



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

ANNÉE 2016

THÈSE N° 31

**Cancer de la vésicule biliaire : Expérience du
service d'Oncologie médicale du CHU Hassan II
de Fès
(À propos de 51 cas)**

THÈSE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT Le 29 Mars 2016

PAR

Mlle. Sofia Zoukal

Née le 22 Mai 1989 à FÈS

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Vésicule biliaire - Cancer - Chimiothérapie

JURY

Mr. R. BENOMAR BENELKHAÏAT

Professeur de Chirurgie générale

PRÉSIDENT

Mr. N.MELLAS

Professeur agrégé d'Oncologie médicale

RAPPORTEUR

Mme M. KHOUCHANI

Professeur agrégée de Radiothérapie

JUGES

Mr H. JALAL

Professeur agrégé de Radiologie



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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





Serment d'hypocrate

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 Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

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

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie – clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouane	Chirurgie – générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie

BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie

AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne

CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie – virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique

AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE EI Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie –Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino – Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino – Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique



DÉDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que



Je dédie cette thèse à...

Au bon Dieu Tout puissant

Qui m'a inspiré et m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقَالُوا الْحَمْدُ لِلَّهِ
الَّذِي هَدانا لِهَذَا
وَمَا كُنَّا لِنَهْتَدِيَ لَوْلَا أَنْ هَدانا اللَّهُ

A Mes Parents

*Que ce modeste travail soit pour vous un témoignage de ma profonde affection,
de mon profond respect et de mon éternelle reconnaissance.*

Puisse Dieu vous garder toujours à mes côtés en bonne et parfaite santé...

A Ma très chère et adorable Mère LATIFA

*Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de ma
reconnaissance, parce que je te dois ce que je suis. Tu m'as donné la vie,
tu m'as éduqué, tu m'as comblé de ta tendresse. Tu t'es sacrifié pour nous
durant toute notre existence sans penser à toi. C'est avec ta présence et
ton soutien, que j'ai pu surmonter d'aussi longues années d'étude. Je te
dédie ce modeste travail en gage de mon amour où j'espère que t'y
trouveras le fruit de tes efforts, ton dévouement ainsi que la gratitude
d'une fille qui souhaiterait avoir réalisé l'un de tes rêves et être en ce
jour ta fierté.*

*Puisse Dieu te préserver, te protéger, te procurer longue vie, santé et
bonheur !*

Je t'aimais,

Je t'aime,

Je t'aimerai jusqu'à la fin de mon existence

A mon très cher et adorable Père
MOHAMED

*A celui qui m'a tout donné sans compter, soutenu depuis ma tendre enfance et à qui je dois ce que je suis aujourd'hui, voici le jour que tu as tant attendu... !Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni ma profonde gratitude pour tous tes efforts et les sacrifices que tu n'as cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Tu m'as inculqué les vraies valeurs de la réussite dans la vie : discipline et honnêteté .En espérant de tout cœur pouvoir rester toujours digne de ton estime. Je te dédie ce modeste travail qui est avant tout le tiens ! Je t'aime très fort, mon très cher papa...
Puisse Dieu tout puissant te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie,*

Je t'aimais,

Je t'aime

Je t'aimerai jusqu'à la fin de mon existence

*A mes très chers Frères et Sœur
ZAKARIA, FARAH et YASSINE*

L'amour que je vous porte est sans égal.

Je serai toujours là pour vous épauler, vous conseiller, et vous aider.

*Je vous souhaite un avenir fleurissant et une vie pleine de bonheur et beaucoup de
réussite...*

Que Dieu vous protège !

*A la mémoire de mes très chers
Grands-parents, Tante MINA et Oncle SIMO*

Je sais que votre fierté aurait été de participer à cette thèse.

J'aurais tellement aimé que vous soyez là... Je vous dédie donc mon travail.

Trouvez ici l'expression de ma tendresse et affection inaltérables.

*Puisse Dieu le tout puissant, le grand miséricordieux, vous accueillir dans son
paradis éternel.*

Que vos âmes reposent en paix !

A mon très cher Professeur
AALOUANE RACHID

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ma
reconnaissance.*

Vous êtes un homme de science et un médecin attentif au bien-être de ses patients.

*Je ne remercierai jamais assez le tout puissant de vous avoir mis sur ma route à
une période sombre de ma vie.*

Votre bonté, votre patience et vos conseils m'ont été salvateur.

Ce travail est pour moi l'occasion de vous témoigner ma profonde gratitude.

*Puisse des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre
savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et bonté.*

*A mes très chères collègues et amies
Mereyem Lemsani, Fati Abboud, Assia Elouardi, Rajae Ennouichi*

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passé.
Mais aussi des moments pénibles où j'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins
et secrets.*

*Un grand merci pour votre soutien, votre dévouement et vos encouragements !
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 tous les internes du CHU Hassan II de Fès

*C'est une grande fierté pour moi que d'être l'une d'entre vous.
A vos côtés j'ai vécu les deux ans les plus merveilleux de ma carrière en dépit de
tout.*

*Vous êtes ma famille adoptive à laquelle j'y crois beaucoup, une vraie école dont
j'ai tant appris...!*

*Je vous remercie pour la confiance dont vous m'avez fait part, et vous souhaite
succès et bonne chance.*

Interne un jour, interne pour toujours ! Vive l'internat !

*A Tous mes enseignants
de la Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech
Et de la Faculté de médecine et de pharmacie de Fès*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous apporte de même que
ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour ma formation, mon
instruction et mon bien être. Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé,
bonheur et longue vie.*

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de
ce travail*



REMERCIEMENTS



A mon Maître et Rapporteur de thèse

PROFESSEUR NAWFEL MELLAS

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail.

Je vous remercie de votre patience, de votre disponibilité, et de vos précieux conseils dans la réalisation de cette thèse. Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité en moi une grande admiration et un profond respect. Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple. Veuillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

A mon Maître et Président de thèse

PROFESSEUR RIDOUANE BENELKHAÏAT

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Nous avons bénéficié au cours de nos études de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines et votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de nos sincères remerciements.

A mon Maître et Juge de thèse

PROFESSEUR MOUNA KHOUCHANI

Votre présence au sein de notre jury constitue pour moi un grand honneur. Par votre modestie, vous m'avez montré la signification morale de notre profession. Nous vous remercions de votre enseignement et gentillesse. Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mon Maître et Juge de thèse

PROFESSEUR HANANE RAIS

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.

À mon Maître et Juge de thèse

PROFESSEUR HICHAM JALAL

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

ACE	Antigène carcino-embryonnaire
ADK	Adénocarcinome
ADP	Adénopathie
AEG	Altération de l'état général
AF	Acide folinique
AFP	Alpha-foetoprotéine
AJBP	Anomalies de la jonction bilio-pancréatique
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CA19-9	Antigène Carbo-hydrate 19-9
CH	Colique hépatique
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPRE	Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique
CSP	Cholangite sclérosante primitive
CVB	Cancer de la vésicule biliaire
Echo	Echographie
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FISH	Hybridation fluorescente In situ
FU	Fluorouracile
HCD	Hypochondre droit
HER	Human epidermical growth factor receptor

IHC	Immunohistochimie
IRM	Imagerie par résonance magnétique
NFS	Numération de la formule sanguine
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	Réaction en chaîne par polymérase
PGDFR	Facteur de croissance dérivé des plaquettes
PS	Performance Status
SG	Survie générale
SSP	Survie sans progression
TAP	Thoraco–abdomino–pelvienne.
TDM	Tomodensitométrie
UICC	International Union Against Cancer
VB	Vésicule biliaire
VBIH	Voies biliaires intra–hépatique
VBP	Voie biliaire principale
VEGF	Facteur de croissance endothélial vasculaire
VS	Vitesse de sédimentation



PLAN

INTRODUCTION.....	1
PATIENTS ET MÉTHODES.....	3
I. Type d'étude.....	4
II. Matériels et méthodes.....	4
RÉSULTATS.....	5
I. Épidémiologie.....	6
1. Répartition des patients en fonction des années.....	6
2. Sexe.....	6
3. Age.....	7
4. Antécédents.....	7
5. Circonstances de découverte.....	8
II. Données cliniques.....	8
1. État général.....	8
2. Signes fonctionnels.....	9
3. Signes physiques.....	10
III. Biologie.	10
1. Bilan hépatique.....	10
2. TDM abdominale.....	10
IV. Imagerie.....	11
1. Echographie abdominale.....	11
2. TDM abdominale.....	12
V. Données anatomopathologiques.....	14
1. Type histologique.....	14
2. Classification TNM	16
3. Différenciation tumorale	17
VI. Regroupement des patients par stades.....	17
VII. Traitement.....	18
1. Chirurgie.....	18
2. Chimiothérapie.....	18
DISCUSSION.....	21
I. Rappel.....	22
1. Rappel Anatomique.....	22
2. Rappel Histologique.....	22
II. Épidémiologie.....	27
1. Dans le monde.....	29
2. Au Maroc.....	31
III Facteurs de risque.....	31
1. La lithiase vésiculaire.....	31
2. Anomalies de la jonction bilio-pancréatique (AJBP).....	32
3. La Cholangite sclérosante primitive (CSP).....	33
4. Portage chronique d'infection de la bile.....	34
5. Autres.....	34
IV. Anatomie Pathologie.....	35

1. Macroscopie.....	35
2. Microscopie.....	35
3. Etude immuno-histochimique.....	37
4. Extension.....	38
5. Classification.....	39
V. Diagnostic Positif.....	39
1. Clinique.....	39
1.1 Circonstances de découverte.....	39
1.2 Signes fonctionnels.....	40
1.3 Examen physique.....	41
2. Biologie.....	42
2.1 Hématologie.....	42
2.2 Bilan hépatique.....	42
2.3 Marqueurs tumoraux.....	42
3. Imagerie.....	43
3.1 Echographie abdominale.....	43
3.2 Tomodensitométrie abdominale (TDM).....	45
3.3 Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	46
3.4 Echo endoscopie.....	46
3.5 Cholangiographie par voie rétrograde endoscopique (CPRE).....	47
3.6 Bilan d'extension.....	47
4. Histologie.....	47
VI. Traitement.....	48
1. But.....	48
2. Moyens.....	48
2.1 Chirurgie.....	48
a. La Résection tumorale.....	48
b. Le Curage ganglionnaire.....	50
c. La Chirurgie palliative.....	50
2.2 Radiothérapie.....	50
a. Radiothérapie externe.....	50
b. Curiethérapie.....	51
2.3 Chimiothérapie.....	52
2.4 Thérapie ciblée.....	55
2.5 Soins palliatifs.....	57
3. Indications.....	58
3.1 Stades localisés.....	58
3.2 Stades localement avancés.....	59
3.3 Stades métastatiques.....	59
CONCLUSION.....	60
ANNEXES.....	62
RÉSUMÉS.....	65
BIBLIOGRAPHIE.....	71



INTRODUCTION

Le cancer de la vésicule biliaire est relativement rare. Il se place au 5^{ème} rang des cancers digestifs. Il est le plus fréquent des cancers du tractus biliaire [1-2].

L'association à une lithiase vésiculaire est quasi constante et c'est le facteur de risque le plus important.

En l'absence de signes cliniques spécifiques, le diagnostic est le plus souvent tardif. Il est le plus souvent fait de façon fortuite au décours d'une cholécystectomie ou après l'examen anatomopathologique.

Cette dernière reste le seul moyen, de confirmation. Le type histologique le plus fréquent étant l'adénocarcinome.



Son pronostic dépend essentiellement du stade histologique (classification TNM). La survie des formes découvertes fortuitement, qui sont généralement à un stade moins avancé, est meilleur que celles diagnostiquées en préopératoire et peut atteindre 35% à 5ans [17].

Ce travail vise à faire une mise au point sur les différents aspects épidémiologiques, cliniques, étiopathogéniques, thérapeutiques et pronostic des cancers de la vésicule biliaire à travers une étude rétrospective comportant 51 cas colligés au service d'Oncologie médicale du CHU Hassan de Fès sur une durée de 4 ans (Janvier 2010- Décembre 2014).

PATIENTS

ET

MÉTODES



I. Type d'étude

Notre travail est une étude rétrospective descriptive.

II. Matériels et méthodes

Nous rapportons dans cette étude 51 cas de cancers de la vésicule biliaire colligés au service d'Oncologie du CHU Hassan II de Fès sur une durée de 4ans (Janvier 2010 - Décembre 2014).

Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation (**Annexe 1**), à partir :

- ✓ Du registre hospitalier du service d'Oncologie médicale.
- ✓ Des dossiers médicaux du service d'Oncologie médicale.
- ✓ Du système d'information « Hosix ».

Les résultats ont été obtenus à l'aide du logiciel IBM SPSS.



RÉSULTATS

I. Épidémiologie

1. Répartition des patients en fonction des années

La répartition des patients en fonction des années est résumée dans la **figure 1**.

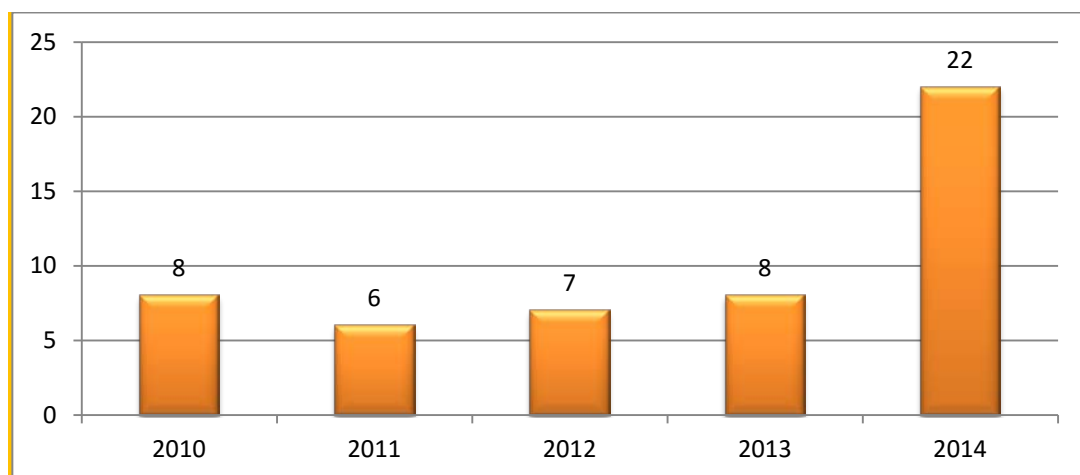


Figure 1 : répartition des cas de CVB en fonction des années

2. Sexe

Notre série comporte 42 femmes et 9 hommes, soit respectivement 82,4% et 17,6%, avec un sexe ratio de 4,6 (**Figure 2**).

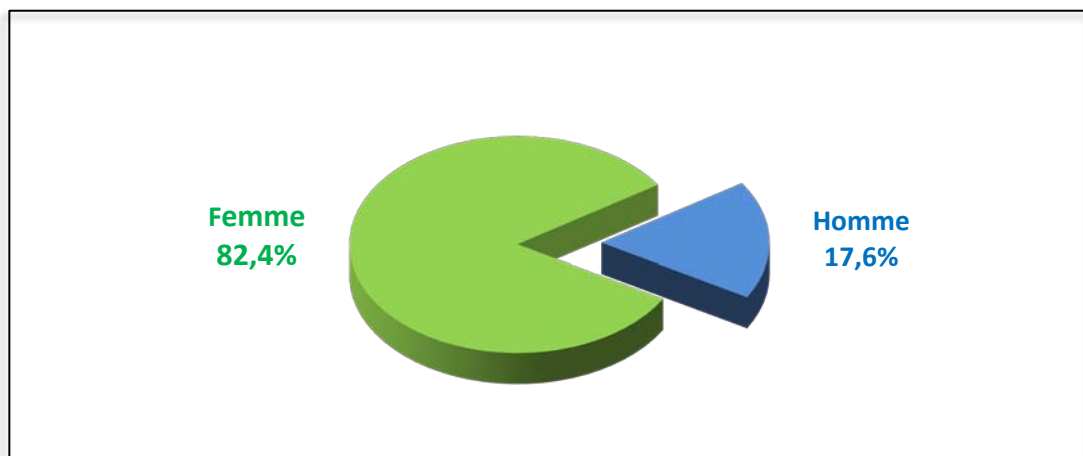


Figure 2 : la répartition des CVB selon le sexe

3. Age

La moyenne d'âge a été de 63,5 ans dans les deux sexes.

Les extrêmes d'âge étaient de 40 et 87 ans pour les femmes, et de 45 et 73 ans pour les hommes (**Figure 3**).

