

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 42

ADENOCARCINOME DE LA VESICULE BILIAIRE
DE DECOUVERTE FORTUITE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Oumaima MOUKHCHANE

Née le 13 Janvier 1990 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Lithiase de la vésicule biliaire – Examen histologique de la pièce de cholécystectomie –
Adénocarcinome de la vésicule biliaire – Réintervention chirurgicale et ses limites.

JURY

Mr. B. CHAD

Professeur de Chirurgie Viscérale

Mr. R. MSSROURI

Professeur de Chirurgie Viscérale

Mr. M. K. LAHLOU

Professeur de Chirurgie Viscérale

Mr. J. MDAGHRI

Professeur de Chirurgie Viscérale

Mr. A. AIT ALI

Professeur de Chirurgie Viscérale

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحاً تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي
عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ."

صدق الله العظيم

سورة النمل الآية 19





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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*

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

Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*

Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**

Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan

Pneumophtisiologie
Pédiatrie

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie

Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

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

Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie

Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

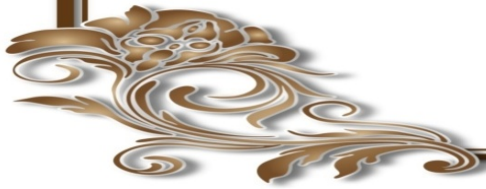
Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



DEDICACES



A mes très chères parents : Samira FERSSIWI & Mohamed

MOUKHCHANE

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte. Vous avez su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en moi, face aux difficultés de la vie. Vous avez été toujours là, à mon écoute et à mon soutien, pendant les longues années d'études. Vous m'avez comblé de tendresse et d'affection. Vous m'avez appris à peu près tout, sauf à vivre sans vous. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain. Je ferai de tout mon mieux pour être toujours votre fierté et votre honneur.

J'ai toujours attendu avec impatience ce jour, où je vous rends hommage à travers ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

*Que Dieu le tout puissant, vous comble de santé,
de prospérité et vous accorde une longue vie .*

Je vous adore.



A mon très cher beau-frère Thami El Idrissi Boutaher :

Je ne trouve pas mes mots pour décrire ce que tu es pour moi, alors je te dis tout simplement, tu es pour moi un vrai frère .Ton soutien, tes encouragements et tes conseils m'ont beaucoup aidée et ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Je n'oublierai jamais ce que tu as fait et ce que tu fais toujours pour moi. Avec affection, estime et respect, je te souhaite santé, bonheur et prospérité.

A ma très chère sœur Sara et mon très cher frère Ayoub :

Sara la douce au cœur si grand, Ayoub mon frère que j'adore .Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous. En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous, je vous dédie ce modeste travail. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

A ma petite princesse Lalla Salma :

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



A la mémoire de ma grand-mère paternelle Fatima ASMI: Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir de ce bonheur ensemble et de t'exprimer tout mon respect. Puisse Dieu, le tout puissant, t'accorder sa clémence, sa miséricorde et t'accueillir dans son saint paradis.

A mes grands-parents maternels : Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'avez offert depuis ma naissance, de votre tolérance, bonté et tendresse exceptionnelles. Que Dieu vous garde et vous procure santé et longue vie.

A toute ma famille :

Mes tantes Loubna et Nabila, mes oncles Fouad et Mohamed ; Mes chers Nawal, Kamal Ferssiwi, Oncle Loutfi, Souad El Idrissi ; Mes cousins et cousines que j'adore : Mehdi, Nabil, Yassir, Aya, Hachim, Mounia, Nor, Adam, Hafsa et à toute ma famille.

Permettez-moi de vous témoigner tout le respect que vous méritez ainsi que ma profonde affection.

Puisse ce travail être le témoignage de mes sentiments très sincères.

Je vous souhaite tout le bonheur du monde.



A mon amie Hasnae Moslih ainsi qu'à toute la famille Moslih :

Je n'oublierai jamais ces deux dernières années qu'on a passé ensemble. On a partagé tous les moments heureux et difficiles. Vous étiez toujours là pour me soutenir et surtout pour me donner des conseils. J'ai toujours senti que vous êtes ma deuxième famille. Je vous souhaite une vie pleine d'amour.

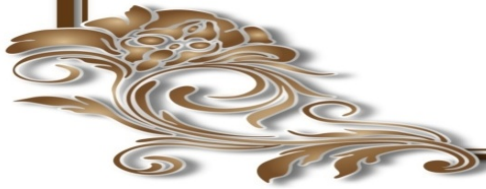
A tous mes ami(e)s: Farah, Soukaina, Najlaa, Soukaina, Bouchra, Hajar, Mohamed, Saad, Mohamed Said, Reda, Ali, Ferdaous, Mouna, Sanaa, Mahasin, Salma et Yousra.

Merci pour votre gentillesse et pour les bons moments qu'on a passé ensemble. Les moments passés à vos côtés resteront à jamais gravés dans mon cœur. Que Dieu vous protège et vous procure tout le bonheur que vous méritez.

*A tous les internes du CHR Tétouan
et particulièrement Zakaria, Fatima Zohra,
Fadoua, Abd Mounim, Youness, Salim*



REMERCIEMENTS



A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Mr LE PROFESSEUR CHAD BOUZIANE

Chef de Service de Chirurgie B

CHU Ibn Sina - Rabat

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

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



A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

Mr LE PROFESSEUR MSSROURI RAHAL

Professeur de chirurgie digestive et viscérale

CHU Ibn Sina - Rabat

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles
vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Nous avons eu le grand plaisir à travailler sous votre direction, nous avons
eu auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute
circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.*

*Cher Maître, vous trouverez ici le témoignage de notre sincère
reconnaissance et profonde gratitude...*



A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

Mr LE PROFESSEUR MDAGHRI JALIL

Professeur de chirurgie digestive et viscérale

CHU Ibn Sina - Rabat

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude pour la bienveillance
et la gentillesse avec lesquelles vous nous avez accueillis.*

*Veillez accepter, Cher Maître, l'assurance de notre estime et de notre
profond respect...*



A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
Mr LE PROFESSEUR LAHLOU M. KHALID
Professeur de chirurgie digestive et viscérale
CHU Ibn Sina - Rabat

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur
que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence seront
pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.

Veillez trouver ici le témoignage de notre grande estime
et de notre sincère reconnaissance...



A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Mr LE PROFESSEUR A.AIT ALI

Professeur de chirurgie digestive et viscérale

HIMV- RABAT

*Vous nous avez honoré d'accepter avec grande sympathie de siéger parmi
notre jury de thèse.*

Votre compétence et votre gentillesse ont toujours suscité grande estime.

*Veillez trouver ici l'expression de notre grand respect
et nos vifs remerciements...*



*A NOTRE MAITRE ET INVITE D'HONNEUR
Mr LE PROFESSEUR MOHAMMADINE HAMID
Professeur de chirurgie digestive et viscérale Rabat*

*C'est un honneur de vous exprimer la considération et le profond respect
que nous portons à votre égard*

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en ayant
accepté de juger notre thèse*

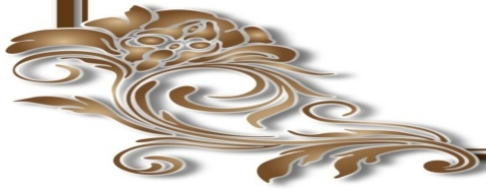
*Vous trouverez dans ce travail l'assurance de notre gratitude, notre estime
et nos remerciements les plus sincères...*



Liste des abréviations :

AND	: Acide désoxyribonucléique
ATCD	: Antécédent
CDKN2	: Cyclin Dependant Kinase Inhibitor 2
CIS	: Carcinome in situ
CVB	: Cancer de la vésicule biliaire
INO	: Institut National d'oncologie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LOH	: loss of heterozygosity
MAP	: Mitogen-Activated Protein
PCR	: Polymerase chain reaction
TDM	: Tomodensitométrie.
Tis	: Tumeur in situ
VB	: Vésicule biliaire
VBIH	: Voies Biliaires Intra-Hépatique
VBP	: Voie Biliaire Principale

SOMMAIRE



I.INTRODUCTION	1
II.HISTORIQUE	3
III.RAPPELS	5
III.1. RAPPEL ANATOMIQUE	6
III.1.1.Anatomie des voies billiaires.....	6
III.1.1.1.Voies biliaires intra-hépatiques	6
III.1.1.2. Voies biliaires extra-hépatiques.....	6
III.1.1.2.1-La voie biliaire principale	7
III.1.1.2.1.1. Le canal hépatique commun	7
III.1.1.2.1.2. Le canal cholédoque	7
III.1.1.2.2.La voie biliaire accessoire	8
III.1.1.2.2.1. La vésicule biliaire	8
III.1.1.2.2.2.Le conduit cystique	11
III.1.1.3. Structure des voies biliaires	12
III.1.2.Vascularisation et innervation des voies biliaires	12
III.1.2.1.Vascularisation artérielle	12
III.1.2.2.Vascularisation veineuse	15
III.1.2.3.Drainage lymphatique	17
III.1.2.4.Innervation	18
III.2.RAPPEL HISTOLOGIQUE	20
IV.CARCINOGENESE	23

IV.1.L'histoire naturelle du cancer de la vésicule	24
IV.2.Biologie moléculaire	24
IV.2.1- Gène K-ras	25
IV.2.2. Gène TP53	26
IV.2.3. Gène CDKN2	29
IV.2.4. Autres anomalies.....	30
IV.2.4.1. Les pertes d'hétérozygoties (LOH).....	30
IV.2.4.2. Les instabilités génomiques ou microsatellites	31
V.MATERIEL ET METHODES D'ETUDES	32
V.1.NOTRE METHODE D'ETUDE	33
V.2.NOS MALADES	34
Observation 1 : Numéro d'entrée 1686G7.....	34
Observation 2 : Numéro d'entrée 1243F7	36
Observation 3 : Numéro d'entrée 5JP12.....	37
Observation 4: Numéro d'entrée 1132612.....	38
Observation 5 : Numéro d'entrée 35502.....	40
Observation 6 : Numéro d'entrée 35841.....	44
Observation 7 : Numéro d'entrée 33471.....	46
V.3. RESULTATS	49
V.3.1.Age	49
V.3.2.Sexe	50
V.3.3.Antécédents des patients	50

V.3.4.Délai de consultation	50
V.3.5.Signes cliniques	50
V.3.6.Signes physiques	51
V.3.7. Examens paracliniques	51
V.3.8. Traitement initial	51
V.3.9. Examens anatomo-pathologiques des pièces de cholécystectomies .	52
V.3.10. Réintervention	52
VI.DISCUSSION	53
VI.1.Epidémiologie	54
VI.1.1.Epidémiologie descriptive	54
VI.1.1.1.Incidence	54
VI.1.1.2.Sexe	55
VI.1.1.3.Age	55
VI.1.2.Epidémiologie causale	56
VI.1.2.1. La lithiase vésiculaire.....	56
VI.1.2.2. Anomalies de la jonction bilio-pancréatique (AJBP)	57
VI.1.2.3. Vésicule porcelaine	58
VI.1.2.4. Infections bactériennes chroniques.....	59
VI.1.2.5. Adénomes	60
VI.1.2.6. Adénomyomatose vésiculaire.....	61
VI.1.2.7. Risque professionnel et carcinogènèse	62
VI.1.2.8. Sexe féminin	62

VI.1.2.9. Facteurs familiaux et génétiques	63
VI.2. DIAGNOSTIC	64
VI.2.1. Per-opératoire	64
VI.2.1.1. Examens des pièces de cholécystectomie par le chirurgien	64
VI.2.1.2. Examens extemporanés au cours d'une cholécystectomie	64
VI.2.2. Postopératoire	66
VI.2.2.1. Etude anatomo-pathologique sur la pièce de cholécystectomie.	66
VI.2.2.1.1. Examen macroscopique d'une pièce de cholécystectomie par les pathologistes.....	66
VI.2.2.1.1.1. En cas de tumeur macroscopiquement visible	67
VI.2.2.1.1.2. En cas de tumeur macroscopiquement non visible.	68
VI.2.2.1.2. Examen microscopique d'un adénocarcinome découvert sur une pièce de cholécystectomie par les pathologistes.....	68
VI.2.2.2. Qualité des comptes rendus anatomo-pathologiques en cas de découverte d'un cancer sur pièce de cholécystectomie	70
VI.3. TRAITEMENT	71
VI.3.1. Traitement curatif	71
VI.3.1.1. Les principes du traitement chirurgical curatif	71
VI.3.1.1.1. Quel est le rationnel d'une réintervention ?.....	71
VI.3.1.1.2. Quels patients réopérer ?	72
VI.3.1.1.3. Dans quel délai doit-on les réopérer?.....	73
VI.3.1.1.4. Quel geste réaliser?	73

VI.3.2. le traitement palliatif	75
VI.3.2.1. chirurgie palliative	76
VI.3.2.1.1. Drainages prothétiques	76
VI.3.2.1.1.1. Drainage interne-externe selon la technique de Praderi	76
VI.3.2.1.1.2. Intubation transtumorale à drain perdu	76
VI.3.2.1.1.3. Prothèse de Kron	76
VI.3.2.1.2. Anastomoses bilio-digestives	77
VI.3.2.2. Traitement palliatif non chirurgical	77
VI.3.2.2.1. Intubation biliaire endoscopique transpapillaire	77
VI.3.2.2.2. intubation percutanée transhépatique.....	77
VI.3.3. Traitement adjuvant	77
VI.3.3.1. Traitement adjuvant post-opératoire.....	77
VI.3.3.2. Traitement néo-adjuvant.....	81
VI.3.3.3. Recommandations.....	81
VI.4. FACTEURS PRONOSTIQUES.....	83
VI.4.1. Clinique	83
VI.4.1.1. Age	83
VI.4.1.2. Ictère	83
VI.4.1.3. Masse palpable	83
VI.4.2. Anatomopathologique	84
VI.4.2.1. Aspect macroscopique	84

VI.4.2.2. Type histologique	84
VI.4.2.3. Stade d'extension	84
VI.4.2.4. Engrainements nerveux et les embolies vasculaires	87
VI.4.2.5. Envahissement ganglionnaire	87
VI.4.2.6. Métastases	88
VI.4.3. Thérapeutiques.....	88
VI.4.3.1. Type de chirurgie	88
VI.4.3.2. Résidu tumoral	88
CONCLUSION	89
RESUME	92
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	96

I. INTRODUCTION



Le cancer de la vésicule biliaire de découverte fortuite est une entité hétérogène : il s'agit de cancers opérés alors que le diagnostic de néoplasie n'a pas été fait en pré opératoire. La majorité de ces cancers sont de petite taille, puisque le plus souvent c'est une surprise à la lecture du compte-rendu anatomopathologique. Toutefois des lésions déjà évoluées voire métastatiques ont été rapportées dans la littérature, c'est particulièrement le cas des cancers se présentant sous forme de cholécystite aigue. Il est actuellement établi que l'attitude chirurgicale initiale est déterminante dans le pronostic de la maladie. Il est également admis que la laparoscopie a considérablement modifié les données du problème pronostique du cancer de la vésicule biliaire. Ce dernier qui dépend aussi du stade histologique au moment du diagnostic [1].

Le but de notre travail est de mettre le point sur les difficultés diagnostiques et thérapeutiques des cancers de la vésicule biliaire de découverte fortuite. Notre étude est rétrospective s'adressant à tous les malades opérés pour lithiase biliaire et chez qui un cancer de la vésicule a été découvert fortuitement soit en per soit en postopératoire.

II. HISTORIQUE



-Le cancer de la vésicule biliaire a été décrit pour la première fois en 1777, par Maximilien Von Stoll à l'occasion de deux constatations autoptiques.

-FARDEL publia en 1840 la première description clinique du cancer de la vésicule biliaire.

-RIPPAL évoqua en 1849, la lithiase comme principale étiologie du cancer

-CARNOT proposa le terme Calculo cancer en 1849.

-PACK, en 1953 réalisa la première hépatectomie droite pour cancer de la VB, puis en 1954 GLENN proposa la cholécystectomie élargie au lit vésiculaire avec curage ganglionnaire.

-En 1957, COUINAUD proposa une trisegmentectomie hépatique emportant la partie antérieure des segments IV, V et VI alors que PACK proposa en 1961 une trisegmentectomie des segments IV, V et VIII.

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

-En 1976, NEVIN et MORAN proposèrent leur classification .En 1987, l'union Internationale Contre le Cancer (UICC) établit la classification TNM qui présente en plus un intérêt pronostique [2].



III. RAPPELS

III.1. RAPPEL ANATOMIQUE

III.1.1. Anatomie des voies billiaires : [3]

Les voies biliaires constituent l'ensemble des conduits excréteurs de la bile élaborée et déversée dans le tube digestif .On distingue deux types de voies biliaires :intra-hépatique et extra-hépatique.

III.1.1.1. Voies biliaires intra-hépatiques

Les canalicules biliaires se jettent dans les canaux biliaires périlobulaires par l'intermédiaire des passages de Hering.

A leur tour, les canaux biliaires périlobulaires débouchent dans les canaux biliaires interlobulaire qui sont situés dans les espaces de Kiernan .Ceux –ci drainent la bile des canaux interlobulaires dans les grands canaux hépatiques droit et gauche.

Les canaux biliaires périlobulaires et interlobulaires de petite taille ont un épithélium cubique .Les canaux interlobulaires de plus grand diamètre sont bordés par un épithélium prismatique simple, dont le pôle apical possède un plateau strié .Cet épithélium renferme des gouttelettes de graisse et parfois, des cristaux de cholestérol .Il est admis que ces cellules sont capables de concentrer la bile grâce à un processus d'absorption.

III.1.1.2. Voies biliaires extra-hépatiques

Les voies biliaires extra-hépatiques sont représentées par une voie principale et une voie accessoire .La jonction entre ces deux voies se fait par confluence entre les canaux cystique et hépatique commun formant le canal cholédoque.

III.1.1.2.1-La voie biliaire principale :

La voie biliaire principale, disposé entre le hile du foie et la deuxième portion duodénale où elle se déverse, comprend : les deux canaux hépatiques droits et gauche, le canal hépatique commun et le canal cholédoque.

III.1.1.2.1.1. Le canal hépatique commun :

Le canal hépatique commun a pour branches d'origine le canal hépatique droit et le canal hépatique gauche qui émergent du hile.

Il est situé le long du bord libre du petit épiploon, et fait suite au confluent de ses deux branches d'origine. Il a une longueur de 4 à 6 cm et un calibre de 5 mm .Il reçoit à angle aigu le canal cystique, long de 3 à 4 cm, provenant de la vésicule biliaire .De cette réunion naît le canal cholédoque d'une longueur de 6 à 8 cm.

III.1.1.2.1.2. Le canal cholédoque :

Au point de jonction du canal hépatique avec le canal cystique, commence le canal cholédoque .Ce dernier descend le long du bord libre du petit épiploon, puis passe en arrière de la première portion du duodénum d'abord, de la tête du pancréas ensuite ,et s'ouvre enfin dans la deuxième portion du duodénum ,au niveau de la grande caroncule soit directement ,soit par l'intermédiaire de l'ampoule de Water ou ampoule hépato-pancréatique .

Sa longueur est de 6 à 8 cm environ ; son calibre est de 5 à 6 mm .

L'entrée ampullaire de chaque canal est fermée par un sphincter .L'ampoule pancréatique est fermée par un sphincter propre : le sphincter de l'ampoule hépato-pancréatique ou sphincter d'Oddi.

Le relâchement du sphincter ampullaire et la vidange de la vésicule sont commandés par le système neuro-végétatif.

III.1.1.2.2. La voie biliaire accessoire :

La voie biliaire accessoire, placée en dérivation sur la voie principale, a une fonction de stockage et de concentration de la bile et comporte : la vésicule biliaire et le canal cystique.

III.1.1.2.2.1. La vésicule biliaire [4] :

Réservoir musculo-membraneux, la vésicule biliaire est appliquée à la face inférieure ou viscérale du foie, à la limite des foies droit et gauche, dans une fossette dont elle est séparée par un espace celluleux plus ou moins lâche, traversé par des veines et qui constitue un plan de clivage.

Longue de 8 à 10 cm, large de 3 à 4 cm, la vésicule biliaire a une morphologie très variable. On lui distingue classiquement trois portions (Figure1). Le fond vésiculaire répond à l'échancrure cystique du bord inférieur du foie. Entièrement péritonisé, il correspond, dans la région de l'hypochondre droit, à l'angle délimité par le rebord chondro-costal droit et le bord droit du muscle droit de l'abdomen revêtu par le péritoine pariétal antérieur.

Ainsi, la partie ventrale de la vésicule biliaire entre en rapport avec les espaces péritonéaux entourant le foie, le récessus sous-phrénique droit et le récessus sous-hépatique droit, ce qui explique les irradiations cliniques dans les phénomènes inflammatoires de cet organe.

Le corps vésiculaire est orienté d'avant en arrière et de dehors en dedans ; à son niveau, la capsule de Glisson du foie est épaissie en une plaque vésiculaire, qui se prolonge directement, en dedans, avec la plaque hilaire.

Le bord gauche de la portion sus-hépatique de la veine cave inférieure et le milieu de la fossette cystique constituent les deux repères qui délimitent la scissure principale du foie.

La face inférieure du corps est en rapport, par l'intermédiaire du péritoine viscéral, avec la portion droite du côlon transverse, l'angle supérieur du duodénum et la partie descendante du duodénum. Les fistules de la vésicule biliaire se feront préférentiellement avec le duodénum et accessoirement avec le côlon. Le corps est plaqué sur la face inférieure du foie par le péritoine hépatique.

Il existe de nombreuses variations, dans la péritonisation, à ce niveau : la vésicule peut presque disparaître entre les berges du lit vésiculaire ou, au contraire, s'en dégager et être rendue mobile sur un véritable mésocyste. Le col forme la partie la plus postérieure et la plus étroite de cet organe. Il présente une disposition en siphon en se dirigeant en avant et en bas, ce qui contribue à déterminer des bosselures dont la plus visible est le bassinnet.

Le col de la vésicule peut être uni au duodénum ou au côlon par un prolongement du petit omentum formant le ligament cystico-colique ou le ligament cystico-duodéal.

La section de cette formation permet la mobilisation du col vésiculaire et la dissection du conduit cystique.

