéale est affirmée par les explorations préopératoires (échographie-scanner), il n'y a généralement plus lieu à une chirurgie d'exérèse, seul le traitement palliatif (chirurgical ou non chirurgical), peut éventuellement assurer une amélioration du confort du malade.

3.3. Traitement prophylactique :

L'échographie est l'examen de première intention dans le bilan d'une douleur biliaire. La découverte de lésions polyploïdes ou d'un épaissement de la paroi vésiculaire doit faire évoquer de principe une pathologie maligne, de même que la présence d'une lithiasie de plus de 2 cm de diamètre.

En effet, même si la cancérogenèse biliaire reste incomplètement déterminée, plusieurs lésions précancéreuses sont reconnues :

- La cholécystite chronique lithiasique, où le risque de cancer est lié à la taille des calculs : il atteint 10,4 % chez les patients porteurs de calculs de plus de 3 cm de diamètre;
- Les lésions polyploïdes sessiles, où le risque de cancer peut atteindre 1,7 % : 45 % des lésions supérieures à 15 mm sont des carcinomes ;
- Les calcifications diffuses (vésicule porcelaine) associées à un carcinome dans 10 à 25 % des cas. La cholécystectomie prophylactique se justifie dans ces situations, la voie coelioscopique étant pour certains contre-indiquée si le diamètre de la lésion dépasse 1 cm [127].

4. Résultats et survies :

4.1. Mortalité opératoire

La mortalité opératoire est définie par sa survenue durant le mois qui suit le geste chirurgical [17], [18]. Elle varie en fonction du type de l'intervention (laparotomie exploratrice, geste palliatif ou geste d'exérèse), des résections effectuées et en fonction de la stadification de la tumeur.

a. Type d'intervention :

La mortalité la plus importante est observée après une laparotomie exploratrice allant de 50 à 66% [25], [87], suivie par les chirurgies pour gestes de dérivation dans 31,6 à 43,8% [121] puis par les chirurgies d'exérèse avec 5,3 à 11,3% [87].

GALL [25] rapporte une mortalité plus élevée dans les résections à visée palliative que dans celle à visée curative ; ainsi 9 cas de décès après résection, 8 cas avaient reçu une résection palliative.

b. Type de résection :

PUHALLA et al. [185] ont rapporté, dans une série de 60 patients, une mortalité après cholécystectomie à 10,7% et 6,3% après une résection hépatique ou autres résections étendues.

Le taux global de mortalité postopératoire a été de 8,3%. CUBERTAFOND [28], sur une étude multicentrique regroupant 724 cas, a noté une mortalité opératoire de :

- 12% après cholécystectomie simple (sur un total de 101 cas)
- 25% après cholécystectomie élargie (sur un total de 35 cas)
- 20% après bisegmentectomie IV-V (sur un total de 12 cas)
- 0% après hépatectomie droite (sur un total de 5 cas)

OGURA [18] rapporte une mortalité opératoire de 5,3% sur une étude multicentrique regroupant 1686 interventions pour cancer vésiculaire. Dans cette étude, la mortalité était de :

- 2,9% après cholécystectomie simple
- 2,3% après cholécystectomie élargie au lit vésiculaire
- 17,9% après des gestes de résection hépatique

c. Stade histologique :

La mortalité opératoire est plus significative pour les tumeurs stade T3 et T4 (24%) que pour celles stade Tis, T1 et T2 (5%)[28].

d. Age :

La mortalité opératoire est plus élevée chez les personnes avec un âge dépassant 70 ans (27%) que chez celles avec un âge inférieur à 70 ans (15%).

e. Causes de la mortalité opératoire :

Pour PUHALLA et al. [185], parmi 60 patients opérés, il y avait un décès pour sepsis, un pour embolie pulmonaire, un pour défaillance hépatique et deux pour insuffisances cardiaques.

OUCHI [186] note une mortalité opératoire de 6,6% (3 cas sur 45 opérés) : 2 patients ont décédé par hémorragie intra-abdominale après une cholécystectomie élargie au lit vésiculaire et 1 autre par péritonite après une hépatectomie droite.

Pour WINDE [17], parmi 32 opérés, la mortalité postopératoire était observée dans 8 cas dont 7 ont décédé par des complications cardio-pulmonaires.

Dans notre série, une patiente est décédée après une laparotomie exploratrice.

4.2. Morbidité

a. Globale :

Le traitement chirurgical du cancer de la vésicule biliaire est entaché d'une morbidité postopératoire non négligeable. Elle varie entre 15 et 33% selon les auteurs.

BEHARI [187], a noté des complications dans 14 cas parmi ses 42 patients opérés : fuite biliaire dans 6 cas, infection de la plaie dans 7 cas et hémorragie intra-abdominale dans 1 cas.

SAMUEL [188], a noté une morbidité postopératoire de 20% répartie comme suit : une infection dans 6% des cas, une insuffisance respiratoire dans 2% des cas, une thrombose veineuse profonde dans 2% des cas, une fuite anastomotique dans 2% des cas, un iléus postopératoire dans 2% des cas, une fuite biliaire dans 2% des cas, une arythmie cardiaque dans 2% des cas et une perte sanguine dans 2% des cas.

Dans notre série la morbidité a été notée comme suit : Une infection pariétale a été constatée chez 4 cas mis sous ATB et soins biquotidiens et un hématome du site de drainage dans 1 cas.

b. Morbidité en fonction du type de chirurgie :

PUHALLA [185], rapporte une morbidité de 15% dans sa série de 60 patients. Les complications sont réparties, en fonction du geste chirurgical, comme suit :

- Cholécystectomie simple (28 cas) : une pneumonie et un pneumothorax.
- Résection hépatique (29 cas) ou résection étendue (3 cas) : 2 rétentions intra-abdominales, 1 infection de la plaie, 1 fistule anastomotique, 2 fistules biliaires et 1 fistule pancréatique.

BLOECHLE [85], rapporte une morbidité de 20% dans sa série de 66 cas. La répartition des complications en fonction du geste opératoire est la suivante :

- Geste palliatif (27 cas) : infection de la plaie (3 cas), insuffisance respiratoire (1 cas) et infarctus du myocarde (1 cas).
- Cholécystectomie avec curage ganglionnaire (12 cas) : 1 cas d'infection de la paroi et 1 cas d'insuffisance respiratoire.
- Bisegmentectomie IV et V (17 cas) : 1 cas d'infection de la paroi, 1 cas d'abcès intra-abdominal et 1 cas d'insuffisance respiratoire.

4.3. Survie :

La survie postopératoire des patients présentant un cancer de la vésicule biliaire est réputée d'être médiocre. Cependant, des travaux récents font état de résultats encourageants pour les attitudes chirurgicales radicales. Toutefois, la survie reste très influencée par le stade de la tumeur au moment du diagnostic et par le type d'intervention effectuée.

a. Selon le type d'intervention

La survie est nettement supérieure dans les exérèses à visée curative ou palliative que dans les chirurgies de dérivation ou de simple laparotomie exploratrice. LIANG et al. [189] ont observé une survie médiane de :

- 97,3 mois si résection R0
- 8,3 mois si résection R1 /R2
- 3,7 mois si laparotomie exploratrice

BEHARI et al. [187] ont observé une survie médiane de 25,8 mois avec une survie à 5 ans de 49% si résection R0 ; par contre une survie médiane de 17 mois et une survie à 5 ans de 19% si résection R1.

TODOROKI et al. [190] ont rapporté un taux de survie à 5 ans de 73% chez des patients ayant bénéficié d'une résection R0 comparativement à un taux de 15% chez ceux ayant une tumeur résiduelle microscopique.

ITO et al. [191] ont observé que les patients ayant subi une résection complète avaient un taux plus élevé de survie à 5 ans (31%) que les patients ayant subi une chirurgie palliative ou une abstention chirurgicale (0%, $p < 0,05$). Pour les patients qui ont subi une cholécystectomie radicale, le taux de survie à 5 ans était de 60%.

b. Selon la stadification TNM

a. Stade 0:

La cholécystectomie simple est un geste curatif pour tous les auteurs. La survie à 5 ans varie de 93 à 100% [28], [87].

b. Stade 1:

Pour les tumeurs T1a, la survie à 5 ans est comprise entre 82 et 100% après une simple cholécystectomie [178], [181].

Pour les tumeurs T1b, la survie à 5 ans est estimée entre 44 et 57% après simple cholécystectomie ; ce taux augmente considérablement après chirurgie élargie (résection hépatique et curage ganglionnaire).

c. Stade 2:

Samuel et al. [188] ont obtenu une survie médiane de 18 mois avec une survie à 5 ans de 49% si cholécystectomie extensive contre une survie médiane de 6 mois et une survie à 5 ans de 0% si cholécystectomie simple.

Aretxabala et al. [192] ont obtenu un taux de survie à 5 ans de 70% si cholécystectomie radicale contre 20% si cholécystectomie simple.

Fong et al. [193] ont rapporté une survie à 5 ans de 61% si cholécystectomie radicale contre 19% si cholécystectomie simple.