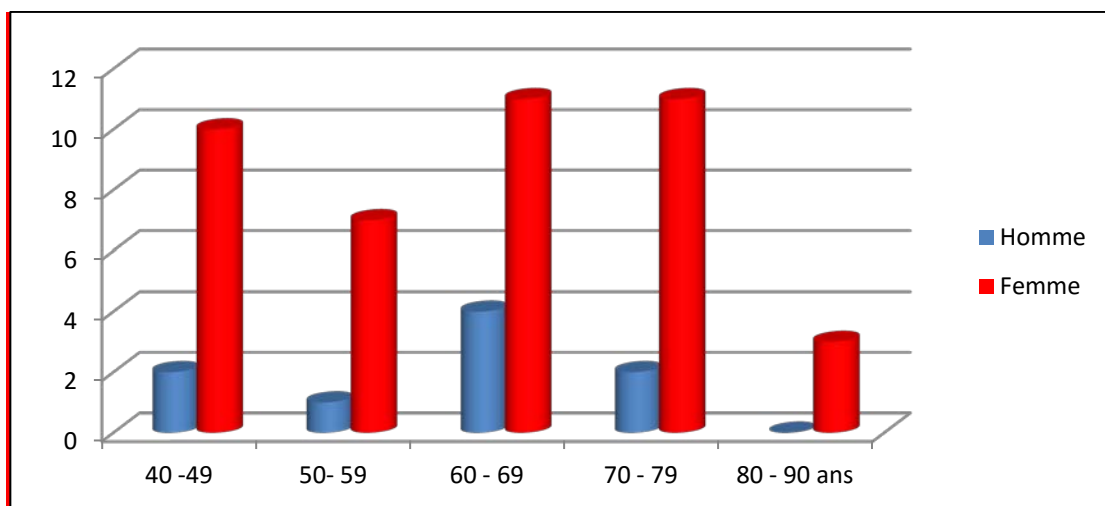


Figure 3 : La répartition des patients par tranches d'âge

4. Antécédents

- ✓ 2 hommes étaient tabagiques chroniques.
- ✓ 28 patientes étaient ménopausées.
- ✓ 6 patients étaient hypertendus.
- ✓ 3 patients étaient diabétiques.
- ✓ Deux autres suivis pour hyperthyroïdie, une autre pour une polyarthrite rhumatoïde, et une malade traitée pour cancer du col.
- ✓ 19 patients étaient suivis pour cholécystite chronique soit un taux de 39,2%.

5. Circonstances de découverte

- ✓ Dans 70,6 % des cas, le diagnostic a été posé en postopératoire à l'examen histologique de la pièce de cholécystectomie.
- ✓ Dans 11,7% des cas, le diagnostic a été suspecté en peropératoire devant des signes macroscopiques pendant la résection.
- ✓ dans 17,7% des cas, le diagnostic a été suspecté en préopératoire : Biopsie d'une adénopathie sus-claviculaire (n=2), Ponction biopsie hépatique d'une masse hépatique (n=7).

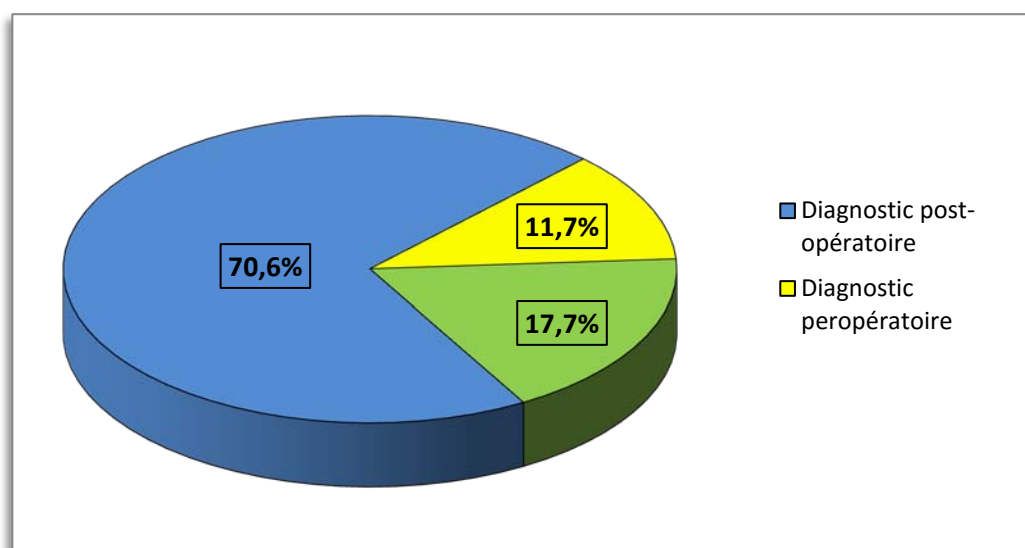


Figure 4 : Circonstances de Diagnostic

II. Données cliniques

1. État général

Au moment du diagnostic, l'état général des patients était qualifié selon la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) comme suit : 10 patients avait une échelle 0 (19,6 %), 31 patients avait une échelle 1 (60,8 %) et 10 patients une échelle 2 (19,6%).

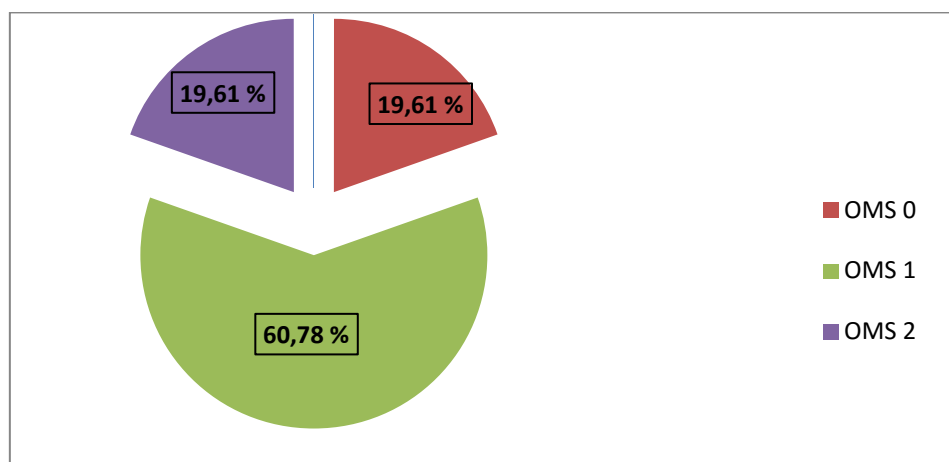


Figure 5 : La répartition des malades selon la classification de l'OMS de l'état général

2. Signes fonctionnels

Le délai entre le début des symptômes et la prise en charge variait entre 26 jours et 3ans avec une moyenne d'un an et demie.

Les principaux signes révélateurs étaient la douleur abdominale, l'ictère et l'altération de l'état général.

- ✓ La douleur abdominale à type de colique hépatique (CH) était présente au moment du diagnostic chez 41 patients (80,4%). Des épigastralgies atypiques ont été rapportés chez 3 patients.
- ✓ L'ictère a été constaté chez 7 personnes soit 13,7 %.
- ✓ L'altération de l'état général (AEG) était notée chez 11 personnes soit 21,6%.
- ✓ Les vomissements étaient retrouvés chez 2 patients.
- ✓ Une Fièvre a été notée chez 4 patients.

Tableau I : Tableau récapitulatif des principaux symptômes

Symptômes	Nombre de cas	Pourcentage
Colique hépatique	41	80,4%
Epigastralgies atypiques	3	5,8%
Ictère	7	13,7%
AEG	11	21,6%
Vomissements	2	3,9%
Fièvre	4	7,8%

3. Signes physiques

A l'examen clinique :

- ✓ Une masse de l'hypochondre droit (HCD) a été retrouvée chez 8 patients soit 15,6 %.
- ✓ Une ascite était présente chez 1 patiente.
- ✓ Une adénopathie (ADP) sus-claviculaire gauche était présente chez 2 patients.

Tableau II : Tableau récapitulatif des signes physiques

Signes physiques	Nombre de patients	Pourcentage
Masse de l'HCD	8	15,6%
Ascite	1	2%
ADP sus-claviculaire	2	4%

III. Biologie

1. Bilan hépatique

Le bilan hépatique demandé chez 35 patients s'est révélé normal chez 24 patients (68%). une cholestase isolée a été retrouvée chez un patient, tandis qu'une cytolysé isolée a été notée chez 3 patients ; alors que l'association cytolysé et cholestase a été retrouvée chez 7 malades (20%)

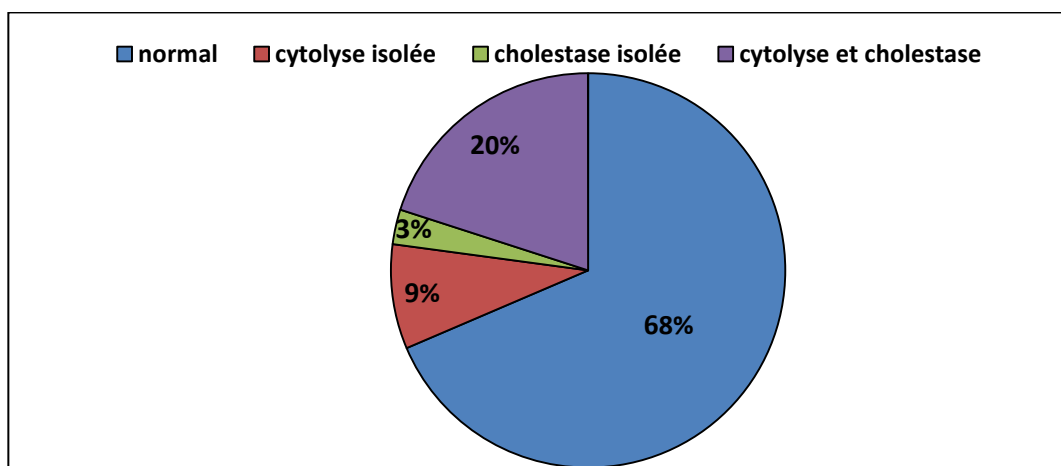


Figure 6 : Résultat du bilan hépatique

2. Les marqueurs tumoraux

25 patients ont bénéficié du dosage sérique du CA19-9 qui était élevé chez 12 malades soit 49% (les valeurs variaient entre 1 à 120000).

L'ACE sérique a été dosé chez 24 patients, dont 5 malades avaient un taux élevé soit 21%.

IV. Imagerie

1. Echographie abdominale

L'échographie a été réalisée en première intention chez 26 cas (51%).

- ✓ Chez 9 malades : elle a suspecté une tumeur vésiculaire en montrant une masse tissulaire de la vésicule biliaire, avec infiltration du lit vésiculaire, soit 34,6%.
- ✓ Chez 12 patients : elle a juste mis en évidence des calculs de la vésicule biliaire, soit 46,2% des cas.
- ✓ chez 3 patients : Un épaissement pariétal a été observé, soit 11,5 % des cas.
- ✓ Chez 2 patients : Une dilatation de la voie biliaire principale (VBP) et de la voie biliaire intra-hépatique (VBIH) a été retrouvée chez 7,7 % des patients.



Figure 7 : Formation tissulaire occupant le lit vésiculaire de 32X25mm

[Iconographie service de Radiologie CHU-Fès]

2. TDM abdominale

Il a été réalisé chez 39 patients (76,5%).

- ✓ Une infiltration tissulaire suspecte du lit vésiculaire a été retrouvée chez 5 patients. Soit 12,8% des cas.
- ✓ Un envahissement hépatique a été retrouvé chez 23 patients, soit, 59% des cas.
- ✓ Une carcinose péritonéale a été retrouvée chez 4 patients soit 10,2 % des cas.
- ✓ Une lésion pulmonaire suspecte a été retrouvée chez 6 patients, soit 15,4% des cas.



Figure 8 : Image scannographique montrant une tumeur vésiculaire localement avancée

[Iconographie service de Radiologie CHU-Fès]

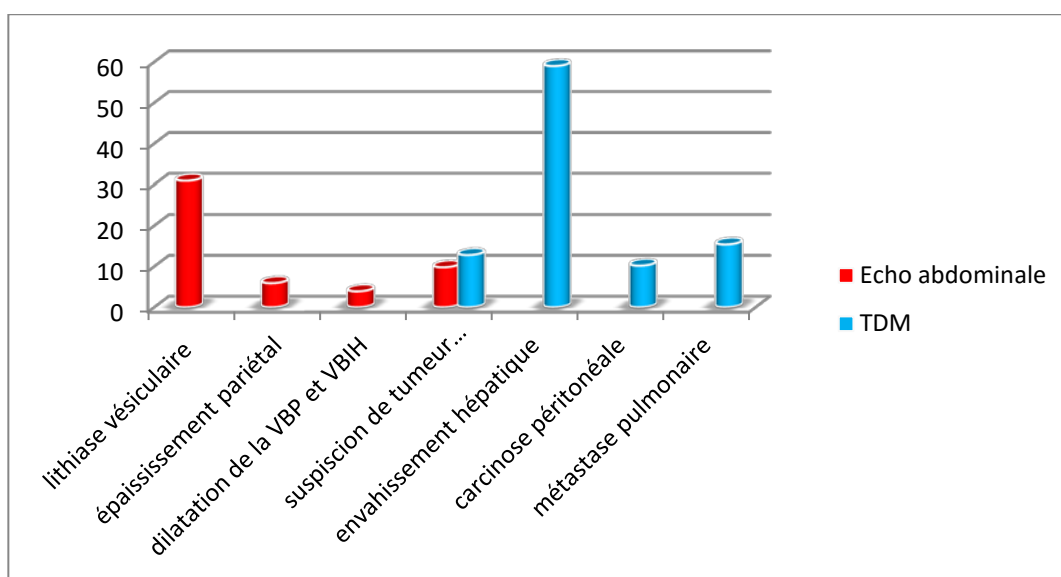


Figure 9 : Résultat des explorations radiologiques

V. Données anatomopathologiques

1. Type histologique

- ✓ L'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent dans notre série. Il a été retrouvé chez 46 patients soit 90,2%.
- ✓ 2 patients avaient un carcinome adénoquameux, soit 3,9%.
- ✓ 2 patients avaient un carcinome indifférencié, soit 3,9%.
- ✓ Un seul patient avait un carcinome épidermoïde, soit 2%.

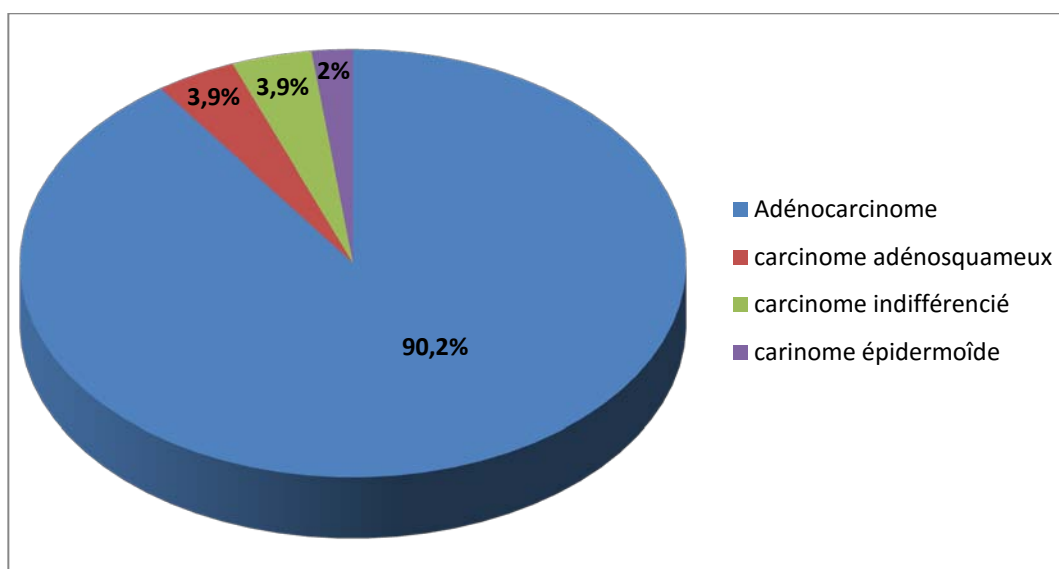


Figure 10 : Type histologique

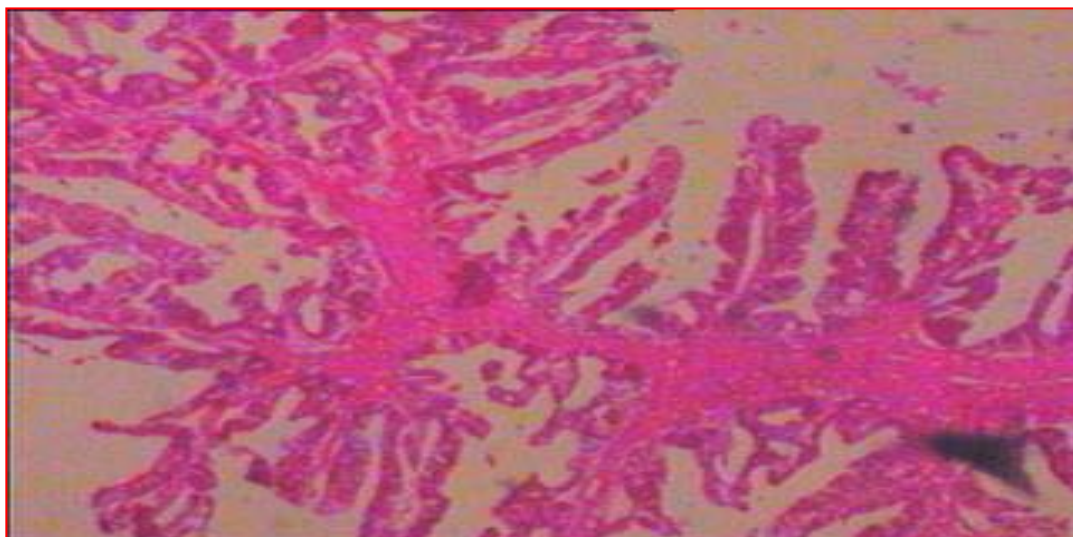


Figure 11 : Adénocarcinome papillaire de la vésicule biliaire
[Iconographie du service d'anatomie pathologique CHU-Fès]