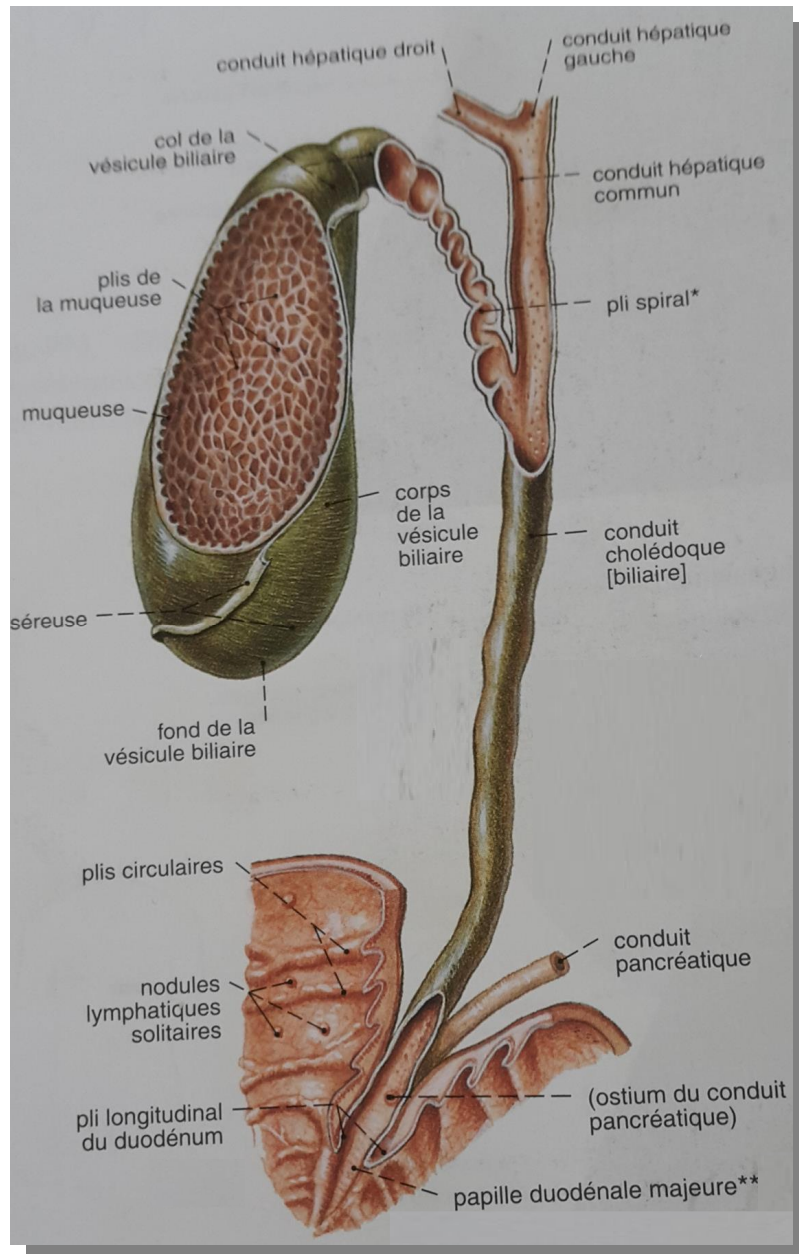


Figure 1 : vésicule biliaire et conduits biliaires extra-hépatiques [5]

III.1.1.2.2. Le conduit cystique :

Il prolonge le col vésiculaire, en faisant avec le bassinnet un angle ouvert en dedans. De longueur variable, entre 20 et 50 mm, il se dirige en bas et en dedans pour rejoindre le conduit hépatique commun. Le diamètre est de 4 mm environ, sa muqueuse spiralée forme la valvule de Heister, sa musculuse forme un sphincter : le sphincter de Lütken.

Les modalités d'abouchement du conduit cystique sont très variables puisqu'il peut se jeter dans la voie biliaire principale n'importe où entre la convergence biliaire et l'ampoule de Vater. Le plus souvent, le conduit cystique forme un angle avec la voie biliaire principale. Parfois les deux conduits sont accolés sur un trajet plus ou moins long, l'abouchement réel se faisant ainsi plus bas que l'union apparente des deux conduits. Plus rarement, le conduit cystique contourne la voie biliaire principale par en arrière ou même par en avant pour se jeter dans son bord gauche.

Enfin, exceptionnellement (moins de 2 % des cas), le conduit cystique se jette dans le conduit hépatique droit ou le conduit sectoriel latéral droit. Ainsi se trouvent constitués des conduits hépato-cystiques drainant soit la totalité du foie droit, soit le secteur latéral droit. Cette variante anatomique, qui est la plus dangereuse, doit être impérativement reconnue lors de la cholécystectomie pour éviter une lésion de la voie biliaire principale.

Les conduits hépato-cystiques sont parfois désignés improprement sous le terme de conduits biliaires « aberrants ». Les conduits biliaires aberrants existent en effet, mais ils constituent des anomalies bien définies des voies

biliaires et non pas des variations. De plus, sur le plan pratique, les conséquences qu'ils peuvent entraîner sont de portée limitée.

III.1.1.3. Structure des voies biliaires

La vésicule biliaire est constituée de trois tuniques : une tunique muqueuse plissée, comportant des cryptes glandulaires ; une sous-muqueuse et une tunique musculaire, lisse, avec des renforcements circulaires.

La voie biliaire principale comporte seulement deux tuniques :

une tunique interne, muqueuse, pourvue de glandes ;

une tunique externe conjonctive élastique avec quelques fibres musculaires.

Il résulte de cette structure que la voie biliaire est douée d'une certaine contractilité, néanmoins insuffisante pour aboutir à l'oblitération d'un point de ponction. Le relâchement musculaire, dû à la sénescence, rend compte, d'autre part, de la distension physiologique des voies biliaires chez le vieillard.

III.1.2. Vascularisation et innervation des voies biliaires :

III.1.2.1. Vascularisation artérielle :

La voie biliaire principale possède plusieurs sources artérielles, anastomosées au niveau du conduit en un réseau épicholédocien à partir de l'artère pancréatico-duodénale postéro-supérieure, branche de l'artère gastro-duodénale, au moment de son passage en avant, en dehors, puis en arrière du cholédoque ; à partir d'artérioles venues de l'artère hépatique propre.

Dans la profondeur de ce réseau superficiel, existe un réseau intramural et un réseau sous-muqueux, créant avec l'artère cystique (Figure 2) une circulation collatérale importante.

Ce réseau collatéral superficiel s'anastomose avec l'artère hépatique droite et avec les artères pancréatico-duodénales inférieures, ce qui contribue à constituer une voie anastomotique entre la vascularisation artérielle du pancréas et celle du foie.

La voie biliaire accessoire reçoit sa vascularisation de l'artère cystique qui, au niveau du col de la vésicule, se divise en deux branches droite et gauche.

Dans les trois quarts des cas, l'artère cystique est unique et « courte » et provient du rameau droit de l'artère hépatique propre, dans l'aire du triangle de Calot, ce qui nécessite sa ligature au plus près de la paroi vésiculaire pour ne pas léser le rameau droit de l'artère hépatique propre.

Dans un quart des cas, l'artère cystique provient d'un point quelconque de l'artère hépatique propre, elle est dite « longue » et croise par en avant le trajet de la voie biliaire principale.

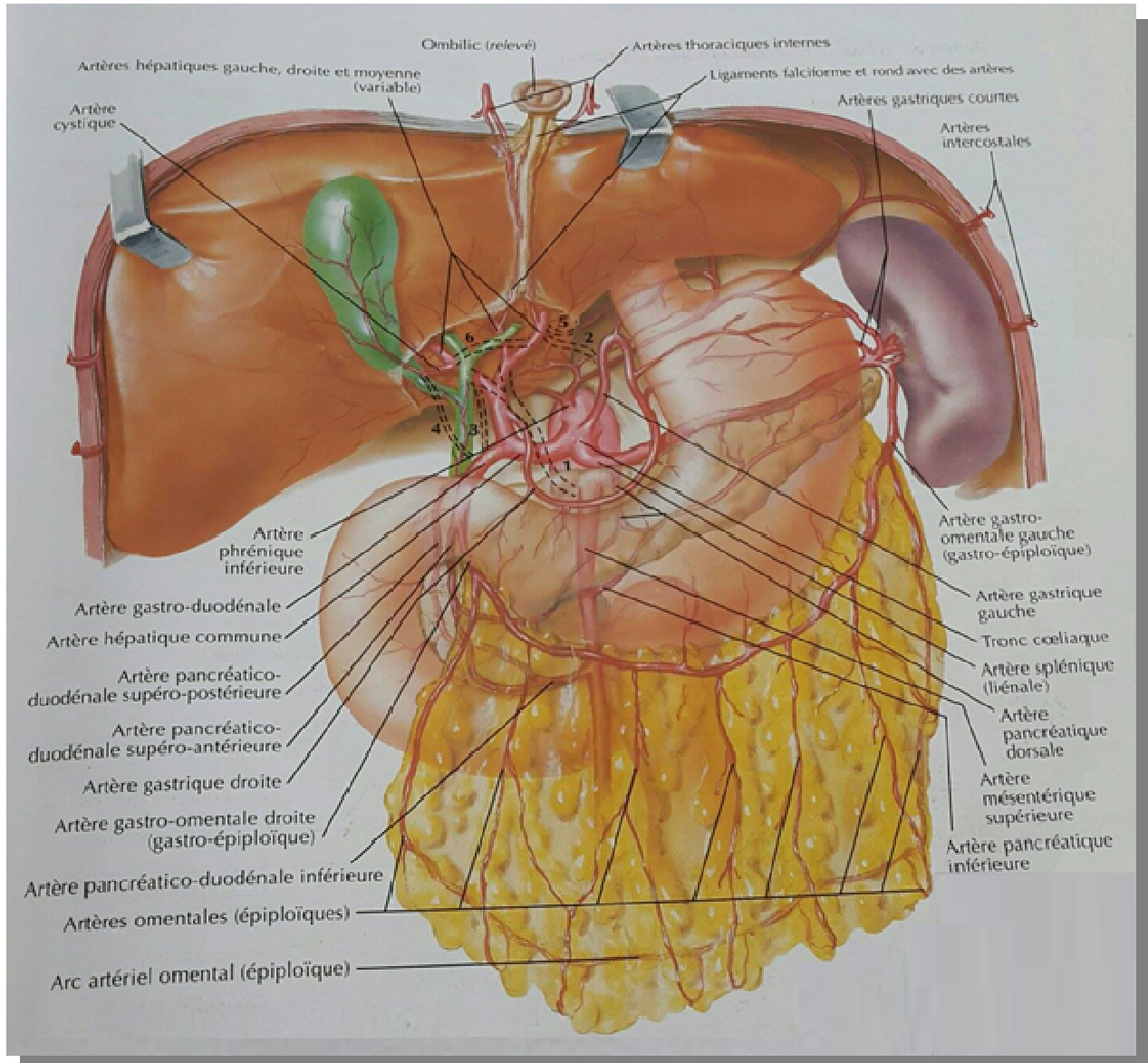


Figure 2 : Vascularisation artérielle de la vésicule biliaire. [6]

III.1.2.2. Vascularisation veineuse

Les veines cystiques empruntent deux voies de drainage (Figure 3) : l'une, venue de la paroi vésiculaire juxta-hépatique, traverse le lit vésiculaire pour gagner directement la circulation veineuse hépatique (veines portes accessoires); l'autre, la plus étendue, est constituée des deux veines cystiques qui rejoignent soit la branche droite de la veine porte, le long du bord supérieur du triangle de Calot, soit l'arcade parabiliaire. Les veines de la voie biliaire principale sont tributaires de la veine porte à partir d'une arcade parabiliaire antérieure et interne par rapport au conduit biliaire.

Ce réseau parabiliaire, voie de dérivation possible en cas de thrombose portale, contribue à réunir les veines pancréatico-duodénales et la veine gastrique droite ou v. coronaire stomachique.

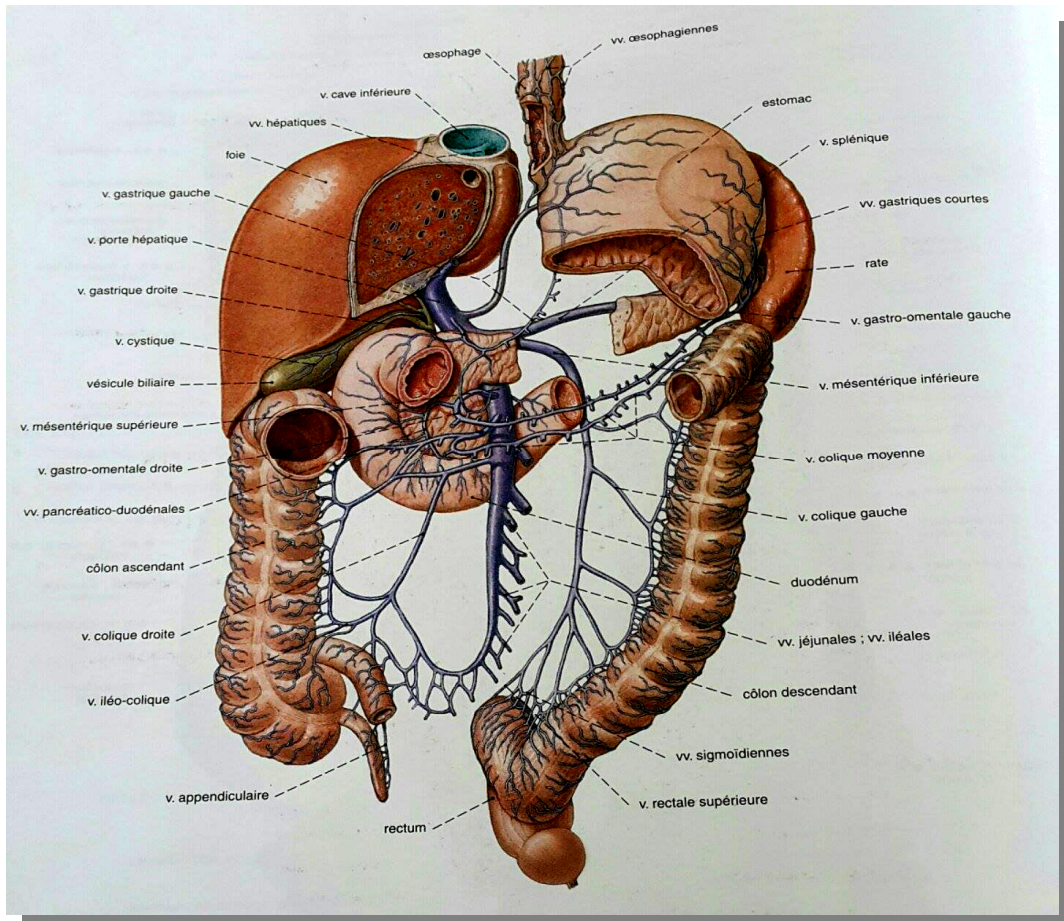


Figure 3 : Vascularisation veineuse de la vésicule biliaire [7]

III.1.2.3.Drainage lymphatique

Le drainage de la voie biliaire accessoire est intriqué avec le drainage du foie (Figure 4). A partir d'un riche réseau muqueux, les vaisseaux lymphatiques gagnent directement un réseau sous-séreux plus superficiel que celui des vaisseaux sanguins. Ils forment le groupe du bord droit, le groupe de la face inférieure, le groupe du bord gauche et dessinent sur la vésicule la lettre N.

Quelques-uns des vaisseaux efférents se dirigent directement vers les segments IV et V du foie, à travers le lit vésiculaire. La plupart des collecteurs se rendent soit dans le nœud du col de la vésicule biliaire, soit dans le nœud de l'hiatus, sous le bord libre du ligament hépato-duodéal.

Les lymphatiques de la voie biliaire principale comprennent des éléments ganglionnaires de volume variable attenants à tous les niveaux des voies biliaires extra-hépatiques ; en particulier, le nœud de l'hiatus sur le bord libre de l'hiatus de Winslow en arrière du cholédoque qu'il peut comprimer en cas d'envahissement. Les courants du pédicule hépatique reçoivent des afférents venant du foie. Ils font relais dans les nœuds cœliaques et les nœuds lombo-aortiques en passant derrière la tête du pancréas, pour aboutir dans les troncs d'origine du conduit thoracique.

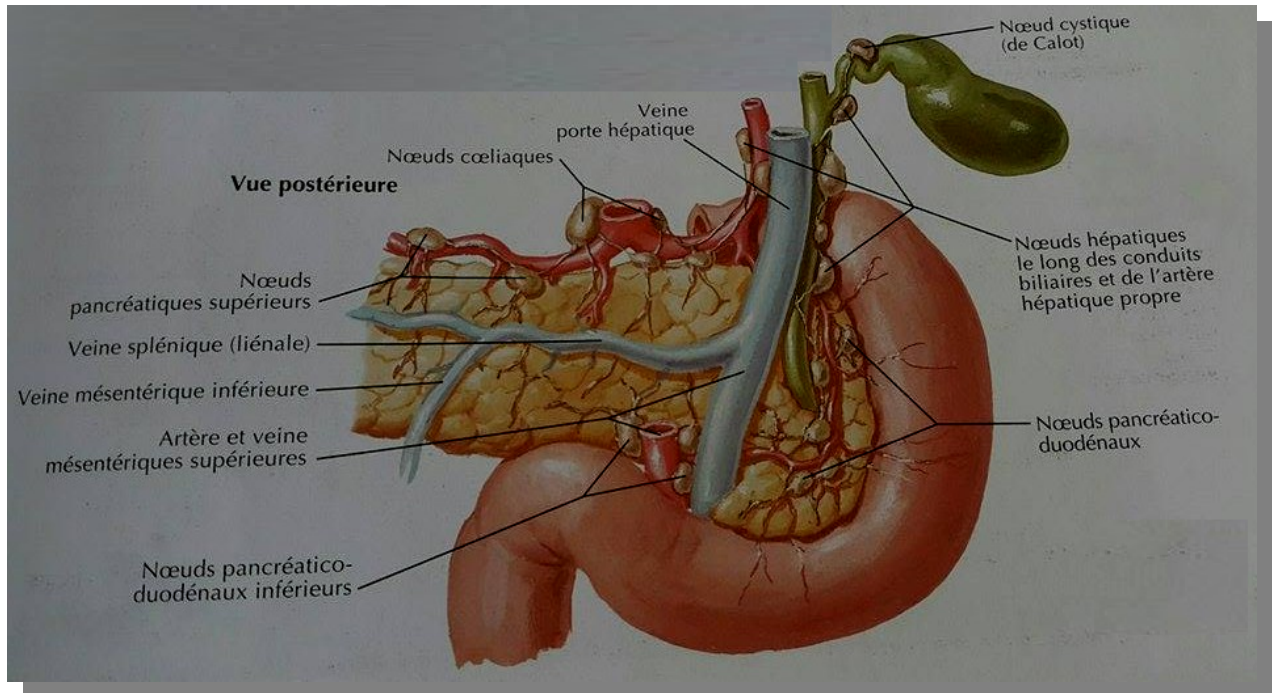


Figure 4 : Drainage lymphatique de la vésicule biliaire [8]

III.1.2.4. Innervation

L'innervation sympathique, comme l'innervation parasympathique, dépendent du plexus cœliaque et du tronc vagal antérieur (Figure 5).

La sensibilité douloureuse est transmise par le nerf grand splanchnique droit et par le nerf phrénique droit : ceci explique la projection scapulo-cervicale droite des syndromes douloureux hépatobiliaires.

Les filets nerveux accompagnent les faces antérieure et surtout postérieure de la voie biliaire principale (nerf postérieur du conduit cholédoque). Ils entourent le conduit cystique qu'ils permettent de reconnaître : ils doivent en être libérés avant sa ligature. Ils suivent enfin les bords latéraux de la vésicule biliaire.

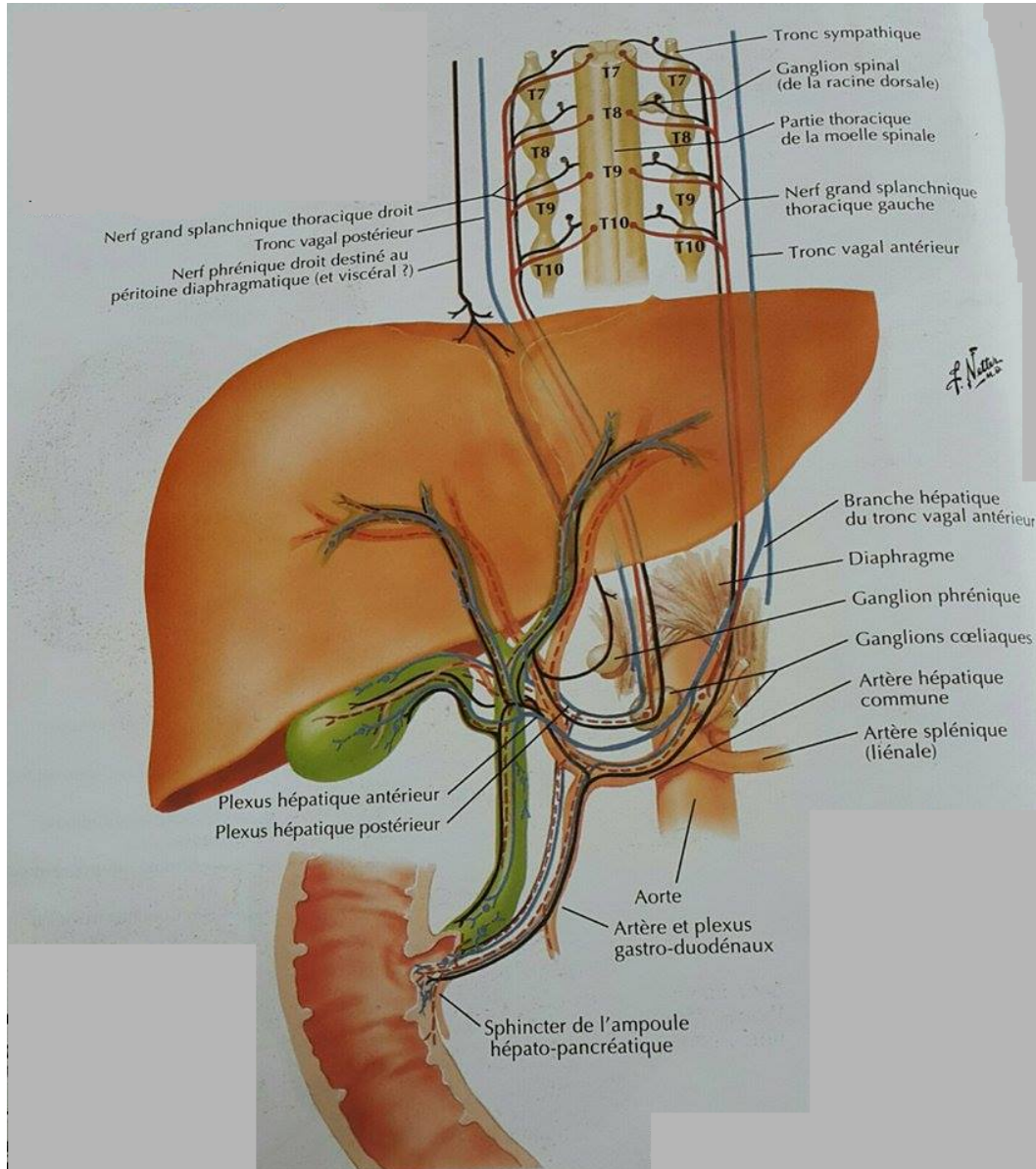


Figure 5: Innervation autonome de la vésicule biliaire [9]

III.2.RAPPEL HISTOLOGIQUE :

La vésicule biliaire est formée de 3 couches [10-11]:

· La muqueuse : est composée de 2 zones bien différentes :

- L'épithélium (Figure 6) : formé d'une simple couche de cellules prismatiques à noyaux ovalaires et possédant un pôle apical bombé et recouvert de microvillosités. Le cytoplasme est riche en vésicules de taille variable. Ces cellules sont unies les unes aux autres par des interdigitations et des complexes de jonction apicaux, mais ménagent entre elles de larges espaces intercellulaires dans leur partie basale.