Burcin et al. [194] ont observé une survie médiane de 35 mois si cholécystectomie radicale contre 7,6 mois si cholécystectomie simple.

d. Stade 3 et 4:

MEMON [195] a rapporté une survie médiane de 7,8 et 3,2 mois pour les stades 3 et 4 respectivement. Et selon SAMUEL, la survie à 5 ans pour les 2 stades était nulle.

Chakravarty et al. [196] ont rapporté des taux de survie à 1, 2 et 5 ans, pour les patients ayant subi un traitement chirurgical pour tumeur stade 3, de 53,5, 37,0 et 32,9%, respectivement.

L'analyse de la survie a révélé que le sexe masculin, le faible taux sérique de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et la résection curative sont des facteurs prédictifs d'une survie globale favorable des patients ayant une tumeur stade 3.

Todoroki et al. [167] ont observé un taux de survie à 5 ans et une durée de survie médiane de 9,8% et 243 jours, respectivement pour les tumeurs stade 4. L'analyse multi-variée a révélé que le sexe, le type histologique, l'envahissement ganglionnaire (N), une tumeur résiduelle après résection et la radiothérapie adjuvante sont des facteurs prédictifs importants de la survie.

Tableau XIX: Taux de survie à 5 ans en fonction du stade histologique (%) [175]

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

L'appréciation de la survie dans notre série était difficile à établir puisque 16 patients (53.33%) ont été perdus de vue.

Pour les 13 autres patients, l'évolution a été marquée par :

- Une bonne évolution chez 11 patients avec une survie moyenne de 26 mois.
- Chez 2 patients : un décès est survenu après 6 mois du diagnostic

4.4. Facteurs pronostiques :

Tous stades confondus, la survie globale à cinq ans du cancer vésiculaire est inférieure à 10 %. Elle est corrélée au stade TNM. Pour les cancers de découverte fortuite, qui sont généralement à un stade moins avancé, la survie peut atteindre 35 % à cinq ans, avec un meilleur taux de résécabilité (85 %, contre 35 à 60 % des cancers non fortuits).

L'âge, le stade TNM, une résection curative (chirurgie adaptée et absence de résidu tumoral final) et l'écoulement peropératoire de bile sont des facteurs pronostiques consensuels [197].

a. Facteurs pronostiques cliniques :

- **Age :** L'âge est un critère à prendre en considération pour la prise en charge thérapeutique. Le grand risque de morbi-mortalité postopératoire peut contre indiquer une chirurgie agressive à but curatif pour les stades avancés T3 et T4. Un âge supérieur à 60 ans est considéré comme un facteur de mauvais pronostic.

- **Ictère** :L'ictère est un facteur de mauvais pronostic. Il témoigne le plus souvent d'un envahissement locorégional important. La tumeur est irrésécable dans 85% des cas, ce qui oriente le plus souvent vers une prise en charge palliative.
- **Masse palpable** :La masse est souvent révélatrice d'une maladie avancée. La survie est de 4,8mois chez les patients présentant une masse palpable versus 12,6 mois chez les patients dont l'examen clinique est normal.

b. Facteurs pronostiques thérapeutiques :

- **Type de chirurgie** :Dans les stades I et II, la chirurgie radicale est généralement satisfaisante et de bon pronostic. Les stades III et IV sont classiquement considérés comme dépassés et bénéficient généralement d'un traitement palliatif. Cependant, les études récentes proposent des traitements plus agressifs qui permettent un gain de survie (10% à 2 ans pour les T3) [198].
- **Résidu tumoral** :La présence d'un résidu tumoral est un facteur de mauvais pronostic. Le diagnostic se fait sur la pièce de cholécystectomie en étudiant les marges de la résection. Certaines études estiment que la survie à 5 ans est de 32–50% lorsque les marges sont saines (R0) et de 5,8–10% lorsqu'elles sont envahies (R1 ou R2) [197].

c. Facteurs pronostiques anatomopathologiques :

- **Aspect macroscopique** :Les tumeurs polyploïdes (qui s'avèrent histologiquement des carcinomes papillaires) sont de bon pronostic. Leur survie à long terme est plus longue que pour les formes infiltrantes
- **Type histologique** :Les adénocarcinomes de la VB sont généralement de mauvais pronostic. Cependant, les adénocarcinomes papillaires non invasifs ont un bon pronostic par rapport aux autres types histologiques vu qu'ils se développent au début au dépend de la lumière vésiculaire avant d'envahir le mur vésiculaire. Ils sont moins invasifs que les autres types de cancers.

Les carcinomes à petites cellules sont de très mauvais pronostic. D'après une étude sur une série de 18 cas de carcinomes à petites cellules, seul un cas a pu survivre à 11 mois après cholécystectomie, radio et chimiothérapie [199].

c.1. Au total :

Le pronostic des CVB dépend essentiellement du stade tumoral. Il reste généralement mauvais à cause de leur potentiel invasif précoce et du retard du diagnostic. La survie à 5 ans pour tous stades confondus est de 5%[175].

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

D'après les données de la littérature [176], les patients qui présentent des tumeurs T1 ont une survie de 60 à 100% après une cholécystectomie simple ou élargie.

Pour les tumeurs T2, la survie dépend de la présence ou non d'un envahissement ganglionnaire et de la réalisation d'une réintervention afin d'effectuer une résection de type R0. Les patients T2N0M0 qui n'ont pas bénéficié d'une réintervention ont une survie de 10 à 22%, tandis que les patients chez qui une résection radicale a été réalisée, la survie est de 60 à 80%.

Pour les tumeurs T3, la survie est de 15%. Pour les tumeurs T4, les résultats sont décevants. Dans l'étude de Lai et al., tous les patients T4 sont décédés après quelques mois à l'exception d'un seul patient qui a survécu pendant 16 mois.



À la lumière des données de la littérature et de cette étude rétrospective, nous avons pu mettre le point sur les différents facteurs de risque et difficulté de prise en charge des cancers de la vésicule biliaire.

Au terme de cette analyse, les constatations suivantes ont été déduites :

- C'est un cancer rare, touchant essentiellement le sujet âgé entre 60-69 ans, la prédominance du sexe féminin est formelle.
- La lithiase vésiculaire est le facteur causal majeur du cancer de la vésicule biliaire, et y'est souvent associée.
- Son diagnostic clinique à un stade précoce reste très difficile vu la variabilité des symptômes, de leurs non spécificités et surtout de leurs expressions tardives. Ainsi, le cancer de la vésicule biliaire est souvent découvert de manière fortuite, lors de l'examen anatomopathologique après cholécystectomie.
- L'échographie et la tomodensitométrie sont les principaux examens demandés.
- La stratégie thérapeutique consiste en une résection chirurgicale, dont les principes fondamentaux sont l'obtention de marges saines, et la résection monobloc sans effraction tumorale autorisant des survies prolongées, lorsque ces principes sont respectés, seuls les stades T1a sont efficacement traités par une cholécystectomie simple. Le traitement curatif de tous les autres stades repose sur la cholécystectomie élargie avec curage ganglionnaire systématique.
- Cependant, le choix de la stratégie thérapeutique reste complexe devant l'existence de plusieurs situations diagnostiques et l'importance de l'extension tumorale qui détermine l'étendue de l'exérèse chirurgicale nécessaire, l'indication chirurgicale doit également tenir compte de l'âge et l'état général des patients vu que les cancers de la VB touchent essentiellement les sujets âgés.
- Lorsque l'exérèse n'est pas réalisable, les traitements palliatifs relèvent en premier lieu des méthodes endoscopiques.

- La chimiothérapie de 1^{ère} ligne repose sur l'association Gemcitabine – Sels de platine, reconnu comme le schéma de référence chez les patients en bon état général avec un bilan hépatique normal. La Gemcitabine en monothérapie reste une option.
- En 2^{ème} ligne, il n'existe pas de standard. La Capecitabine reste la molécule de référence.
- Par conséquent, les traitements adjuvants pourraient représenter une perspective d'avenir dans la prise en charge de ces lésions, mais leurs évaluations nécessitent des essais randomisés, difficilement réalisables en raison de la rareté de cette pathologie.
- Aussi, la maîtrise des mécanismes moléculaires de la carcinogenèse des cancers vésiculaires devrait permettre d'identifier des cibles thérapeutiques et pourrait ouvrir la voie aux thérapies ciblées dans cette indication.

Au final, les cancers de la vésicule biliaire restent redoutables, il est alors essentiel de déterminer les patients à risque, établir un diagnostic précoce, traiter des lésions précancéreuses, réaliser des techniques chirurgicales sécurisées et ceci afin d'améliorer le pronostic qui, déjà sombre de cette pathologie.