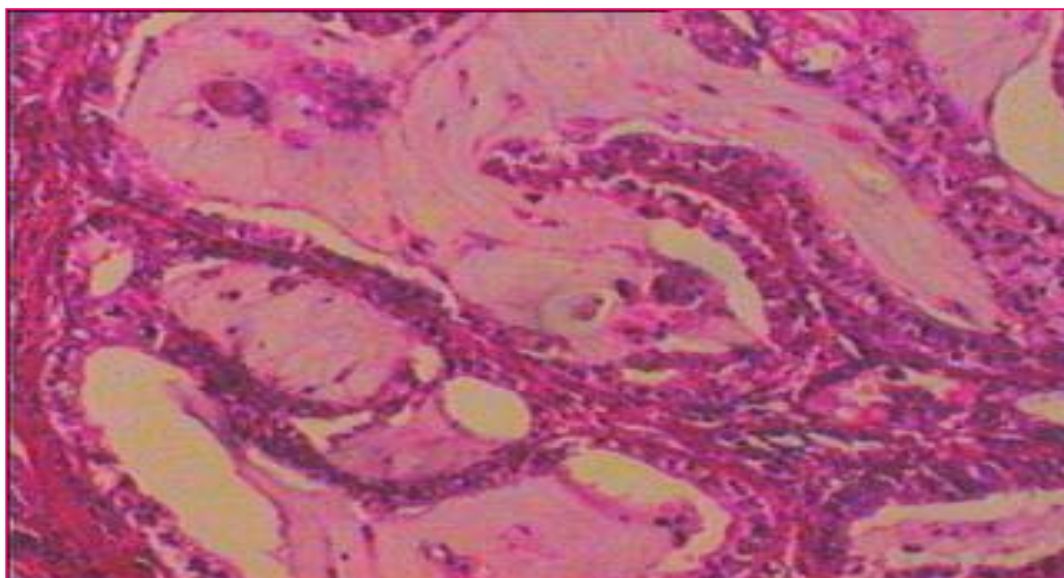


Figure 12 : Adénocarcinome mucineux de la vésicule biliaire
[Iconographie du service d'anatomie pathologique CHU-Fès]

2. Classification TNM

✓ Tumeur primitive (T)

Les patients ont été classés selon le paramètre T de la classification TNM-AJCC-UICC 2010 comme suit :

- ✚ T1 dans 9 cas (17,6%).
- ✚ T2 dans 27 cas (53%),
- ✚ T3 dans 15 cas (29,4%),
- ✚ T4 dans aucun cas (0 %).

✓ Adénopathies régionales (N)

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

- ✚ N0 dans 41 cas (80,4%),
- ✚ N1 dans 10 cas (19,6%),
- ✚ N2 chez 0 patients (0%).

✓ Métastases à distance (M)

37 Patients présentaient des métastases (M1) soit 73%, il s'agissait de **(Figure 13)** :

- ✚ Métastases hépatiques (n=20),
- ✚ Carcinose péritonéale (n=3),
- ✚ Métastase pleurale (n=6),
- ✚ Métastase pulmonaire (n=8).

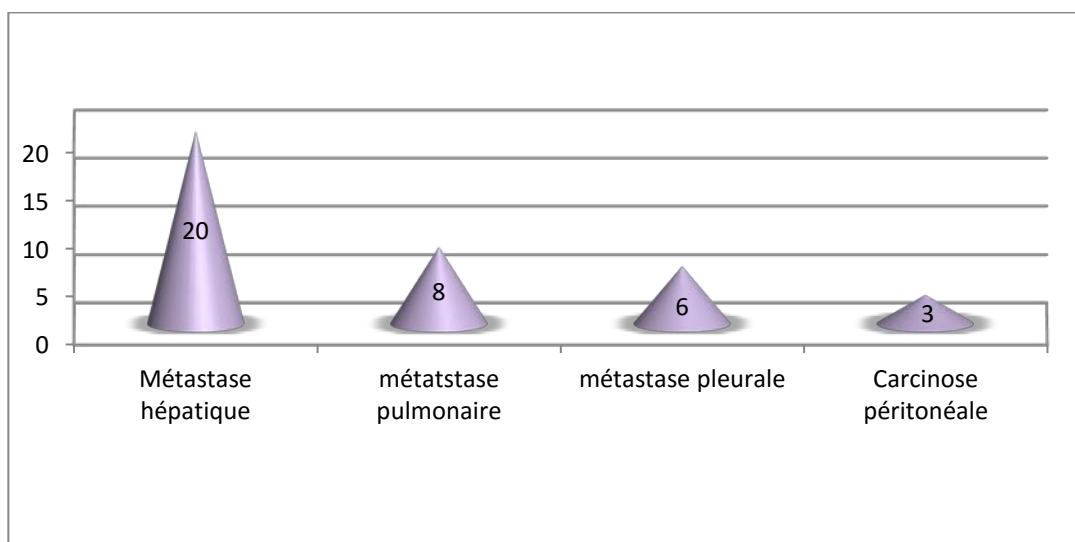


Figure 13 : Types de métastases

3. Différenciation tumorale

Le degré de différenciation tumorale a été précisé sur les comptes rendus anatomopathologiques de 22 patients. La tumeur était bien différenciée dans 55% des cas, moyennement différenciée dans 41% des cas et indifférenciée dans 4% des cas.

VI. Regroupement des patients par stades

A partir des comptes rendus anatomopathologiques, du bilan d'extension préopératoire et de l'exploration per opératoire, on a pu classer nos patients en 3 stades :

- ✓ Stades localisés : aucun malade.
- ✓ Stades localement avancés : 14 (27%).
- ✓ Stades métastatiques : 37 (73%).

VII. Traitement

1. Chirurgie

43 patients ont été opérés.

- ✓ Une cholécystectomie simple a été réalisée chez 32 patients.
- ✓ Une cholécystectomie élargie a été réalisée chez 5 patients.
- ✓ Une bisegmentectomie IV et V chez 3 patients.
- ✓ 2 patients ont bénéficié d'une laparotomie exploratrice avec des biopsies du tissu hépatique tumoral vue le stade avancé de la tumeur.

Tableau III : Types d'interventions chirurgicales réalisées

Type d'intervention	Nombre de cas	Pourcentage
Cholécystectomie simple	32	76%
Cholécystectomie élargie	5	12%
Bisegmentectomie IV et V	3	7%
Laparotomie exploratrice avec biopsies	2	5%

2. Chimiothérapie

Parmi les 51 cas étudiés, 48 patients ont reçu une chimiothérapie palliative soit 94%.

Les protocoles d'usage (**Figure 14**) :

- ✓ **En 1^{ère} ligne :**
 - ✚ L'association Gemcitabine–Cisplatine a été administrée à 27 patients (56%).
 - ✚ l'association Gemcitabine–Oxaliplatine reçue par 5 malades (10%).
 - ✚ La Gemcitabine en monothérapie reçue par 16 malades (34%).

✓ **En 2^{ème} ligne :**

✚ la Capécitabine en monothérapie reçue par 11 malades (23%).

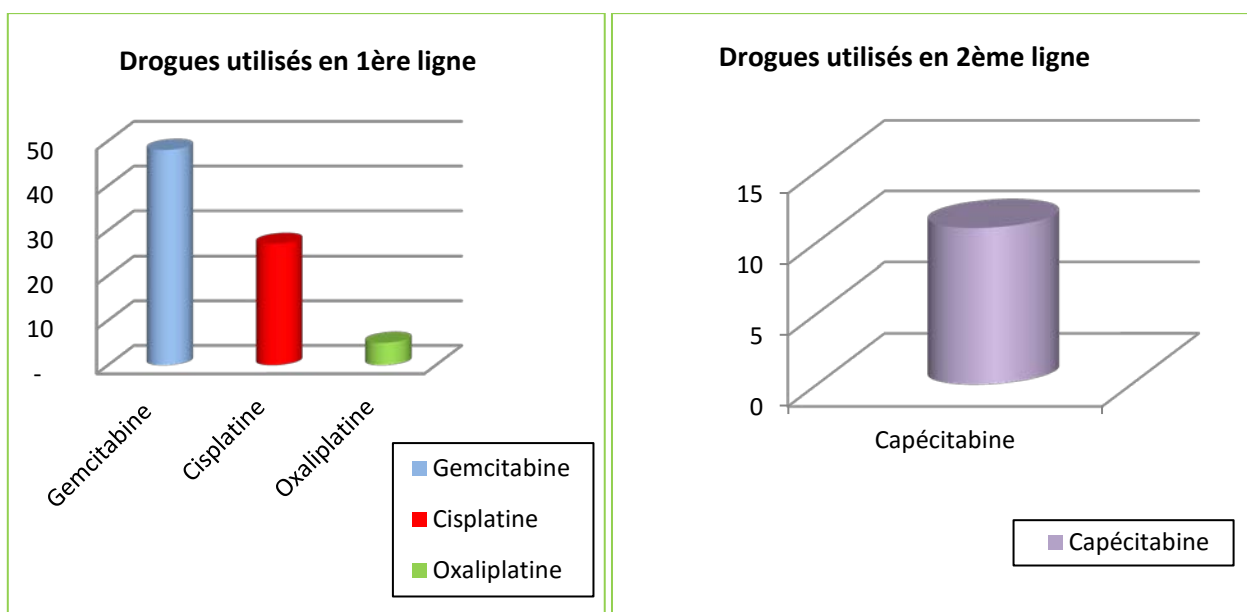


Figure 14 : molécules de chimiothérapie de 1^{ère} et 2^{ème} ligne

Le nombre de cures variait entre 2 à 9, avec réalisation au départ et avant tout traitement d'un bilan pré-chimiothérapie biologique (Numération formule sanguine ou NFS, Ionogramme, bilan hépatique).

La toxicité de la chimiothérapie est appréciée après chaque cure par une évaluation faite d'examen clinique et de bilan biologique.

Une évaluation radiologique (TDM Thoraco-abdomino-pelvienne) et biologique (marqueurs tumoraux) sont nécessaires après 3 cycles ou devant des signes cliniques d'appels suspectant une progression.

Dans notre étude, la toxicité hématologique a concerné 21 patients ; tandis que 7 malades ont présenté des vomissements. Enfin, une neuropathie sensitive est apparue chez 3 malades.

Tableau IV : Toxicité de la chimiothérapie

Toxicité		Nombre de patients
Hématologique	Anémie	6
	Neutropénie	12
	Thrombopénie	3
Digestive		7
Neuropathie		3

L'évaluation thérapeutique était comme suit :

- ✓ 48 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie de 1^{ère} ligne, dont :
 - ✚ 7 patients ont présenté une réponse jugée partielle.
 - ✚ 11 patients ont gardé une stabilité après 3 cycles.
 - ✚ 22 patients ont progressé au cours de la même période du traitement.
 - ✚ 8 patients n'ont pas achevé le 1^{er} cycle de chimiothérapie.

- ✓ 11 patients ont passé à la chimiothérapie 2^{ème} ligne à base de Capécitabine, dont :
 - ✚ 4 patients ont présenté une réponse jugée partielle.
 - ✚ 3 patients ont gardé une stabilité.
 - ✚ 2 patients ont progressé
 - ✚ 2 patients ont été perdus de vue.

- ✓ 3 malades n'ont même pas commencé une chimiothérapie devant l'altération rapide de l'état général. Ainsi, 2 d'entre eux ont bénéficié seulement de soins de support, tandis qu'un malade est d



DISCUSSION

I. Rappel

1. Rappel Anatomique [86,93]

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

1.1 Anatomie descriptive

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

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

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

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

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

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

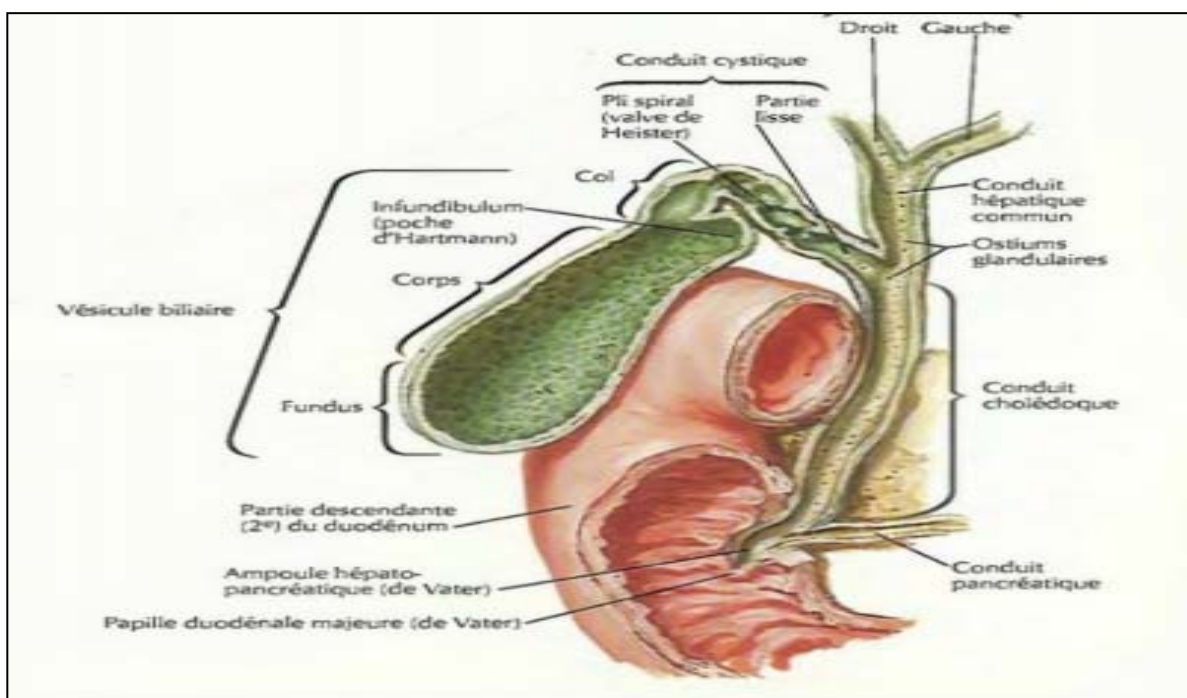


Figure 15 : Anatomie générale de la vésicule biliaire et des voies biliaires extra-hépatiques [62].

1.2 Les rapports de la vésicule biliaire

La vésicule biliaire se situe dans un carrefour où ses rapports sont étroits avec plusieurs organes [93].

Le fond de la vésicule biliaire répond :

- ✓ En avant : à la paroi abdominale antérieure.
- ✓ En bas : à la partie droite du côlon transverse et au genu supérieur duodénal.
- ✓ En haut : à la face inférieure du foie.

Le corps répond :

- ✓ En haut : à la face inférieure du foie.
- ✓ En bas : à la partie droite du côlon et au deuxième duodénum.

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

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

Ceci explique la multiplicité de dissémination aux organes de voisinage.

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

1.3 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 où elle se divise en deux branches: superficielle et profonde. Nombreuses sont les variations de nombre et d'origine de l'artère cystique.

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

1.4 Drainage lymphatique

Le drainage lymphatique de la vésicule biliaire suit deux réseaux (**Figure 16**) :

- ✓ Le réseau lymphatique superficiel rejoint les régions postérieure et inférieure du foie et qui se drainent vers les ganglions rétro-caves et inter-aorto-caves.
- ✓ Le réseau lymphatique profond se draine soit vers le pédicule hépatique en suivant le pédicule porte à l'intérieur de la capsule de Glisson, soit vers les ganglions latéro-caves sus-diaphragmatiques en suivant le trajet des veines sus-hépatiques.