- Le chorion : appelé également lamina propria. Il est fait d'un tissu conjonctif lâche, fortement vascularisé et présentant des glandes muqueuses tubulo-alvéolaires au niveau de la région du col.

Le chorion est riche en vaisseaux lymphatiques et en filets nerveux et pauvre en lymphocytes et plasmocytes.

La muqueuse (Figure 7) 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.

La musculuse : est plexiforme, 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 vaisseaux lymphatiques,

- un mésothélium : qui recouvre ce tissu lâche.

La séreuse est absente au niveau du lit vésiculaire, elle est remplacée par une adventice séparant la musculuse de la capsule de Glison

Les particularités histologiques de la VB notamment l'absence de la musculuse muqueuse et du revêtement séreuse au niveau de la zone d'accolement au foie ainsi que la présence d'une communication entre la muqueuse et la séreuse à travers les diverticules de Luschka facilitent la dissémination rapide du processus cancéreux de la vésicule biliaire.

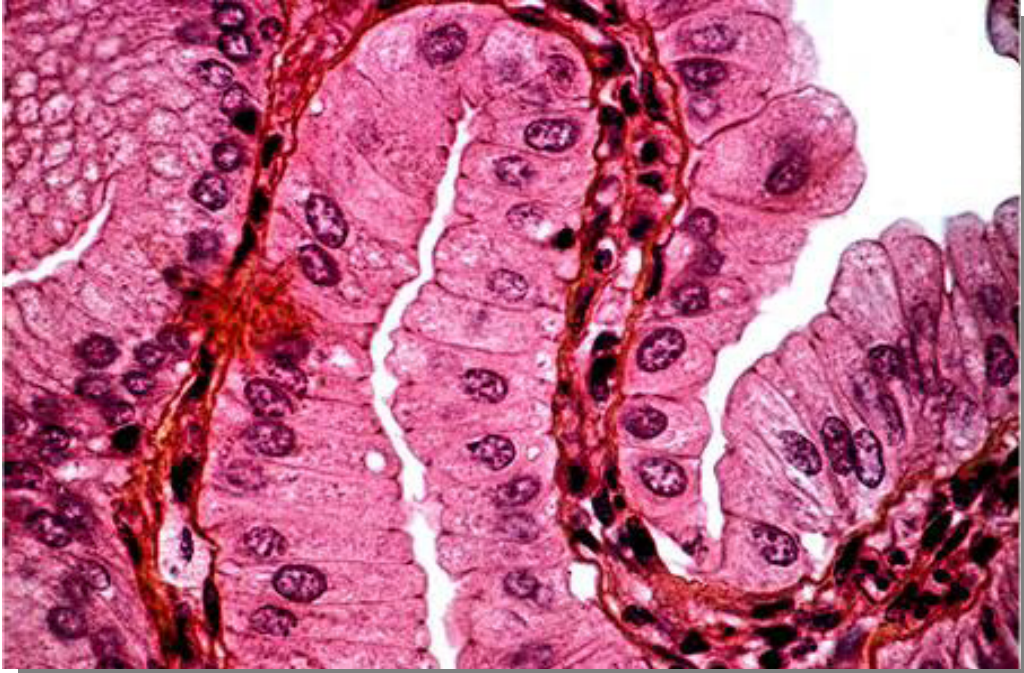


Figure 6 : Epithélium vésiculaire fait de cellules cylindriques à cytoplasme mucineux [12]

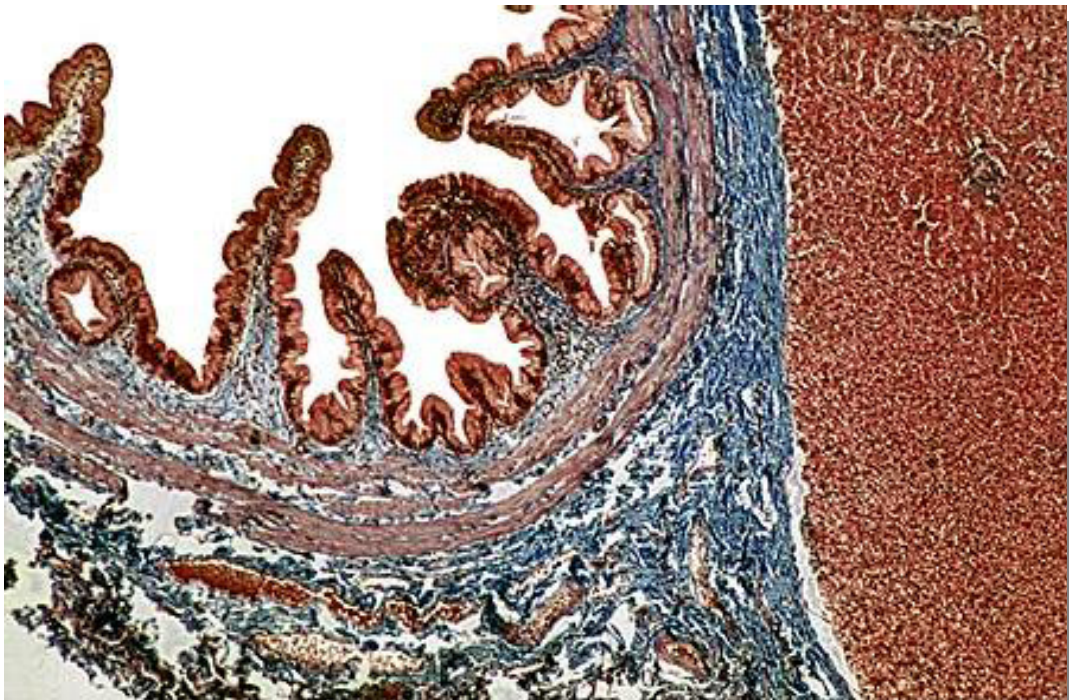


Figure 7: Muqueuse vésiculaire faite de projections papillaires bordées par un épithélium simple prismatique [13]

IV. CARCINOGENESE



IV.1.L’histoire naturelle du cancer de la vésicule :

Le cancer de la vésicule biliaire est bien connu. Son extension est d’abord pariétale envahissant les différentes couches de la paroi vésiculaire : muqueuse, musculaire puis séreuse. Son extension se fait par contiguïté (versant hépatique du lit vésiculaire, duodénum, voie biliaire) par envahissement lymphatique et périnerveux, vers le hile puis le long de la voie biliaire dans le pédicule, vers les ganglions rétro-duodéno-pancréatiques et cœliaques voire rétropéritonéaux inter-aortico-caves. Les auteurs japonais ont remarquablement bien étudiés ces relais ganglionnaires. Un mode de dissémination vasculaire, notamment par le réseau sus-hépatique du fond vésiculaire, est aussi probable. C’est sur ce mode d’extension que reposent à la fois les classifications (Nevin, Beahrs et Myers et TNM) et le principe de la réintervention proposée. Une autre caractéristique des cellules tumorales biliaires, est leur grand tropisme péritonéal (comme le montrent les cas de dissémination tumorale sur les orifices de drainage biliaire) [14].

IV.2.Biologie moléculaire [15]:

De nombreuses modifications génétiques interviennent dans la carcinogenèse de la vésicule biliaire. Elles impliquent l’activation de certains gènes oncogènes et/ou l’inactivation de certains gènes suppresseurs de tumeurs.

Les altérations les plus étudiées intéressent les délétions chromosomiques ou les pertes d’hétérozygotie (LOH : loss of heterozygosity) du TP53, les mutations/ altérations de l’expression du gène K-ras et du CDKN2.

Les études épigéniques semblent intéressantes dans la compréhension du processus de cancérisation de la vésicule biliaire. Deux études ont montré une augmentation de la fréquence des méthylations sur le SEMA3B (92%) et le FHIT (66%) dans les CVB.

IV.2.1- Gène K-ras :

Les mutations du gène k-ras sont retrouvées dans 0-73% des cas selon les études. Le gène k-ras fait partie de la famille des pro-oncogènes Ras qui jouent un rôle important dans la régulation de la croissance cellulaire et l'oncogenèse. Il se localise sur le bras court du chromosome 12 (12p12), s'étend sur 45,6 kb, comprend 7 exons et code pour les protéines k-ras. Ces protéines sont ancrées à la surface interne de la membrane cellulaire. Elles sont activées par des signaux via des récepteurs membranaires et fonctionnent comme des interrupteurs passant successivement d'un état à l'autre : actif et passif. Lorsqu'elles sont actives, les protéines k-ras déclenchent plusieurs cascades de protéines :

- la voie des MAP kinases qui régule essentiellement la prolifération,
- la voie des PI3 kinase dont une des fonctions est d'inhiber l'apoptose,
- la voie Ral qui intervient principalement dans l'exocytose et l'endocytose.

La majorité des mutations retrouvées se localisent sur le codon 12 du gène kras.

Ces mutations donnent lieu à une forme constitutivement active de la protéine ce qui stimule la croissance tumorale.

La fréquence des mutations du gène k-ras dans les CVB est plus élevée chez les sujets porteurs d'une anomalie de la jonction bilio-pancréatique. Sa prévalence est de 50 à 83% des cas. D'après une étude génétique sur les cancers et les lésions précancéreuses de la vésicule biliaire, les mutations du gène K-ras ont été retrouvées dans 50% des cancers associés à une anomalie de la jonction biliopancréatique et seulement 6% des cas sans cette anomalie. Aucun cas n'a été associé à une lithiase vésiculaire. Cette étude a suggéré que le reflux biliaire est un facteur considérable influençant l'apparition des mutations de gène K-ras.

D'après une autre étude, la fréquence de ces mutations est très élevée chez les sujets porteurs d'une AJBP en présence et en absence de tout processus néoplasique, ce qui permet de conforter la précédente hypothèse.

Les données concernant les mutations du gène k-ras dans les lésions précurseurs sont controversées. Ces mutations sont rapportées dans 0 à 59% pour les dysplasies et 0% pour les adénomes. Dans la littérature, un seul cas de mutation du K-ras a été retrouvé dans un adénome synchrone à un CVB. D'après ces résultats, certains auteurs suggèrent que les mutations du K-ras jouent un rôle essentiellement au cours de la phase de transformation maligne de la dysplasie en cancer invasif.

IV.2.2. Gène TP53 :

Gardien du génome, le gène TP53 est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le bras court du chromosome 17 (17p). Il code pour la protéine p53 qui règle de façon négative le cycle cellulaire et de façon positive l'apoptose empêchant ainsi la prolifération des cellules porteuses de dommage et de remaniement génétique susceptible d'induire un cancer. La protéine p53 est un

facteur de transcription de localisation nucléaire. Suite à un endommagement de l'ADN cellulaire, la protéine p53 est stimulée et son taux augmente considérablement. Elle se fixe alors sur les séquences de l'ADN régulatrice permettant ainsi l'expression ou la répression de nombreux gènes (p21, mdm2, bax, gadd 45). Ces gènes permettent de bloquer la prolifération de la cellule de façon transitoire en bloquant l'interphase en phase G1- S. durant cet arrêt, des mécanismes réparateurs de l'ADN sont activés évitant ainsi la fixation des mutations qui surviendraient s'il y avait une réplication de l'ADN endommagée. En absence d'une réparation complète, la protéine p53 oriente la cellule vers l'apoptose.

L'inactivation par délétion ou mutation du gène codant pour la protéine p53 est fréquente dans de nombreux cancers (côlons, poumon, sein, cerveau, os...). En effet, lorsque le gène qui code pour la protéine p53 subit une mutation, il n'y a plus d'action de blocage du cycle cellulaire ni d'orientation vers l'apoptose. La cellule réplique son ADN sans aucun contrôle, les mutations s'accumulent et la tumeur se développe.

Plusieurs études concernant les altérations du gène p53 ont été réalisées. Cependant, la plupart de ces études reposent sur des méthodes immunohistochimiques qui sont moins précises pour apprécier les différentes mutations de ce gène par rapport aux méthodes de séquençage génétique. Ces deux techniques peuvent avoir des résultats très discordants

La fréquence des mutations du gène p53 varie entre 0%, 30% et 50%, cependant, les études immunohistochimiques rapportent des taux plus

importants variant entre 35 et 93%. Dans les 2/3 des études, la fréquence est supérieure à 50% des cas.

Plusieurs types d'altérations du gène TP53 ont été retrouvés :

- Les mutations ponctuelles sur les exons 5 à 8 sont retrouvées dans 31 à 70% des CVB. Cependant, aucun point chaud n'a été identifié

- La perte d'hétérozygotie (LOH) du locus 17p13 est le type de mutation le plus fréquemment retrouvé dans les CVB (58 à 92% des cas), prouvant que l'inactivation du gène TP53 joue un rôle important dans la pathogénie de ces néoplasmes. Yokoma et al ont étudié les différentes mutations du gène TP53 retrouvées dans les carcinomes de la vésicule biliaire au Japon et au Chili (2 pays où la prévalence de ces cancers est très élevées). Ils ont constaté que la fréquence des mutations retrouvées est la même dans les deux pays, mais le type de mutations n'était pas le même.

Toujours au Chili, une étude immunohistochimique a évalué l'expression de la protéine p53 dans les lésions précancéreuses et les cancers invasifs de la vésicule biliaire ; une surexpression de cette protéine a été retrouvée dans 65,4% des carcinomes, 44,7% des CIS, 32,4% des dysplasies et absente au niveau de l'épithélium normal ou métaplasique. Pour les adénocarcinomes, aucune corrélation n'a été trouvée entre l'expression de la p53, le sous type histologique, le degré de différenciation et le niveau d'envahissement. L'incidence élevée de la surexpression de la p53 dans les carcinomes et sa présence également dans les dysplasies suggèrent que cette anomalie est un événement précoce et important dans la pathogénie des CVB.

Cependant, d'autres travaux ne sont pas en accord avec ces résultats. Les de séquençage génétique ont rapporté une absence des mutations du gène TP53 dans les dysplasies et les adénomes de la vésicule biliaire malgré l'existence d'une surexpression à l'immunohistochimie. Elles ont également noté la présence d'une corrélation significative entre le taux de mutation du gène TP53 et l'agressivité des CVB ce qui suggère que ces mutations interviennent tardivement dans le processus de carcinogenèse, après l'installation de la dysplasie ou lorsque la tumeur devient agressive.

IV.2.3. Gène CDKN2 :

Le CDKN2 connu également sous le nom de INK4 ou MTS1 est un gène suppresseur de tumeur. Il se localise sur le chromosome 9 en p21-22 et code pour des inhibiteurs de l'activité kinase CDK4-cycline D comprenant les protéines p15, p16 et p18.

L'inactivation du gène p16/INK4 (par délétion ou mutation) est fréquemment incriminé dans la carcinogenèse de multiples cancers notamment celui de la vésicule biliaire.

L'altération du gène p16 est responsable de l'incapacité de la protéine p16 à inhiber l'association des CDK4-CDK6 à la cycline D au cours de la transition G1-S du cycle cellulaire ce qui entraîne une désinhibition de la progression cellulaire. D'après les études, les mutations du gène p16/INK4 ont été retrouvées dans 80% des CVB, les pertes d'hétérozygoties (LOH) dans 68% des cas et un immunomarquage positif à la protéine p16 dans 24% des cas.

Une récente étude rapporte que l'expression du gène p16/INK4 est absente au niveau de l'épithélium de la vésicule biliaire normale. Cependant, cette expression augmente de façon significative dans les dysplasies (31,6%) et des cancers invasifs (39,1%). Ces résultats suggèrent que comme pour le gène TP53, les altérations du gène p16/INK4 interviennent tardivement dans la carcinogenèse de la vésicule biliaire lorsque la dysplasie est déjà constituée.

IV.2.4. Autres anomalies

IV.2.4.1. Les pertes d'hétérozygoties (LOH)

Les pertes d'hétérozygoties (LOH) sont retrouvées dans au moins 21 régions chromosomiques au cours des cancers et des dysplasies de la vésicule biliaire.

Les chercheurs rapportent que ces altérations surviennent précocement et seraient responsables de l'inactivation de multiples gènes suppresseurs de tumeur. Les LOH les plus connues sont:

- LOH sur 5q 11-23 (gène APC-MCC) retrouvé dans 6 à 66% des cas,
- LOH sur 3p 14-21 (20 - 52%),
- LOH sur 9p 21-22 (p16/INK4 (50%))
- LOH sur 8p 22-23 (40%)
- LOH sur 13q 13-14 (gène Rb) (20 – 33%)
- LOH sur 17p 11-13 (TP53) (58-91%)
- LOH sur 18q 22-33 (gène DCC) (31-40% des cas).

L'ordre exact de survenue des différentes modifications génétiques demeure mal précisé. La détermination de cette chronologie pourrait être utile pour évaluer les risques et permettre le dépistage des CVB à un stade précoce.

IV.2.4.2. Les instabilités génomiques ou microsatellites

Les études sur les instabilités microsatellites (MI) intervenant dans la carcinogenèse de la vésicule biliaire sont très rares. D'après une étude [], aucune MI significative n'a été trouvée sur un échantillon de 15 carcinomes de la vésicule biliaire et seulement 20% des dysplasies étaient MI+. Cette étude suggère que le rôle des instabilités microsatellites n'est pas significatif dans le processus de carcinogenèse de la vésicule biliaire.

Devant les difficultés du diagnostic précoce et du pronostic sévère des CVB, la détermination du profil génétique de ces tumeurs ainsi que des lésions précancéreuses de la vésicule biliaire permettrait d'améliorer les moyens du dépistage précoce chez les sujets à risque en faisant appel à des interventions facilement réalisables comme l'aspiration endoscopique ou la ponction échoguidée associé à des études immunohistochimiques et/ou de séquençage génétique. La connaissance des différents gènes intervenant dans la carcinogenèse de la vésicule biliaire permettrait également de développer de nouveaux agents anticancéreux à cible moléculaire conçus pour surmonter les anomalies génétiques des cellules cancéreuses en les bloquant ou les réparant.

*V. MATÉRIEL
ET MÉTHODES
D'ÉTUDES*



V.1.NOTRE METHODE D'ETUDE

Notre étude est rétrospective, s'adressant à tous les patients qui ont été opérés au service de chirurgie B « CHU Ibn Sina Rabat » pour lithiase biliaire et chez qui un cancer de la vésicule biliaire a été fortuitement découvert qu'il soit en per ou en post opératoire .Cette étude s'étale sur 15 ans [2000 à 2015].

Les renseignements ont été recueillis à partir des :

-Registres des services :

Les registres des entrants sortants ;

Les registres des comptes rendus opératoires ;

Les registres des comptes rendus anatomopathologiques ;

-Dossiers médicaux du service de chirurgie B, à partir duquel on a recueillis les données biographiques le sexe, les antécédents, cliniques (circonstances et délai de découverte),paracliniques, thérapeutiques anatomopathologiques et évolutives

-Pour chaque patient inclus dans la série, un résumé du dossier médical a été réalisé, comportant l'identité, les antécédents, les signes fonctionnels, les signes physiques, les données radiologiques, le compte rendu opératoire, le résultat de l'examen anatomo-pathologique.

V.2.NOS MALADES

Observation 1 : Numéro d'entrée 1686G7

- Patiente de 60 ans, sans ATCD pathologiques particuliers, se présentait en 2002 pour des coliques hépatiques avec des urines foncées et des selles décolorées accompagné de prurit évoluant depuis un mois. Son examen clinique trouvait une patiente en bon état général, apyrétique avec une sensibilité au niveau de l'hypocondre droit. L'échographie abdominale (Figure 8) objectivait une paroi vésiculaire épaissie avec VBP dilatée. Avec le diagnostic de lithiase de la VBP, la patiente a été opérée. Une cholécystectomie avec anastomose hépatico-jéjunale a été réalisée. L'examen anatomo-pathologique concluait à un adénocarcinome bien différencié infiltrant stade T2NxMx. La patiente a été convoquée pour réintervention. Cependant une TDM abdominale faite, a objectivé de multiples métastases hépatiques. La patiente a été adressée à la chimiothérapie.