Fiche d'exploitation

Nom et Prénom : Age :
 Sexe : Féminin ☐ Masculin ☐
 Date:

I. ATCD:

- ☐ Obésité Tabac ☐ Ménopause ☐
- ☐ Lithiase vésiculaire : Macro ☐ Micro ☐
- ☐ Infections bactériennes chroniques ☐
- ☐ autres cancer:.....
- ☐ cas similaire dans la famille ☐
- ☐ autres Kc dans la famille ☐
- ☐ Autres ☐

II. Début de la Symptomatologie :

III. Diagnostic suspecté: Pré-op ☐ Per-op ☐ Post-op ☐

IV. Clinique :

- Colique Hépatique ☐
- Ictère ☐ Fièvre ☐ Masse HCD ☐ AEG ☐
- Nausées et vomissements ☐ Distension abdominale ☐
- Constipation : ☐ Syndrome occlusif : ☐
- autres ☐

Examen abdominal :

- sensibilité ☐ – défense ☐
- masse ☐ – ascite ☐
- hépatomégalie ☐
- autres :

V. Paraclinique

- **Biologie:** Cytolyse ☐ cholestase ☐
- **Marqueurs tumoraux :** ACE ☐ CA19.9 ☐
- **Echo abdominale:** Lithiase ☐ Epaissement pariétal ☐
- Siège Masse tumorale: corps vésiculaire ☐ fond vésiculaire ☐ collet ☐
- Dilatation VBIH ☐ Dilatation VBP ☐
- masse tissulaire au dépend du lit vésiculaire ☐
- autres ☐

- **TDM TAP:** Méta Hépatique ☐
- Méta Pulmonaire ☐ Méta Pleurales ☐
- Carcinose péritonéale ☐ Adénopathies ☐
- **IRM – bili-IRM** : oui ☐ non ☐ Résultat.....
- **autres** ☐

VI. Traitement

- **Radical :**
 - o Cholécystectomie simple ☐
 - o Cholécystectomie selon Glenn ☐
 - o Bisegmentectomie IV et V ☐
 - o Hépatectomie droite ☐
 - o Cholécystectomie et bisegmentectomie élargie aux organes de voisinage ☐
- **Palliatif:**
 - o Drainage biliaire ☐
 - o Anastomose bilio-digestive ☐
 - o Drainage biliaire percutané ☐
 - o Prothèse biliaire ☐
- **Réintervention :** Oui ☐ Non ☐
- **Traitement associé :** Radiothérapie ☐ chimiothérapie ☐
 - o Chimiothérapie: Néo-adjuvante ☐ Adjuvante ☐ Palliative ☐
 - o Radiothérapie : Externe ☐ Curiethérapie ☐

VII. Anatomopathologie:

- Type histologique : ADK ☐ Carcinome ☐
- Différenciation : Bien ☐ Moyen ☐ indifférencié ☐
- Degré d'envahissement : Muqueuse ☐ Musculaire ☐ Séreuse ☐ VBP ☐
- Embolies vasculaires : Oui ☐ Non ☐
- Métastase hépatique : Oui ☐ Non ☐
- Stade TNM :

VIII. Suites opératoires :

- décès postopératoire : oui ☐ non ☐
- si décès : – date du décès :
- –Complications postopératoires :
 - fistule biliaire ☐ – hématome ☐
 - surinfection de la paroi ☐ – insuffisance hépatique ☐
 - ischémie de la VBP ☐ – thrombophlébite MI ☐
 - Péritonite ☐ – embolie pulmonaire
 - autres :



Résumé

Introduction : Le calculocancer est relativement rare , classé au 5^{ème} rang des cancers digestifs touchant essentiellement le sujet âgé à prédominance féminine. Souvent de découverte fortuite sur des pièces de cholécystectomie; ou à un stade avancé ne permettant plus un traitement chirurgical curatif, d'où le recours à des traitements palliatifs.

Objectif: L'objectif de ce travail est de rechercher les différents facteurs de risques et les difficultés de prise en charge thérapeutiques des cancers de la vésicule biliaire.

Matériels et méthodes: Étude rétrospective portant sur 30 cas de cancer de la vésicule biliaire, pris en charge au sein du service de Chirurgie générale de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, durant une période de 5 ans s'étendant de Janvier 2015 à Décembre 2019.

Résultats: L'âge moyen est de 63.53 ans avec une prédominance féminine de 67%.

La lithiase vésiculaire est présente dans 43% des cas dont 33% étaient des femmes. Par ailleurs 66% des cas avaient un IMC > 30.

La symptomatologie clinique est dominée par la douleur abdominale type colique hépatique (86.66% des cas), suivie d'ictère (80% des cas) et d'altération de l'état général dans 66.66%.

Au bilan radiologique, l'échographie et le scanner et l'IRM ont été réalisés respectivement chez 93.33 % ; 56.66% et 30% de nos patients.

Sur le plan histologique, les adénocarcinomes représentent 79.16% des cas de notre étude avec un pourcentage élevé du stade 3 et 4.

Vingt-neuf patients ont été opérés (96.66% des cas). Le traitement a été curatif chez 22 patients (73.33% des cas), palliatif chez 5 patients (16.66% des cas) et une abstention thérapeutique chez un patient (0.3% des cas). La chimiothérapie seule ou adjuvante a été réalisée chez 7 patients (23.3 % des cas). Aucun patient n'a bénéficié d'une radiothérapie. La mortalité postopératoire était de 0.3% avec une médiane de survie après diagnostic estimée à six mois.

Conclusion: Le calculocancer reste un formidable défi chirurgical, dépend principalement du stade T, le siège de la tumeur et au type de croissance. Le traitement palliatif occupe une place importante dans sa prise en charge devant son diagnostic tardif.

Abstract

Introduction: The gallbladder cancer is relatively rare, ranked 5th among digestive cancers mainly affecting the predominantly female elderly. Often found by chance on pieces of cholecystectomy; or at an advanced stage no longer allowing curative surgical treatment, hence the use of palliative treatment.

Objective: The objective of this work is to research the various risk factors and the difficulties in the therapeutic management of gallbladder cancer.

Materials and methods: Retrospective study of 30 cases of gallbladder cancer, treated in the general surgery department of the Avicenna military hospital in Marrakech, during a period of 5 years extending from January 2015 to December 2019.

Results: The average age is 63.53 years with a female predominance of 67%.

Gallbladder lithiasis is present in 43% of cases of which 33% were women. In addition, 66% of cases had a BMI > 30.

The clinical symptoms are dominated by abdominal pain such as hepatic colic (86.66% of cases), followed by jaundice (80% of cases) and deterioration of the general condition in 66.66%.

At the radiological assessment, ultrasound and CT scan and MRI were performed respectively in 93.33%; 56.66% and 30% of our patients.

Histologically, adenocarcinomas represent 79.16% of the cases in our study with a high percentage of stage 3 and 4.

Twenty-nine patients were operated (96.66% of cases). The treatment was curative in 22 patients (73.33% of cases), palliative in 5 patients (16.66% of cases) and abstention from treatment in one patient (0.3% of cases). Alone or adjuvant chemotherapy was performed in 7 patients (23.3% of cases). No patient received radiotherapy. Postoperative mortality was 0.3% with a median survival after diagnosis estimated at six months.

Conclusion: The gallbladder cancer remains a formidable surgical challenge, depending mainly on the T stage, the site of the tumor and the type of growth. Palliative treatment occupies an important place in its management in the face of its late diagnosis.

ملخص

المقدمة: يعد سرطان الحويصلة الصفراوية نادرًا نسبيًا، ويحتل المرتبة الخامسة بين سرطانات الجهاز الهضمي التي تصيب بشكل رئيسي المسنين وغالبا الإناث. غالبا ما يتم اكتشافه صدفة إثر الدراسة النسيجية للحويصلة الصفراوية التي تم استئصالها ؛ أو في مرحلة متقدمة لم يعد يسمح بالعلاج الجراحي الشافي ، إنما استخدام العلاجات التلطيفية.

الهدف: الهدف من هذا العمل هو البحث في عوامل الخطر المختلفة والصعوبات العلاجية لسرطان الحويصلة الصفراوية.

المواد والطريقة: دراسة رجعية لـ 30 حالة من حالات سرطان الحويصلة الصفراوية تم علاجها بقسم الجراحة العامة بمستشفى ابن سينا العسكري بمراكش على مدى 5 سنوات بين يناير 2015 إلى ديسمبر 2019.

النتائج: متوسط العمر 63.53 سنة مع غلبة للإناث 67٪.

تواجد الحصوات الصفراوية في 43٪ من الحالات منها 33٪ من النساء . بالإضافة إلى ذلك ، كان مؤشر كتلة الجسم في 66٪ من الحالات أكبر من 30.

الأعراض السريرية تغلب عليها آلام البطن مثل المغص الكبدي (86.66٪ من الحالات) ، يليه اليرقان (80٪ من الحالات) وتدهور الحالة العامة في 66.66٪.

بالنسبة للاختبارات الإشعاعية ، تم إجراء الموجات فوق الصوتية والأشعة المقطعية والتصوير بالرنين المغناطيسي على التوالي في 93.33 ٪ ، 56.66 ٪ و 30٪ من مرضانا.

من الناحية النسيجية ، تمثل الأورام الغدية 79.16٪ من الحالات في دراستنا بنسبة عالية للمرحلتين 3 و 4.

تسعة وعشرون مريضاً خضعوا للجراحة (96.66٪ من الحالات) . كان العلاج شافياً لـ 22 مريضاً (73.33٪ من الحالات)، وتلطيفاً لـ 5 مرضى (16.66٪ من الحالات) والامتناع عن العلاج لمريض واحد (0.3٪ من الحالات). تم إجراء العلاج الكيميائي فقط أو مساعداً لـ 7 مرضى (23.3٪ من الحالات). لم يتلق أي مريض العلاج الإشعاعي . كان معدل الوفيات بعد الجراحة 0.3٪ بمتوسط بقاء على قيد الحياة بعد التشخيص يقدر بستة أشهر.