Dans le pédicule hépatique, il existe deux chaînes lymphatiques parallèles à la veine porte:

- ✓ l'une, droite, est satellite de la voie biliaire, formant successivement la chaîne cystique puis la chaîne cholédocienne. À partir du ganglion cystique, elle passe par l'inconstant ganglion de Quenu 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 ganglions rétro-duodéno-pancréatiques puis aortico-lombaires d'autre part.

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

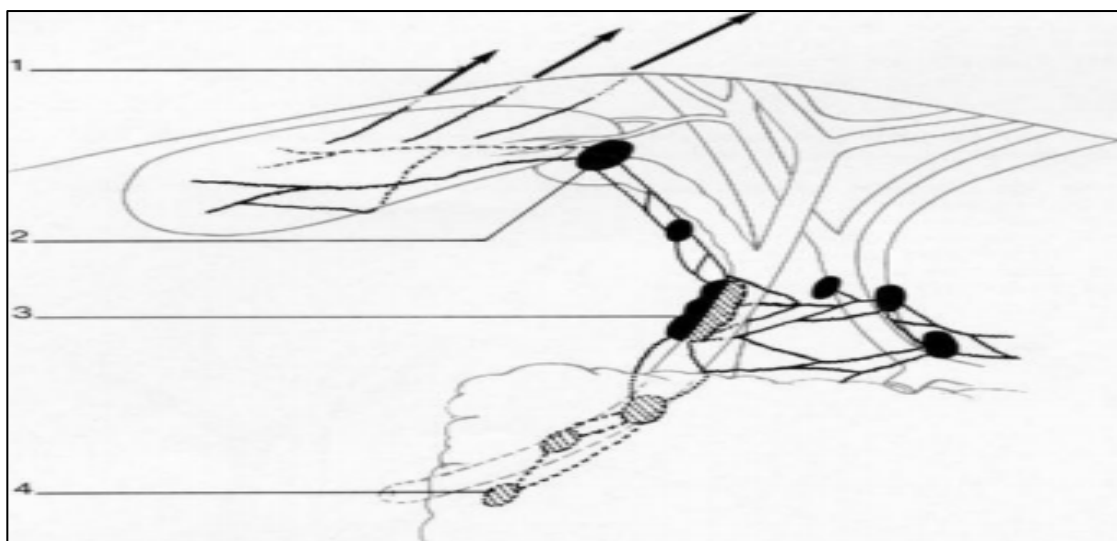


Figure 16 : Drainage lymphatique des voies biliaires [93]

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

1.5 Innervation

Le plexus coélicaque pour la plus grande part assure l'innervation de la vésicule biliaire. Les plexus nerveux cheminent par le pédicule hépatique et le pédicule cystique [94].

2. Rappel Histologique

La vésicule biliaire est composée de trois tuniques [63,87] :

- ✓ La **muqueuse** : est formée d'un épithélium prismatique simple. Elle possède de nombreuses villosités d'une hauteur variable, séparées par des cryptes ou sinus de ROKITANSKY-ASCHOFF qui s'invaginent profondément jusqu'à la sous-séreuse et forment les poches diverticulaires de LUSCHKA facilitant la dissémination rapide du processus cancéreux de la VB.
- ✓ La **musculeuse** : est plexiforme. Elle est faite de faisceaux de cellules musculaires lisses orientés dans plusieurs plans au milieu d'un tissu conjonctif riche en fibres élastiques. Au niveau du collet, elle s'organise en 2 couches.
- ✓ La **séreuse** : répond à la séreuse péritonéal, on y retrouve un tissu sous séreux, lieu de passage de nombreux filets nerveux et de vaisseaux lymphatiques ainsi qu'un mésothélium qui recouvre ce tissu lâche. Elle est absente au niveau du lit vésiculaire où elle est remplacée par un adventice séparant la musculeuse de la capsule de Glison.

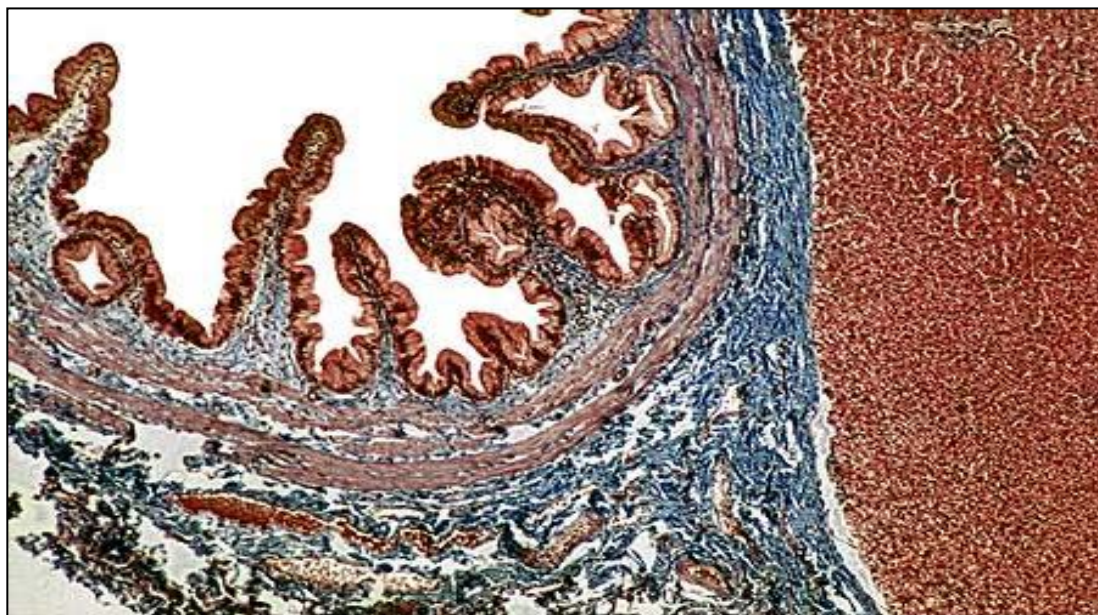


Figure 17 : Muqueuse vésiculaire faite de projections papillaires bordées par un épithélium simple prismatique [88]

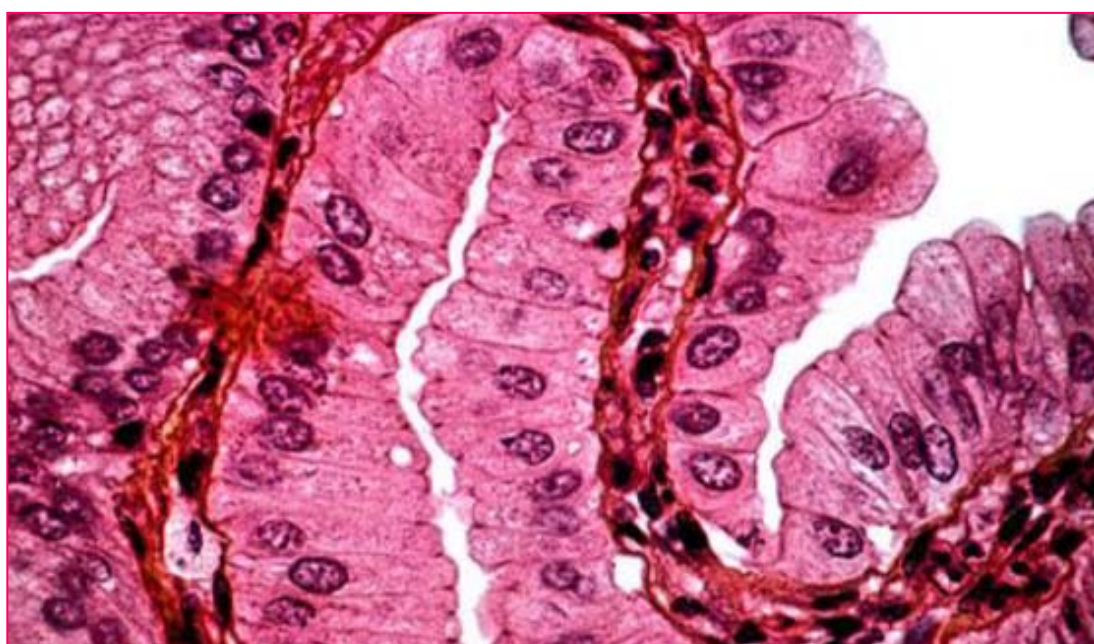


Figure 18 : Épithélium vésiculaire fait de cellules cylindriques à cytoplasme mucineux [88]

II. Épidémiologie

1. Dans le monde

1.1. Incidence

Le cancer de la vésicule biliaire représente 3% de toutes les tumeurs malignes. Il se place au 5ème rang des cancers digestifs après les cancers du côlon, du rectum, de l'estomac et du pancréas [1-2]. C'est le plus fréquent des cancers biliaires.

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

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. Par contre, l'Europe du nord et l'Amérique du nord présentent les incidences les plus basses [3-4].

Pour le continent africain, il n'existe pas de statistique concernant l'incidence des CVB, néanmoins on note une très grande fréquence de ces cancers en Algérie où ils occupent la 3ème place après les cancers du côlon, du rectum, et de l'estomac avec une incidence de 4.7 et 2.5/100000 habitants chez la femme et l'homme respectivement (selon le registre des tumeurs d'Alger 2006) [5].

1.2. Sexe

Le cancer vésiculaire touche préférentiellement la femme, reflétant l'épidémiologie de la lithiase vésiculaire avec un sexe ratio femme/homme de 3/1 [6].

Dans notre série, la prédominance féminine est retrouvée avec un sexe ratio de 4,6. Ce résultat est en accord avec les données de la littérature.

Tableau V: répartition des malades en fonction du sexe d'après les données de la littérature [89].

Auteurs	Femmes (%)	Hommes (%)	Sexe ratio
Hamdani	75.6	25	3
Chrisstina	78.6	21.4	3.66
EL MALKI	80	20	4
FUNGER	83	17	5
Notre étude	82.4	17.6	4.6

1.3. Age

L'incidence des cancers de la VB augmente avec l'âge dans les deux sexes. Elle atteint un maximum à la 6ème et 7ème décennie. Ils surviennent rarement avant 50 ans. L'âge moyen est compris entre 55 ans et 68 ans [6].

Notre série a révélé que l'âge moyen de nos patients est de 63,5 ans, avec des extrêmes allant de 40 à 87 ans.

Tableau VI: répartition des malades en fonction de l'âge moyen de survenue de cancer de la vésicule biliaire d'après les données de la littérature [89].

Auteurs	Moyenne d'âge (ans)	Extrêmes (ans)
Hamdani	55	28-82
Chrisstina	65.3	-
EL MALKI	72	37-86
FUNGER	64	37-22
Notre étude	63.5	40-87

2. Au Maroc

Au Maroc, il est difficile d'apprécier l'incidence exacte du cancer de la VB en absence d'un registre épidémiologique national.

Selon le registre de Rabat publié en 2012, le cancer de la vésicule biliaire représente 1% de l'ensemble des cancers. Il est placé au 4ème rang après les cancers colorectaux, gastriques et œsophagiens [7].

D'après le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC), l'incidence des cancers de VB enregistrée entre 2005 et 2007, était de 1,2%. Cette tumeur atteint surtout les femmes âgées de plus de 60 ans [8].

À Fès (2004–2010), 58 cas de cancers de la vésicule biliaire étaient enregistrés, représentant 5,18% des cancers digestifs et 1,04% de l'ensemble des cancers [64].

III. Facteurs de risque

1. La lithiase vésiculaire

Les calculs vésiculaires sont étroitement associés aux cancers de la VB.

C'est le facteur de risque le plus important avec un risque relatif trois fois plus élevé .En effet, il a été décrit une lithiase vésiculaire dans 60 à 90 % des cas de cancers vésiculaires [31].

On suggère que la présence d'un calcul vésiculaire peut être à l'origine d'une dysplasie de la muqueuse vésiculaire puis dégénérescence par 2 mécanismes: en entraînant une irritation chronique et en ralentissant la vidange vésiculaire.

Malgré quelques 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 des facteurs favorisant la carcinogénèse [9].

Dans notre étude, ce chiffre est moindre de l'ordre de 39,2%.

Tableau VII: répartition des malades en fonction de la présence de la lithiase vésiculaire d'après les données de la littérature [89].

Auteurs	Lithiase vésiculaire (%)
Hamdani	80.3
Sandeep	19.6
Hiroual	38
Notre étude	39.2

2. Anomalies de la jonction bilio-pancréatique (AJBP)

Les AJBP sont des anomalies congénitales caractérisées par une jonction anormale entre le canal cholédoque et le Wirsung formant un canal commun anormalement long (> 10 –15mm) en dehors de la paroi duodénal sans sphincter propre [10, 11, 12] (**Figure 19**).

La conséquence de l'existence d'une AJBP est double:

- ✓ Durant l'embryogenèse elle peut favoriser la formation de dilatation congénitales des voies biliaires: **kystes du cholédoque**.
- ✓ Elle peut également favoriser le reflux chronique du suc pancréatique vers les voies biliaires favorisant ainsi la **métaplasie, la dysplasie et la dégénérescence** de la paroi vésiculaire (ou de la paroi de la voie biliaire principale si associée à un kyste du cholédoque) [10, 11, 13].

Environ 15% des malades ayant un cancer de vésicule ont une AJBP. Il s'agit le plus souvent des malades plus jeunes (45–55 ans), peu ou asymptomatiques ne présentant pas de lithiase vésiculaire pour la moitié d'entre eux [10,13].

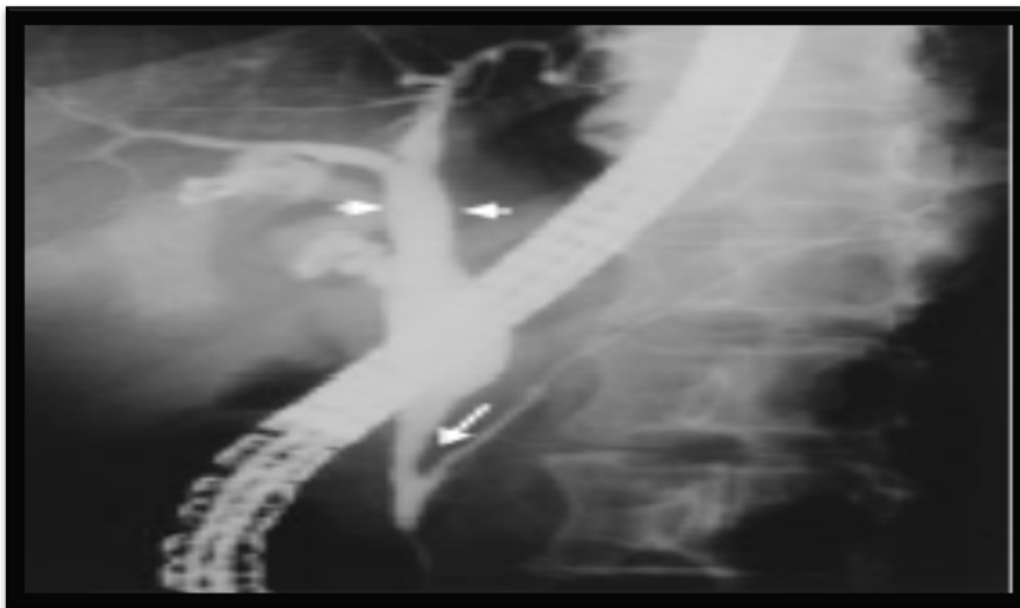


Figure 19 : Cholangio-pancréatographie montrant une AIBP avec une dilatation fusiforme de la voie biliaire. La jonction est de type P-B : (le canal pancréatique rentre dans le cholédoque) [153]

3. La Cholangite sclérosante primitive (CSP)

Il s'agit d'une maladie chronique cholestatique du foie, de cause inconnue, probablement d'origine immunitaire [14]. 50 à 80% des CSP sont associées à une rectocolite hémorragique, inversement sur 100 malades ayant une rectocolite hémorragique environ 5 ont une CSP [15].

À partir du diagnostic, la survie est de 10 à 20 ans [15].

L'évolution est marquée par une aggravation progressive, la survenue de symptômes hépatobiliaires (asthénie, prurit, ictère et angiocholites). La cirrhose et surtout le cholangiocarcinome sont les deux complications les plus graves [16].

Il existe quelques cas de cancer de la vésicule de découverte fortuite sur pièce de cholécystectomie notamment lors d'une colectomie pour rectocolite. Il est donc préconisé

d'effectuer systématiquement une cholécystectomie lors d'une colectomie pour rectocolite chez un patient ayant une CSP [9].

Dans notre série, aucun patient n'avait de CSP.

4. Portage chronique d'infection de la bile

Le portage chronique de la Salmonella typhi ou paratyphi chez les malades ayant une lithiase vésiculaire semble augmenter le taux de cancer de la vésicule. Le portage chronique concerne 2 à 3% des malades ayant eu une typhoïde essentiellement par colonisation de la bile. On estime que le risque de développer un cancer de la vésicule pour des groupes de patients comparables est près de six fois plus important [9].