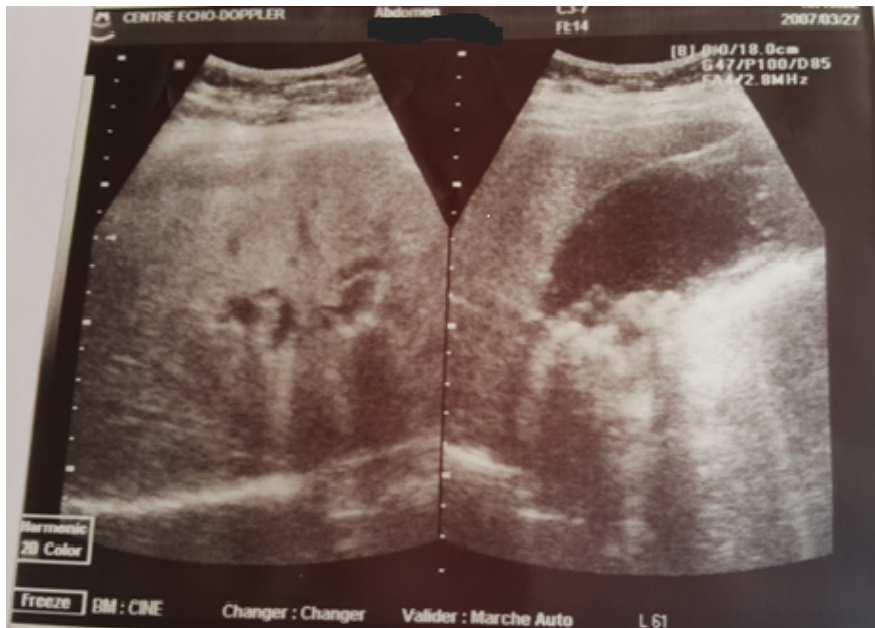
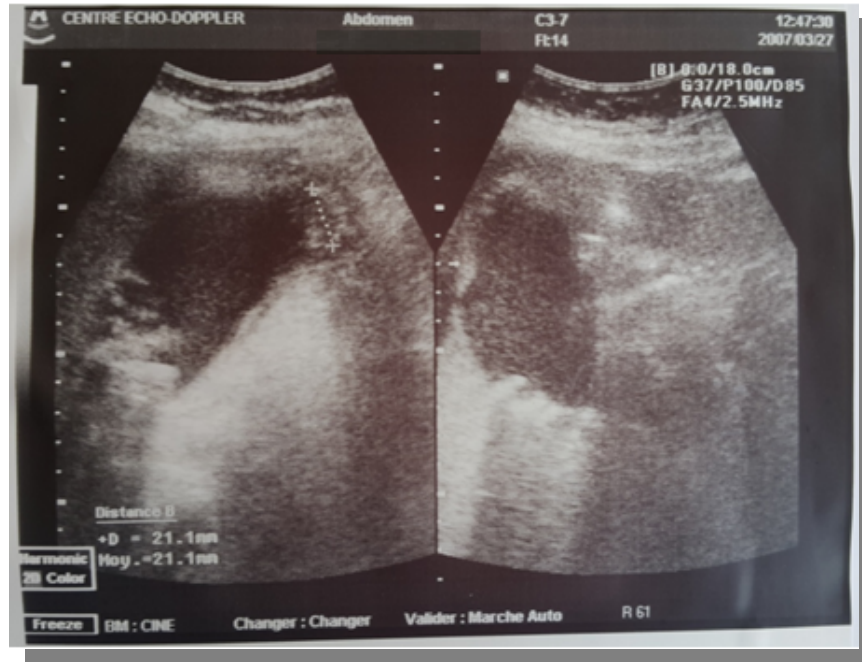


Figure 6 : Echographies abdominales de La Patiente 1

Observation 2 : Numéro d'entrée 1243F7

- Patiente de 50 ans, sans ATCD pathologiques particuliers, qui se présentait en 2004 pour ictère d'allure rétionnel, évoluant depuis 1 mois. Son examen clinique trouvait une hépatomégalie (Flèche hépatique 17 cm) indolore. L'échographie abdominale (Figure 9) objectivait une vésicule biliaire lithiasique avec dilatation de la VBP en amont d'un calcul. La patiente a été opérée. Le geste thérapeutique a consisté en une cholécystectomie et une anastomose hépatico-jéjunale. L'examen anatomo-pathologique concluait à un adénocarcinome infiltrant de la vésicule biliaire classé T2NxM0 .La patiente a été réopérée, une exérèse du lit vésiculaire selon Glenn associé à un curage du pédicule hépatique a été réalisée .La patiente a été revue en consultation et suivie pendant 6 mois puis perdue de vue.

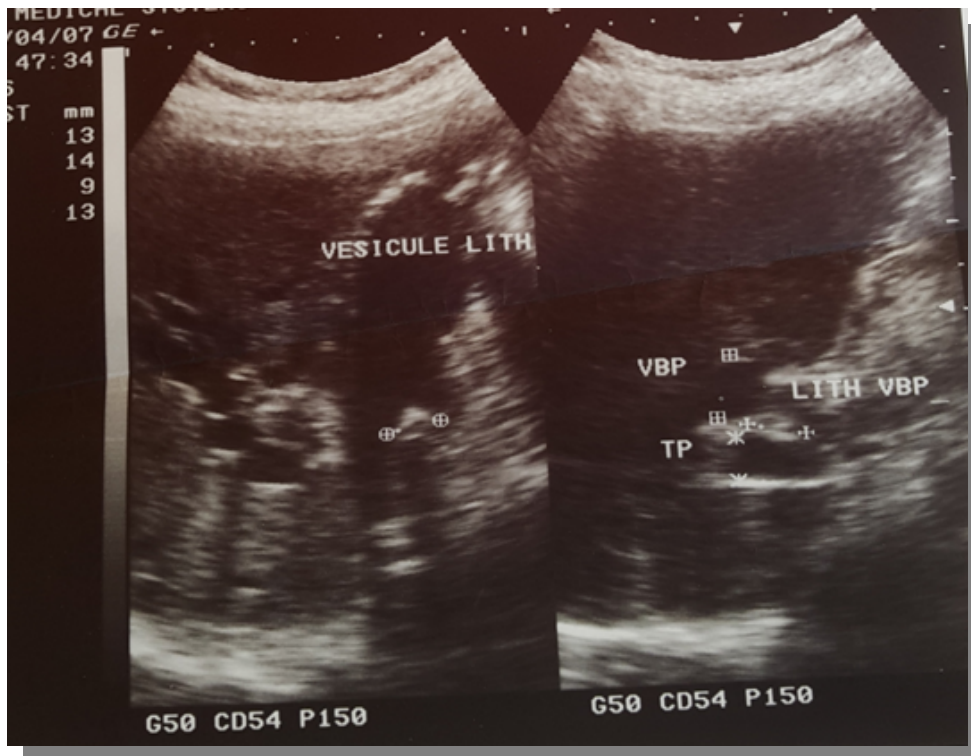


Figure 7 : Echographie abdominale de la patiente 2

Observation 3 : Numéro d'entrée 5JP12

- Patiente de 70 ans, sans ATCD pathologiques particuliers, se plaignait de douleurs de l'hypocondre droit depuis 6 mois. Son examen clinique était sans particularité. L'échographie abdominale (Figure 10) trouvait une vésicule biliaire lithiasique. La patiente a été opérée. Une cholécystectomie antérograde par laparotomie a été réalisée. L'examen anatomo-pathologique de la pièce de cholécystectomie concluait à un adénocarcinome bien différencié infiltrant la paroi vésiculaire avec infiltration du parenchyme hépatique sous-jacent. Stade PT4NxMx. Limite cystique envahie. La patiente a été perdue de vue.

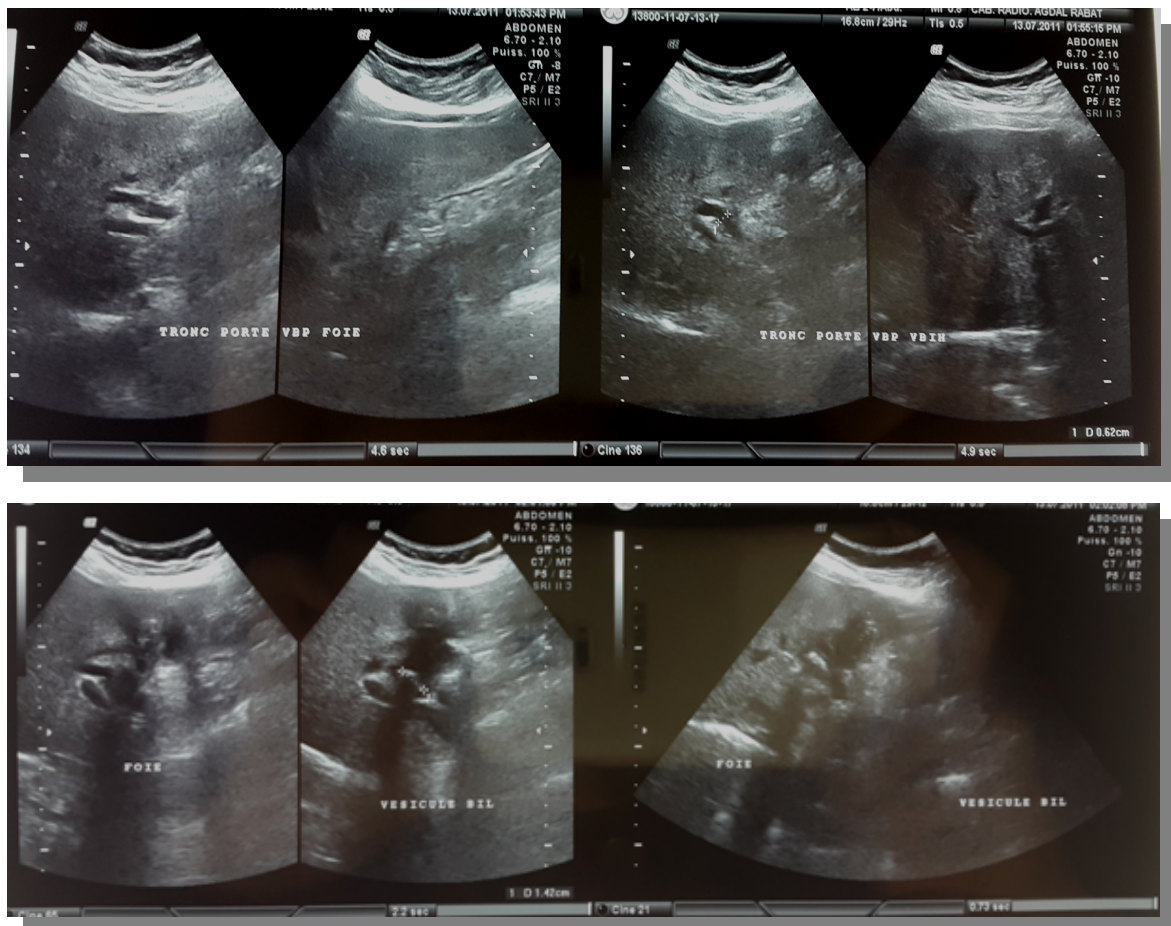
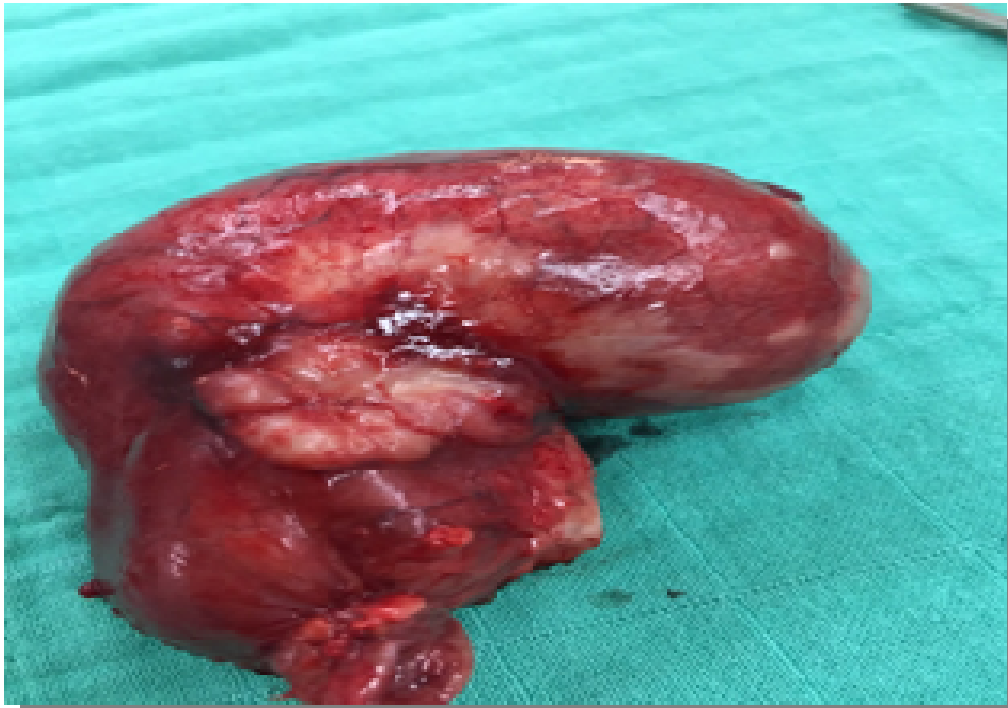


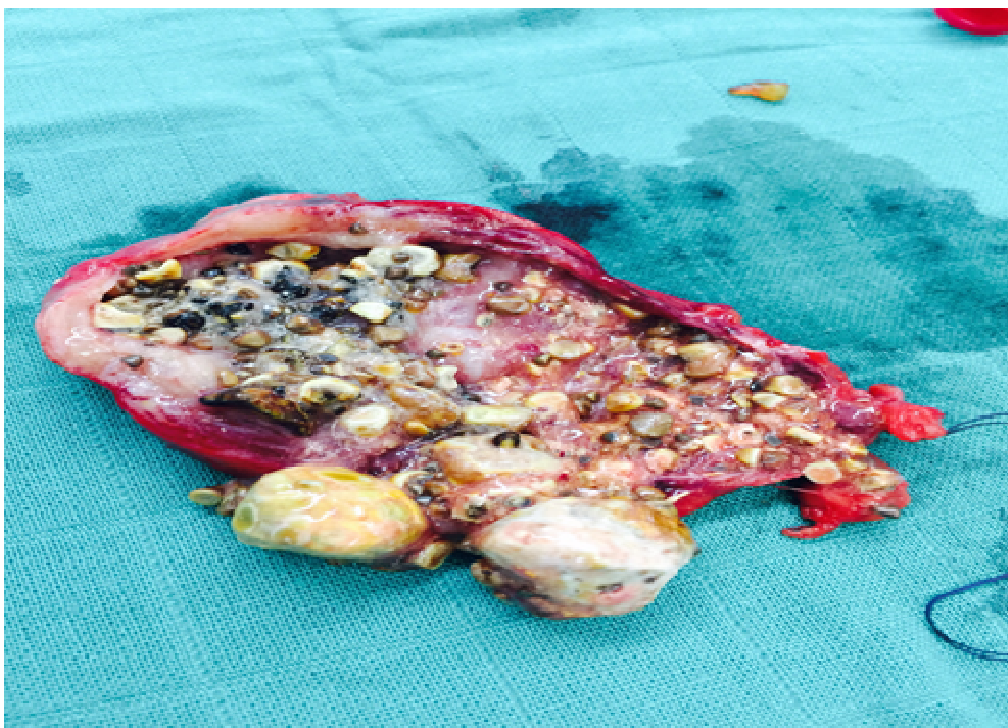
Figure 8 : Echographies abdominales de la Patiente 3.

Observation 4: Numéro d'entrée 1132612

-Patiente de 60 ans, déjà opérée pour hernie ombilicale, se présentait en 2012 pour des douleurs de l'hypocondre droit qui évoluait depuis un mois, associé à des vomissements bilieux sans ictère ni fièvre ni de prurit. Son examen clinique était sans particularité. L'échographie abdominale objectivait une vésicule biliaire lithiasique sans dilatation de la voie biliaire principale. La patiente a été opérée. Le geste thérapeutique a consisté en une cholécystectomie rétrograde (Figure 11) par laparotomie. A l'examen anatomo-pathologique : l'aspect macroscopique à l'ouverture de la pièce opératoire montrait un bourgeon tumoral intra luminal. L'étude histologique concluait à un adénocarcinome infiltrant bien différencié sur adénome tubulo-papillaire en dysplasie de haut grade, associé à une composante mucineuse intéressant 10% de la prolifération tumorale. La tumeur infiltrait le chorion et arrivait jusqu'à la musculature avec absence d'embolies vasculaires et d'engrainement péri-nerveux. Le collet est sain. Tumeur classée PT2 (TNM 2010). La patiente a été réopérée. Elle a bénéficié d'une bisegmentectomie avec curage du pédicule hépatique. La patiente a été suivie en consultation externe avec recul d'un an.



a-



b-

Figure 9: a-b : Calcilocancer découvert sur pièce de cholécystectomie de la patiente 4

Observation 5 : Numéro d'entrée 35502

- Patiente de 80 ans, se présentait pour des coliques hépatiques depuis deux ans. Son examen clinique était sans particularité. L'échographie abdominale (Figure 12) trouvait une cholécystite aiguë lithiasique. La patiente a été opérée. Le geste thérapeutique a consisté en une cholécystectomie sous cœlioscopie (Figure 13). L'examen anatomo-pathologique concluait à un adénocarcinome bien différencié de la vésicule biliaire et infiltrant la paroi jusqu'à la séreuse. Stade T3NxMx. La patiente a été réopérée un mois après. Le geste chirurgical a consisté en une simple laparotomie exploratrice en raison d'une carcinose péritonéale au niveau du ligament rond et du péritoine pariétal, en particulier au niveau des orifices du trocart.

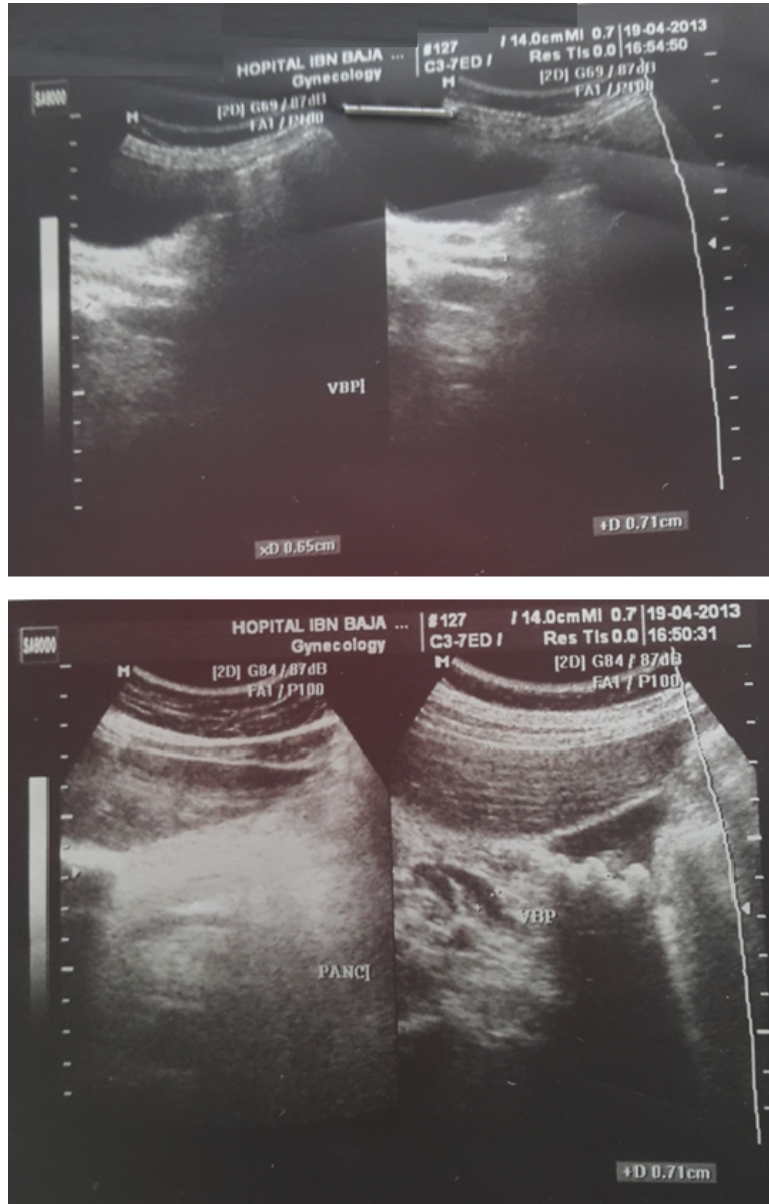
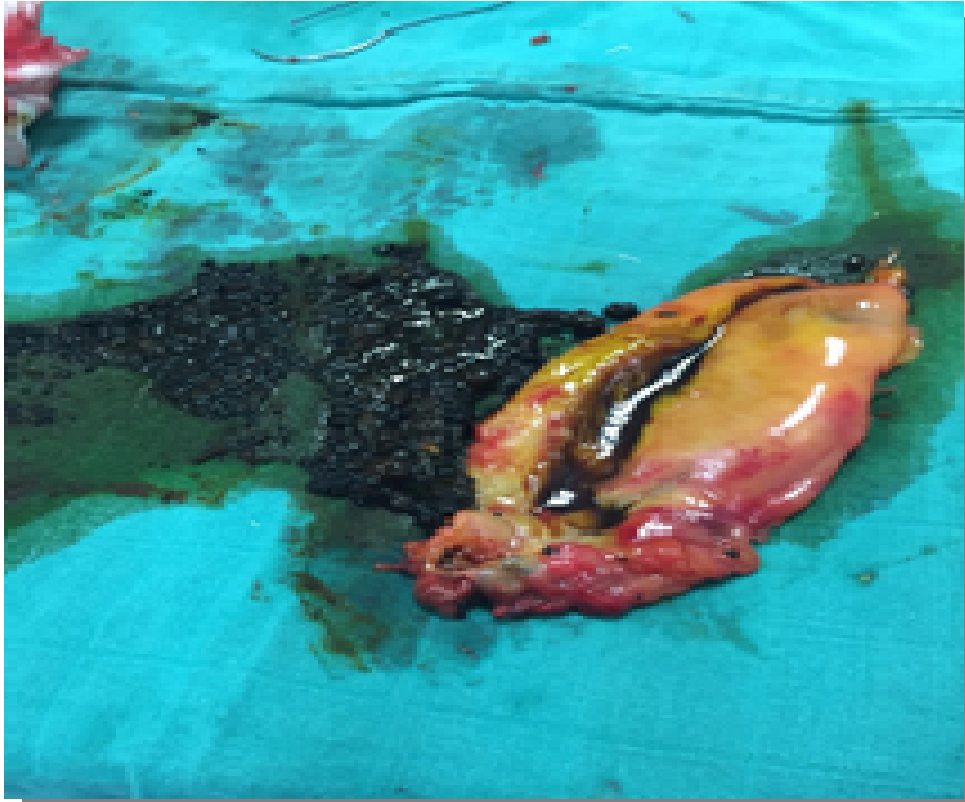
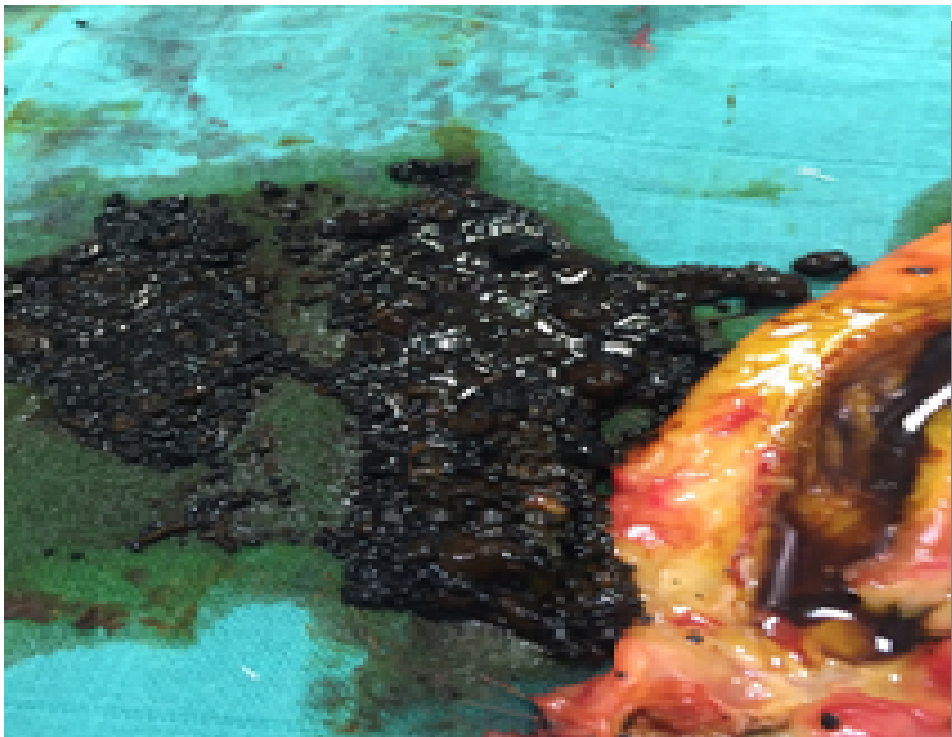