استنتاج: لا يزال سرطان الحويصلة الصفراوية يمثل تحدياً جراحياً، ويعتمد بشكل أساسي على مرحلة تقدم المرض وموقع الورم ونوع النمو. يحتل العلاج التلطيفي مكانة مهمة في حالات التشخيص المتأخر.



BIBLIOGRAPHIE



1. **E. Masson,**
« Chimiothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/274578/chimiotherapie-dans-le-cancer-de-la-vesicule-bilia>.
2. **E. Masson,**
« Cancers vésiculaires de découverte fortuite », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/5294/cancers-vesiculaires-de-decouverte-fortuite>
3. **Donohue JH, Nagorney DM, Grant CS, Tsushima K, Ilstrup DM, Adson MA.,**
« Carcinoma of the gallbladder. Does radical resection improve outcome? Arch Surg 1990;15: 328-36 ».
4. **« Laparoscopic cholecystectomy for treatment of unexpected early-stage gallbladder cancer. – Abstract – Europe PMC ».**
<https://europepmc.org/article/med/16121343>
5. **C. Boutros, M. Gary, K. Baldwin, et P. Somasundar,**
« Gallbladder cancer: past, present and an uncertain future », *Surg Oncol*, vol. 21, n° 4, p. e183-191, déc. 2012,
6. **S. Misra, A. Chaturvedi, N. C. Misra, et I. D. Sharma,**
« Carcinoma of the gallbladder », *Lancet Oncol*, vol. 4, n° 3, p. 167-176, mars 2003,
7. **Dr. Oriana Ciacio,**
« Cancer de la vésicule biliaire : Épidémiologie du Cancer de la vésicule biliaire ».
8. **CASTING D., VEILHAN L.-A.,**
« Anatomie du foie et des voies biliaires Hépatologie ». Paris, p. 7-001-A-10, 2008.
9. **Bouchet, Y., J. G. Passagia, and J. F. Lopez.,**
« Anatomie des voies biliaires extrahépatiques », *Tech chir, Appareil digestif*. (Paris, France), p. 10-1990, 1990.
10. **« Anatomie de la vésicule Biliaire Disponible à partir de :URL :**
http://hepatoweb.com/Anatomie_vesicule.php », .
11. **Y. Renard, D. Sommacale, C. Avisse, J.-P. Palot, R. Kianmanesh.,**
« Anatomie chirurgicale des voies biliaires extrahépatiques et de la jonction biliopancréatique. » p. 1-21, 2014.

12. **Richard L. Drake, A.W.V., Adam W.M. Mitchell,**
« Gray's anatomy for students », Second edition., Churchill Livingstone: Elsevier, 2009, p. 1103.
13. **Masson, Frank H Netter.,**
« Atlas d'anatomie humaine. », 2015, p. Planche 280.
14. **DADOUNE J.P.,**
« Histologie, 2^e édition. « Médecine-science ». », 2007.
15. **V. Thieme,**
« Vésicule biliaire, voies biliaires. Atlas de chirurgie 1993;49-58 ». .
16. **Maillochaud JH.,**
« Cancer de la vésicule biliaire. 2001. Disponible sur : (<http://www.france-cancer.net>) ».
17. **Winde G, Kautz G, Berns T.,**
« Problèmes thérapeutiques posés par les cancers de la vésicule biliaire. J Chir 1993;130(5) : 252-59 ».
18. **Y. Ogura, R. Mizumoto, S. Isaji, T. Kusuda, S. Matsuda, et M. Tabata,**
« Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Japan », *World J Surg*, vol. 15, n° 3, p. 337-343, juin 1991
19. **C. K et T. M,**
« Carcinoma of the gallbladder: an appraisal of surgical resection. », *Surgery*, vol. 115, n° 6, p. 751-756, juin 1994.
20. **J. F. Bosset *et al.*,**
« Primary carcinoma of the gallbladder. Adjuvant postoperative external irradiation », *Cancer*, vol. 64, n° 9, p. 1843-1847, nov. 1989
21. **S. Sheth, A. Bedford, et S. Chopra,**
« Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy », *Am J Gastroenterol*, vol. 95, n° 6, p. 1402-1410, juin 2000
22. **E. Masson,**
« DIG-WS-25 Aspect en imagerie du cancer de la vésicule biliaire : a propos de 40 cas », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/235352/dig-ws-25-aspect-en-imagerie-du-cancer-de-la-vesic>

23. « **Registre des cancers de la région du Grand Casablanca. Disponible à partir de :URL :** http://contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRGC.pdf ». Edition 2016.
24. « **Registre des cancers de Rabat Édition 2009. Disponible à partir de :URL :** http://biblio.medramo.ac.ma/bib/RECRAB_2005.pdf ».
25. **M. Gagner et R. L. Rossi,**
« Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in North America », *World J Surg*, vol. 15, n° 3, p. 344-347, juin 1991
26. **Loizon P, Bourgeois JM, Lapeyrie H.,**
« Le diagnostic échographique du cancer de la vésicule biliaire. J.E.M.U 1989;11(2) : 70-75 ».
27. **Ribault L, Ribault A, Diagne AL, Veillard JM.,**
« Cancer primitif de la vésicule biliaire. J Chir 1991;128(1) : 51-53 ».
28. **P. Cubertafond, A. Gainant, et G. Cucchiaro,**
« Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder. Results of the French Surgical Association Survey », *Ann Surg*, vol. 219, n° 3, p. 275-280, mars 1994
29. **J. H. Donohue, A. K. Stewart, et H. R. Menck,**
« The National Cancer Data Base report on carcinoma of the gallbladder, 1989-1995 », *Cancer*, vol. 83, n° 12, p. 2618-2628, déc. 1998
30. **Barbier J, Dano Y, Kraimps JL.,**
« Cancers primitifs de la vésicule biliaire. J Chir 1987;124(5) : 311-14 ».
31. **X. de Aretxabala et al.,**
« Gallbladder cancer in Chile. A report on 54 potentially resectable tumors », *Cancer*, vol. 69, n° 1, p. 60-65, janv. 1992.
32. **Y. Matsumoto, H. Fujii, H. Aoyama, M. Yamamoto, K. Sugahara, et K. Suda,**
« Surgical treatment of primary carcinoma of the gallbladder based on the histologic analysis of 48 surgical specimens », *Am J Surg*, vol. 163, n° 2, p. 239-245, févr. 1992.
33. **K. Ouchi, M. Suzuki, S. Saijo, K. Ito, et S. Matsuno,**
« Do recent advances in diagnosis and operative management improve the outcome of gallbladder carcinoma? », *Surgery*, vol. 113, n° 3, p. 324-329, mars 1993.
34. **EL MACHKOUR.Z, O.MOUAQIT, A.OUSADEN, M, ELYOUSFI, L.CHBANI,**
« Cancer de la vésicule biliaire à propos de 53 cas. Thèse N 092/14. », .

35. **Hamdani, N. H., Qadri, S. K., Aggarwalla, R., Bhartia, V. K., Chaudhuri, S., Debakshi, S., et al.,**
« Clinicopathological study of gall bladder carcinoma with special reference to gallstones: our 8-year experience from eastern India. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 13.11 (2012): 5613–5617. »
36. **Koh, C. Y., Demirjian, A. N., Chen, W. P., McLaren, C. E., & Imagawa, D. K.,**
« Validation of revised American Joint Committee on Cancer staging for gallbladder cancer based on a single institution experience. *The American Surgeon* 79.10 (2013): 1045–1049. »
37. **D'hondt, M., Lapointe, R., Benamira, Z., Pottel, H., Plasse, M., Letourneau, R., et al.,**
« "Carcinoma of the gallbladder: patterns of presentation, prognostic factors and survival rate. An 11-year single centre experience." *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 39.6 (2013): 548–553. »
38. **Chassagne, P., Michel, J., Pageaux, G., Blanc, P., & Veyrac, M.,**
« "Le cancer de la vésicule biliaire dans un service d'Hépatogastroentérologie." *Médecine et chirurgie digestives (Paris)* 25.6 (1996): 293–295. »
39. **Lundberg, O., and Kristoffersson, A.,**
« "Wound recurrence from gallbladder cancer after open cholecystectomy." *Surgery* 127.3 (2000): 296–300. »
40. **Manfredi, S., Benhamiche, A. M., Isambert, N., Prost, P., Jouve, J. L., & Faivre, J.,**
« "Trends in incidence and management of gallbladder carcinoma: a population-based study in France." *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 89.4 (2000): 757–762. »
41. **EL MALKI, H. O., AIT TALEB, K., MOHSINE, R., CHARIF CHEFCHAOUNI, M., & IFRINE, L.,**
« "Quelle attitude chirurgicale devant un cancer de la vésicule biliaire? A propos de 50 cas." *Maghreb médical* 357 (2001): 200–201. »
42. **Klinger RJ, Delafuente BH, Olivares TP, Torres FC.,**
« Carcinome de la vésicule biliaire : expérience chilienne de 10 ans. *Ann Chir* 1994;48(7) : 656–57 ».
43. **M. T. Carriaga et D. E. Henson,**
« Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas », *Cancer*, vol. 75, n° 1 Suppl, p. 171-190, janv. 1995.
44. **Arnaud JP, Casa C, Jacob JP, Ronceray J, Becouarn G, Bergamaschi R.,**
« Cancer de la vésicule biliaire. Expérience chirurgicale à propos de 143 cas. *J Chir* 1996;133 : 155–58 ». .