D'autres agents pathogènes spécifiques en portage chronique sont également associés au carcinome vésiculaire, notamment ceux présents dans la flore colique: Escherichia coli, Streptococcus, Klebsiella, Enterobacter anaérobie, Clostridium et bactéroïdes [17].

Récemment, des études basées sur la PCR ont montré une association entre la présence d'espèces d'Helicobacter dans la bile et le développement du carcinome vésiculaire. Le mécanisme présumé de la carcinogenèse peut être lié à une dégradation des acides biliaires, induite par la bactérie [19].

5. Autres

- ✓ **L'âge** : est à considérer comme un facteur de risque de malignité à partir de 60 ans, l'incidence des cancers vésiculaires augmentant progressivement avec l'âge [6].
- ✓ **L'origine ethnique** : importante car il existe une grande disparité mondiale de l'adénocarcinome vésiculaire [3-4].
- ✓ **Le sexe féminin** : l'incidence des lithiases vésiculaires et des CVB est plus élevée chez la femme [6].

- ✓ **l'obésité** : L'obésité et le syndrome métabolique posent également d'autres problèmes de santé, dont certains pourraient prédisposer au cancer de la vésicule de la vésicule biliaire [6].
- ✓ **Facteurs familiaux et génétiques** : le risque d'ADK est multiplié par 5chez la descendance, surtout chez les femmes. D'autre part, Le cancer de la vésicule biliaire serait associé au cancer du pancréas parental [20].

IV. Anatomie Pathologie

1. Macroscopie [59]

Le cancer de la vésicule biliaire peut prendre divers aspects, se présentant sous forme de :

- ✓ **Petites végétations**, sessiles ou pédiculées faisant saillie dans la lumière vésiculaire.
- ✓ ou de **zones infiltrées** localisées entraînant un épaissement anormal de la paroi vésiculaire en regard.
- ✓ ou de **masse** blanchâtre distendant la vésicule qui devient bosselée, à paroi épaissie et indurée avec parfois présence de calculs réalisant le classique calculo-cancer.

Quant au siège : 60% des cancers vésiculaires se trouvent au niveau du fond vésiculaire, 30% dans le corps et 10% seulement au niveau du collet.

2. Microscopie [23]

2.1 Les Carcinomes (98%)

Adénocarcinome

C'est un cancer développé à partir du revêtement épithélial. Il est composé de structures glandulaires de petite ou de grande taille, bordées par des cellules de hauteur variable, cubique

ou cylindrique haute ressemblant à l'épithélium biliaire superficiel. C'est le type histologique le plus fréquent de l'ordre de 80 à 95% [23]. Il peut s'agir d'adénocarcinome bien différencié, moyennement différencié, peu différencié ou anaplasique. On retrouve les adénocarcinomes papillaires (les plus fréquents), tubulaires, mucineux, à cellules claires ou à cellules squameuses.

Carcinome épidermoïde :

Ce sont des carcinomes métaplasiques dont la fréquence varie entre 5 à 10% des cas [24]. Il s'agit d'une tumeur épithéliale maligne composée entièrement de cellules malpighiennes plus ou moins matures. Le degré de différenciation varie considérablement.

Carcinome adénosquameux

est une tumeur à double composante maligne, glandulaire et épidermoïde. Le degré de différenciation des deux composantes peut varier, mais ils tendent généralement à être moyennement différenciés. La particularité de cette tumeur est que sa composante épidermoïde a une capacité de prolifération deux fois plus rapide que celle de la composante glandulaire. Cette dernière tend à envahir les ganglions lymphatiques, les structures vasculaires et les voies biliaires, tandis que la composante épidermoïde possède une agressivité surtout locale avec un envahissement fréquent des structures adjacentes comme le foie, le tractus biliaire, le duodénum ou l'angle colique droit, ce qui explique les difficultés de sa résécabilité et le moins bon pronostic par rapport à l'adénocarcinome classique.

Carcinome indifférencié

Elle se caractérise par l'absence de toute différenciation particulière en dehors du caractère épithélial.

Dans notre étude, le taux était de 90,2% pour l'ADK contre 3,9% pour le carcinome adénosquameux, 3,9% pour le carcinome indifférencié et 2% pour le carcinome épidermoïde, ce qui rejoint la littérature.

2.2 Les Tumeurs non épithéliales

✚ *Sarcomes*

Ce sont des tumeurs malignes d'origine mésenchymateuse. Les cas rapportés de sarcomes primitifs de la vésicule biliaire sont peu nombreux.

✚ *Lymphomes*

Les lymphomes primitifs de la vésicule biliaire sont extrêmement rares. Ils doivent avant tout faire rechercher une autre localisation primitive. Seuls 13 cas ont été rapportés dans la littérature [23], dont deux cas sont des lymphomes de MALT de faible grade de malignité. La majorité des autres cas sont des lymphomes B diffus à grandes cellules.

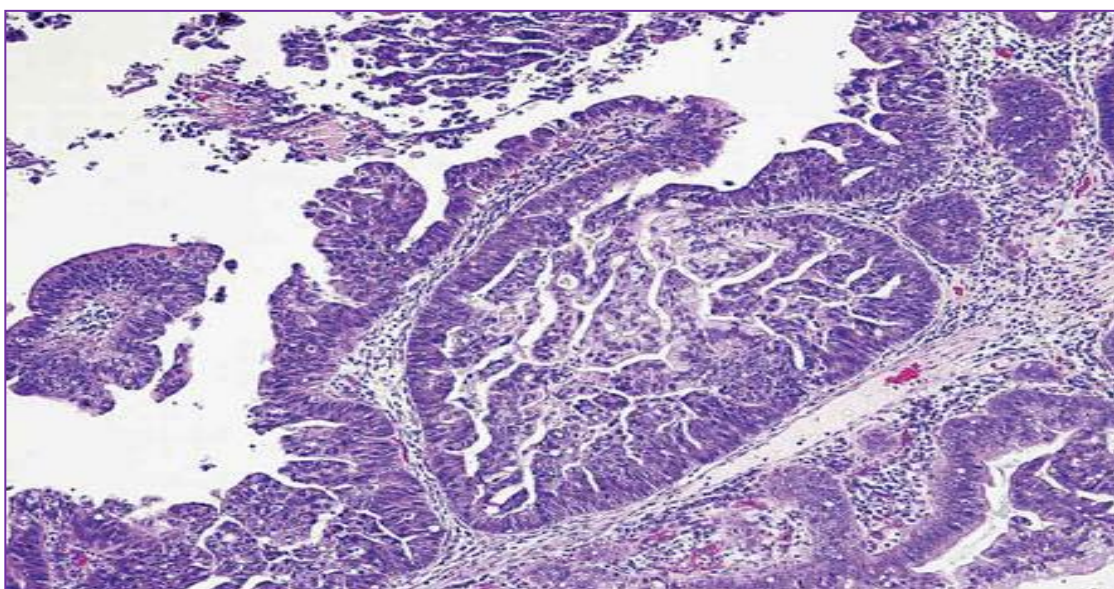


Figure 20 : Adénocarcinome bien différencié de la vésicule biliaire [90]

3. Etude immuno-histochimique

Sa place est limitée dans le cadre des cancers de la vésicule biliaire. Elle peut néanmoins aider à préciser le type histologique dans les formes peu différenciées [26] :

- ✓ ***Alpha-foetoprotéine (AFP)*** : elle est mise en évidence le plus souvent dans les carcinomes de type papillaire [25].
- ✓ ***Antigène carcino-embryonnaire (ACE)*** : c'est un marqueur des cancers du tube digestif, plus spécifique des cancers de la vésicule biliaire [26].
- ✓ ***Antigène carbo-hydrate 19-9 (CA19-9)*** : Dans la série de KOMATSU, le CA19-9 a été détecté dans l'adénocarcinome tubulaire [26].

4. Extension

L'extension des cancers vésiculaires est surtout locale par extension directe aux organes adjacents mais aussi par voie lymphatique, nerveuse et vasculaire.

- ✓ ***L'extension locorégionale*** : rapide favorisée par la finesse pariétale de la vésicule biliaire [35].
- ✓ ***L'extension par contiguïté*** : prédomine au niveau du foie (notamment les segments IV et V) avec une fréquence de 34 à 95%, vient ensuite l'atteinte des voies biliaires extra-hépatiques dans 25 à 50% des cas, l'atteinte du tube digestif dans 10 à 20% des cas et celle du pancréas dans 10 à 20% des cas [27].
- ✓ ***L'extension lymphatique*** : est la première étape de la diffusion à distance [10]. C'est la voie d'extension la plus fréquente, l'envahissement ganglionnaire étant présent dans 54 à 64% des cas [28]. Cette fréquence s'explique par la richesse du réseau lymphatique. Ceci souligne l'importance du curage ganglionnaire au cours de la chirurgie.
- ✓ ***L'extension nerveuse*** : est fréquente de l'ordre de 42% des cas selon BOERMA, ce qui est source de récurrence locale [29].
- ✓ ***L'extension par voie veineuse du système porte et sus-hépatique*** : complique toujours la chirurgie, la contre-indique parfois [29].

5. Classification

Actuellement la classification TNM est la plus utilisée (**Figure 21**) [30].

Extension		M0		M1
		N0	N1	
Tis	<i>In situ</i>	0	-	-
T1	Paroi biliaire (jusqu'au muscle ou au tissu fibreux)	IA	IIB	IV
T2	Au-delà de la paroi biliaire	IB		
T3	Organes adjacents*	IIA		
T4	Tronc cœliaque Artère mésentérique supérieure	III		

* Vésicule biliaire, pancréas, duodénum ou autres organes adjacents.

T : tumeur primitive (TX : non évaluable ; T0 : non décelable).
 N : métastases ganglionnaires régionales (NX : non évaluables ; N0 : absence ; N1/N2 : présence).
 M : métastases à distance (M0 : absence ; M1 : présence ; N.B. : MX : abandonné).

Figure 21 : Classification TNM (7^e édition)6 - UICC - AJCC (2010) des cancer de la vésicule biliaire [30]

V. Diagnostic Positif

1. Clinique

1.1 Circonstances de découverte

Le cancer vésiculaire est découvert fortuitement dans 50 à 70 % des cas [33–34] au cours ou au décours d'une cholécystectomie réalisée pour pathologie supposée bénigne préférentiellement en cas de cholécystite aigue.

La découverte per opératoire

Le diagnostic est porté sur l'examen extemporané per opératoire dans seulement 19 à 25% des cas [33] dans deux circonstances :

- * Devant des signes macroscopiques, avant ou pendant la résection,
- * Ou lors de l'examen de la vésicule biliaire par le chirurgien après exérèse [32].

La découverte anatomopathologique

Trois quarts des CVB sont découverts à l'examen histologique de la pièce de cholécystectomie [32]. Mais le délai cumulé de réponse anatomopathologique et de sa lecture par le chirurgien est souvent long, ce qui rend l'évolution carcinologique possible dans cet intervalle.

Dans notre étude, cette circonstance de découverte a concerné 70,6% des cas.

1.2 Signes fonctionnels

Le diagnostic clinique des CVB reste difficile à cause d'une symptomatologie vague et non spécifique .De ce fait, le diagnostic de cancer vésiculaire doit être suspecté devant tout patient âgé de plus de 60ans présentant une douleur même banale de l'hypochondre droit avec la survenue récente d'un amaigrissement [35].

La douleur abdominale

C'est le symptôme le plus constant (75%) [36]. Elle réalise le plus souvent une douleur de type biliaire : coliques hépatiques. Parfois des douleurs de l'hypochondre droit ou des épigastralgies atypiques. Elle peut être d'apparition récente ou évoluant depuis plusieurs années.

L'ictère

C'est un mode de révélation du cancer de la vésicule biliaire chez 34% des patients [37], sa présence témoigne du caractère invasif de la tumeur qui envahit la VBP, Il s'agit donc d'un facteur de mauvais pronostic [38] et oriente habituellement vers une prise en charge palliative : drainage biliaire et chimiothérapie.

✚ ***Les nausées et les vomissements***

✚ ***Amaigrissement***

Souvent associé à une asthénie et anorexie entrant dans le cadre du syndrome néoplasique.

✚ ***Fièvre***

C'est un signe inconstant.

Dans notre série, la colique hépatique a été rapportée dans 80,4% des cas. L'ictère constitue le 2^{ème} principal signe révélateur des CVB après la douleur. C'est un signe tardif et témoigne souvent d'une extension locale. Il est présent dans 13,7% des cas.

1.3 Examen physique

Outre les signes suscités, l'examen montre assez souvent :

✚ ***Masse de l'hypochondre droit***

Présente dans 15 à 50% des cas. Elle est de consistance dure, à bord inférieur arrondi, en continuité avec le rebord hépatique, indolore et mobile à la respiration. La palpation trouve soit une simple sensibilité voire une défense de l'hypochondre droit voire un Murphy positif [96].

✚ ***Hépatomégalie***

Elle est secondaire à un envahissement tumoral ou à une obstruction des voies biliaires.

✚ ***Ascite***

Elle est observée dans les formes avancées.

Notre étude a trouvé une masse de l'HCD dans 15,6% des cas et une ascite dans 1% des cas.

Tableau VIII: Signes cliniques en cas de cancer vésiculaire [89].

Auteurs	CH (%)	Ictère (%)	Amaigrissement (%)	Masse HCD (%)
Hamdani	88.9	32.8	16.2	-
Sandeep	42	27	-	12
Shukla	85	60.3	47	40
Arnaud	72	58	47.5	12
Notre étude	80.4	13.7	21.6	15.6

2. Biologie

Les perturbations biologiques observées sont aspécifiques [6].

2.1 Hématologie

Un syndrome inflammatoire en rapport avec une cholécystite chronique :

- ✚ *Une anémie*
- ✚ *Une hyperleucocytose modérée*
- ✚ *Une augmentation de la VS et du fibrinogène*

2.2 Bilan hépatique

Il peut être perturbé :

- ✚ *Un syndrome de cholestase* en cas d'obstruction des voies biliaires.
- ✚ *Une cytolyse hépatique* en cas d'envahissement hépatique.

2.3 Marqueurs tumoraux

Aucun marqueur n'est spécifique des Cancers des voies biliaires.

L'ACE et CA19-9 sont des marqueurs souvent positifs en présence de cancers du tube digestif. Un taux élevé de ces deux marqueurs doit soulever des soupçons de malignité. Ils ont surtout un intérêt dans le suivi.

- ✚ **ACE**: Une concentration $>4\mu\text{g/l}$ a une sensibilité de 50% et une spécificité de 93%.
- ✚ **CA 19-9**: une concentration $> 20 \text{ U/ml}$ a une sensibilité de 79,4% et une spécificité de 79,2%.
- ✚ **AFP**: peut-être élevée mais ne présente aucune spécificité pour les CVB.

Dans notre étude, le bilan hépatique était perturbé chez 32% des patients, tandis que les marqueurs tumoraux étaient élevés dans presque 49% des cas.

3. Imagerie

3.1 Echographie abdominale

C'est l'examen de première intention dans le diagnostic des pathologies de la vésicule biliaire. Elle permet de diagnostiquer 80% des cancers vésiculaires [39].

Elle peut montrer des signes directs et indirects [44] :

- ✚ Les signes directs
 - Un ***épaississement irrégulier de la paroi vésiculaire***, et d'une épaisseur supérieure à 1 cm qui doit faire évoquer le diagnostic de cancer vésiculaire plutôt que de cholécystite [40-41].
 - Assez souvent, une ***masse tissulaire hétérogène*** de la région vésiculaire de taille supérieure à 20 mm avec envahissement hépatique [42-43].
- ✚ Les signes indirects
 - Une ***dilatation des voies biliaires intra-hépatiques*** due à une compression du cholédoque.
 - Des ***calculs vésiculaires*** (parfois visibles) puisque le cancer vésiculaire se développe le plus souvent sur une vésicule lithiasique.

Dans notre étude, l'échographie a été réalisée chez 26 patients (51%). Le diagnostic de CVB a été suspecté devant la visualisation d'une image tissulaire occupant le lit vésiculaire

retrouvée chez 34,6% des malades, et/ou un épaississement pariétal observé chez 11,5% des cas.

Tableau IX: Répartition selon les données de l'échographie d'après les données de la littérature [89].

Auteurs	Masse suspecte (%)	Lithiase (%)	Envahissement hépatique (%)	Dilatation VBIH (%)
Zouaoui	64.1	84.6	25.6	46.1
Goubraim	61.7	65.7	24.7	37
Tahir	28	96	-	-
Loukili	68	70	11	44.4
Notre étude	53	30	13	33.3



Figure 22 : Coupe échographique montrant une volumineuse masse tumorale hétérogène de 9cm occupant le lit vésiculaire et débordant sur les segments IV et V. Elle refoule le TP et comprime la VBP [92]

3.2 Tomodensitométrie abdominale (TDM) [97]

C'est l'examen de seconde intention dans le diagnostic du cancer de la vésicule biliaire.