Figure 10 : Echographie abdominale de la patiente 5



c-



d-



e-

Figure 11: c, d et e :calculocancer sur pièce de cholécystectomie pour cholécystite à paroi épaisse de la patiente 5

Observation 6 : Numéro d'entrée 35841

- Patiente de 60 ans, hypertendue, se présentait pour une douleur intermittente au niveau de l'hypocondre droit irradiant vers le dos déclenchée par un repas riche en graisse qui évoluait depuis 2 ans, le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général. L'examen clinique trouvait une sensibilité au niveau de l'hypocondre droit. L'échographie abdominale trouvait une vésicule biliaire lithiasique. La patiente a été opérée. Le geste chirurgical a consisté en une cholécystectomie sous cœlioscopie, pendant laquelle une VB d'allure suspecte a été trouvée avec paroi scléro-atrophique (Figure 14). L'examen anatomo-pathologique concluait à un adénocarcinome bien différencié de type biliaire infiltrant toute la paroi jusqu'à la sous-séreuse, stade Pt3NxMx. La patiente a été réhospitalisée. Son examen clinique trouvait une douleur de l'hypocondre droit et du flanc gauche. Une tomodensitométrie abdominale objectivait un aspect évoquant une carcinose péritonéale associée à des lésions secondaires pariétales para-ombilicales gauche. La patiente a été adressée à l'INO pour chimiothérapie.



f

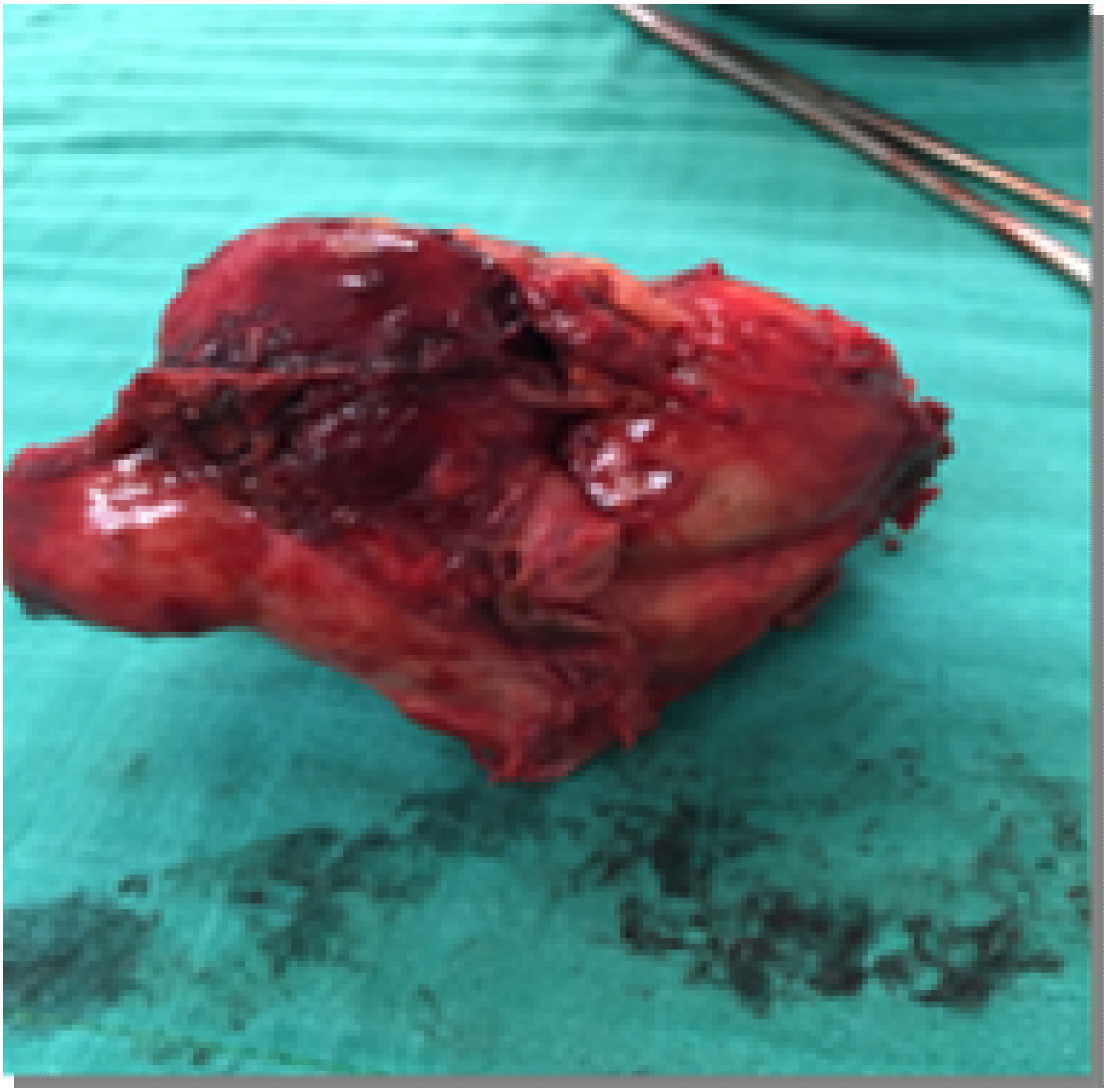


g-

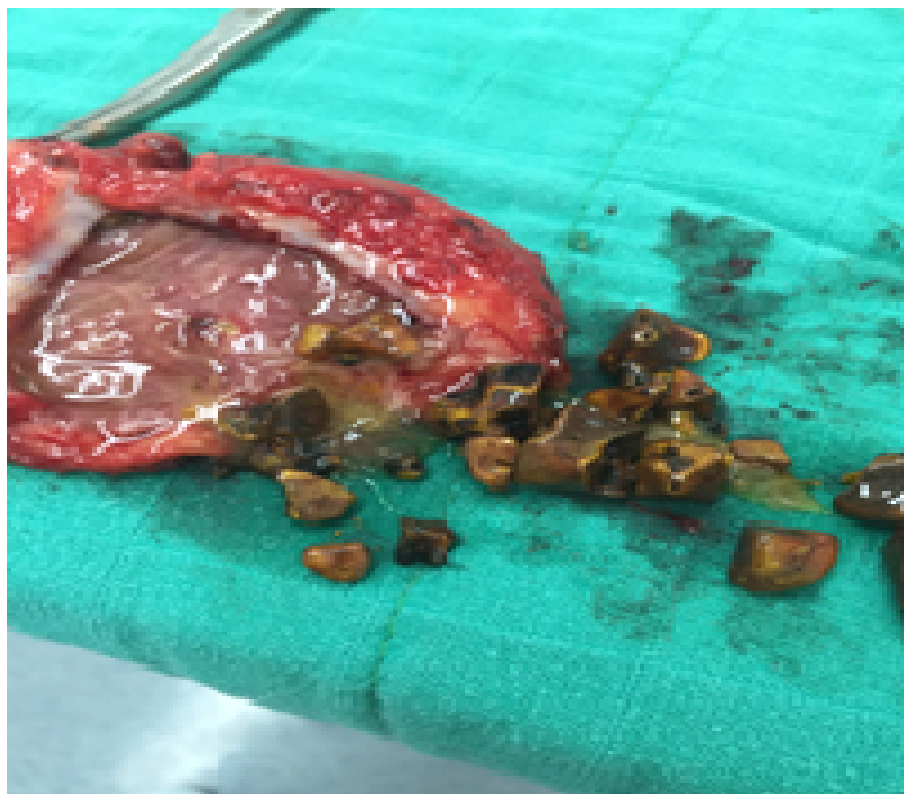
Figure 12:f et g : Calculocancer sur pièce de cholécystectomie de la Patiente 6

Observation 7 : Numéro d'entrée 33471

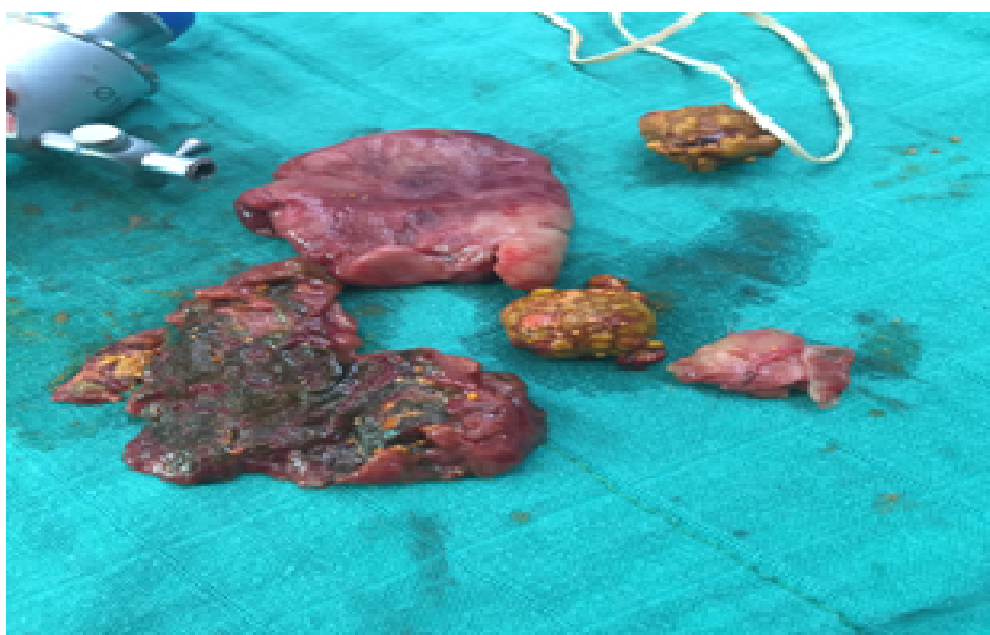
- Patiente de 79 ans, opérée neuf ans auparavant pour cancer du sein droit, se présentait pour des douleurs de l'hypocondre droit évoluant depuis 5 ans, associé à une fièvre non chiffrée, le tout évoluait dans un contexte d'altération de l'état général. L'examen clinique trouvait une sensibilité de l'hypocondre droit associé à une hépatomégalie avec flèche hépatique de 15 cm. La tomodensitométrie abdominale objectivait un aspect en faveur d'un abcès hépatique vraisemblablement secondaire à une cholécystite lithiasique. La patiente a été opérée. Le geste thérapeutique a consisté en une cholécystectomie rétrograde (Figure 15) par laparotomie avec drainage de l'abcès. L'examen anatomo-pathologique concluait en un adénocarcinome moyennement différencié envahissant la totalité de la paroi vésiculaire jusqu'à la séreuse avec métastase épiploïque et carcinose péritonéale d'un adénocarcinome moyennement différencié. Elle a été adressée en chimiothérapie.



h-



i-



j-

Figure 13:h,i et j : Calculocancer découvert sur pièce de cholécystectomie pour cholécystite aigue de la patient 7

V.3. RESULTATS

V.3.1.Age :

L'âge moyen de découverte est de 65 ans, avec des extrêmes de 50 à 80 ans (Figure 16).

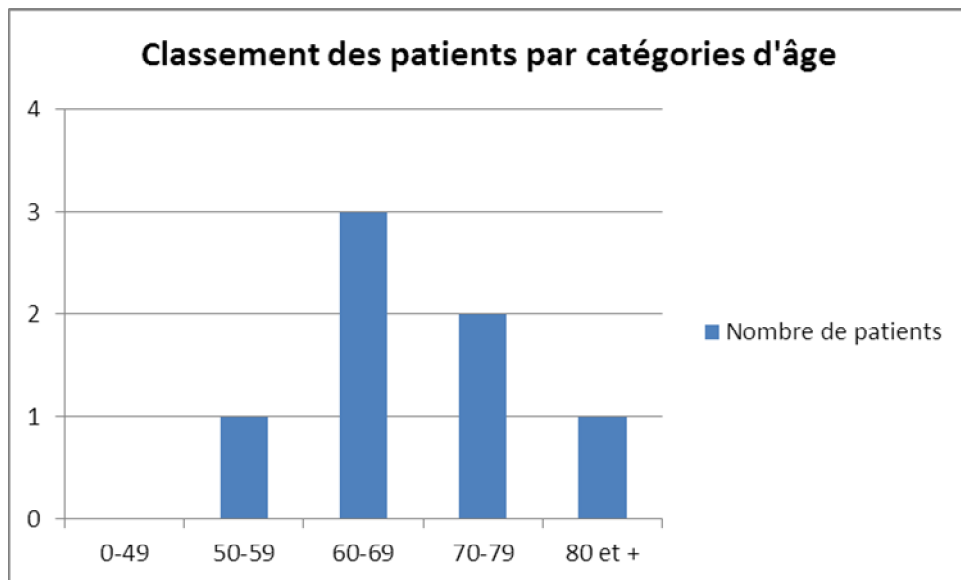


Figure 14: Classement des patients par âge

La tranche d'âge 60-69 ans est la plus affectée.

V.3.2.Sexe :

Il existe une nette prédominance féminine avec sept femmes pour zéro homme.

V.3.3.Antécédents des patients :

On trouve : une patiente hypertendue (14%), une patiente avec cancer du sein (14%), une patiente avec hernie ombilicale (14%). Les autres patientes sont sans ATCD pathologiques particuliers.

V.3.4.Délai de consultation :

Quatre patientes (51%) ont consulté avant les six mois qui suivent l'installation du premier signe clinique, trois (42%) après six mois avec des extrêmes de un mois à cinq ans.

V.3.5.Signes cliniques :

Six patientes soit (85%) ont présenté des douleurs de l'hypocondre droit au moment du diagnostic. Chez quatre (57%) d'entre eux, il s'agit d'une douleur nue sans autres manifestations cliniques.

Les vomissements représentent le signe accompagnateur le plus fréquent avec deux cas (28%).

Une patiente a présenté un ictère, soit (14%)

Une patiente (14%) a présenté une altération de l'état général.

Et enfin, une patiente (14%) a été fébrile (Figure 17).

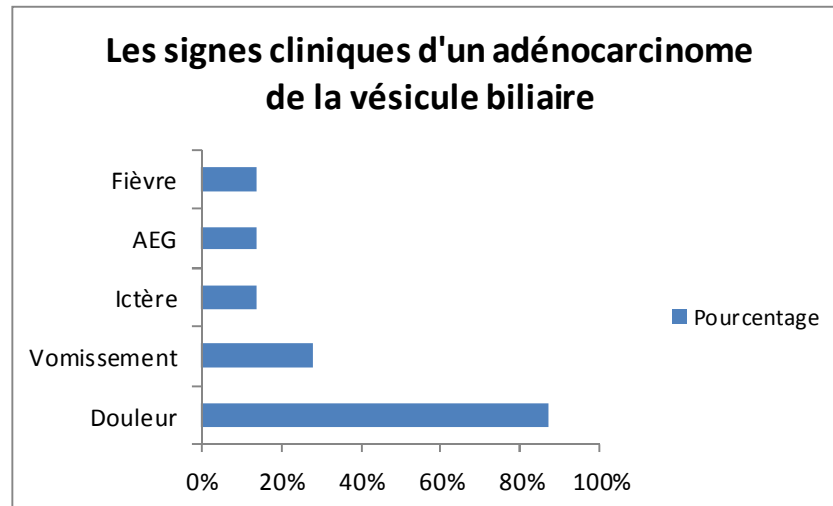


Figure 15: Signes cliniques d'un adénocarcinome de la VB

V.3.6. Signes physiques :

Trois patientes (42%) présentaient une sensibilité de l'hypocondre droit lors de l'examen clinique, une patiente (14%) présentait une défense.

Deux patientes (28%) présentaient une hépatomégalie avec des flèches hépatiques de 15 cm et 17 cm.

V.3.7. Examens paracliniques :

L'échographie abdominale est l'examen paraclinique de première intention. Six patientes (86%) ont en bénéficié. Une patiente (14%) a bénéficié d'emblée d'une TDM abdominale.

V.3.8. Traitement initial :

Toutes nos patientes (100%) ont été opérées. Le geste thérapeutique a consisté en une cholécystectomie dont deux (28%) étaient sous coelioscopie et cinq (71%) par laparotomie.

V.3.9. Examens anatomo-pathologiques des pièces de cholécystectomies :

Toutes les pièces de cholécystectomie (100%) ont subi un examen histologique dont l'examen anatomo-pathologique objectivait des adénocarcinomes. Selon la stadification TNM (Figure 18) : Stade T2 dans 3 cas (43%), stade T3 dans 3 cas (43%), stade T4 dans un cas (14%).

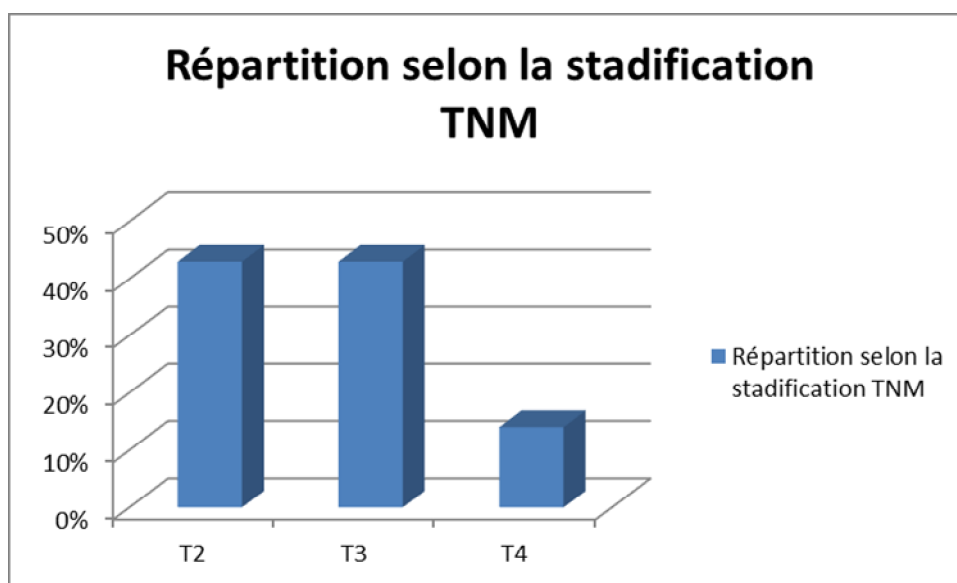


Figure 16 : Répartition selon la stadification TNM

V.3.10. Réintervention :

Trois patientes (43%) ont été réopérées puis suivies en consultation externe. Trois patientes (43%) ont été adressées pour chimiothérapie. Une patiente (14%) a été perdue de vue.

VI. DISCUSSION



VI.1.Epidémiologie :

VI.1.1.Epidémiologie descriptive :

VI.1.1.1.Incidence :

En France, le cancer de la vésicule biliaire est l'un des cancers digestifs les plus rares, représentant en fréquence, le cinquième cancer digestif.

Tous cancers confondus il est le 11^{ème} cancer chez la femme et le 20^{ème} chez l'homme. Son traitement chirurgical représente 1 à 2 % de l'activité chirurgicale biliaire et le cancer de découverte fortuite 7 % des cancers de la vésicule opérés. En France, l'incidence du cancer vésiculaire est évaluée à 0,8 pour 100 000 pour les hommes et 1,5 pour 100 000 pour les femmes. Cette prévalence atteint des chiffres élevés dans certaines régions du monde comme le Chili ou la Nouvelle-Zélande [16-17-18].

Au Maroc, il est difficile de préciser l'incidence exacte du CVB en l'absence d'un registre épidémiologique national.

