



UNIVERSITE CADI AYYAD  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
MARRAKECH

Année 2015

Thèse N° 50

**Cancer de la vésicule biliaire, état des lieux  
au service de chirurgie générale.  
Hôpital militaire Avicenne**

**THÈSE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/04/2015  
PAR

**Mlle. Olayya SAYF-RASSOUL**

Née le 09 MAI 1989 à LAAYOUNE

**MÉDECIN INTERNE DU CHU MED VI MARRAKECH**

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

**MOTS-CLÉS :**

Vésicule Biliaire-Cancer-Traitement-Chirurgie-Pronostic

**JURY**

<b>Mr. R. BENOMAR BENELKHAIAI</b> Professeur de Chirurgie générale	<b>PRÉSIDENT</b>
<b>Mr. A. ACHOUR</b> Professeur de Chirurgie générale	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mme. M.KHOUCHANI</b> Professeur de Radiothérapie	} <b>JUGES</b>
<b>Mr. A. ELFIKRI</b> Professeur de Radiologie	
<b>Mr. R. ELBARNI</b> Professeur agrégé Chirurgie générale	

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



# *Serment d'hypocrate*

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

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

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

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

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

*Les médecins seront mes frères.*

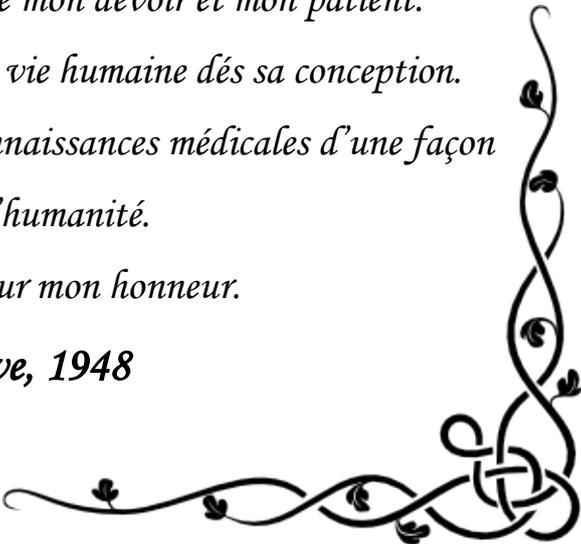
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

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

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

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**





*LISTE DES  
PROFESSEURS*

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyen Honoraire: Pr Badie Azzaman MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la recherche et la coopération : Pr. Ag. Mohamed AMINE

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha ( Militaire)	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie

EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation

## Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	ELFIKRI Abdelghani ( Militaire )	Radiologie
ABOUCHADI Abdeljalil ( Militaire )	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AIT AMEUR Mustapha ( Militaire )	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie B	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha ( Militaire )	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KOULALI IDRISSE Khalid ( Militaire )	Traumato- orthopédie
ARSALANE Lamiae ( Militaire )	Microbiologie - Virologie	KRIET Mohamed ( Militaire )	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie

BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LAOUAD Inass	Néphrologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BEN DRISS Laila ( Militaire )	Cardiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi ( Militaire )	Chirurgie Générale
BOUCHENTOUF Rachid ( Militaire )	Pneumo- phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MOUFID Kamal ( Militaire )	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Aziz ( Militaire )	Chirurgie thoracique	QACIF Hassan ( Militaire )	Médecine interne
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	QAMOUSS Youssef ( Militaire )	Anesthésie- réanimation
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RADA Nouredine	Pédiatrie A
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BARNI Rachid ( Militaire )	Chirurgie- générale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie

EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation

## Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme (Militaire)	Rhumatologie
AISSAOUI Younes ( Militaire )	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said ( Militaire )	Médecine interne
ARABI Hafid (Militaire)	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine ( Militaire )	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi ( Militaire )	Radiologie	LAHKIM Mohammed (Militaire)	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham ( Militaire )	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed ( Militaire )	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar ( Militaire )	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub (Militaire)	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed (Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MOUHSINE Abdelilah (Militaire)	Radiologie
BENLAI Abdeslam ( Militaire )	Psychiatrie	NADOUR Karim(Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef ( Militaire )	Oto-Rhino - Laryngologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua ( Militaire )	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam (Militaire)	Anesthésie - Réanimation

EL HARRECH Youness (Militaire)	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef (Militaire)	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid (Militaire)	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI EI Moustafa (Militaire)	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah (Militaire)	Chirurgie Thoracique



*DEDICACES*

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut,  
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,  
L'amour, le respect et la reconnaissance.  
Aussi, c'est tout simplement que :*



*Je dédie cette thèse...*

*A mes très chers parents,*

*Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance envers les deux personnes les plus chères à mon coeur ! Si mes expressions pourraient avoir quelque pouvoir, j'en serais profondément heureuse. Je vous dois ce que je suis. Vos prières et vos sacrifices m'ont comblés tout au long de mon existence. Que cette thèse soit au niveau de vos attentes, présente pour vous l'estime et le respect que je voue, et qu'elle soit le témoignage de la fierté et l'estime que je ressens. Puisse dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et prospérité.*

*A ma très chère grand frère : Tourad.*

*Tu es mon ange gardien, toujours présente à mes côtés pour me soutenir,*

*m'aider et m'encourager. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi. Alors je te prie d'accepter ces doux et tendres baisers sur tes joues et te dédier ce travail pour te témoigner la gratitude, le respect et l'amour de la grande soeur que je suis.*

*Que Dieu te bénisse et te guide vers le meilleur inchaellah.*

*A mes très chers frères Achrafna, Aliyine*

*Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite.*

*J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser vos vœux.*

*Je vous souhaite une vie pleine de prospérité et de joie.*

*A ma grand-mère Fatouma et à tous mes oncles et tantes  
Ce travail est aussi le fruit de vos encouragements et de vos  
bénédictions.*

*Soyez assurés de ma profonde gratitude.*

*A toute la famille SAYF-RASSOUL, SABRANE*

*Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours.  
Que ce travail soit témoignage mes sentiments les plus sincères  
et les plus affectueux. Puisse dieu vous procurer bonheur et  
prospérité.*

*A mes très chers amies*

*FADWA, HANANE*

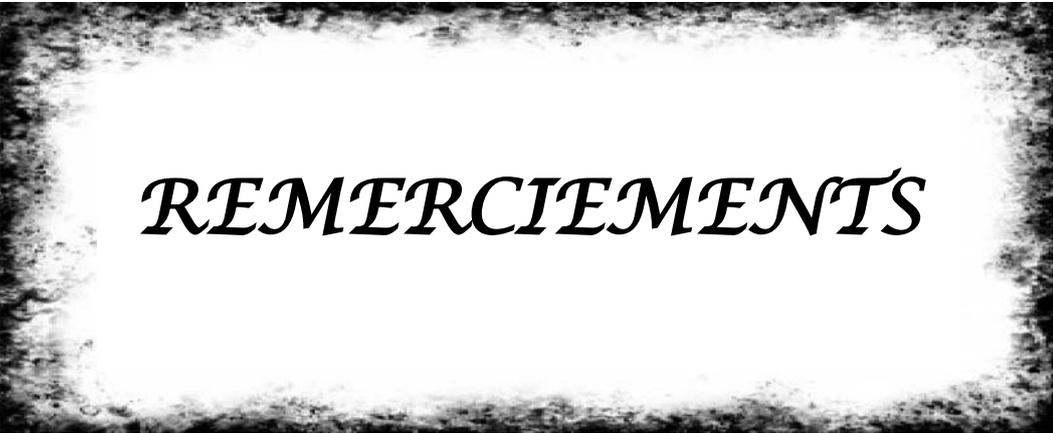
*Vous êtes pour moi plus que des amis! Je ne saurais trouver une  
expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments  
de fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en  
témoignage de notre amitié que j'espère durera toute la vie.*