Elle est plus performante que l'échographie pour définir l'extension locorégionale et générale à savoir : le lit vésiculaire, les voies biliaires, l'estomac, le duodénum, l'angle colique droit, les métastases péritonéales et hépatiques.

Le cancer vésiculaire peut se traduire par :

- ✚ une vésicule non vue, remplacée par une *masse tissulaire sous-hépatique* pouvant se rehausser après injection ; c'est la situation la plus fréquente.
- ✚ Une *masse polyploïde* faisant saillie dans la lumière de la vésicule ou la comblant complètement, dont le diamètre est souvent supérieur à 1 cm avec ou sans épaissement de sa base d'implantation.
- ✚ Un *épaississement diffus ou focal* de la paroi vésiculaire.

Dans notre étude, la TDM a été réalisé chez 39 cas, soit un taux de 76,5% des cas. Le bilan d'extension a reposé essentiellement sur la TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP).

Tableau X: Répartition selon les résultats scannographiques d'après les données de la littérature [89]

Auteurs	Masse tumorale	Epaississement irrégulier	Dilatation VBIH	Carcinose	Métastase hépatique
Zouaoui	-	28	78	15	-
Hiroual	62	22	28	31	34
Aderkaoui	40	27	-	-	41
Goubraïm	75	-	-	-	50
Notre série	12.8	-	-	10.2	59



Figure 23 : TDM abdominale montrant une vésicule biliaire épaissie à limites floues contenant un calcul avec infiltration du parenchyme hépatique par contiguïté [91]

3.3 Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Technique de plus en plus utilisée dans le diagnostic du cancer de la vésicule biliaire. Il apparaît en hypo-signal en T1 et hyper-signal en T2 par rapport au signal hépatique. Elle semble intéressante, notamment pour la détection des atteintes de la VBP et des envahissements vasculaires lorsqu'elle est associée à une bili-IRM et à une angio-IRM [92].

3.4 Echo endoscopie

Elle a un intérêt dans le diagnostic et l'évaluation de l'extension de la tumeur en profondeur dans la paroi vésiculaire, dans le parenchyme hépatique et les voies biliaires surtout dans les formes peu évoluées. Elle permet ainsi de différencier entre un cancer précoce et avancé. Sa réalisation peut être discutée dans le cadre du bilan d'extension d'un cancer vésiculaire [99].

3.5 Cholangiographie par voie rétrograde endoscopique (CPRE)

Elle peut être utilisée. Elle met en évidence l'obstacle, visualise sa limite inférieure ; mais a l'inconvénient de ne pas toujours franchir celui-ci, empêchant ainsi l'étude de l'obstacle sur toute sa hauteur. Cependant, s'il est franchi, elle permet la pose d'une prothèse biliaire palliative à l'ictère [98].

3.6 Bilan d'extension

Il est indispensable et comporte :

- ✚ Le *scanner thoraco-abdominopelvien avec injection (TDM TAP)* qui est actuellement la référence pour l'extension locorégionale et la recherche de métastases à distance. Sa sensibilité reste faible pour l'envahissement ganglionnaire et la carcinose péritonéale.
- ✚ *Radiographie thoracique.*
- ✚ *TDM cérébrale* si signes d'appel.
- ✚ *Scintigraphie osseuse* si signes d'appel.

4. Histologie

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

VI. Traitement

1. But

Le traitement du cancer de la vésicule biliaire vise dans les **formes localisées**, à assurer une exérèse chirurgicale radicale dans un but curatif 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.

2. Moyens

2.1 Chirurgie

La chirurgie est le seul traitement potentiellement curatif du cancer vésiculaire. Cependant elle n'est possible que dans environ 20% des cas tous stades et localisations confondus, faisant place dès lors au traitement palliatif [45].

Les contre-indications à une prise en charge chirurgicale sont :

- L'infiltration massive du pédicule hépatique.
- L'invasion des gros vaisseaux (veine porte, artère hépatique...).
- Les métastases hépatiques, pulmonaires ou péritonéales.
- La présence de comorbidités.

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

a. La Résection tumorale

Elle dépend essentiellement du stade tumoral, mais également de l'âge, de l'état général et des tares du patient :

Cholécystectomie simple

Elle ne constitue pas le traitement spécifique du CVB. Elle est le plus souvent réalisée pour lithiase vésiculaire, la découverte du cancer jusque-là ignoré se faisant secondairement par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire. Au cours de toute cholécystectomie il faut éviter l'ouverture de la vésicule [46].

Elle est efficace pour les stades précoces où la tumeur est encore localisée ou confinée à la vésicule biliaire [49].

Cholécystectomie élargie au parenchyme hépatique péri-vésiculaire (selon 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 [47].

On y a recours quand le cancer s'est propagé dans toute la vésicule biliaire [49].

Les résections hépatiques réglées

Elles sont recommandées lorsque la tumeur se propage hors de la vésicule biliaire mais qu'elle peut encore être résécable [18,49].

Il peut s'agir d'une [48]:

- **Bisegmentectomie IVb–V**, pouvant être étendue au segment VI.
- **Hépatectomie droite élargie au IV** en cas d'envahissement du hile hépatique. La résection de la voie biliaire principale nécessite alors une anastomose bilio-digestive.
- L'extension au duodénum ou au pancréas impose une **duodéno-pancréatectomie céphalique**, qui permet aussi d'effectuer une **lymphadénectomie portale rétro-pancréatique**.

b. Le Curage ganglionnaire

Deux arguments viennent le justifier. D'une part, c'est un cancer très lymphophile et d'autre part, les micrométastases ganglionnaires sont très fréquents ce qui aggrave le pronostic des patients. Il débute par un curage N1 : exérèse en bloc du tissu cellulo-lymphatique du ligament hépato-duodéal. La veine porte, l'artère hépatique et le cholédoque sont squelettisés. La lymphadénectomie se poursuit en direction des relais N2. Il doit être systématique et en monobloc [100].

c. La Chirurgie palliative

En dehors des interventions à visée curative qui ne permettent pas une résection R0, des interventions de drainage biliaire ont été décrites chez les patients ictériques présentant une contre-indication à l'exérèse. Ces interventions sont cependant devenues exceptionnelles en raison du développement des techniques de mise en place de prothèses trans-tumorales par voie endoscopique ou trans-pariétéo-hépatique. Ils ne sont indiqués qu'en cas d'impossibilité ou d'échec de ces techniques [46].

2.2 Radiothérapie

Le mode d'extension et le taux de récurrence locorégionale élevé dans le carcinome vésiculaire fait de la radiothérapie peropératoire et postopératoire une option thérapeutique très rationnelle et attractive. Cependant, les apports 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 [21].

a. Radiothérapie externe

On traite habituellement le cancer vésiculaire par radiothérapie externe. Comme **traitement adjuvant**, elle a montré certains avantages en survie.

Todoroki et al [22] ont utilisé la **radiothérapie peropératoire** pour le stade IV du carcinome de la vésicule biliaire après résection complète de la tumeur. La survie cumulative de 3 ans était de 10,1% pour les patients qui ont été traités avec résection chirurgicale et radiothérapie, comparativement à 0 pour un groupe semblable de patients subissant une résection seule. Preuve que la radiothérapie per opératoire adjuvante permet un gain significatif de survie avec une bonne tolérance par rapport à une résection curative.

Récemment, une survie favorable a été rapportée dans la résection complète du carcinome vésiculaire suivie de **radiothérapie externe combinée à une chimiothérapie à base de Fluorouracil** [56]. La série de la Mayo clinique regroupant 73 patients atteints de tumeurs de la vésicule biliaire stade I- II rapporte un bénéfice de la radio chimiothérapie sur la survie globale pour les tumeurs T3 et/ ou N1 [57]. Cette étude a été confirmée par une équipe coréenne qui a montré un gain concernant les stades T2N1M0 et T3N1M0 en termes de survie sans récurrence et qui a conclu que la radio chimiothérapie est un facteur pronostique indépendant pour les tumeurs T2/T3 [58].

La radiothérapie externe peut également être utilisée comme **traitement palliatif** du carcinome avancé de la vésicule biliaire non résecable dans le but de soulager ses symptômes [49]. Cependant, le contrôle de la tumeur est rarement réalisé par la radiothérapie seule en raison de la radiorésistance relative de la tumeur. En outre, la proximité des tissus normaux dose-limites, limite considérablement le potentiel de livraison d'une dose suffisante pour éradiquer la tumeur.

b. Curiethérapie

La **curiethérapie endoluminale** à l'aide d'Ir-192 a également été utilisée, par une approche percutanée trans-hépatique, pour le traitement palliatif de l'ictère dû à l'obstruction des voies biliaires.

Cette technique permet de mieux protéger les tissus normaux adjacents en réduisant la dose irradiante sur plusieurs centimètres de la source de rayonnement. Cependant les irradiations qu'elle délivre ne sont pas homogènes sur l'ensemble de la tumeur et elle expose à un risque plus important de surinfection comparé aux autres techniques [95].

Dans notre série, aucun malade n'a bénéficié d'une radiothérapie.

2.3 Chimiothérapie

Elle est généralement réservée au traitement palliatif des CVB en complément postopératoire ou pour des formes dépassées chirurgicalement [51].

Plusieurs molécules sont actives sur ce type de cancer : 5-FU, Gemcitabine (GEM), Sels de platine (Cisplatine, Carboplatine, Oxaliplatine, Capécitabine, Mitomycine C) [53–54].

Il existe quatre essais qui ont évalué la place de la chimiothérapie dans les cancers de la vésicule exclusivement dont un seul est phase III randomisé [30]:

Un essai avait évalué une *monochimiothérapie à base de Gemcitabine* chez 26 patients. Le taux de réponse était de 36% et la médiane de survie était de 30 semaines.

Un deuxième essai avait été mené par des Britanniques et présenté à l'ASCO 2009 : il s'agit de l'essai (ABC-02) comparant la Gemcitabine en monothérapie et *l'association Gemcitabine-Cisplatine (schéma GEMCIS)*. Ce grand essai randomisé avait montré, chez 410 patients dont 86 étaient inclus dans la phase II de l'étude (stratifié notamment sur le stade localement avancé 25 % ou métastatique 75%, et sur la localisation tumorale : voies biliaires 59%, vésicule 37%, ampoule de Vater 5%), que l'association Gemcitabine-Cisplatine, après un suivi médian de 6,1 mois, était supérieure à la Gemcitabine en première ligne, en termes de survie globale (SG), critère de jugement principal (11,7 versus 8,3 mois) et de survie sans progression (SSP) (8,4 versus 6,5 mois), mais avec une toxicité grade 3-4 comparable (environ 65% dans les 2 bras). Cet essai permettait de conclure à l'avantage significatif en survie, sans augmentation de

la toxicité d'une bithérapie Gemcitabine-sels de platine, érigeant cette association comme nouveau standard de première ligne des tumeurs des voies biliaires avancées (**tableau XI**).

Tableau XI : Étude phase III de chimiothérapie chez les patients avec cancer des voies biliaires incluant la vésicule biliaire [30]

Auteur/année	Traitement	Nombre de cas	Taux de réponse (%)	Médiane de survie globale (mois)	Médiane de survie sans progression (mois)
Valle JW 2009 [30]	Gemcitabine vs Gemcitabine + Cisplatine	204 vs 206	-	8,3 vs 11,7 (p= 0,002)	6,5 vs 8,4 (p= 0,003)

Plus récemment, un essai de phase III randomisé monocentrique indien de Sharma et al, chez 81 patients avec carcinome vésiculaire avancé a montré un bénéfice de survie globale d'une chimiothérapie par *Gemcitabine et Oxaliplatine (schéma GEMOX)* par rapport aux soins de support exclusifs, mais aussi par rapport à une chimiothérapie par 5FU et acide Folinique [55] (**Tableau XII**).

Tableau XII : Étude phase III de chimiothérapie chez les patients atteints de cancer de la vésicule biliaire [55]

	Soins support	5FU + AF	GEM + OXALIPLATINE	Valeur de p
Nombre de cas	27	28	26	-
Médiane de survie globale (mois)	4,5	5,3	9,3	0,039
Médiane de survie sans progression (mois)	2 ,8	3,5	8,5	< 0,001

Aucun essai randomisé n'étant disponible dans la littérature, aucune donnée ne permet de définir des options thérapeutiques en deuxième ligne ou au-delà. Le bien-fondé même d'une deuxième ligne n'est pas formellement établi, y compris chez les patients dont l'état général permet encore de la discuter. Sur la base d'une revue systématique de 104 essais de chimiothérapie de première ligne [Eckel 2007] une chimiothérapie à base de Fluoropyrimidine pourrait donc être proposée en deuxième ligne [30].

En résumé [52] :

- Le 5FU, la Gemcitabine et les dérivés du platine sont les trois types d'agents cytotoxiques à privilégier.
- La combinaison Gemcitabine-Cisplatine constitue le 1^{er} standard de chimiothérapie de première ligne chez les patients avec cancer biliaire avancé à l'état général encore conservé (PS 0 à 1). Malgré l'absence d'essai contrôlé randomisé comparant les schémas GEMCIS et GEMOX, ce dernier représente une option thérapeutique intéressante en cas de contre-indication à la Cisplatine.
- Si l'état général est trop altéré (PS supérieur à 2), l'abstention est recommandée (soins de support exclusifs).
- Aucune donnée ne permet de définir actuellement de standard au-delà de la première ligne.

Dans notre étude, 48 patients ont reçu une chimiothérapie de 1^{ère} ligne : GEMCIS (n=27), GEMOX (n=5) et Gemcitabine en monothérapie (n=11), tandis qu'11 malades ont reçu une chimiothérapie 2^{ème} ligne à base de Capécitabine.

La toxicité de la chimiothérapie dans le CVB était dominée dans notre étude par la toxicité hématologique essentiellement la neutropénie (n= 12), suivie de la toxicité digestive (n=7) puis enfin la neuropathie (n=3).

L'évaluation thérapeutique était comme suit :

- ✓ 48 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie de 1^{ère} ligne, dont :
 - ✚ 7 patients ont présenté une réponse jugée partielle.
 - ✚ 11 patients ont gardé une stabilité après 3 cycles.
 - ✚ 22 patients ont progressé au cours de la même période du traitement.
 - ✚ 8 patients n'ont pas achevé le 1^{er} cycle de chimiothérapie.

- ✓ 11 patients ont passé à la chimiothérapie 2^{ème} ligne à base de Capécitabine, dont :
 - ✚ 4 patients ont présenté une réponse jugée partielle.
 - ✚ 3 patients ont gardé une stabilité.
 - ✚ 2 patients ont progressé
 - ✚ 2 patients ont été perdus de vue.

2.4 Thérapie ciblée

Les essais rapportés évaluant des agents ciblés, seuls ou en association entre eux ou à une chimiothérapie cytotoxique, ont essentiellement concerné des anti-angiogéniques ou des inhibiteurs de la voie EGFR.

✓ 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 [65, 66]. La fréquence de la suppression de l'EGFR par immunohistochimie (IHC) varie entre 21 et 100% [67,61]. Plus de 67% des tumeurs biliaires avec une suppression d'EGFR par IHC ont une amplification de l'EGFR par hybridation fluorescente in situ (FISH) [67,68]. Sur la base de ces résultats, les essais évaluant les anti-EGFR ont été lancés.

L'Erlotinib (Tarceva®) en monothérapie avait montré un taux de 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 recherchée [56].

Le Lapatinib (Tyverb®), un anti EGFR-1 et antiHER2, 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 [69].

Le Cétuximab (Erbix®) a été l'objet d'une étude franco-allemande de phase II randomisée multicentrique rapportée par Malka et al, ayant porté sur 101 patients avec un cancer des voies biliaires avancé, traité par une chimiothérapie à base de Gemcitabine et Oxaliplatine seule ou en association avec le Cétuximab. La randomisation était stratifiée sur le stade et sur la localisation tumorale (vésicule versus autre). Les résultats de survie sans progression à 4 mois étaient supérieurs dans le bras associant le Cétuximab (44% versus 61% respectivement) [70].

✓ **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 [67].

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 SG était de 12,7 mois (IC à 95%, 7,3-18,1 mois) et la médiane de SSP était de 7 mois (IC à 95%, 5,3-10,3 mois) [67,72].

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) [67,73]. Des mutations activatrices de Ras [74,75] et Raf [76,77] sont présentes dans le cancer des voies biliaires. Une phase II de 31 patients avec cancer des voies biliaires avait testé le Sorafénib en monothérapie. Plus de 66% des patients avaient une toxicité grade 3-4, 6% avaient une réponse partielle non confirmée, 29% avaient une stabilisation de la maladie. La médiane de SSP était de 2 mois (IC à 95%, 2-4 mois) et la médiane de survie était de 6 mois (IC à 95%, 4-10 mois) [78].