45. **ADERKAOUI.S, M. AMRAOUI, A. ZENTAR, M. MAHI, H. AZENDOUR.,**
« Actualités thérapeutiques dans la prise en charge de la vésicule biliaire. Thèse N84, 2011. »
46. **E. Masson,**
« Lésions précancéreuses de la vésicule biliaire », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/132720/lesions-precancereuses-de-la-vesicule-biliaire>
47. **G. Randi, S. Franceschi, et C. La Vecchia,**
« Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors », *Int J Cancer*, vol. 118, n° 7, p. 1591-1602, avr. 2006.
48. **D. C. Buckles, K. D. Lindor, N. F. Larusso, L. M. Petrovic, et G. J. Gores,**
« In primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant », *Am J Gastroenterol*, vol. 97, n° 5, p. 1138-1142, mai 2002.
49. **I. A. Malik,**
« Gallbladder cancer: current status », *Expert Opin Pharmacother*, vol. 5, n° 6, p. 1271-1277, juin 2004.
50. **B. Levin,**
« Gallbladder carcinoma », *Ann Oncol*, vol. 10 Suppl 4, p. 129-130, 1999.
51. **T. C. Chao, C. S. Wang, Y. Y. Jan, H. M. Chen, et M. F. Chen,**
« Carcinogenesis in the biliary system associated with APDJ », *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, vol. 6, n° 3, p. 218-222, 1999.
52. **J. C. Roa, L. Anabalón, O. Tapia, A. Melo, X. de Aretxabala, et I. Roa,**
« [Frequency of K-ras mutation in biliary and pancreatic tumors] », *Rev Med Chil*, vol. 133, n° 12, p. 1434-1440, déc. 2005.
53. **A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, P. Boyle, et W. A. Zatonski,**
« Epidemiology of gallbladder cancer », *Hepatogastroenterology*, vol. 46, n° 27, p. 1529-1532, juin 1999.
54. **L. Chiche et S. Metairie,**
« [Fortuitous discovery of gallbladder cancer] », *J Chir (Paris)*, vol. 138, n° 6, p. 336-341, déc. 2001.
55. **M. Tewari,**
« Contribution of silent gallstones in gallbladder cancer », *J Surg Oncol*, vol. 93, n° 8, p. 629-632, juin 2006,

56. **S. K. Gupta et V. K. Shukla,**
« Silent gallstones: a therapeutic dilemma », *Trop Gastroenterol*, vol. 25, n° 2, p. 65-68, juin 2004.
57. **« Gallstone size and the risk of gallbladder cancer – PubMed ».**
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6632129/>
58. **A. K. Diehl,**
« Evaluating the risk of gallbladder cancer », *Ann Intern Med*, vol. 108, n° 1, p. 157-158, janv. 1988.
59. **I. Roa, G. Ibacache, J. Roa, J. Araya, X. de Aretxabala, et S. Muñoz,**
« Gallstones and gallbladder cancer—volume and weight of gallstones are associated with gallbladder cancer: a case-control study », *J Surg Oncol*, vol. 93, n° 8, p. 624 -628, juin 2006,
60. **A. Venniyoor,**
« Cholesterol gallstones and cancer of gallbladder (CAGB): molecular links », *Med Hypotheses*, vol. 70, n° 3, p. 646-653, 2008.
61. **Wistuba, Ignacio I., and Adi F. Gazdar.,**
« "Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour." *Nature Reviews Cancer* 4.9 (2004): 695–706. »
62. **Chang, Hee Jin, Jung Il Suh, and So Young Kwon.,**
« "Gallstone formation and gallbladder mucosal changes in mice fed a lithogenic diet." *J Korean Med Sci* 14.3 (1999): 286. »
63. **K. Y. Wolin, K. Carson, et G. A. Colditz,**
« Obesity and cancer », *Oncologist*, vol. 15, n° 6, p. 556-565, 2010.
64. **Sachidananda, S., Krishnan, A., Janani, K., Alexander, P. C., Velayutham, V., Rajagopal, S., et al.,**
« "Characteristics of gallbladder cancer in South India." *Indian journal of surgical oncology* 3.3 (2012): 228–230. »
65. **R. GOUBRAIM , A. BELKOUCHI, A. AZZOUZI, L.IFRINE, M. BENAZZOUZ,**
« Le traitement chirurgical du cancer de la vésicule biliaire, à propos de 86 cas, expérience de la clinique chirurgicale A. Thèse N278, 2007. » .
66. **Pandey, M., Pathak, A. K., Gautam, A., Aryya, N. C., & Shukla, V. K.,**
« Carcinoma of the Gallbladder. *Digestive diseases and sciences* 46.6 (2001): 1145–1151. »

67. **MR. HIROUAL, A.ZOUGARI, N.CHERIF IDRISSE, MA. BENHMIDOUNE, O.ESSADIKI,**
« L'apport du scanner spiral dans le bilan d'extension du cancer vésiculaire, à propos de 70 cas. Onco-WS-17 Marrakech, 2012. »
68. **L.BEN FARHAT, A. ASKRI, R. JERIBI, N.DALY, L.HENDAOUÏ.,**
« Évaluation de l'extension locorégionale des tumeurs de la vésicule biliaire par la tomodensitométrie. » *Journal de Chirurgie* 146.1 (2009): 34-39. »
69. **Sheth, S., Bedford, A., & Chopra, S.,**
« Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. » *The American journal of gastroenterology* 95.6 (2000): 1402-1410. »
70. **Chow. WH, Jonshon. C, Gridly. G.,**
« Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas. » *British journal of cancer* 79.3 (1999): 640-644 ».
71. **Attili, A. F., De Santis, A., Capri, R., Repice, A. M., Maselli, S., & GREPCO Group.,**
« The natural history of gallstones: the GREPCO experience. » *Hepatology* 21.3 (1995): 656-660. »
72. **S. A. Kliewer,**
« Cholesterol detoxification by the nuclear pregnane X receptor », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 102, n° 8, p. 2675-2676, févr. 2005.
73. **H. H. Jackson, R. E. Glasgow, S. J. Mulvihill, et L. A. Cannon-Albright,**
« Familial risk in gallbladder cancer », *Journal of the American College of Surgeons*, vol. 205, n° 3, p. S38, sept. 2007.
74. **R. KIANMANESH, S. SCARINGI, B. CASTEL, Y. FLAMANT, S. MSIKA.,**
« Lésions précancéreuses de la vésicule biliaire. » *Journal of Chir* 2007, 144, N°4. Elsevier Masson. »
75. **Nuzzo G, Clemente G, Cadeddu F, Ardito F, Ricci R, Vecchio FM.,**
« Papillary carcinoma of the gallbladder and anomalous pancreato-biliary junction. Report of three cases and review of the literature. » *Hepato-gastroenterology* 52.64 (2005): 1034-1038 ».
76. **Kumar, Sandeep,**
« Infection as a risk factor for gallbladder cancer. » *Journal of surgical oncology* 93.8 (2006): 633-639. »

77. **Gonzalez-Escobedo, Geoffrey, Joanna M. Marshall, and John S. Gunn.,**
« "Chronic and acute infection of the gall bladder by Salmonella Typhi: understanding the carrier state." *Nature Reviews Microbiology* 9.1 (2011): 9-14. »
78. **Schnelldorfer, T.,**
« "Porcelain gallbladder: a benign process or concern for malignancy?." *Journal of Gastrointestinal Surgery* 17.6 (2013): 1161-1168. »
79. **Trivedi, V., Gumaste, V. V., Liu, S., & Baum, J.,**
« "Gallbladder cancer: adenoma-carcinoma or dysplasia-carcinoma sequence?." *Gastroenterology & Hepatology* 4.10 (2008): 735. »
80. **Belkheir Mohammed.,**
« Le cancer de la vésicule biliaire. Thèse de médecine. N° 92. Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca.1997 ». .
81. **Mzabi S, Benjilani S, Aissa R, Chadli A, Mzabi R.,**
« Contribution à l'étude du cancer vésiculaire en Tunisie. *Med* 1986;64(12): 1041-45 ». .
82. **Eguchi, H., Ishikawa, O., Ohigashi, H., Kasugai, T., Yokoyama, S., Yamada, T., et al.,**
« "Surgical significance of superficial cancer spread in early gallbladder cancer." *Japanese journal of clinical oncology* 35.3 (2005): 134-138. »
83. **« Gallbladder cancer – The American Journal of Surgery ».**
[https://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610\(08\)00169-4/abstract](https://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610(08)00169-4/abstract)
84. **Launoy G, Crenes LE, Dao T.,**
« Le cancer de la vésicule biliaire. *Ann Chir* 1993;47(1): 18-23 ».
85. **C. Bloechle *et al.*,**
« Is radical surgery in locally advanced gallbladder carcinoma justified? », *Am J Gastroenterol*, vol. 90, n° 12, p. 2195-2200, déc. 1995.
86. **R. Pradeep, S. P. Kaushik, S. S. Sikora, B. N. Bhattacharya, C. M. Pandey, et V. K. Kapoor,**
« Predictors of survival in patients with carcinoma of the gallbladder », *Cancer*, vol. 76, n° 7, p. 1145-1149, oct. 1995.
87. **Cuberta-fond P, Lesourd PT, Gainant A, Boudinet F,**
« Traitement chirurgical des cancers des voies biliaires extra-hépatiques. *Lyon Chir* 1991;87(5): 379-85 ».