Le service d'épidémiologie de l'Institut National d'Oncologie Sidi Med Ben Abdallah Rabat (INO) a enregistré entre Janvier 1985 et Décembre 2002, 598 cas de CVB soit, 7,8% de l'ensemble des cancers digestifs. Il est placé au 4^{ème} rang après les cancers colorectaux, gastriques et œsophagien [19].

A défaut d'un registre épidémiologique à l'hôpital Avicenne Rabat, l'incidence du CVB serait difficile à établir. Mais de manière générale, le recrutement de pathologies biliaires lithiasiques est très important dans notre service au moment que nous n'avons colligé que sept cas de CVB de

découverte fortuite, ce qui rend compte de la rareté de cet entité pathologique dans notre contexte.

VI.1.1.2.Sexe :

Le CVB touche préférentiellement les femmes. Selon la littérature, le sexe ratio femme/homme s'étend entre 2:1 et 3:1. Cette fréquence est probablement liée à la haute prévalence de la lithiase vésiculaire chez la femme. En Inde et en Amérique du sud, le sexe ratio est particulièrement très élevé 5:1 à 6:1. Cette différence entre les deux sexes est moins prononcée en Asie orientale (Corée, Japon et Chine) où le sexe ratio femme/homme varie entre 1:0 et 1:4 [20].

En ce qui concerne notre étude, on remarque qu'il y a une nette prédominance féminine avec un pourcentage de 100% chez sept patientes.

VI.1.1.3.Age :

L'âge de survenue du cancer de la vésicule biliaire se situe entre la septième et la huitième décade avec un âge moyen au moment du diagnostic d'environ 75 ans.

En revanche, pour les petits cancers (stades I et II), l'âge au moment du diagnostic est inférieur et évalué à 63,7 ans. Du fait de l'augmentation du nombre de cholécystectomies, la proportion de cancers de la vésicule diagnostiqués au stade de petit cancer est en augmentation (24,5 % des cancers vésiculaires opérés dans la région Bourgogne, entre 1991 et 1995, étaient des T1 et des T2) [21-22-23].

En ce qui concerne notre étude la tranche d'âge 60-69 ans est la plus affectée.

VI.1.2.Epidémiologie causale :

VI.1.2.1. La lithiase vésiculaire

La présence de calculs vésiculaires est corrélée à un risque accru de CVB .Ce risque est 4 à 5 fois plus important chez les sujets porteurs d'une lithiase. 75 à 92% des CVB sont associés à une pathologie lithiasique.

Chez 1 à 2% des sujets cholécystectomisés pour lithiase vésiculaire, on découvre un CVB. Dans les séries autopsiques, 2,7% des sujets porteurs de calculs ont un cancer associé .Il est admis que la présence de calcul vésiculaire favorise la dysplasie de la muqueuse vésiculaire en passant par une irritation chronique et en ralentissant la vidange vésiculaire. En effet, le cholestérol contenu dans la bile peut causer avec l'intervention d'autres facteurs, des dysplasies au niveau de l'épithélium de la paroi vésiculaire, avec une apparition des cellules en «Goblet», des cellules de «Paneth », d'une hypersécrétion du mucus avec une expression inhabituelle des lysozymes et l'apparition de cellules endocrines (argyrophiles). Ces lésions sont retrouvées dans près de 50% des cas de dégénérescence en adénocarcinome.

Le risque de CVB est variable selon la composition, la taille des calculs et l'association à d'autres facteurs de risque.

Dans notre série ,100% des patientes ont été cholécystectomisées pour une vésicule lithiasique .Ce qui prouve que la lithiase vésiculaire est un facteur causal majeur du cancer de la vésicule biliaire.

VI.1.2.2. Anomalies de la jonction bilio-pancréatique (AJBP) :

Les anomalies de la jonction bilio-pancréatique (AJBP) sont des anomalies congénitales dans lesquelles la jonction entre le cholédoque et le canal de Wirsung se situe en amont du sphincter d'Oddi, soit par l'existence d'un canal commun ≥ 15 mm ou par l'abouchement perpendiculaire du cholédoque sur le canal pancréatique principal. Ces anomalies peuvent être associées ou non à une dilatation kystique congénitale du cholédoque.

Les AJBP engendrent une régurgitation du suc pancréatique dans les voies biliaires ce qui provoque une inflammation et une stase de la bile au niveau de la VB, favorisant ainsi l'apparition d'une métaplasie, d'une dysplasie de la muqueuse et par la suite, un cancer infiltrant de la VB (ou de la paroi de la voie biliaire principale si elle est associée à un kyste du cholédoque)

Les AJBP sont considérées comme un facteur de haut risque des CVB. Selon plusieurs études, 50 à 90% des AJBP sont associées à un CVB.

La fréquence des AJBP est plus élevée en Asie (Chine et Japon). En Europe et en

Amérique, la fréquence des AJBP est très faible. Selon une étude française, l'incidence de ces anomalies est inférieure à 1,5%.

En 1989, l'étude MISRA suggère qu'un canal commun > 8 mm de longueur prédispose à un CVB. Des études plus récentes montrent que parmi les malades ayant une AJBP prouvée, le risque de CVB est plus élevé lorsque le diamètre de la voie biliaire est inférieur à 20-30 mm. Lorsque ce diamètre est plus large, le risque de dégénérescence est plus important sur toutes les portions dilatées de la voie biliaire.

Les principales caractéristiques des malades ayant une association entre CVB et AJBP ont :

- un âge de survenue plus jeune (45 à 55 ans),
- peu ou pas de symptômes,
- une incidence inférieure de lithiase vésiculaire,
- un sexe ratio variant entre 1 et 7 selon les études.

En cas de découverte d'une AJBP sans kyste du cholédoque, l'attitude pratique est de proposer une cholécystectomie préventive qui peut être réalisée par voie laparoscopique en absence d'une anomalie de la paroi vésiculaire à l'échographie. En cas d'association d'une AJBP à un kyste du cholédoque, le risque de dégénérescence est d'environ 17 %. Ce risque augmente avec l'âge et les antécédents de dérivations kysto-digestives qui doivent être évitées. Le risque de dégénérescence maligne justifie de proposer systématiquement une exérèse complète de la voie biliaire avec une anastomose hépatico-jéjunale à la convergence avec un examen extemporané des berges de l'exérèse.

Dans notre série, aucune anomalie de la voie biliaire n'a été signalée.

VI.1.2.3. Vésicule porcelaine

L'incidence de survenue d'un CVB sur une vésicule porcelaine est de 12 à 61%. Selon la localisation et l'étendue des calcifications, on distingue 3 types :

- Type I : calcifications complètes diffuses et intramurales,
- Type II : calcification complète de la muqueuse,
- Type III : calcification incomplète.

Il semble que les type II et III soient associés à une incidence plus élevée du CVB que les type I. Dans ce sens, les auteurs d'une étude réalisée sur 150 patients présentant un CVB et 44 patients ayant une vésicule porcelaine, rapportent que l'incidence des CVB dépend du type des calcifications. Les calcifications 23 sélectives de la muqueuse représentent un risque significatif avec une incidence de 7%, tandis que les calcifications totales ne présentent aucun risque.

VI.1.2.4. Infections bactériennes chroniques

Les porteurs chroniques de Salmonella Typhi et S. Paratyphi ont un risque relatif de 0,9 à 8,5 d'avoir un CVB. Les infections chroniques à l'Helicobacter Pylori et l'Helicobacter bilis sont également pourvoyeurs de malignité.

L'infection bactérienne chronique de la VB entraîne une irritation directe de la muqueuse avec production de substances cancérigènes. Ce risque est d'autant plus important que l'infection est ancienne et qu'il existe un calcul vésiculaire associé permettant un accroissement de la colonisation de la bile par ces bactéries.

Dans une étude sur 471 personnes ayant une infection chronique de la VB par une S. Typhi, 5,5% des hommes et 1,3% des femmes sont morts d'un cancer vésiculaire.

Récemment une comparaison entre deux travaux a été effectuée, l'un réalisé au Chili sur 46 patientes ayant subi une cholécystectomie pour une cholécystite chronique, l'autre réalisé sur 73 patients allemands ayant différentes pathologies vésiculaires. L'analyse par PCR des prélèvements de la bile et des tissus vésiculaires a détecté des souches bilio-résistantes chez les patientes

chiliennes dont la moitié ont un haut risque de CVB, tandis que chez les patients d'origine allemande – pays où la prévalence des CVB est très basse- la culture biliaire et l'analyse par PCR n'ont pas détecté la présence de l'Hélicobacter.

VI.1.2.5. Adénomes

Elles sont visibles dans 3 à 6 % des cas sur les échographies de la région hépatobiliaire.

Les études ont montré que la taille, le nombre, le type du polype adénomateux (sessile ou pédiculé), l'échogénicité en échographie et l'association à une lithiase vésiculaire ainsi que l'âge des patients peuvent être d'importants facteurs de risque pour les CVB.

Kozuka et al ont étudié 1605 pièces de cholécystectomie. Ils ont identifié des lésions malignes dans 39% des cholécystectomies pour adénome de la vésicule biliaire et 17% des reliquats adénomateux sur des cancers. Cette étude a également démontré une corrélation entre la taille des polypes et le risque de dégénérescence maligne. Ces résultats ont été appuyés par une autre étude qui a démontré que 94% des lésions bénignes mesuraient moins de 10 mm et 88% des lésions malignes étaient d'une taille supérieure à 10mm.

Le risque de dégénérescence augmente également avec l'âge (>50 ans).

La majorité des lésions adénomateuses pourvoyeuses de malignité sont solitaires (80-100%). Plus de 36% des lésions sessiles sont le siège d'un cancer. Elles sont souvent associées à des lithiases de la vésicule biliaire.

Cependant les polypes adénomateux peuvent être confondus avec les polypes choléstéroliques de diamètre supérieur à 10mm. Dans ces conditions

l'échographie ou, au mieux, l'échoendoscopie peuvent aider à mieux préciser la nature, le nombre et la localisation de ces lésions.

Les adénomes suspects nécessitent une surveillance vigilante ou une cholécystectomie prophylactique. Pour les polypes de taille inférieure à 10mm, la cholécystectomie n'est indiquée que si les patients présentent une symptomatologie en rapport avec une lithiase biliaire ou lorsqu'il existe une augmentation rapide de la taille d'un polype sur deux examens morphologiques.

L'étude récente de Freeman Hospital (New-Castle, UK) a confirmé que le « cut-off » de la taille du polype à plus de 1 cm mesurée à l'échographie avait une valeur prédictive de malignité de 50 % avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 86%.

VI.1.2.6. Adénomyomatose vésiculaire

C'est une lésion caractérisée par une prolifération bénigne de l'épithélium de Surface, associée à une hyperplasie de la couche musculaire de la vésicule biliaire et une formation de structures pseudo glandulaires, de sinus extra muraux, de structures transverses et/ou de nodules au niveau du fond (adénome ou adénomyome).

Le diagnostic repose sur l'échographie abdominale, l'endoscopique ou l'IRM qui montrent un épaissement local de la paroi vésiculaire, généralement localisé au niveau du fond de la vésicule biliaire.

Il semble que la localisation au niveau du fond vésiculaire, un diamètre entre 1-2 cm et la présence d'une petite ulcération centrale au niveau de ces adénomyomatoses augmentent le risque de cancérisation. Cependant,

l'importance de ce risque n'est pas clairement établie et une cholécystectomie prophylactique est indiquée en cas du diagnostic d'une adénomyomatose.

VI.1.2.7. Risque professionnel et carcinogène

La bile est un moyen d'élimination des métabolites toxiques. L'excrétion de certains xénobiotiques carcinogènes dans la bile et leur concentration au niveau de la vésicule biliaire suggèrent que ces toxiques puissent jouer un rôle dans le développement des CVB.

SHULKLA et al. rapportent que chez les sujets présentant un CVB, une Concentration en Cadmium, en chrome et en plomb était sensiblement élevée. Il semble que l'incidence est relativement élevée chez les sujets exerçant certaines professions : le secteur du caoutchouc, le papier, les chaussures, le textile industriel, le secteur de l'automobile, l'industrie métallurgique ainsi que dans les industries manipulant la Benzidine et la Bêta naphthylamine.

Certains produits comme les nitrosamines, le méthylcholanthrène et le O amino-azotolène peuvent causer des tumeurs malignes de la vésicule biliaire chez les animaux. Néanmoins, la plupart des toxiques potentiellement responsables sont mal définis.

VI.1.2.8. Sexe féminin

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

Les œstrogènes sont des hormones impliquées dans la genèse de certains cancers par induction des mitoses et des proliférations cellulaires. Il semble qu'ils aient également un rôle dans la multiplication des cholangiocytes. De plus, les œstrogènes augmentent la sécrétion du cholestérol et des métabolites toxiques dans la bile, favorisant ainsi la lithogenèse et les modifications dysplasiques au niveau de la muqueuse vésiculaire.

Pendant la grossesse, le taux d'œstrogène devient très bas au dépend d'une importante augmentation des progestatifs. Ces hormones favorisent la formation des calculs en contribuant à une stase biliaire par réduction de la contractilité vésiculaire et en interférant dans le métabolisme du cholestérol et des métabolites toxiques au niveau hépatique.

Dans une étude réalisée sur une population israélienne, 6,5 à 8,4% des femmes nullipares étaient porteuses d'une lithiase vésiculaire contre 18,4% à 19,3% des femmes multipares. Dans cette même étude, 3 à 8,1% des femmes suivies au cours de leur grossesse ont présenté des calculs biliaires néoformés, 20 à 30% de ces calculs se sont dissous en post-partum.

Dans notre étude, on voit clairement ce facteur causal qui est le sexe féminin et qui est à 100 % dans notre série.

VI.1.2.9. Facteurs familiaux et génétiques

Les cas de CVB sont très élevés dans certaines familles à travers plusieurs générations. Une récente étude estime que 26% des CVB sont familiaux. Sur le plan génétique, les études évoquent le rôle des mutations de plusieurs gènes pour expliquer la dégénérescence maligne chez certaines populations à risque. Ce sujet sera plus détaillé dans le chapitre carcinogenèse [24].

VI.2. DIAGNOSTIC:

En présence d'une lithiase biliaire la possibilité d'un cancer associé de la vésicule biliaire ne doit pas être perdue de vue particulièrement en cas de polype unique ou multiple ,d'adénopathies ou de paroi épaissie .Cependant il n'est pas rare que le diagnostic ne soit porté qu'en per voire en post opératoire sur pièce de cholécystectomie.

VI.2.1. Per-opératoire :

VI.2.1.1. Examens des pièces de cholécystectomie par le chirurgien :

Le chirurgien doit être alerté lors d'une cholécystectomie, par laparotomie ou en cœlioscopie, par un aspect infiltré ou épaissi de la vésicule, un ganglion trop volumineux, une infiltration pédiculaire ou un aspect de cholécystite contrastant avec l'absence de syndrome infectieux. Parfois, il existe une vraie association cholécystite et cancer, ce qui est d'autant plus grave que l'ouverture de la vésicule est alors fréquente, et que l'on peut être amené à faire des cholécystectomies partielles .Il s'agit d'une situation rare : le diagnostic est porté sur examen extemporané préopératoire dans seulement 19-25% des cas [25].

Dans notre série, une VB (14%) était d'allure suspecte en per opératoire, avec paroi scléro atrophique.

VI.2.1.2. Examens extemporanés au cours d'une cholécystectomie

Les indications de l'examen extemporané lors de la cholécystectomie initiale font encore débat dans la littérature. L'examen extemporané d'un prélèvement par le pathologiste au cours d'une cholécystectomie n'a d'intérêt que si le résultat modifie le geste opératoire en cours d'intervention. Elle n'est

globalement justifiée que si l'équipe chirurgicale est prête à passer d'une cholécystectomie sous coelioscopie à une cholécystectomie radicale souvent complétée de curages ganglionnaires. Si l'équipe chirurgicale initiale ne peut mener à bien cette prise en charge, le patient peut être adressé à un centre référent dans la chirurgie hépato-biliaire. Dans certains cas, une résection hépatique complémentaire du lit vésiculaire avec curages ganglionnaires pourra être réalisée dans un second temps par une équipe experte dans le domaine.

Lors de la cholécystectomie initiale, en cas de suspicion per-opératoire de tumeur vésiculaire, la découverte de nodules péritonéaux, hépatiques ou ganglionnaires, et la confirmation extemporané du diagnostic de métastases d'un adénocarcinome permettra dans certains cas de surseoir à l'intervention, ou au contraire d'envisager d'emblée une cholécystectomie radicale avec résection des segments hépatiques IV et V.

Lors de la cholécystectomie initiale, après ouverture de la vésicule biliaire et découverte d'une tumeur intra-vésiculaire par le chirurgien, certains auteurs estiment que le diagnostic extemporané de la nature maligne de la tumeur, ainsi que l'évaluation de son degré d'infiltration au sein de la paroi vésiculaire permettraient d'adapter immédiatement le geste chirurgical. Certains auteurs préconisent la réalisation d'emblée d'une résection complémentaire du lit vésiculaire si la tumeur infiltre le tissu conjonctif péri-vésiculaire et pour certains la musculature. Cette attitude est toutefois critiquée par de nombreux pathologistes. Il est en effet difficile d'examiner extemporanément toute la tumeur, car les coupes réalisées risquent d'altérer l'analyse histologique définitive, et parce que le degré d'infiltration tumorale au sein de la paroi vésiculaire risque d'être sous-estimé lors de l'analyse extemporanée.

L'analyse extemporanée de la limite de résection chirurgicale au niveau du canal cystique pourrait par contre avoir un intérêt, avec une possible résection complémentaire du canal cholédoque en cas d'infiltration tumorale de cette limite. En pratique ce type d'examen extemporané est rarement réalisé [26-27].

Dans notre étude, aucun malade n'a eu d'examen extemporané au cours d'une cholécystectomie.

VI.2.2. Postopératoire :

VI.2.2.1. Etude anatomo-pathologique sur la pièce de cholécystectomie :

VI.2.2.1.1. Examen macroscopique d'une pièce de cholécystectomie par les pathologistes

L'analyse macroscopique est une étape essentielle de la prise en charge d'une pièce de cholécystectomie par les pathologistes. C'est en effet sur les prélèvements réalisés lors de cette étape macroscopique que repose l'analyse microscopique du pathologiste. Il existe des recommandations pour la prise en charge macroscopique des pièces de cholécystectomie par les pathologistes, mais finalement pas d'obligation. Cette étape macroscopique, autant pour les descriptions, que pour le nombre et la nature des prélèvements réalisés, demeure finalement très « pathologiste –dépendante ».

Dans la plupart des cas les vésicules sont communiquées ouvertes par les chirurgiens, vidées de leur contenu, dans un pot de formol. Deux cas de figure sont alors possibles : la présence de la tumeur est évidente, visible macroscopiquement (souvent sous la forme d'une tumeur bourgeonnant dans la

lumière vésiculaire) ; ou alors la tumeur n'est pas visible macroscopiquement, donnant un aspect épaissi et induré à la paroi vésiculaire, la muqueuse étant ulcérée ; l'aspect macroscopique simule alors des lésions de cholécystite, et la prolifération tumorale ne sera alors découverte fortuitement que lors de l'analyse microscopique des prélèvements systématiques réalisés par le pathologiste sur la vésicule [28].

VI.2.2.1.1.1. En cas de tumeur macroscopiquement visible

Il est conseillé que le pathologiste mesure la vésicule, précise s'il existe des calculs ou non, et décrive la tumeur (sa localisation, sa taille, son aspect, sa consistance, sa couleur, son degré d'infiltration au sein de la paroi vésiculaire, et mesure sa distance à la limite cystique). Il est recommandé de prélever la limite de résection chirurgicale au niveau du canal cystique, d'effectuer plusieurs prélèvements sur la tumeur, notamment au niveau du secteur d'infiltration pariétale le plus important, ainsi que d'effectuer des prélèvements à l'interface avec la muqueuse avoisinante, ainsi que sur la muqueuse à distance, et de prélever le ganglion du collet. Il est également recommandé d'effectuer des prélèvements permettant de préciser les rapports de la tumeur à la séreuse et à la marge hépatique. En l'absence de fil repère placé par le chirurgien sur la vésicule, et s'il n'existe pas de liseré hépatique sur la pièce de cholécystectomie, il est cependant souvent difficile pour le pathologiste, après fixation formolée, de différencier macroscopiquement ces deux versants.

VI.2.2.1.1.2. En cas de tumeur macroscopiquement non visible

Le pathologiste prend en charge initialement la pièce de cholécystectomie comme si elle présentait des lésions macroscopiques de cholécystite (la tumeur n'étant pas visible). Il effectue systématiquement des prélèvements au niveau de la limite cystique, au niveau du corps et du fond vésiculaire. Lors de l'analyse microscopique de ces prélèvements il découvre la prolifération tumorale infiltrante. Le pathologiste revient alors sur la pièce de cholécystectomie dans un second temps, et effectue de nouveaux prélèvements pour apprécier plus précisément la localisation de la tumeur, le degré d'infiltration tumorale au sein de la paroi et les rapports de la tumeur aux marges de résection. La tumeur n'étant pas macroscopiquement visible, il devrait idéalement prélever et inclure la vésicule biliaire en totalité [28].

VI.2.2.1.2. Examen microscopique d'un adénocarcinome découvert sur une pièce de cholécystectomie par les pathologistes

Le pathologiste, à partir des prélèvements réalisés lors de l'étape macroscopique, doit préciser le type histologique de la tumeur (le plus souvent un adénocarcinome), son sous-type histologique (type intestinal, mucineux, à cellules indépendantes, muco-épidermoïde...) et sa différenciation. Une tumeur bien différenciée est par définition composée de plus de 95% de glandes ; une tumeur moyennement différenciée est composée de 50% à 95% de glandes ; une tumeur peu différenciée est composée de 5% à 49% de glandes ; et une tumeur indifférenciée est composée de moins de 5% de glandes [28].

Il est essentiel que le pathologiste précise le degré d'infiltration maximale de la tumeur au sein de la paroi vésiculaire, critère essentiel pour la prise en charge ultérieure des patients. Cette évaluation est d'autant plus fiable que de nombreux prélèvements ont été réalisés sur la tumeur, notamment au niveau de la zone d'invasion tumorale maximale macroscopique. L'inclusion en totalité de la tumeur permet d'évaluer de manière fiable cette extension tumorale intra-pariétale, et évite de sous-estimer une infiltration tumorale du tissu conjonctif péri-vésiculaire, voire dans certains cas l'atteinte de la séreuse.