2.5 Soins palliatifs

On y a recours quand le cancer de la vésicule biliaire s'est répandu. Ils ont pour but de soulager les symptômes comme la douleur et l'ictère, améliorant ainsi la qualité de vie [49].

✓ l'ictère

Est un facteur de mauvais pronostic qui témoigne de l'envahissement de la VBP par la tumeur. Sa prise en charge repose sur le drainage biliaire puis la chimiothérapie [38].

Il existe deux types de drainage [79] :

✚ Le drainage biliaire percutané

il consiste à ponctionner les voies biliaires par voies trans-hépatique sous contrôle le plus souvent scopique et/ou échographique avec mise en place d'un drain. il peut s'agir d'un drainage :

- **externe**: indiqué lorsqu'il s'agit d'un contexte d'urgence avec angiocholite, où on préfère limiter les manipulations et drainer vers l'extérieur la bile infectée.
- **interne-externe**: permettant de faire communiquer les voies biliaires en aval de l'obstacle avec les voies biliaires en amont de celui-ci et avec le milieu extérieur.
- **interne ou endoprothèse**: consiste en la mise en place au niveau du site d'obstruction d'un stent métallique ou d'une prothèse en plastique qui assure la béance du canal biliaire et par conséquent permet l'écoulement de la bile vers les voies naturelles. Il est indiqué chez les patients ayant une espérance de vie de plus de trois mois pour les obstacles malins.

✚ Le drainage biliaire endoscopique trans-papillaire

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

Le choix de la voie d'abord percutanée ou endoscopique varie selon les équipes. Une seule étude prospective randomisée a comparé les deux voies d'abord [50]. Elle a démontré que la voie endoscopique était significativement supérieure à la voie percutanée pour le drainage (81% versus 61%) et la survie à 30 jours (85% versus 67%). Dès lors, la pose de prothèse par voie endoscopique a été considérée comme la méthode de référence.

✓ **La douleur et la dénutrition**

Au fur et à mesure que le cancer évolue, la douleur peut s'accroître. Elle peut alors être traitée par radiothérapie externe. De même qu'une anorexie peut survenir entraînant une dénutrition, d'où le recours à des régimes hyperprotéiques [49].

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 [80].

3.1 Stades localisés

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

Pour les tumeurs T1, une cholécystectomie simple semble être un geste carcinologiquement suffisant (survie à 5ans proche de 100%) [81]. Toutefois, l'envahissement de la marge d'exérèse du moignon cystique est un élément crucial, puisque le statut de cette marge constitue le facteur pronostique le plus important dans ces cancers débutants. Si le canal cystique est envahi, il faut compléter par une résection de la voie biliaire principale [82].

Pour les tumeurs T2, quelques arguments soutiennent la suffisance d'une cholécystectomie simple: la survie à 5 ans est supérieure à 73% dans une petite série [83]. Mais,

d'autres arguments plus convaincants, provenant d'autres séries sont en faveur d'une résection étendue. Ainsi l'exérèse curative implique une cholécystectomie élargie (selon Glenn) [82].

Dans notre étude, aucun cas n'a été recensé.

3.2 Stades localement avancés

Les tumeurs T3 sont considérées comme avancées. Elles doivent être diagnostiquées à la radiologie avant cholécystectomie [60].

La chirurgie n'a de place que si une résection R0 est potentiellement faisable, en l'absence d'une atteinte ganglionnaire évidente [84]. Ceci implique la résection du parenchyme hépatique qui peut être envahi par contiguïté ou présenter des nodules de perméation, une lymphadénectomie et la résection en bloc des viscères envahis [85].

Pour les formes inopérables de la maladie, les traitements palliatifs sont plus appropriés. La radiothérapie externe, avec ou sans chimiothérapie est alors envisageable [49].

Dans notre étude, 14 cas ont été recensés soit un taux de 27%.

3.3 Stades métastatiques

Les tumeurs métastatiques n'étant plus résecables ne peuvent bénéficier que d'un traitement palliatif.

Une chimiothérapie est indiquée (si l'état général le permet), dans l'espoir d'améliorer la survie et la qualité de vie. Le schéma GEMCIS étant considéré comme le standard chez ces patients [30].

Mais aussi d'un traitement symptomatique avec notamment une dérivation des voies biliaires lorsque celles-ci sont envahies par la tumeur, une prise en charge de la douleur, de la dénutrition [49].

Dans notre étude, 37 cas ont été recensés soit un taux de 73%.



CONCLUSION

Le Cancer de la vésicule biliaire est rare. Il survient à des âges avancés avec une prédominance féminine. La lithiase vésiculaire étant le facteur de risque principal.

Il est découvert le plus souvent de façon fortuite en post opératoire. L'étude anatomopathologique de toutes les pièces de cholécystectomie doit être systématique, d'autant que seul l'examen histologique qui permet de confirmer et d'identifier le stade TNM.

Un bilan d'extension et une réévaluation des comorbidités sont nécessaires pour une prise en charge ultérieure, et notamment l'indication d'une réintervention chirurgicale carcinologique.

La stratégie thérapeutique consiste dans les formes localisées en une chirurgie radicale à type de cholécystectomie simple ou élargie, associée à un curage ganglionnaire et dans les formes non résécables ou métastatiques en un traitement palliatif.

La chimiothérapie de 1ère 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 2ème ligne, il n'existe pas de standard. La Capécitabine reste la molécule de référence.

Les soins palliatifs sont réservés aux patients en mauvais état général (OMS>2).

Enfin, le pronostic du cancer vésiculaire dépend du stade histologique. La prise en charge est de ce fait multidisciplinaire.



ANNEXES

Fiche d'exploitation

Nom et Prénom :

IP :

Sexe : Féminin Masculin

Age :

FDR : Tabac Ménopause Obésité Cholécystite autres

Début de la Symptomatologie :

Diagnostic suspecté : Pré-op Per-op Post-op

Clinique : OMS Colique Hépatique Ictère Fièvre Masse HCD AEG autres

Paraclinique

- ✓ Biologie : Cytolyse cholestase
- ✓ Marqueurs tumoraux : ACE CA19.9
- ✓ Echo abdominale : Lithiase Epaissement pariétal Dilatation VBIH Dilatation VBP masse tissulaire au dépend du lit vésiculaire autres
- ✓ TDM TAP : Méta Hépatique Méta Pulmon Méta Pleurales carcinose péritonéale autres
- ✓ Autres :

Traitement

- ✓ Radical
 - Cholécystectomie simple
 - Cholécystectomie selon Glenn
 - Bi-segmentectomie IV et V
 - Hépatectomie droite
 - Cholécystectomie et bi-segmentectomie élargie aux organes de voisinage
- ✓ Palliatif
 - Drainage biliaire
 - Anastomose bilio-digestive
 - Drainage biliaire percutané
 - Prothèse biliaire

- ✓ Réintervention : Oui Non
- ✓ Chimiothérapie
 - Type : Néo-adjuvante Adjuvante Palliative
 - Protocole : GEM GEMCIS GEMOX XELODA autre
 - Dose :
 - Nombre de cures :
 - Toxicité : hémato neurologique rénale digestive
 - Evaluation :
 - Clinique : bonne mauvaise
 - Biologique : stable aggravation
 - Radiologique : stable partielle progression
- ✓ Radiothérapie : Externe Curiethérapie Protocole :

APATH

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



RÉSUMÉS

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

Le cancer de la vésicule biliaire est relativement rare. Il se classe au 5^{ème} rang des cancers digestifs. Il est souvent découvert de façon fortuite sur des pièces de cholécystectomie. Le reste du temps, il n'est symptomatique qu'à un stade avancé ne permettant plus un traitement chirurgical curatif, D'où le recours à une Chimiothérapie et/ Radiothérapie.

OBJECTIF

L'objectif de ce travail est de décrire les aspects Epidémiologiques, Cliniques et Paracliniques, Anatomopathologiques et Thérapeutiques des cancers de la vésicule biliaire.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Etude Rétrospective portant sur 51 cas de Cancer de la Vésicule biliaire, pris en charge au sein du service d'Oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès, durant une période de 4 ans s'étendant de Janvier 2010 à Décembre 2014.

RÉSULTAT

Ces patients représentent 0.78% de la totalité des tumeurs prises en charge au sein du service d'Oncologie Médicale.

L'âge moyen est de 63,5 ans avec une prédominance féminine de 82,4 %.

La symptomatologie clinique est dominée par la douleur à type de colique hépatique retrouvée dans 80,4 % des cas.

Au bilan radiologique, l'échographie et le scanner ont été réalisé respectivement chez 51 % et 76,5% de nos patients.

Sur le plan histologique, les adénocarcinomes représentent 90,2 % des cas de notre étude.

Sur le plan thérapeutique, une cholécystectomie simple a été réalisée chez 76% des patients. Tandis que La chimiothérapie palliative a été administrée chez 94% des cas avec comme protocoles: Gemcitabine en monothérapie chez 34% et l'association Gemcitabine + Cisplatine en situation métastatique chez 56% des cas.

CONCLUSION

Le cancer de la vésicule biliaire, s'il est diagnostiqué précocement est traité chirurgicalement. En situation métastatique ou localement avancé, la chimiothérapie est largement indiquée.

ABSTRACT

INTRODUCTION

The gallbladder cancer is relatively rare. It ranks fifth among digestive cancers. It is often discovered incidentally on parts of cholecystectomy. The rest of the time it is symptomatic only at an advanced stage not allowing a curative surgical treatment, hence the use of chemotherapy and / Radiotherapy.

OBJECTIVE

The objective of this work is to describe the aspects Epidemiological, clinical, pathology and therapeutics of cancers of the gallbladder.

MATERIAL AND METHOD

Retrospective Study on 51cases Cancer Gallbladder, supported within the Medical Oncology Service of the University Hospital Hassan II of Fez, during a 4 year period from January 2010 to December 2014.

RESULT

These patients represent 0.78% of all tumors supported within the Medical Oncology Service.

The average age was 63.5 years with a female predominance of 82.4%.

The clinical features were dominated by pain in the right upper quadrant colic and in 80.4% of cases.

In radiologic, ultrasound and CT scan were performed respectively for 51% and 76.5% of our patients.

Histologically, adenocarcinomas account for 90.2% of the cases in our study.

Therapeutically, a simple cholecystectomy was performed in 76% of patients. Revision surgery was indicated for 25.5% of them. While palliative chemotherapy was administered to 94% of cases with such protocols: Gemcitabine monotherapy in 34% and Cisplatin + Gemcitabine Association in the metastatic setting in 56% of cases.

CONCLUSION

Cancer of the gallbladder, if diagnosed early is surgically treated. In locally advanced or metastatic disease, chemotherapy is widely indicated.

ملخص

مقدمة

سرطان الحويصلة الصفراوية نادر حيث يحتل المرتبة الخامسة بين سرطانات الجهاز الهضمي. غالبا ما يتم اكتشافه صدفة إثر الدراسة النسيجية للغدة التي تم استئصالها لسبب آخر. ظهور الأعراض السريرية في مرحلة متأخرة لا يسمح بعلاج بالجراحة الجذرية وإنما بالعلاج الإشعاعي أو الكيميائي.

الهدف

الهدف من هذه الدراسة هو إبراز المظاهر الوبائية، العلامات السريرية، وسائل التشخيص المستعملة وطرق علاج سرطان الحويصلة الصفراوية.

المواد وطريقة

هذه دراسة رجعية لـ 51 حالة من أورام الحويصلة الصفراوية تم حصرها بمصلحة الأنكولوجيا بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس على مدى 4 سنوات بين يناير 2010 و دجنبر 2014.

النتيجة

تمثل هذه الحالات 0.78% من جميع الأورام. كان متوسط العمر 63.5 سنة ويلاحظ أنه أكثر سيادة عند النساء 82.4%. أهم الأعراض الممثلة في دراستنا هي آلام المراق الأيمن 80.4%. تم إنجاز الفحص بالصدى و بالمفراس المحقق على التوالي عند 51% و 76.5% من المرضى. أظهرت الدراسة النسيجية هيمنة نوع السرطان الغدي الذي مثل 90.2% من الحالات. خضع 76% من المرضى إل عملية استئصال الغدة. بينما شرع في العلاج الكيميائي في 94% من الحالات ومع هذه البروتوكولات: جيمسيتابين وحيد في 34% و سيسبلاتين+ جيمسيتابين في 56% من الحالات.

الخلاصة

سرطان الحويصلة الصفراوية إذا تم تشخيصه مبكرا يمكن علاجه جراحيا. أما في المراحل المتقدمة فيوصى بالعلاج الإشعاعي



BIBLIOGRAPHIE

1. **BOUCHER E.**
Traitement médical des cholangiocarcinomes : de l'adjuvant au métastatique, du nouveau ?
Oncologie (2012) 14:150-157
2. **Miller G., Jarnagin W.R.**
Gallbladder carcinoma. The journal of cancer surgery, 34(2008) 306-318
3. **Manusco TF. , Brennan MJ.**
Epidemiological consideration of cancer of the gallbladder, bile duct and salivary gland in rubber industry. Occup MED 12:333-41, 1970
4. **KAI QU., NAN LIU SI. ET AL**
Gallbladder cancer: a subtype of biliary tract cancer which is a current challenge in China. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, volume 13, 1317-1320
5. **GRABA A., ATTIG M., BOUZID C., BENTABAK K., BOUBNIDER M.W., CHERCHAK K., IMESSAOUDENE Z., OUKKAL M.**
Cancers de la vésicule biliaire .Service de chirurgie oncologique A. Service D'oncologie médicale, C.P.M.C, ALGER, SYMPOSIUM INTERNATIONAL DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE, 12 décembre 2010.
6. **LOUKILI M.**
Aspects anatomopathologiques des cancers de la vésicule biliaire (à propos de 30 cas) thèse de doctorat en médecine 61/09. Disponible sur : <http://scolarite.fmpusmba.ac.ma/cdim/mediatheque/theses/theses09.php>.(Consulté le 05/12/2015).
7. **NAMAD T.**
Prise en charge des cancers de la vésicule biliaire métastatique. Mémoire de fin d'études. Disponible sur : http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/memoires/e_memoires/88-14.pdf (consulté le 05/12/2015).
8. **Registre des cancers du Grand Casablanca Edition 2012 disponible sur :**
http://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRC_-_28_mai_2012.pdf (consulté le 05/12/2015).
9. **KIAMMANESH R.**
Lésions précancéreuses de la vésicule biliaire. ASSOCIATION FRANCAISE DE CHIRURGIE, 110ème CONGRES FRANÇAIS DE CHIRURGIE 2008

10. **Kianmanesh R., Scarinfi S., Castel B., Flament Y., Msika S.**
Lésions précancéreuses de la vésicule biliaire. J chir (2007);144(4) :278-286
11. **Ikoma A, Nakamura N, Miyazaki T, Maeda M.**
Double cancer of the gallbladder and common bile duct associated with anomalous junction of pancreatic biliary ductal system. Surgery (1992);111(5):595-600
12. **Mori K., Akimoto R., Kanno M., Kamata T., Hirono Y., Matsumura A.**
Anomalous union of the pancreaticobiliary ductal system without dilation of the common bile duct or tumor: case reports and literature review. Hepatogastroenterology (1999); 46(25):142-147
13. **Kimura Y., Nishikawa N., Okita K., Furuhashi T., Mizuguchi T., Nobuoka T., et al.**
Biliary tract malignancy and chronic inflammation from the perspective of pancreaticobiliary maljunction. Oncology (2005); 69(1):41-45
14. **Charatchoenwittaya P., Lindor K.D.**
Primary sclerosing cholangitis: diagnosis and management. Cur Gastroenterol Rep (2006); 8(1):75-82
15. **Broome U., Bergquist A.**
Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. Semin Liver Dis (2006); 26:31-41
16. **Bergquist A., Glaumann H., Persson B., Broome U.**
Risk factors and clinical presentation of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. Hepatology 1998; 27:311-316
17. **BOUTROS C., GARY M., BALDWIN K., SOMASUNDAR P.**
GALLBLADER CANCER: PAST, PRESENT, AND UNCERTAIN FUTURE. SURGICAL ONCOLOGY 21, 2012, pages:183-191
18. **Sasson AR., Hoffman JP., Ross E., et al.**
Trimodality therapy for advanced gallbladder cancer. Am Surg 67:277-83; discussion 284, 2001
19. **DE MARTEL C., PLUMMER M., PARSONNET J., VAN DOORN L.J., FRANCESCHI S.**
Helicobacter species in cancers of the gallbladder and extrahepatic biliary tract. Br J Cancer. 2009 Jan 13;100(1):194-9

20. **Hemminki K., Li X.**
Familial liver and gallbladder cancer: a nationwide epidemiological study from Sweden. Gut (2003);52(4):592-596
21. **MISRA S., CHATURVEDI A., MISRA N.C., SHARMA I.D.**
Carcinoma of the gallbladder. The lancet oncology, Vol 4, Marsh 2003: 167-76
22. **Todoroki T., Iwaski Y., Orii K., Et AL.**
Resection combined with intraoperative radiation therapy (IORT) for stage IV (TNM) gallbladder carcinoma .World journal Surgery 1991;15:357-66.
23. **ALBORES SAAVEDRA J., ALCANTRA VAZGUEZ A., CRUZ ORTIZ H. & HERRA GEOPFERT R.**
« The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma: hyperplasia, atypical hyperplasia and carcinoma in situ», Cancer 1980;45:919-927
24. **Saut S.H., Sternberg S.**
« Gallbladder and extra hepatic biliary », Diagnostic surgical pathology, second edition Raven Press, Ltd. New York, 1994, 1591-1600
25. **LAURENT S.T. & ESTERL R.**
« Gallbladder carcinoma producing AFP», J ClinGastroenterol, 28 (2), 155-58, 1999
26. **ONO T., KOMATSU M. HOCHIMO T.**
«Alfa FP, ACE, CA19-9, producing gallbladder cancer», J gastroenterology 31 (5): 742-46, 1996
27. **Winde F., Kauz G., Bernst T., Reers B., Mellin W. et Bunte H.**
«Problèmes thérapeutiques posés par le cancer de la vésicule biliaire», J Chir (Paris), 1993, n°5, p.252-259
28. **Muratore A., Poltsari R. et Capussoti L.**
«Radical surgery for gallbladder cancer: current options », Eur J SurgOncol2000; 26:438-43
29. **Boerma E.J.**
« Towards an oncological resection of gallbladder cancer» Eur J SurgOncol1994; 20:537-544

30. **Valle J.W., Wasan H.S., Palmer D.D., Cunningham D., Anthony D.A., Maraveyas A. et al.**
Gemcitabine with or without cisplatin in patients (pts) with advanced or metastatic biliary tract cancer (ABC): result of a multicenter, randomized phase III trial (the UK ABC-02 trial).
J ClinOncol 2009; 7:593-60

31. **Michaud D.S.**
*The epidemiology of pancreatic, gallbladder, and other biliary tract cancers.**Gastro in test Endosc*2002;56:S195-201

32. **Isambert M., Leux C., Métairie S., Paineau J.**
Cancers de la vésicule biliaire de découverte fortuite: quand, pourquoi, comment réopérer.
J chirvisc (2011); 148: 89-97

33. **Shih S.P., Schulick R.D., Cameron J.L., et al.**
Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection.
Ann surg (2007);245:893-901.