88. Shukla, V. K., Chauhan, V. S., Mishra, R. N., & Basu, S.,
« "Lifestyle, reproductive factors and risk of gallbladder cancer." Singapore medical journal 49.11 (2008): 912. »
89. Al-Hadeedi, S. Y., Moorehead, R. J., Leaper, D. J., & Wong, J.,
« Carcinoma of the gallbladder: a diagnostic challenge. Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh 36.3 (1991): 174. »
90. Khan, I., Panda, N., Banerjee, M., & Das, R.,
« "Epidemiological factors in gall bladder cancer in eastern India—a single centre study." Indian journal of surgical oncology 4.1 (2013): 67–72. »
91. Shih, S. P., Schulick, R. D., Cameron, J. L., Lillemoe, K. D., Pitt, H. A., Choti, M. A., et al.,
« "Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection." Annals of surgery 245.6 (2007): 893. »
92. E. Masson,
« Imagerie des tumeurs malignes des voies biliaires et de la vésicule », *EM-Consulte*.
<https://www.em-consulte.com/article/1223970/imagerie-des-tumeurs-malignes-des-voies-biliaires->
93. TAHIR F.Z.,
« Cancer de la vésicule biliaire, à propos de 92 cas. Thèse N° 345,2003, Casablanca. » .
94. LOUKILI .M.,
« Aspects anatomopathologiques des cancers de la vésicule biliaire, à propos de 30 cas. Thèse 2009, Fès. » .
95. Gilles R.,
« Application de l'échoendoscopie digestive en pathologie vésiculaire. Press Med 2004;33 : 954–60. »
96. Jang, J. Y., Kim, S. W., Lee, S. E., Hwang, D. W., Kim, E. J., Lee, J. Y., et al.,
« Differential diagnostic and staging accuracies of high resolution ultrasonography, endoscopic ultrasonography, and multidetector computed tomography for gallbladder polypoid lesions and gallbladder cancer." Annals of surgery 250.6 (2009): 943–949. »
97. B. S. Kim *et al.*,
« Accuracy of CT in local staging of gallbladder carcinoma », *Acta Radiol*, vol. 43, n° 1, p. 71-76, janv. 2002.

98. **K. Yoshimitsu *et al.*,**
« Helical CT of the local spread of carcinoma of the gallbladder: evaluation according to the TNM system in patients who underwent surgical resection », *AJR Am J Roentgenol*, vol. 179, n° 2, p. 423-428, août 2002.
99. **Yang, H. F., Li, Y., Zhang, Q., et al.,**
« "Computed tomography for assessing resectability of gallbladder carcinoma: a systematic review and meta-analysis." *Clinical imaging* 37.2 (2013): 327-333. »
100. **T. Komatsuda *et al.*,**
« Gallbladder carcinoma: color Doppler sonography », *Abdom Imaging*, vol. 25, n° 2, p. 194-197, avr. 2000.
101. **Miller, George, Lawrence H. Schwartz, and Michael D'Angelica.,**
« "The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies." *Surgical oncology clinics of North America* 16.2 (2007): 343-368 ».
102. **« Ultrasonography in Carcinoma of the Gallbladder – M. Soiva, K. Aro, M. Pamilo, M. Päävänsalo, I. Suramo, M. Taavitsainen, 1987 ».**
<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/028418518702800610> .
103. **M. Pandey, B. P. Sood, R. C. Shukla, N. C. Aryya, S. Singh, et V. K. Shukla,**
« Carcinoma of the gallbladder: role of sonography in diagnosis and staging », *J Clin Ultrasound*, vol. 28, n° 5, p. 227-232, juin 2000.
104. **J.-H. Tseng *et al.*,**
« Diagnosis and staging of gallbladder carcinoma. Evaluation with dynamic MR imaging », *Clin Imaging*, vol. 26, n° 3, p. 177-182, juin 2002.
105. **Taourel P, Calvet C, Lecesne R, Pradel JA, Drouillard J, Bruel JM.,**
« Apport de la cholangio-pancréatographie-IRM dans la pathologie des voies biliaires et pancréatiques. *J Radiol* 1997;78 : 615-21 ».
106. **CATAZANO G., CORVISIER N. & BENEVENT J.,**
«Cancer de la vésicule biliaire : étude anatomopathologique », Paris Masson, 1998 : 33-44 ».
107. **« Pathologie de la vésicule biliaire et des voies biliaires extra-hépatiques. Cas n° 5. Adénocarcinome vésiculaire, à cellules claires, stade pT1bNx (TNM, 7^e édition) – EM consulte ».**
<https://www.em-consulte.com/article/916830/pathologie-de-la-vesicule-biliaire-et-des-voies-bi>

108. J. Albores-Saavedra, A. Alcántra-Vazquez, H. Cruz-Ortiz, et R. Herrera-Goepfert,
« The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma. Hyperplasia, atypical hyperplasia and carcinoma in situ », *Cancer*, vol. 45, n° 5, p. 919-927, mars 1980.
109. « Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: an estimate of the period required for progression – PubMed ».
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8698204/>
110. Hamilton, Stanley R.,
« "World Health Organization classification of tumours." Pathology and genetics of tumours of the digestive system (2000). »
111. SAUT S.H. & STERNBERG S,
« Gallbladder and extra hepatic biliary », Diagnostic surgical pathology, second edition Raven Press, Ltd. New York, 1994, 1591–1600 »
112. MARTIN E. & FELDMANN G.,
« Histopathologie du foie et des voies biliaires de l'adulte et de l'enfant », p. 331-335.
113. X. D. Dong, P. DeMatos, V. G. Prieto, et H. F. Seigler,
« Melanoma of the gallbladder », *Cancer*, vol. 85, n° 1, p. 329, 1999, doi:
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990101\)85:1<329::AID-CNCR5>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990101)85:1<329::AID-CNCR5>3.0.CO;2-Z).
114. R. Chatila, P. N. Fiedler, et R. J. Vender,
« Primary lymphoma of the gallbladder; case report and review of the literature », *Am J Gastroenterol*, vol. 91, n° 10, p. 2242-2244, oct. 1996.
115. « In : Les cancers des voies biliaires extrahépatiques.
Paris : Monographies de l'Association Française de Chirurgie 1988;525 ».
116. « Gallbladder carcinoma producing alpha-fetoprotein – PubMed ».
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10078826/>.
117. V. Cocquyt, M. Pipeleers-Marichal, G. Delvaux, et S. Van Belle,
« Increasing serum levels of alpha-fetoprotein in a patient with relapsing gallbladder carcinoma », *Am J Clin Oncol*, vol. 19, n° 5, p. 465-468, oct. 1996.
118. T. Ono *et al.*,
« Alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 19-9-producing gallbladder cancer », *J Gastroenterol*, vol. 31, n° 5, p. 742-746, oct. 1996.

119. **Y. M. Jin, H. Yim, et C. Shim,**
« Cyclin E expression in benign and malignant epithelial neoplasms of the gallbladder », *Yonsei Med J*, vol. 38, n° 5, p. 301-306, oct. 1997.
120. **N. Eguchi, K. Fujii, A. Tsuchida, S. Yamamoto, T. Sasaki, et G. Kajiyama,**
« Cyclin E overexpression in human gallbladder carcinomas », *Oncol Rep*, vol. 6, n° 1, p. 93-96, févr. 1999,.
121. **Dr David MALKA,**
« Service d'Oncologie Digestive, Département de Médecine Oncologique, Gustave Roussy, Villejuif Chap. : Cancer des voies biliaires (mise à jour le 16/09/2019) Disponible à partir de :URL : <http://snfge.org/content/8-cancer-des-voies-biliaires> ». .
122. **Isambert, M., Leux, C., Métairie, S., & Paineau, J.,**
« "Cancer de la vésicule de découverte fortuite: quand, pourquoi, comment réopérer." *Journal de Chirurgie Viscérale* 148.2 (2011): 89-97. »
123. **Maldonado, C. Z., Lopez, M. J. R., Valverde, F. M. G., Soldevilla, F. A., Quirante, F. P., & Medina, V. G.,**
« "Hallazgos ecográficos asociados al cáncer de vesícula biliar." *Cirugía Española* 92.5 (2014): 348-355. »
124. **Sarli, L., Contini, S., Sansebastiano, G., Gobbi, S., Costi, R., & Roncoroni, L.,**
« "Does laparoscopic cholecystectomy worsen the prognosis of unsuspected gallbladder cancer?." *Archives of Surgery* 135.11 (2000): 1340-1344. »
125. **Pottakkat, B., Kapoor, A., Prakash, A., Singh, R. K., Behari, A., Kumar, A., et al.,**
« "Evaluation of a prospective surgical strategy of extended resection to achieve R0 status in gall bladder cancer." *Journal of gastrointestinal cancer* 44.1 (2013): 33-40. »
126. **Wang, Y. F., Feng, F. L., Zhao, X. H., Ye, Z. X., Zeng, H. P., Li, Z., et al.,**
« Combined detection tumor markers for diagnosis and prognosis of gallbladder cancer." *World Journal of Gastroenterology: WJG* 20.14 (2014): 4085. »
127. **Mathonnet M, Gainant A, Cubertaft P.,**
« Cancers de la vésicule biliaire : Techniques chirurgicales. », *Encycl Méd Chir, Techniques Chirurgicales– Appareil digestif 2001*; p. 40-970-A.
128. **Y. Shirai, K. Yoshida, K. Tsukada, T. Ohtani, et T. Muto,**
« Identification of the regional lymphatic system of the gallbladder by vital staining », *Br J Surg*, vol. 79, n° 7, p. 659-662, juill. 1992.