Le pathologiste doit préciser s'il existe des engainements tumoraux péri-nerveux et des embols vasculaires [29-30-31], critères histopronostiques importants dans de nombreuses séries, ainsi que la présence ou non d'une métastase au niveau du ganglion du collet (si ce dernier est présent sur la pièce de cholécystectomie). La présence de métastases ganglionnaires est en effet un critère pronostic majeur, péjoratif, dans de nombreuses séries.

Il est également important que le pathologiste précise si la tumeur atteint ou non les limites de résection chirurgicale, au niveau de la tranche de section en regard du canal cystique, ainsi que l'atteinte de la marge circonférentielle sur le versant hépatique (avec un risque de récurrence tumorale locale plus important). L'atteinte tumorale de la marge circonférentielle sur le versant péritonéal pourrait être liée à un risque plus important de dissémination et de carcinose péritonéale, bien que ceci n'est pas encore été évalué dans la littérature.

Le pathologiste peut préciser l'aspect des cellules tumorales, des noyaux, l'importance de l'activité mitotique, l'existence de remaniements nécrotiques, l'aspect du stroma, mais ces détails histologiques n'ont pas d'intérêt pronostic. Il

peut également décrire l'aspect de la muqueuse vésiculaire en périphérie de la tumeur, notamment s'il existe des lésions de métaplasie intestinale ou de dysplasie, éléments permettant d'explicitier la pathogénie de la tumeur.

Dans notre série, le diagnostic d'adénocarcinome de la vésicule biliaire était posé 100% en post-opératoire, d'après le compte rendu anatomo-pathologique de la pièce de cholécystectomie.

VI.2.2.2. Qualité des comptes rendus anatomo-pathologiques en cas de découverte d'un cancer sur pièce de cholécystectomie

Il existe dans la littérature un exemple de compte-rendu anatomo-pathologique simplifié pour les cancers de la vésicule biliaire, élaboré par le Collège des Pathologistes Américains [19]. Mais ce compte-rendu est plus ou moins utilisé par les pathologistes français. Il n'existe toujours pas de compte-rendu anatomo-pathologique standardisé disponible sur le site de l'INCA. L'évaluation des comptes rendus anatomo-pathologiques des cancers découverts sur pièce de cholécystectomie révèle toutefois quelques lacunes, notamment pour certains items histopronostiques essentiels. Dans une étude française multicentrique, menée sur 100 comptes rendus, la localisation de la tumeur n'était précisée que dans 45% des cas, le degré d'infiltration tumorale au sein de la paroi dans 90% des cas, le caractère complet de l'exérèse dans 63% des cas. Ces différents paramètres, indispensables pour la prise en charge des patients, n'étaient tous présents que dans 30% des comptes rendus. La classification pTNM n'était précisée que dans 29% des cas dans la conclusion, la différenciation de la tumeur était spécifiée dans 72% des cas, la présence d'engrainements tumoraux péri-nerveux dans 49% des cas, la présence

d'emboles vasculaires dans 48% des cas, et les rapports de la tumeur aux marges circonférentielles hépatique et péritonéale, n'étaient précisés que dans 6% des cas [32].

Dans les comptes rendus anatomo-pathologiques de notre série, le sous type histologique n'est précisé que dans 28% des cas. Le degré d'infiltration tumorale au sein de la paroi est précisé dans 100% des cas. La classification pTNM était précisée dans 85% des cas. La différenciation de la tumeur était spécifiée dans 85% des cas. La présence d'engrainements tumoraux péri-nerveux et d'emboles vasculaires ne sont précisés que dans 14% des cas.

VI.3. TRAITEMENT :

VI.3.1. Traitement curatif :

VI.3.1.1. Les principes du traitement chirurgical curatif :

Quatre questions permettent de faire le point sur les principes chirurgicaux du traitement du cancer vésiculaire:

VI.3.1.1.1. Quel est le rationnel d'une réintervention ?

Au cours de la réintervention pour CVB découvert sur pièce de cholécystectomie, des lésions résiduelles (au niveau du lit vésiculaire, des ganglions ou de la voie biliaire principale) sont retrouvées chez environ 60% des patients (25% de métastases non connues, 5% de lésions localement plus avancées contre-indiquant la résection). La probabilité de retrouver de nouvelles lésions dépend du stade T (56% pour un T2 contre 37% pour une tumeur T1) et de l'envahissement du canal cystique pour la voie biliaire principale (42% contre 4% si le canal cystique n'est pas envahi). Dans la série du rapport de

l'AFC ainsi que dans une série américaine, l'existence de tissu résiduel au niveau du lit vésiculaire est un facteur indépendant influençant la survie [33-34].

VI.3.1.1.2. Quels patients réopérer ?

Pour les tumeurs T1a, la survie globale après cholécystectomie simple si la résection est complète et les marges saines, est de 95 à 100 % à 5 ans, sans récurrence. Pour les T1b, la discussion a été clarifiée par la publication récente des résultats du registre allemand des CVB découverts sur pièce de cholécystectomie : la survie à 5 ans augmente de 42% à 79% en cas de réintervention curative [35].

En ce qui concerne les tumeurs T2, le consensus est de recommander une ré-intervention curative, en raison de l'amélioration de la survie globale et sans récurrence, également confirmée par le registre allemand portant sur 200 cas de pT2 (115 réopérés / 85 non-réopérés) : la survie à 5 ans était 55% vs après résection contre 35%. Plusieurs points sont importants à noter :

- 1/ il n'y avait aucun patient N+ vivant à 5 ans quel que soit le stade;
- 2/ l'étendue du geste hépatique n'influait pas la survie, de même que la résection de la VBP et que la voie d'abord [36].

Pour les tumeurs T3, les résultats sont plus discordants que pour les T2. La série nationale de l'AFC a montré un bénéfice en termes de survie globale en faveur d'une réintervention.

Pour les tumeurs T4, les indications sont plus limitées. La ré-intervention, qui consiste souvent en une chirurgie majeure, permet un bénéfice uniquement si elle est curative R0, et pour les patients N0 [36].

Au total, en dehors des stades Tis et T1a où il n'a pas été montré de bénéfice de la réintervention en termes de survie, tous les patients avec une tumeur supérieure ou égale à T1b nécessitent d'être réopéré.

VI.3.1.1.3. Dans quel délai doit-on les réopérer?

Le délai de ré-intervention n'a jamais été identifié comme facteur pronostic qu'il soit dicté par des considérations techniques et/ou carcinologiques, et quelque soient les séries (française, allemande ou américaine) [33-34].

Au total, une ré-intervention à visée curative au cours des 6 semaines suivant le diagnostic semble recommandée.

Chez nos malades, les comptes rendus anatomo-pathologiques parviennent généralement au-delà de huit semaines de la date de l'intervention. Ce qui a pour conséquence, une reprise chirurgicale tardive en cas de malignité à l'examen histologique.

VI.3.1.1 .4. Quel geste réaliser?

-Exérèse parenchymateuse

L'étendue de la résection hépatique dans la cholécystectomie radicale varie selon les équipes entre une résection non anatomique du lit vésiculaire, une bisegmentectomie IVb-V, et une trisegmentectomie [37] . Dans le cadre d'un CVB découvert sur pièce de cholécystectomie, la majorité des séries ont montré que l'extension de la résection hépatique (bisegmentectomie IV bas + V vs. hépatectomie droite) n'apportait pas de bénéfice en termes de survie [38]. La plupart des auteurs réserve la résection du segment I aux tumeurs envahissant le hile hépatique [39].

-Exérèse de la voie biliaire principale

La résection de principe de la voie biliaire principale n'est pas indiquée car elle ne modifie pas le pronostic sauf en cas de positivité des marges de résection du canal cystique lors de la cholécystectomie [40]. La résection de la voie biliaire principale est en revanche obligatoire en cas d'anomalie de la jonction bilio-pancréatique, de kyste du cholédoque, d'ictère ou de canal cystique envahi.

-Curage ganglionnaire

Il est établi que l'envahissement ganglionnaire est corrélé au stade T de la tumeur : de 0% dans les cancers intra-muqueux Tis, il passe à moins de 15% dans le stade T1, à entre 20 et 60% selon les auteurs au stade T2 et à plus de 70% dans les stades T3 [41-42]. Le curage ganglionnaire est particulièrement codifié depuis la modification de la classification TNM de 2002. Les recommandations sont un curage précédé par un picking inter-aortico-cave sus-rénal et sous-rénal (ganglion 16b1), dont la positivité contre-indique le geste de résection. Le curage ganglionnaire doit aboutir à une squelettisation du pédicule hépatique. La conservation de la VBP après curage du pédicule hépatique ne semble pas induire de sur-risque de sténose de la voie biliaire postopératoire. Les ganglions réséqués sont pédiculaires, régionaux pré-céphaliques et post-céphaliques jusqu'au niveau de la naissance du tronc coélique le long de l'artère hépatique commune [43].

-Orifices de trocards

Alors qu'il est traditionnel de réséquer les orifices des trocars lors de la cholécystectomie radicale secondaire, la série du MSK ainsi que celle du rapport de l'AFC ont montré que la résection des orifices de trocars n'améliorait pas la survie quel que soit l'envahissement tumoral [44-45].

-Résection vasculaire et pancréatique

La résection de veine porte ne peut être recommandée en routine (mais peut s'inscrire dans une stratégie agressive, après concertation multidisciplinaire dans le cadre d'équipes expertes pour obtenir une résection R0). Aucune recommandation ne peut être donnée concernant la place de la DPC dans le CVB. La place de ces résections combinées reste à définir.

Au total, en cas de réintervention, le geste à réaliser est une "cholécystectomie radicale" qui correspond à une résection hépatique centrée sur le lit vésiculaire (lit vésiculaire, IV bas-V, ou hépatectomie droite élargie au segment IV bas), associée à un curage ganglionnaire du pédicule hépatique et des groupes ganglionnaires rétro-pancréatiques ainsi que, éventuellement, à une exérèse de la voie biliaire principale après examen extemporané du canal cystique, sans exérèse des orifices de trocars, aboutissant à une résection R0.

VI.3.2. le traitement palliatif

Les traitements palliatifs visent à soulager l'ictère rétionnel secondaire à l'obstruction biliaire en rétablissant le flux biliaire vers le tube digestif. Cette situation est fréquemment associée à un CVB jugé irrésécable.

La place des techniques chirurgicales palliatives a nettement diminué au profil des méthodes endoscopiques et radiologiques interventionnelles.

VI.3.2.1. chirurgie palliative [46] :

Deux techniques peuvent être employées : les drainages prothétiques et les dérivations bilio-digestives. Elles sont employées si l'envahissement locorégional contre-indique l'exérèse de la lésion au cours d'une laparotomie ou s'il existe une contre-indication d'ordre local ou général à une méthode endoscopique ou de radiologie interventionnelle.

VI.3.2.1.1. Drainages prothétiques :

VI.3.2.1.1.1. Drainage interne-externe selon la technique de Praderi :

Elle consiste à placer un drain transtumoral dont une extrémité est sous-sténotique et l'autre extériorisée en transcutanée.

VI.3.2.1.1.2. Intubation transtumorale à drain perdu :

Après une cholécystectomie sous-sténotique, la zone tumorale intracanalair est dilatée et un drain de Redon est alors placé au niveau de la zone tumorale. Cette technique est indiquée en cas d'envahissement pédiculaire.

VI.3.2.1.1.3. Prothèse de Kron :

Ce sont des prothèses placées entièrement dans la voie biliaire, en transtumoral, mais aussi partiellement en dehors de la voie biliaire, réalisant un pontage biliaire. Ce type de prothèse est cependant toujours exposé à l'infection comme les prothèses à drain perdu.

VI.3.2.1.2. Anastomoses bilio-digestives [46-47] :

Elles sont effectuées entre la portion dilatée de l'arbre biliaire et un segment du tube digestif, le plus souvent une anse jéjunale montée en Y.

Leur avantage est de réaliser une communication large entre l'arbre biliaire et le tube digestif, retardant le risque d'obstruction anastomotique.

VI.3.2.2. Traitement palliatif non chirurgical [46] :

VI.3.2.2.1. Intubation biliaire endoscopique transpapillaire

Elle consiste à mettre en place une endoprothèse au niveau de la sténose tumoral après opacification biliaire et sphinctérotomie courte.

VI.3.2.2.2. intubation percutanée transhépatique

Elle est réalisée après une cholangiographie transhépatique. Ces techniques exposent aux risques d'infection, d'obstruction et de migration.

Dans notre série, en dehors de la chimio palliative, aucun patient n'a eu un traitement palliatif par prothèse.

VI.3.3. Traitement adjuvant :

VI.3.3.1. Traitement adjuvant post-opératoire

Les facteurs pronostiques les plus significatifs universellement acceptés et retenus comme facteurs de stratification dans les essais thérapeutiques sont la résection chirurgicale complète avec des marges histologiquement négatives (R0), le grade histologique, le stade tumoral et le statut ganglionnaire. Le taux de récurrence locorégionale, de près de 75 % après résection R1, et d'au moins 15% après résection R0, incite à envisager un traitement locorégional par

radiothérapie ou radiochimiothérapie. Le taux de récurrence métastatique associé dans près de 85 % des cas de récurrence justifie un traitement systémique qu'il soit exclusif ou administré séquentiellement avant ou après la radiothérapie.

-Radiothérapie seule

Aucune étude prospective ne permet de définir la place de la radiothérapie seule. Une étude rétrospective [48] retrouve un avantage en survie après résection R1 ou R2 (survie globale à 5 ans 2,9 % vs 8,9 % ; p=0,02).

- Radiochimiothérapie

Aucun essai randomisé de phase III n'a pu démontrer à ce jour l'intérêt d'une radiochimiothérapie post-opératoire du carcinome vésiculaire mais de nombreuses études rétrospectives ont retrouvé des résultats divergents peut-être du fait de protocoles de chimiothérapie très variables et de schémas de radiothérapie sous-optimaux.

- une étude rétrospective de la Mayo Clinic [49] de 73 patients traités pour un cancer de la vésicule biliaire entre 1985 et 2004 a suggéré que la radiochimiothérapie adjuvante pouvait améliorer significativement la survie globale uniquement chez les patients ayant un envahissement ganglionnaire.

- plusieurs études rétrospectives [50] comportant de petits effectifs de patients opérés d'un cancer de la vésicule au sein de cohortes de patients opérés de cancers des voies biliaires, retrouvent une tendance à l'amélioration de la survie globale, le plus souvent en comparaison avec des patients traités par résection chirurgicale seule pendant la même période ou avec des séries historiques.

- trois études publiées à partir de l'analyse rétrospective des bases de données du SEER (Surveillance, Epidemiology and End Result of the National Cancer Institute) ont cherché à définir l'impact de la radiochimiothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire.

L'étude de Mojica et al [51], a analysé 3187 patients dont 17% ont été traités par radiothérapie et a observé une augmentation de la survie médiane avec la radiothérapie adjuvante (14 versus 8 mois, $p < 0,001$) dans le sous-groupe de patients localement évolués avec envahissement ganglionnaire. La seconde [52] a analysé un échantillon de 4180 patients dont 18% ont été traités par radiothérapie, où la radiochimiothérapie adjuvante post-opératoire était associée à un bénéfice en survie globale, particulièrement pour les patients ayant un envahissement ganglionnaire. La troisième étude [53] recherchait des facteurs indépendants de survie globale et l'utilisation d'une radiothérapie post-opératoire et le statut ganglionnaire étaient les facteurs principaux avec un HR de 0,78 (95% CI 0,70-0,87, $p < 0,01$) et 0,65 (95% CI 0,54-0,79, $p < 0,01$) respectivement.

Ces études rétrospectives ont de nombreux biais liés à l'hétérogénéité des séries en terme de caractéristiques des patients, des types de traitement, des sites et des stades tumoraux et enfin des différences de techniques chirurgicales, radiologiques et de radiothérapies utilisés selon les périodes. En fait ces biais peuvent être opposés : soit les patients les plus jeunes et ceux dont l'état général était plus conservé se voyaient traités par radiochimiothérapie, soit inversement, étaient traités les patients dont les critères histopronostiques étaient les plus péjoratifs. Le rôle de cette stratégie thérapeutique demeure toujours controversé.

-Chimiothérapie

Un essai japonais de phase III [54] ayant inclus 508 patients opérés d'un cancer pancréatobiliaire a évalué l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante par 5-Fluorouracil et mitomycine C. Seul le sous-groupe des 61 patients opérés d'un carcinome vésiculaire avec marge de résection macroscopiquement envahies (R2), avait une augmentation significative de la survie globale comparativement à la surveillance seule, avantage qui ne ressortait pas dans l'analyse en intention de traiter. Plus récemment l'essai ESPAC 3 [55], mené dans une population de patients opérés d'un cancer pancréatobiliaire dont 304 patients avaient un adénocarcinome de l'ampoule, ne retrouvait aucun avantage au traitement par gemcitabine comparé au 5-Fluorouracile et à la résection chirurgicale seule.

Une méta-analyse récente [56] a regroupé 20 études sélectionnées dont l'essai japonais, les études SEER et 17 études rétrospectives (8 avec radiochimiothérapie, 3 avec chimiothérapie seule et 9 radiothérapie seule) ayant inclus 6712 patients dont 1797 avaient reçu un traitement adjuvant. Les résultats montrent un avantage non significatif en survie des traitements adjuvants par rapport à la résection chirurgicale seule (OR 0,74 ; $P = 0,06$). Il n'y a eu aucune différence entre les tumeurs de la vésicule biliaire et celles des canaux cholédoques ($P = 0,68$). Les patients ayant reçu une chimiothérapie ou une radiochimiothérapie ont obtenu un bénéfice statistiquement plus important que ceux sous radiothérapie seule (OR, 0,39, 0,61, et 0,98, respectivement ; $P = 0,02$). Le plus grand bénéfice était observé chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire (OR, 0,49 ; $P = 0,004$) et une résection R1 (OR, 0,36 ; $P = 0,002$). Cette étude a suscité le débat puisque les auteurs suggéraient de retenir

désormais des comparatifs actifs pour les futures études de phases III dans les formes avec extension ganglionnaires et résection R1.

VI.3.3.2. Traitement néo-adjuvant

Cette approche n'a pour l'instant donné lieu qu'à de courtes études de phases II. Le rationnel théorique est basé sur les avantages en termes d'optimisation de la résection après radiochimiothérapie ou chimiothérapie, la possibilité de traiter les patients dans de meilleures conditions qu'en post-opératoire, ou encore la possibilité de sélectionner les patients après un traitement médical d'épreuve. Sa réalisation est toutefois difficile dans le cancer de la vésicule, découvert souvent après cholécystectomie non carcinologique ou lors de complications liées à l'extension locorégionale.

VI.3.3.3. Recommandations

Il n'y a pas d'étude de haut niveau de preuve et il reste une large place au débat sur le traitement adjuvant optimal dans le cancer de la vésicule biliaire. En France [57], en l'absence d'étude de phase III dans cette situation la surveillance seule post-opératoire reste l'attitude standard et les essais en cours comportent un bras de référence par surveillance seule (Essai PRODIGE 12). Néanmoins en cas de facteurs de mauvais pronostic tels qu'une extension ganglionnaire ou une résection R1, un traitement par radiothérapie et/ou chimiothérapie se discute au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le National Comprehensive Cancer Network [58] recommande de discuter soit la surveillance seule soit une radiochimiothérapie post-opératoire à base de fluoropyrimidine pour les patients ayant une résection R0 et l'absence d'envahissement ganglionnaire et de proposer un traitement post-opératoire par

radiochimiothérapie à base de 5-fluorouracile suivi ou non d'une chimiothérapie par 5-Fluorouracile ou gemcitabine en cas d'envahissement ganglionnaire ou de résection R1. Les recommandations européennes sont plus vagues retenant le traitement par radiochimiothérapie comme une option possible.

-En pratique

L'inclusion dans l'essai PRODIGE 12 doit être privilégiée. Cet essai compare la surveillance seule à un schéma de chimiothérapie actuel (association gemcitabine-oxaliplatine). Hors essai, une discussion pluridisciplinaire doit évaluer le risque selon les facteurs histopronostiques, l'âge du patient et ses comorbidités, en envisageant une radiothérapie ou radiochimiothérapie pour une résection R1 et une chimiothérapie pour un envahissement ganglionnaire ou locorégional à haut risque. Le schéma le plus fréquemment retenu est une association à base de 5-fluorouracile ou de gemcitabine

Dans notre série, deux patientes (28%) ont reçu un traitement chirurgical à visée curative. Chez une patiente (14%), la réintervention a consisté en une simple exploration. Trois autres patientes (43%) ont reçu un traitement par chimiothérapie.

VI.4. FACTEURS PRONOSTIQUES [59] :

VI.4.1. Clinique

VI.4.1.1. Age

L'âge est un critère à prendre en considération pour la prise en charge thérapeutique. Le grand risque de morbi-mortalité post-opératoire peut contre indiquer une chirurgie agressive à but curatif pour les stades avancés T3 et T4.

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

Dans notre série, l'âge moyen de découverte est de 65 ans, ce qui explique la limitation de la réintervention chirurgicale.

VI.4.1.2. Ictère :

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

VI.4.1.3. Masse palpable :

La masse est souvent révélatrice d'une maladie avancée. Selon une étude réalisée par PRADEEP R. et al , la survie est de 4,8 mois chez les patients présentant une masse palpable versus 12,6 mois chez les patients dont l'examen clinique est normal.

VI.4.2. Anatomopathologique

VI.4.2.1. Aspect macroscopique :

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

VI.4.2.2. Type histologique :

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

Les tumeurs carcinoïdes sont de moins bon pronostic. Ils présentent un risque de métastases régionales et distales de 44% et 11% respectivement. Lorsque la tumeur dépasse 2cm, le risque d'envahissement hépatique et ganglionnaire est très élevé. Cependant, lorsque ces tumeurs sont de petite taille, une résection complète est souvent curable.