34. **Goetze T.O., Paolucci N.**
Benefits of reoperation of T2 and more advanced incidental gallbladder carcinoma: analysis of german registry.
Ann surg (2008); 247: 104-108

35. **Rodriguez-Fernández A., Gómez-Río M., Medina-Benítez A., Moral J.V., Ramos-Font C., et al.**
*Application of modern imaging methods in diagnostic of gallbladder cancer.**J SurgOncol (2006); 93(8): 650-664*

36. **Mehler C., Sibert A., Kazerouni F., Menu Y.**
Tumeurs malignes des voies biliaires et de la vésicule biliaire, Radiodiagnostic IV- Appareil digestif, EMC(1994) ; 33-500-A-20

37. **Vitetta L., Sali A., Little P., Mraze K.L.**
*Gallstones and gallbladder carcinoma.**Aust N Z J Surg (2000);70(9):667-673*

38. **Isambert M.**
Cancer de la vésicule biliaire de découverte fortuite: une résection rapide s'impose. Etude rétrospective bicentrique portant sur 57 cas traités en 1993 et 2007. Thèse de médecine N°130. Université de Nantes (2008)122p

39. **CHIJIWA K., SUMIYOSHI K. ET NAKAYAMA F.,**
« Impact of recent advances in hepatobiliary imaging techniques on preoperative diagnosis of carcinoma of the gallbladder », World J Surg 1991; 15: 322-327
40. **DALLA PALMA L., RIZZATTO G. ET POZZI MUCELLI R.S.**
« Grey scale ultrasonography in the evaluation of carcinoma of the gallbladder », Br J Radiol 1980; 53: 662-667
41. **Soiva M., Aro K., Parinlo M.**
« Ultrasonography in carcinoma of the gallbladder », ActaRadiol 1987; 28: 711-714
42. **Orth K., Berger H.G.**
Gallbladder carcinoma and surgical treatment. Langen becks ArchSurg.2000;385-508
43. **Pandey M., Sood B.P., Shukla R.C. et al.**
Carcinoma of the gallbladder: role of sonography in diagnosis and staging. J Clin Ultrasound 2000;28:227-32
44. **Berrebi W.**
Hépatologie gastro-entérologie : cancer de la vésicule biliaire 423
45. **Paye F.**
Traitement chirurgical du cancer de la vésicule biliaire. La lettre du cancérologue - Vol XVI- n°10-2007
46. **Gainant A., Mathonnet M.**
Cancer de la vésicule biliaire: technique chirurgicale. EMC - Techniques chirurgicales - Appareil digestif (2014) ;9(4):40-970-A.
47. **Mathonne M., Gainant A., Cubertafon P.**
Cáncer de la vesículabiliarTécnicaquirúrgica. EncyclMédChir, Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-970-A, 2001, 8 p.
48. **Lakhal A.**
Les tumeurs malignes de la vésicule biliaire (expérience des UCV) :102 p thèse de doctorat en médecine 29/15
49. **Shoup M., Fong Y.**
Surgical indications and extent of resection in gallbladder cancer.SurgOncolClin N Am 11: 985-94, 2002.

50. **Isambert M., Chiche L.**
Segmental hepatic resection (segments IVb–V) with lymph node dissection for gallbladder cancer. J Visc Surg. (2010);147(1):31–35
51. **Eric C. H., Lai, W. Y. Lau**
GALLBLADDER CANCER – A COMPREHENSIVE REVIEW. Surgeon, 2008, 1:101–110.
52. **Malka D., Boige V., Ducreux M.**
Chimiothérapie systémique des cancers biliaires avancés, volume 18, numéro 3, Mai–Juin 2011. Disponible sur :
http://www.jle.com/fr/revues/hpg/e-docs/chimiotherapie_systemique_des_cancers_biliaires_avances_289202/article.phtml?tab=texte (Consulté le 22/12/2015)
53. **Alberts S.R., L-Khatib H., Mahoney M.R. et al.**
Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. Cancer 2005; 103: 111–18
54. **Yon T., Yoshikawa K., Fujii Y.**
A patient with recurrent gallbladder cancer responding to chemotherapy with CDDP/CPT-11 and gemcitabine. GanTo Kagaku Ryoho. 2005 Jan;32(1):99–102
55. **Dwary A.D., Sharma A., Mohanti B.K., Pal S., Garg P., Raina V. et al.**
A randomized controlled trial (RCT) comparing best supportive care (BSC), 5-FU plus folinic acid (FUFA) and, gemcitabine plus oxaliplatin (Gem-Ox) in management of unresectable gallbladder cancer (GBC). JCO 2009;27:4521
56. **PHILIP P.A., MAHONEY M.R., ALLMER C., THOMAS J., PITOT H.C., KIM G. ET AL.**
Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. J ClinOncol 2006; 24: 3069–74.
57. **GOLD D.G., MILLER R.C., HADDOCK M.G., GUNDERSON L.L., QUEVEDO F., DONOHUE J.H., BHATIA S.**
Nagorney DM. Adjuvant Therapy for Gallbladder Carcinoma: The Mayo Clinic Experience. Int J RadiatOncolBiol Phys, 2009 Mar 16.
58. **CHO S.Y., KIM S.H., PARK S.J., HAN S.S., KIM Y.K., LEE K.W., LEE W.J., WOO S.M., KIM T.H.**
Adjuvant chemo radiation therapy in gallbladder cancer. JSurg Oncol. 2010 Jul 1; 102 (1): 87–93.

59. REID K.M., RAMOS-DE LA MEDINA A., DONOHUE J.H.
Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a review. GastrointestSurg 2007;11(5):671-81.
60. DE ARETXABALA X.A., ROA I.S., MORA J.P., ET AL.
Laparoscopic cholecystectomy: its effect on the prognosis of patients with gallbladder cancer. World J Surg 2004; 28(6):544-7.
61. ITO Y., TAKEDA T., SASAKI Y., YAMADA T., ISHIGURO S., IMAOKA S. ET AL.
Expression and clinical significance of the erbB family in intrahepatic cholangiocellular carcinoma. PatholResPract 2001; 197:95-100.
62. NETTER F.H.
Atlas d'anatomie humaine, 5ème édition, planche 276.
63. BERDAL H.
Nouveaux éléments d'histologie normale. Maloine 1894, p408
64. REGISTRE HOSPITALIER DES CANCERS
RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES DU SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE CHU HASSAN FÈS (A propos de 5532 cas).
65. OLAYIOYE M.A., NEVE R.M., LANE H.A., HYNES N.E. ET AL.
The Erb B signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer EMBO J 2000; 19:3159-67.
66. YARDEN Y., SLIWKOWSKI M.X.
Untangling the ErbB signaling network. Nat Rev Mol Cell Biol 2001; 2:127-37.
67. ABAHSSAIN H., AFCHAIN P., MELLAS N., ISMAILI N., RAHALI R., ERRIHANI H.
Chimiothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire. La Presse Médicale, Volume 39, Issue 12, December 2010, Pages 1238-1245
68. NAKAZAWA K., DOBASHI Y., SUZUKI S., FUJII H., TAKEDA Y., OOI A. ET AL.
Amplification and over expression of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, and c-met in biliary tract cancers. J Pathol 2005; 206:356-65
69. RAMANATHAN R.K., BELANI C.P., SINGH D.A., TANAKA M., LENZ H.J., YEN Y., KINDLER H.L. ET AL.
A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. Cancer ChemotherPharmacol 2009; 64: 7777-83.

70. **MALKA D., TRABACH T., FARTOUX L., MENDIBOURE J., DE LA FOUCHARDIERE C., ET AL.**
A multicenter, randomized phase II trial of gemcitabine and oxaliplatin(GEMOX) alone or in combination with biweekly cetuximab in the first-line treatment of advanced biliary cancer: interim analysis of the BINGO trial, J ClinOncol 2009 ;27:4520.
71. **EL-KHOUEIRY A.B., RANKIN C., LENZ H.J.**
A phase II study of Sorafenib (BAY 43-9006) as single agent in patients (pts) with unresectable or metastatic gallbladder cancer or cholangiocarcinomas. Proc Am SocClinOncol 2007; 25: 4639.
72. **ZHU A.X., MEYERHARDT J.A., BLASZKOWSKY L.S., KAMBADAKONE A.R., MUZIKANSKY A., ZHENG H. ET AL.**
Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18- fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study. Lancet Oncol 2010;11:48-54.
73. **TAKIMOTO C.H., AWADA A.**
Safety and antitumor activity of sorafenib (NexavarW) in combination with other anti-cancer agents: a review of clinical trials. Cancer ChemotherPharmacol 2008;61:535-48
74. **YAMAGUCHI K., NAKANO K., NAGAI E., CHIJIWA K., KINOSHITA M., OHTA M. ET AL.**
Ki-ras mutations in colon 12 and p53 mutations (biomarkers) and cytology in bile in patients with hepatobiliary-pancreatic carcinoma.Hepatogastroenterology 2005; 52:713-8.
75. **SAETTA A.A.**
K-ras, p53 mutations, and microsatellite instability (MSI) in gallbladder cancer.J SurgOncol2006; 93:644-9.
76. **SAETTA A.A., PAPANASTASIOU P., MICHALOPOULOS N.V., GIGELOU F., ET AL.**
Mutational analysis of BRAF in gallblader carcinomas in association with K-rasand p53 mutations and microsatellite instability.Virchows Arch 2004;445:179-82.
77. **TANNAPFEL A., SOMMERER F., BENICKE M., KATALINIC A., UHLMANN D., ET AL.**
Mutational analysis of BRAF gene in cholangiocarcinoma but not in hepatocellular carcinoma. Gut 2003;52:706-12.
78. **EL-KHOUEIRY A.B., RANKIN C., LENZ H.J.**
A phase II study of Sorafenib (BAY 43-9006) as single agent in patients (pts) with unresectable or metastatic gallbladder cancer or cholangiocarcinomas. Proc Am SocClinOncol 2007; 25: 4639.

79. **Wu K., Liao M., Liu B., Deng Z.**
ADAM-17 over-expression in gallbladder carcinoma correlates with poor prognosis of patients. *Med Oncol.* (2011); 28(2):475-480.
80. **PILGRIM C., PETER M. ET AL.**
A review of the surgical strategies for the management of gallbladder carcinoma based on T stage and growth type of the tumor, EJSO 35 (2009)903-907.
81. **ARNAUD J.P., CASA C., JACOB J.P., RONCERAY J., BECOUARN G. ET BERGAMASCHI R.**
Le cancer de la vésicule biliaire. Une expérience chirurgicale. A propos de 143 cas, *Journal de chirurgie*, 1996, vol. 133, no4, pp.155-158
82. **EGUCHI H., ISHIKAWA O., OHIGASHI H., ET AL.**
Surgical significance of superficial cancer spread in early gallbladder cancer. Jpn J ClinOncol 2005;35(3):134-8.
83. **PRINCIPE A., DEL GAUDIO M., ERCOLANI G., GOLFIERI R., CUCCHETTI A., PINNA A.D.**
Radical surgery for gallbladder carcinoma: possibilities of survival. Hepatogastroenterology 2006;53 (71):660-4.
84. **LAI C.H., LAU W.Y.**
Gallbladder cancer - a comprehensive review. *Surgeon* 2008;6 (2):101-10.
85. **MILLER G., JARNAGIN W.R.**
Gallbladdercarcinoma. Eur J SurgOncol 2008;34(3):306-12
86. **CASTING D., VEILHAN L.A.**
Anatomie du foie et des voies biliaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-001-A-10, 2008.
87. **DADOUNE J.P.**
Histologie, 2è édition. « Médecine-science ». Flammarion André Delmas, Henri Rouvière
88. **FARAH-KLIBI F., BEN REJEB M.**
Carcinome adénosquameux primitif de la vésicule biliaire. Gastroentérologie Clinique et Biologique (2008) 32, 632-634
89. **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.

90. **Hamilton S.R., Aaltonen L.A.**
World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. IARC Press: Lyon 2000
91. **Wibbenmeyer L.A., Sharafuddin M.J., Wolverson M.K.**
Sonographic diagnosis of unsuspected gallbladder cancer: imaging findings in Comparison with benign gallbladder conditions American Journal of Roentgenology, Vol 165, 1169-1174,
92. **Zouaoui W., Mormeche Y. et al.**
Aspect en imagerie du cancer de la vésicule biliaire : à propos de 40 cas. Feuilles de Radiologie, Elsevier Masson SAS Vol 49, N° 1 – février 2009 .p :15-23.
93. **BOUCHET Y., PASSAGIA J.G., LOPEZ J.F.**
Anatomie des voies biliaires extrahépatiques, Encycl Med Chir App.digestif 40900, 10-1990
94. **PERLEMUTER L., WALIGORA L.**
Cahier d'anatomie-Abdomen1, 3 ème édition 63-68
95. **El Alami H.**
Cancer de la vésicule biliaire. Thèse de médecine N° 393. Faculté de médecine et de pharmacie Rabat.
96. **Bloechle C. Izbicki J.R. et al.**
Is radical surgery in locally Advanced gallbladder carcinoma justified ? Am. J.Gastroentero vol. 90, no12, pp. 2195-2200
97. **Belkheir M.**
Le cancer de la vésicule biliaire. Thèse de médecine. N° 92. Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca. 1997
98. **Petrowsky H., Peer W., et al.**
Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. Journal of Hepatology 45 (2006) 43-50
99. **Sanjeev Misra; Arun Chaturvedi et al.**
Carcinoma of the gallbladder. The Lancet Oncology, Volume 4, Issue 3, Pages 167 – 176, March 2003.
100. **Shimada H, Endo I, Togo S, Nakano A, Izumi T, Nakagawara G**
The role of lymph node dissection in the treatment of gallbladder carcinoma. Cancer. 1997 Mar 1;79(5):892-9.

قسم الطبیب

أقسم بالله العظیم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال بآذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بآذلاً رعيتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصدیق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

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

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

**سرطان الحويصلة الصفراوية :
تجربة مصلحة الأنكولوجيا بالمركز الاستشفائي
الحسن الثاني بفاس
(حول 51 حالة)**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 29/03/2016

من طرف

الآنسة زقال صوفيا

المزودة في 22 ماي 1989 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

الحويصلة الصفراوية – سرطان – العلاج الكيماوي

اللجنة

الرئيس

السيد ر. بن الخياط

أستاذ في الجراحة العامة

المشرف

السيد ن. ملاس

أستاذ مبرز في علم الأورام الطبية

القضاة

السيدة م. خوشاني

أستاذة مبرزة في العلاج بالأشعة

السيدة ه. جلال

أستاذ مبرز في الفحص بالأشعة