129. H. Shimada, I. Endo, S. Togo, A. Nakano, T. Izumi, et G. Nakagawara,
« The role of lymph node dissection in the treatment of gallbladder carcinoma », *Cancer*,
vol. 79, n° 5, p. 892-899, mars 1997,.
130. Y. Shirai, T. Ohtani, K. Tsukada, et K. Hatakeyama,
« Combined pancreaticoduodenectomy and hepatectomy for patients with locally
advanced gallbladder carcinoma: long term results », *Cancer*, vol. 80, n° 10, p.
1904-1909, nov. 1997.
131. Isambert, M., and L. Chiche.,
« "Bisegmentectomie IVb-V avec curage pour cancer de la vésicule biliaire." *Journal de
chirurgie viscérale (Print)* 147.1 (2010): 33-37. »
132. K. Yamaguchi, K. Chijiwa, S. Shimizu, K. Yokohata, M. Tsuneyoshi, et M. Tanaka,
« Anatomical limit of extended cholecystectomy for gallbladder carcinoma involving the
neck of the gallbladder », *Int Surg*, vol. 83, n° 1, p. 21-23, mars 1998.
133. Y. Ogura, S. Matsuda, H. Sakurai, Y. Kwarada, et R. Mizumoto,
« Central bisegmentectomy of the liver plus caudate lobectomy for carcinoma of the
gallbladder », *Dig Surg*, vol. 15, n° 3, p. 218-223, 1998,.
134. G. T. Pack, T. R. Miller, et R. D. Brasfield,
« Total right hepatic lobectomy for cancer of the gallbladder; report of three cases », *Ann
Surg*, vol. 142, n° 1, p. 6-16, juill. 1955.
135. « Article médicale Tunisie, Article médicale Drainage biliaire percutané ».
https://www.latunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie_1041_fr.
136. DIAS, EVERTON MESQUITA, PAULO PIMENTEL, and ACBC-PA ASSUMPÇÃO.,
« "Gallbladder cancer: 10 years of experience at an Amazon reference hospital." *Revista do
Colégio Brasileiro de Cirurgiões* 38.2 (2011): 100-104. »
137. Rossi, M., Bencini, L., Calistri, M., Manetti, R., & Farsi, M.,
« "Gallbladder neoplasm: a single institution experience according to the standard current
management." *Minerva chirurgica* 67.5 (2012): 389-397. »
138. R. C. Praderi, A. F. Estefan, et E. Tiscornia,
« Transhepatic intubation in benign and malignant lesions of the biliary ducts », *Curr
Probl Surg*, vol. 22, n° 12, p. 1-88, déc. 1985,.

139. H. J. Schlitt *et al.*,
« Peripheral hepatojejunostomy as palliative treatment for irresectable malignant tumors of the liver hilum », *Ann Surg*, vol. 229, n° 2, p. 181-186, févr. 1999,.
140. Gaujoux, S., and D. Goéré.,
« "Voie d'abord des hépatectomies." Journal de chirurgie viscérale (Print) 148.6 (2011): 477-485. »
141. S. Y, O. T, et H. K,
« Laparoscopic cholecystectomy may disseminate gallbladder carcinoma. », *Hepatogastroenterology*, vol. 45, n° 19, p. 81-82, janv. 1998.
142. K. Z'graggen, S. Birrer, C. A. Maurer, H. Wehrli, C. Klaiber, et H. U. Baer,
« Incidence of port site recurrence after laparoscopic cholecystectomy for preoperatively unsuspected gallbladder carcinoma », *Surgery*, vol. 124, n° 5, p. 831-838, nov. 1998.
143. J. Ohuchida, K. Chijiwa, M. Hiyoshi, K. Kobayashi, H. Konomi, et M. Tanaka,
« Long-term results of treatment for pancreaticobiliary maljunction without bile duct dilatation », *Arch Surg*, vol. 141, n° 11, p. 1066-1070, nov. 2006,.
144. L. Bergdahl,
« Gallbladder carcinoma first diagnosed at microscopic examination of gallbladders removed for presumed benign disease », *Ann Surg*, vol. 191, n° 1, p. 19-22, janv. 1980,.
145. B. Schaeff, V. Paolucci, et J. Thomopoulos,
« Port site recurrences after laparoscopic surgery. A review », *Dig Surg*, vol. 15, n° 2, p. 124-134, 1998,.
146. C. A. Jacobi, H. Keller, S. Mönig, et S. Said,
« Implantation metastasis of unsuspected gallbladder carcinoma after laparoscopy », *Surg Endosc*, vol. 9, n° 3, p. 351-352, mars 1995,.
147. H. M. Jeon, J. S. Kim, C. D. Lee, E. K. Kim, et S. N. Kim,
« Late development of umbilical metastasis after laparoscopic cholecystectomy for a gallbladder carcinoma », *Oncol Rep*, vol. 6, n° 2, p. 283-287, avr. 1999.
148. Y. Fong, M. F. Brennan, A. Turnbull, D. G. Colt, et L. H. Blumgart,
« Gallbladder cancer discovered during laparoscopic surgery. Potential for iatrogenic tumor dissemination », *Arch Surg*, vol. 128, n° 9, p. 1054-1056, sept. 1993,

149. **K. Yamaguchi *et al.*,**
« Gallbladder carcinoma in the era of laparoscopic cholecystectomy », *Arch Surg*, vol. 131, n° 9, p. 981-984; discussion 985, sept. 1996,
150. **K. M. McMasters *et al.*,**
« Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma », *Am J Surg*, vol. 174, n° 6, p. 605-608; discussion 608-609, déc. 1997,
151. **M. Wiedmann *et al.*,**
« Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma: a phase II pilot study », *Cancer*, vol. 97, n° 11, p. 2783-2790, juin 2003,
152. **« Resection combined with intraoperative radiation therapy (IORT) for stage IV (TNM) gallbladder carcinoma »,**
World J Surg, vol. 15, n° 3, p. 357-366, juin 1991,
153. **J. J. Kresl *et al.*,**
« Adjuvant external beam radiation therapy with concurrent chemotherapy in the management of gallbladder carcinoma », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 52, n° 1, p. 167-175, janv. 2002,
154. **G. Miller et W. R. Jarnagin,**
« Gallbladder carcinoma », *Eur J Surg Oncol*, vol. 34, n° 3, p. 306-312, mars 2008,
155. **T. Takada *et al.*,**
« Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma », *Cancer*, vol. 95, n° 8, p. 1685-1695, oct. 2002,
156. **N. Ma, H. Cheng, B. Qin, R. Zhong, et B. Wang,**
« Adjuvant therapy in the treatment of gallbladder cancer: a meta-analysis », *BMC Cancer*, vol. 15, p. 615, sept. 2015.
157. **M. A. Olayioye, R. M. Neve, H. A. Lane, et N. E. Hynes,**
« The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer », *EMBO J*, vol. 19, n° 13, p. 3159-3167, juill. 2000,
158. **Y. Yarden et M. X. Sliwkowski,**
« Untangling the ErbB signalling network », *Nat Rev Mol Cell Biol*, vol. 2, n° 2, p. 127-137, févr. 2001.