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

VI.4.2.3. Stade d'extension :

La classification TNM proposée par l'UICC (International Union Against Cancer) et celle de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) sont les plus utilisées. Ce sont des classifications anatomo-chirurgicales. Elles tiennent

compte de la profondeur de l'envahissement pariétal (muqueuse, musculéuse, sous-séreuse, séreuse), hépatique et/ou des autres organes voisins, de l'envahissement ganglionnaire et des métastases à distance.

-Classification TNM de la vésiculaire biliaire 6ème édition (2002)

Cette édition a subi certaines modifications par rapport à la 5ème édition. Les tumeurs T3 sont actuellement considérées comme des cancers localement invasifs mais potentiellement résécables. Les tumeurs T4 sont généralement irrésécables. La profondeur de l'atteinte hépatique (inférieure ou supérieure à 2 cm) n'est plus considérée comme un facteur significatif.

-Tumeur primitive :

Tx : la tumeur primitive ne peut être évaluée

T0 : pas de tumeur évidente

Tis : carcinome in situ

T1 : Atteinte de la muqueuse ou de la musculéuse

T1a : Atteinte limitée à la muqueuse

T1b : Atteinte de la musculéuse

T2 : Atteinte du tissu conjonctif périmusculaire, sans extension au-delà de la séreuse ou le foie

T3 : Atteinte de la séreuse et/ou envahissement par contiguïté du foie et/ou un seul autre organe ou une seule autre structure de voisinage (estomac, duodénum, côlon, pancréas, épiploon, canaux biliaires)

T4 : envahissement du tronc principal de la veine porte ou de l'artère hépatique ou deux ou plusieurs organes ou structures extrahépatiques Ganglions lymphatiques régionaux :

Nx : atteinte ganglionnaire non déterminée

N0 : absence d'atteinte ganglionnaire

N1 : métastases ganglionnaires

-Métastases à distance :

Mx : métastases à distance non déterminée

M0 : Absence de métastases

M1 : présence de métastases

Ø Les stades selon l'AJCC 2002

La stadification AJCC 2002 a également subi des modifications. Le stade II est actuellement divisé pour différencier entre les tumeurs localement avancées mais sans envahissement ganglionnaire (stade IIa) qui peuvent bénéficier d'un traitement curatif et les tumeurs avec envahissement ganglionnaire (stade IIb) qui gardent un mauvais pronostic. Le stade III comporte les tumeurs T4 avec ou sans envahissement ganglionnaire. Ils sont considérés comme non résécables. Le stade IV intéresse les CVB avec des métastases à distance.

Le degré d'envahissement tumoral est un facteur pronostic majeur des CVB.

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

T2, ayant bénéficié d'une résection radicale d'emblée ou après une réintervention et 10 à 22% lorsqu'il existe un résidu tumoral. Pour les cancers T3 et T4 dont le traitement a été radical, la survie à 5ans est de 8 à 63%.

Dans notre série, on note une prédominance des stades d'extensions avancés T2 /T3, avec une atteinte ganglionnaire et des métastases non déterminés NxMx.

VI.4.2.4. Engrainements nerveux et les embolies vasculaires :

Ils favorisent les récurrences et les métastases hématogènes et lymphatiques.

VI.4.2.5. Envahissement ganglionnaire :

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

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

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

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

VI.4.2.6. Métastases :

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

VI.4.3. Thérapeutiques

VI.4.3.1. Type de chirurgie :

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

VI.4.3.2. Résidu tumoral :

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

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

Lors d'une découverte fortuite d'un CVB étendu au-delà de la muqueuse (T1a) ou la musculuse (T1b), une réintervention dans le mois est nécessaire afin de compléter l'acte chirurgicale et de réaliser une lymphadénectomie.



CONCLUSION

Cette étude rétrospective s'adressant à tous les malades opérés pour lithiase biliaire et chez qui un cancer de la vésicule a été découvert fortuitement soit en per soit en postopératoire, a essayé de mettre le point sur les difficultés diagnostiques et thérapeutiques des cancers de la vésicule biliaire de découverte fortuite.

L'analyse a permis de déduire les constatations suivantes :

-Le cancer de la vésicule biliaire de découverte fortuite est une pathologie rare avec une nette prédominance féminine, qui touche essentiellement la tranche d'âge entre 60-69 ans.

- La symptomatologie clinique n'est pas spécifique. Elle est dominée par la douleur de l'hypochondre droit et les vomissements. L'échographie abdominale est l'examen complémentaire de première intention.

- La lithiase vésiculaire est le facteur causal majeur du cancer de la vésicule biliaire.

-Le chirurgien doit être alerté lors d'une cholécystectomie, par laparotomie ou en cœlioscopie, par un aspect infiltré ou épaissi de la vésicule, un ganglion trop volumineux, une infiltration pédiculaire ou un aspect de cholécystite contrastant avec l'absence de syndrome infectieux.

- Le grand intérêt de l'examen histologique systématique de toutes les pièces de cholécystectomie. L'étude anatomopathologique reste le seul moyen qui permet de confirmer le diagnostic du cancer de la vésicule biliaire, d'établir la stadification et d'orienter la démarche thérapeutique.

-En dehors des stades Tis et T1a où il n'a pas été montré de bénéfice de la réintervention en termes de survie, tous les patients avec une tumeur supérieure ou égale à T1b nécessitent d'être réopéré, en tenant compte des facteurs de risques histopronostiques, l'âge du patient et ses comorbidités.



RESUME

RÉSUMÉ

Titre : Adénocarcinome de la vésicule biliaire de découverte fortuite.

Auteur: MOUKHCHANE Oumaima

Mots clés : lithiase de la vésicule biliaire - examen histologique de la pièce de cholécystectomie - adénocarcinome de la vésicule biliaire - réintervention chirurgicale et ses limites.

Introduction :

Le cancer de la vésicule biliaire de découverte fortuite est une entité de cancers opérés alors que le diagnostic de néoplasie n'a pas été fait en pré opératoire. Il est actuellement établi que l'attitude chirurgicale est déterminante dans le pronostic de la maladie. L'objectif de ce travail est de mettre le point sur les difficultés diagnostiques et thérapeutiques des cancers de la vésicule biliaire de découverte fortuite.

Malades et méthodes :

Notre étude est rétrospective s'adressant à tous les malades opérés pour lithiase biliaire et chez qui un cancer de la vésicule a été découvert fortuitement soit en per soit en postopératoire.

Résultats :

Entre 2000 à 2015, sept cas de cancer de la vésicule biliaire ont été colligés au service de Chirurgie B CHU Avicenne Rabat. L'âge moyen de nos patients est de 65 ans avec une nette prédominance féminine. La lithiase vésiculaire a été constamment associée au cancer de la vésicule biliaire. La symptomatologie clinique n'est pas spécifique. Elle est dominée par la douleur de l'hypochondre droit (85%) et les vomissements (28%).

Discussion :

L'étude anatomopathologique reste le seul moyen qui permet de confirmer le diagnostic du cancer de la vésicule biliaire, d'établir la stadification et d'orienter la démarche thérapeutique.

La réintervention chirurgicale reste limitée dans notre contexte .Ceci est due aux facteurs de mauvais pronostic, tels que l'âge avancé et les stades avancés T3/T4, qui contre indiquent une chirurgie agressive ; ainsi aux grands nombres de patients qui sont reconvoqués mais perdus de vue.

ABSTRACT

Title: The fortuitous discovery of the gallbladder Adenocarcinoma.

Author: MOUKHCHANE Oumaima.

Key words: gallbladder lithiasis; workpiece cholecystectomy histological examination ; gallbladder adenocarcinoma; reoperation and limitations.

Introduction :

The gallbladder cancer chance discovery is an entity of operated cancers when the diagnosis of neoplasia was not made preoperatively. It is now established that the surgical attitude is decisive in the disease prognosis. The work objectives are the reviewing of the diagnostic and therapeutic difficulties of the fortuitous discovery of the gallbladder Adenocarcinoma.

Patients and methods:

Our retrospective study is addressed to all patients operated for cholelithiasis whom the bladder cancer was discovered by chance either pre or postoperatively

Results :

Between 2000 to 2015, seven cases of gallbladder cancer were collected in the B Avicenne CHU Surgery service in Rabat. The average age of our patients is 65 years with a clear female predominance. The lithiasis has been consistently associated with gallbladder cancer. The clinical symptomatology is not specific and dominated by the pain of the right upper quadrant (85%) and vomiting (28%).

Discussion:

Histological study remains the only way to confirm the the gallbladder cancer diagnosis, to establish staging and guide the therapeutic approach. The reoperation remains limited in our context .This is due to poor prognostic factors such as advanced age and stage (T3 / T4), which contraindicate aggressive surgery. In addition to the large number of patients who have been recalled but they didn't react.

ملخص

العنوان: سرطان الحويصلة الصفراوية التي يتم اكتشافها بمحض الصدفة .

من طرف: أميمة مخشان

الكلمات الأساسية: الحجارة في المرارة - الفحص النسيجي - استئصال المرارة - سرطانة الغدية للمرارة - إعادة التدخل الجراحي وحدوده .

المقدمة :

سرطان الحويصلة الصفراوية ذو الاكتشاف العفوي هو وحدة من السرطانات التي أجريت لها الجراحة في كل تشخيص الورم قبل الجراحة. وقد ثبت الآن أن الموقف الجراحي هو حاسم في تكهن تشخيص المرض. الهدف من هذا العمل هو استعراض الصعوبات التشخيصية والعلاجية لسرطانات الحويصلة الصفراوية .

المرضى والمنهجية :

يتم تناول دراستنا بأثر رجعي لجميع المرضى الذين خضعوا لعملية جراحية للاستئصال الحصى الصفراوية ومن تم اكتشاف سرطان الحويصلة الصفراوية عن طريق الصدفة إما أو بعد الجراحة.

النتائج :

بين سنوات 2000 و 2015 تم جمع سبع حالات سرطان المرارة بمحض الصدفة في مصلحة جراحة المرارة بالمركز الاستشفائي بن سينا بالرباط متوسط سن المرضى هو 65 سنة مع غالبية واضحة للإناث . وتم كذلك ملاحظة أن الحصى في المرارة ارتبط دائما مع سرطان الحويصلة . أما الأعراض السريرية ليست محددة يهيمن عليها ألم الربع العلوي الأيمن (28%) والقيء (85%) .

المناقشة :

تبقى الدراسة النسيجية الطريقة الوحيدة للتحقق من تشخيص سرطان المرارة لإقامة تنظيم وتوجيه للنهج العلاجي.

تظل إعادة العملية محدودة في هذا السياق مثل السن المتقدم، المراحل المتقدمة من المرض T3/T4 التي تمنع التدخل الجراحي العنيف، هذا مع الإشارة إلى وجود عدد من المرضى الذين تم استدعائهم لتنظيم العلاج ولكن لم يظهر لهم أثر بعد.

*REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES*



- [1] L. Chiche, S. Métairie : Le cancer de la vésicule de découverte fortuite. 138, N° 6. MASSON, PARIS, 2001.[Article336-341]
- [2] DEFRAIGNE. JO, DUBOIS .J, MEURISSE. M , HONORE . P. Le cancer de la vésicule biliaire. Méd .Chir . Dig , 1989 , 18 (2) : 75 81
- [3] A .Lahlaidi Anatomie topographique ; les glandes annexes du tube digestif.
- [4] Y Bouchet, JG Passagia, JF Lopez. Anatomie des voies biliaires extra-hépatiques. EMC - Techniques chirurgicales - Appareil digestif 1990:1-0 [Article 40-900].
- [5] Atlas d'anatomie humaine Sabota,Tome 2,Tronc, viscères, membre inférieur,coordonné par R .Putz et R.Pabst,4eme édition française)
- [6] Atlas d'anatomie humaine Frank H.Netter,MD 4eme édition ,variations artérielles et vascularisation du foie et de la vésicule biliaire)
- [7] Atlas d'anatomie humaine Sobotta,Tome 2,Tronc, viscères, membre inférieur, coordonné par R .Putz et R.Pabst,4eme édition française.
- [8] Atlas d'anatomie humaine Frank H.Netter,MD 4eme édition,vaisseaux et nœuds lymphatiques
- [9] Atlas d'anatomie humaine Frank H.Netter, MD 4eme édition, innervation du foie et des voies biliaires.
- [10] Jean-Pierre Dadoune : Histologie, 2è édition. « Médecine-science ». Flammarion André Delmas, Henri Rouvièr

- [11] Pr Martin Catala, Dr Jean Michel André et Pr Jacques Poirier. CHU Pitié Salpêtrière. Histologie : organes, systèmes et appareils. Disponible à partir de: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.1.4.2.html>
- [12] F. Farah-Klibi et M. Ben Rejeb. Carcinome adénosquameux primitif de la vésicule biliaire. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2008) 32, 632—634).
- [13] 13. F. Farah-Klibi et M. Ben Rejeb. Carcinome adénosquameux primitif de la vésicule biliaire. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2008) 32, 632—634
- [14] L. Chiche, S. Metairie : Le cancer de la vésicule de découverte fortuite. 138, N° 6. MASSON, PARIS, 2001 .[Article 336-341] in : SUZUKI K, KIMURA T, OGAWA H. Long-term prognosis of gallbladder cancer diagnosed after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2000;14, 712-716 and BEAHRSON OH, MYERS MH. Manuel for staging of cancer in 2nd edition J.B. Lippincott & Company, Philadelphia, 1983.
- [15] These de medecine Biologie moléculaire Disponible à partir de URL : http://scolarité.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/61-09.pdf
- [16] LAUNOY G, ROSCLAUDE P, PIENKOWSKI P et al. Digestive cancer in France. Comparison of the incidence in 7 departments and estimation of incidence in the entire country of France *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16 : 633-638

- [17] LOWENFELD AB, M AISONNEUVE P, B OYLE P, Z ATONSKI WA. Epidemiology of gallbladder cancer. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1529-1532
- [18] MANFREDI S, BENHAMICHE AM, I SAMBERT N, P ROST P, J OUVRE JL, F AIVRE J. Trends in incidence managements of gallbladder carcinoma : a population-based study in France. *Cancer* 2000;89:757-762.
- [19] Institut national d'oncologie Rabat. Etude épidémiologique entre 1985 et 2000. Disponible à partir de: URL : <http://www.cancer.ma/Publications/docs/Bilan85-2002.aspx>
- [20] S. Cleary, L. Dawson, J. Knox, S. Gallinger Cancer of the Gallbladder and Extrahepatic Bile Ducts. *Current Problems in Surgery*, Volume 44, Issue 7, Pages 396-482.
- [21] LAUNOY G, G ROSCLAUDE P, P IENKOWSKI P et al. Digestive cancer in France. Comparison of the incidence in 7 departments and estimation of incidence in the entire country of France. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16 : 633-638.
- [22] M ANFREDI S, B ENHAMICHE AM, I SAMBERT N, P ROST P, JOUVRE JL, F AIVRE J. Trends in incidence and managements of gallbladder carcinoma : a population-based study in France.

- [23] S HIRAI Y, Y OSHIDA K, T SUKADA K, M UTO T. Inapparent carcinoma of the gallbladder. an appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. *Ann Surg* 1992;215:326-331.
- [24] Anonyme : Epidémiologie causal in thèse en médecine. [17-28] http://scolarite.fmp-smba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/61-09.pdf.
- [25] L. CHICHE (Bordeaux) : Conduite à tenir en cas de doute per opératoire et conduite à tenir à la réception du compte-rendu anatomopathologique . FCC 17 Que faire devant la découverte fortuite d'un cancer vésiculaire
- [26] Kwon AH, Imamura A, Kitade H, Kamiyama Y. Unsuspected gallbladder cancer diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy. *J Surg Oncol.* 2008;97:241-5.
- [27] Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S, Shimizu S, Tsuneyoshi M, Tanaka M. Reliability of frozen section diagnosis of gallbladder tumor for detecting carcinoma and depth of its invasion. *J Surg Oncol.* 1997;65:132-6.
- [28] Henson DE, Albores-Saavedra J, Compton CC. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the gallbladder, including those showing focal endocrine differentiation. A basis for checklists. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:37-40

- [29] Negi SS, Singh A, Chaudhary A. Lymph nodal involvement as prognostic factor in gallbladder cancer: location, count or ratio? *J Gastrointest Surg.* 2011;15:1017-25.
- [30] Yamaguchi R, Nagino M, Oda K, Kamiya J, Uesaka K, Nimura Y. Perineural invasion has a negative impact on survival of patients with gallbladder carcinoma. *Br J Surg.* 2002;89:1130-6.
- [31] Chijiiwa K, Nakano K, Ueda J, et al. Surgical treatment of patients with T2 gallbladder carcinoma invading the subserosal layer. *J Am Coll Surg.* 2001;192:600-7.
- [32] Chatelain D, Fuks D, Farges O, Attencourt C, Pruvot FR, Regimbeau JM. Pathology report assessment of incidental gallbladder carcinoma diagnosed from cholecystectomy specimens. Results of a French multicentre survey. *Dig Liver Dis* 2013 ;Aug 12 Epub ahead of print.
- [33] Pawlik TM, Gleisner AL, Vigano L, Kooby DA, Bauer TW, Frilling A et al. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma : implications for re-resection. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1478-86.
- [34] Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, Bachellier P, Raventos A, Pruvot FR, Chiche L, Farges O. Incidental Gallbladder Cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World J Surg* 2011;35:1887-97.

- [35] Goetze TO, Paolucci V. Immediate re-resection of T1 incidental gallbladder carcinomas : a survival analysis of the German registry. *Surg Endosc* 2008 ; 22 : 2462-5.
- [36] Goetze TO, Paolucci V. Benefits of reoperation of T2 and more advanced incidental gallbladder carcinoma : analysis of the German registry. *Ann Surg* 2008;247:104-8.
- [37] Sikora SS, Singh RK. Surgical strategies in patients with gallbladder cancer: nihilism to optimism. *J Surg Oncol* 2006; 93: 670-81.
- [38] Goetze TO, Paolucci V. Adequate extent in radical re-resection of incidental gallbladder carcinoma: analysis of the German Registry. *Surg Endosc* 2010;24:2156—64.
- [39] Ogura Y, Matsuda S, Sakurai H, Kawarada Y, Mizumoto R. Central bisegmentectomy of the liver plus caudate lobectomy for carcinoma of the gallbladder. *Dig Surg* 1998; 15: 218-23.
- [40] Araida T, Higuchi R, Hamano M, Kodera Y, Takeshita N, OTA T, et al. Should the extrahepatic bile duct be resected or preserved in R0 radical surgery for advanced gallbladder carcinoma? Results of a Japanese Society of Biliary Surgery Survey: A Multicenter Study. *Surg Today* 2009; 39:770–779
- [41] Shirai Y, Wakai T, Hatakeyama K. Radical lymph node dissection for gallbladder cancer: indications and limitations. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16: 221-32.

- [42] Endo I, Shimada H, Tanabe M, Fujii Y, Takeda K, Morioka D, Tanaka K, Sekido H, Togo S. Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in gallbladder cancer. *J Gastrointest Surg* 2006;10:999-1007.
- [43] Agarwal AK, Kalayarasan R, Javed A, Sakhuja P. Role of routine 16b1 lymph node biopsy in the management of gallbladder cancer: an analysis. *HPB (Oxford)* 2013
- [44] Maker AV, Butte JM, Oxenberg J, et al. Is port site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer? *Ann Surg Oncol* 2012;19:409—17.
- [45] Fuks D, Regimbeau JM, Pessaux P, Bachellier P, Raventos A, Manton G, et al. Is port-site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer? *J Visc Surg* 2013
- [46] Sautereau D. Cessot F. Letard JC. Paraf F. Pillegand B. et Gainant A. Cancers des voies biliaires extrahépatiques, *encycl Méd Chir (Elsevier,Paris), Hépatologie, 7-057-A-10, 1998, 16p.*
- [47] Mathonnet M. Gainant A. et Cubertafond P. Cancers de la vésicule biliaire. Technique chirurgicale. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris) Techniques Chirurgicales –Appareil digestif. 40-970-A, 2001, 8p.*

- [48] Todoroki T, Kawamoto T, Otsuka M et al. Benefits of combining radiotherapy with aggressive resection for stage IV gallbladder cancer. *Hepatogastroenterol* 1999; 46:1585-91. And Gold DG, Miller RC, Haddock MG et al. Adjuvant therapy for gallbladder carcinoma : the mayo Clinic Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:150-55.
- [49] Bonet Beltran M, Roth A, Mentha G et al. Adjuvant radio-chemotherapy for extrahepatic biliary tract cancers ; *BMC Cancer* 2011;11:267.
- [50] Mojica P, Smith D, Ellenhorn J. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival for gallbladder carcinoma with regional metastatic disease. *J Surg Oncol* 2007;96:8-3.
- [51] Wang SJ, Fuller CD, Kim JS et al. Prediction model for estimating the survival benefit of adjuvant radiotherapy for gallbladder cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2112-7.
- [52] Zaydfudim V, Feurer ID, Wright JK et al. The impact of tumor extent (T stage) and lymph node involvement (N stage) on survival after surgical resection for gallbladder adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2008;10:420-7.
- [53] Takada T, Amano H, Yasuda H et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma ? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002;95:1685-95.

- [54] Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma : the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. JAMA 2012;308:147-156.
- [55] Horgan AM, Amir e, Walter T et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer : a systematic review and meta-analysis ; J Clin Oncol 2012;30:1934-1940.
- [56] disponible sur URL :<http://www.tncd.org>
- [57] disponible sur URL :<http://www.nccn.org>
- [58] Eckel F, Brunner T, Jelic S. Biliary cancer : ESMO Clinical Practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21suppl5:V65-v69.
- [59] Disponible à partir de URL:http://scolarite.fmp.usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/61-09.pdf

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

سرطان الحويصلة الصفراوية التي يتم كشفها بمحض الصدفة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: أميمة مخشان

المزدادة في 13 يناير 1990 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الحجارة في المرارة - الفحص النسيجي - استئصال المرارة - سرطانة الغدية للمرارة -
إعادة التدخل الجراحي وحدوده .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: بوزيان شاد

مشرف

أستاذ في جراحة الأحشاء

السيد: رحال مسرووي

أستاذ في جراحة الأحشاء

السيد: محمد خالد لحلو

أستاذ في جراحة الأحشاء

السيد: جليل مداغري

أستاذ في جراحة الأحشاء

السيد: عبد المنعم آيت علي

أستاذ في جراحة الأحشاء

أعضاء