159. ITO Y; TAKEDA T. SASAKI Y, YAMADA T, ISHIGURO S, IMAOKA S ET AL.,
« Expression and clinical significance of the rebB family intrahepatic cholangiocellular carcinoma. *Pathol Res Pract* 2001 », p. 197: 95-100.
160. K. Nakazawa, Y. Dobashi, S. Suzuki, H. Fujii, Y. Takeda, et A. Ooi,
« Amplification and overexpression of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, and c-met in biliary tract cancers », *J Pathol*, vol. 206, n° 3, p. 356-365, juill. 2005.
161. N. W. Werneburg, J.-H. Yoon, H. Higuchi, et G. J. Gores,
« Bile acids activate EGF receptor via a TGF- α -dependent mechanism in human cholangiocyte cell lines », *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, vol. 285, n° 1, p. G31-36, juill. 2003.
162. P. A. Philip *et al.*,
« Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer », *J Clin Oncol*, vol. 24, n° 19, p. 3069-3074, juill. 2006.
163. Lazcano-Ponce, E. C., Miquel, J. F., Muñoz, N., Herrero, R., Ferrecio, C., Wistuba, I. I., et al.,
« "Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer." CA: a cancer journal for clinicians 51.6 (2001): 349-364. »
164. R. K. Ramanathan *et al.*,
« A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer », *Cancer Chemother Pharmacol*, vol. 64, n° 4, p. 777-783, sept. 2009,.
165. « A multicenter, randomized phase II trial of gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) alone or in combination with biweekly cetuximab in the first-line treatment of advanced biliary cancer: Interim analysis of the BINGO trial | Journal of Clinical Oncology ».
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.4520
166. HALIMA ABAHSSAIN, PAULINE AFCHAIN, NAWFAL MELAS,
« Chimiothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire. *Cancérologie/Gastroentérologie*. Presse Med. 2010 ; Elsevier Masson SAS. », p. 39 :1238-1245, 2010.
167. T. Todoroki *et al.*,
« Outcomes of aggressive treatment of stage IV gallbladder cancer and predictors of survival », *Hepatogastroenterology*, vol. 46, n° 28, p. 2114-2121, août 1999.
168. C. H. Takimoto et A. Awada,
« Safety and anti-tumor activity of sorafenib (Nexavar) in combination with other anti-cancer agents: a review of clinical trials », *Cancer Chemother Pharmacol*, vol. 61, n° 4, p. 535-548, avr. 2008,.

169. K. Yamaguchi *et al.*,
« Ki-ras mutations in codon 12 and p53 mutations (biomarkers) and cytology in bile in patients with hepatobiliary-pancreatic carcinoma », *Hepatogastroenterology*, vol. 52, n° 63, p. 713-718, juin 2005.
170. A. A. Saetta,
« K-ras, p53 mutations, and microsatellite instability (MSI) in gallbladder cancer », *J Surg Oncol*, vol. 93, n° 8, p. 644-649, juin 2006,
171. A. A. Saetta *et al.*,
« Mutational analysis of BRAF in gallbladder carcinomas in association with K-ras and p53 mutations and microsatellite instability », *Virchows Arch*, vol. 445, n° 2, p. 179-182, août 2004,.
172. A. Tannapfel *et al.*,
« Mutations of the BRAF gene in cholangiocarcinoma but not in hepatocellular carcinoma », *Gut*, vol. 52, n° 5, p. 706-712, mai 2003,
173. « SWOG 0514: A phase II study of sorafenib (BAY 43-9006) as single agent in patients (pts) with unresectable or metastatic gallbladder cancer or cholangiocarcinomas | Journal of Clinical Oncology ».
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.4639
174. MALKA D, CHICHE L, DE BARBE T, DROMAN C, PRAT F, DELPERO JR, ROSMORDUC O.,
« TNCD: Cancers des voies biliaires (dernière mise à jour le 24/01/2014). »
175. A. Muratore, R. Polastri, H. Bouzari, V. Vergara, et L. Capussotti,
« Radical surgery for gallbladder cancer: a worthwhile operation? », *Eur J Surg Oncol*, vol. 26, n° 2, p. 160-163, mars 2000,
176. K. Tsukada *et al.*,
« Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage », *Surgery*, vol. 120, n° 5, p. 816-821, nov. 1996,
177. K. Yamaguchi et M. Tsuneyoshi,
« Subclinical gallbladder carcinoma », *Am J Surg*, vol. 163, n° 4, p. 382-386, avr. 1992,
178. J. C. Rückert, R. I. Rückert, K. Gellert, K. Hecker, et J. M. Müller,
« Surgery for carcinoma of the gallbladder », *Hepatogastroenterology*, vol. 43, n° 9, p. 527-533, juin 1996.

179. Y. Shirai, K. Yoshida, K. Tsukada, et T. Muto,
« Inapparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy », *Ann Surg*, vol. 215, n° 4, p. 326-331, avr. 1992,
180. J. E. Nevin, T. J. Moran, S. Kay, et R. King,
« Carcinoma of the gallbladder: staging, treatment, and prognosis », *Cancer*, vol. 37, n° 1, p. 141-148, janv. 1976,
181. K. Yamaguchi *et al.*,
« Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma », *Br J Surg*, vol. 84, n° 2, p. 200-204, févr. 1997.
182. S. Benoist, Y. Panis, et P. L. Fagniez,
« Long-term results after curative resection for carcinoma of the gallbladder. French University Association for Surgical Research », *Am J Surg*, vol. 175, n° 2, p. 118-122, févr. 1998,
183. D. L. Bartlett, Y. Fong, J. G. Fortner, M. F. Brennan, et L. H. Blumgart,
« Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management », *Ann Surg*, vol. 224, n° 5, p. 639-646, nov. 1996,
184. A. Okamoto, K. Tsuruta, J. Ishiwata, T. Isawa, T. Kamisawa, et Y. Tanaka,
« Treatment of T3 and T4 carcinomas of the gallbladder », *Int Surg*, vol. 81, n° 2, p. 130-135, juin 1996.
185. H. Puhalla *et al.*,
« Long-term follow-up of surgically treated gallbladder cancer patients », *Eur J Surg Oncol*, vol. 28, n° 8, p. 857-863, déc. 2002,
186. K. Ouchi, M. Suzuki, T. Tominaga, S. Saijo, et S. Matsuno,
« Survival after surgery for cancer of the gallbladder », *Br J Surg*, vol. 81, n° 11, p. 1655-1657, nov. 1994,
187. A. Behari, S. S. Sikora, G. D. Waghlikar, A. Kumar, R. Saxena, et V. K. Kapoor,
« Longterm survival after extended resections in patients with gallbladder cancer », *J Am Coll Surg*, vol. 196, n° 1, p. 82-88, janv. 2003,
188. « Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection – PubMed ».
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17522515/>
189. J. Liang *et al.*,
« Surgical management for carcinoma of the gallbladder: a single-institution experience in 25 years », *Chin Med J (Engl)*, vol. 121, n° 19, p. 1900-1905, oct. 2008.

190. T. Todoroki *et al.*,
« Treatment of gallbladder cancer by radical resection », *Br J Surg*, vol. 86, n° 5, p. 622-627, mai 1999,
191. H. Ito *et al.*,
« Treatment outcomes associated with surgery for gallbladder cancer: a 20-year experience », *J Gastrointest Surg*, vol. 8, n° 2, p. 183-190, févr. 2004, .
192. X. A. de Aretxabala, I. S. Roa, L. A. Burgos, J. C. Araya, M. A. Villaseca, et J. A. Silva,
« Curative resection in potentially resectable tumours of the gallbladder », *Eur J Surg*, vol. 163, n° 6, p. 419-426, juin 1997.
193. Y. Fong, W. Jarnagin, et L. H. Blumgart,
« Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention », *Ann Surg*, vol. 232, n° 4, p. 557-569, oct. 2000,
194. Taner B, Nagomey D, Donohue J.,
« Effect of surgical treatment on the survival of gallbladder cancer patients—Benefit of radical cholecystectomy. *Gastroenterol* 2003;124(4) : A789 ». .
195. M. Memon, S. Anwar, muhammad hanif Shiwani, et B. Memon,
« Gallbladder carcinoma: A retrospective analysis of twenty-two years experience of a single teaching hospital », *International Seminars in Surgical Oncology*, vol. 2, mars 2005,.
196. K. D. Chakravarty, C.-N. Yeh, Y.-Y. Jan, et M.-F. Chen,
« Factors influencing long-term survival in patients with T3 gallbladder adenocarcinoma », *Digestion*, vol. 79, n° 3, p. 151-157, 2009, .
197. K. Chijiwa, K. Sumiyoshi, et F. Nakayama,
« Impact of recent advances in hepatobiliary imaging techniques on the preoperative diagnosis of carcinoma of the gallbladder », *World J Surg*, vol. 15, n° 3, p. 322 -327, juin 1991,.
198. E. Vialle R, Velasco S, Milinb S, et al. Masson,
« Place de l'imagerie dans le diagnostic et le bilan des tumeurs de la vésicule biliaire », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/189873/place-de-limagerie-dans-le-diagnostic-et-le-bilan->
199. E. Masson,
« Voie d'abord des hépatectomies », *EM-Consulte*.
<https://www.em-consulte.com/article/679314/voie-dabord-des-hepatectomies>.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، و أستر عورتهم، و أكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للسالحي والطالح، و الصديق و العدو.

وأن أثابر على طلب العلم، و أسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون اخًا لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

سرطان الحويصلة الصفراوية: عوامل الخطر والصعوبات العلاجية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/04/08
من طرف

السيدة سارة موح موح

المزودة في 18 فبراير 1993 ببني ملال

طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي أكادير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان- حويصلة صفراوية - عوامل الخطر - علاج - الجراحة - العلاج الكيميائي - المآل

اللجنة

الرئيس

ر. بن الخياط

السيد

أستاذ في الجراحة العامة

المشرف

ر. البرني

السيد

أستاذ في الجراحة العامة

أ. الخدير

السيد

أستاذ في الجراحة العامة

أ. السعدي

السيد

أستاذ في علم الأورام و الأنكلوجيا الطبية

الحكام