*A mes amis(es) et collègues,*

*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos  
souvenirs ! Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur  
et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma  
reconnaissance et de mon respect.*

*Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.*

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



*REMERCIEMENTS*

*A notre maître et président de thèse : Pr R. BENOMAR  
BENELKHAIAI professeur de chirurgie viscérale et générale  
du CHU Mohammed VI*

*Il nous a chaleureusement accueilli dans son service. Nous sommes très touchés par ses qualités professionnelles et humaines. Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude. Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissant de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de nos sincères remerciements*

*A notre rapporteur de thèse : Pr. A ACHOUR chef de service de chirurgie viscérale et générale Hopital militaire Avicenne :  
Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail. Nous sommes très touchés par votre disponibilité et par le réconfort que vous nous avez apporté lors de l'élaboration de ce travail. Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple.  
Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profonde gratitude.*

*A notre maître et juge Pr. M.KHOUCHELI professeur de  
Radiothérapie au CHU Mohammed VI:  
Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines.  
Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect.*

*A notre maître et juge Pr. R ELBARNI professeur en chirurgie  
viscérale et générale Hôpital militaire Avicenne*

*Vous avez accepté très spontanément de faire partie de notre jury. Votre aide à la réalisation de ce travail était d'un grand apport, Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Nous avons toujours trouvé auprès de vous un accueil chaleureux et bienveillant, empreint de gentillesse et de sollicitude. Que ce travail soit pour moi l'occasion de vous exprimer mon profond respect et vive reconnaissance.*

*A notre maître et juge Pr. A ELFIKRI chef de service de  
radiologie Hôpital militaire Avicene*

*Vous avez spontanément accepté de faire partie de notre jury. Nous apprécions vos qualités professionnelle et humaines. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profond respect.*

*A tout le personnel du service de chirurgie viscérale et  
générale Hopital avicenne Marrakech  
A toute personne qui de près ou de loin a contribué à la  
réalisation de ce travail*



*PLAN*

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>OBJECTIFS DU TRAVAIL</b> .....	<b>3</b>
<b>HISTORIQUE</b> .....	<b>5</b>
<b>PATIENTS ET MÉTHODES</b> .....	<b>7</b>
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>9</b>
I. Étude épidémiologique .....	<b>10</b>
1. Age .....	<b>10</b>
2. Sexe .....	<b>10</b>
3. Antécédents .....	<b>11</b>
4. Mode de découverte .....	<b>11</b>
II. Étude clinique .....	<b>12</b>
1. Délai de consultation .....	<b>12</b>
2. Circonstances de découverte .....	<b>13</b>
3. Signes fonctionnels .....	<b>14</b>
4. Signes physiques .....	<b>14</b>
III. Examens complémentaires .....	<b>15</b>
1. Biologie .....	<b>15</b>
2. Radiologie .....	<b>16</b>
IV. Traitement .....	<b>25</b>
1. Bilan pré-thérapeutique .....	<b>25</b>
2. Traitement médical .....	<b>26</b>
3. Traitement chirurgical .....	<b>27</b>
4. Traitement palliatif non chirurgical .....	<b>28</b>
V. Données anatomo-pathologiques .....	<b>29</b>
1. Données macroscopiques .....	<b>29</b>
2. Données microscopiques .....	<b>29</b>
3. Classification TNM .....	<b>31</b>
4. Stadification TNM .....	<b>32</b>
VI. L'évolution .....	<b>33</b>
1. Les suites immédiates .....	<b>33</b>
2. Les suites lointaines .....	<b>34</b>
3. La survie .....	<b>34</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>35</b>
I. Épidémiologie .....	<b>36</b>
1. Facteurs de risque .....	<b>38</b>
2. Lésions précancéreuses .....	<b>40</b>
II. Diagnostic positif .....	<b>44</b>
1. Étude clinique .....	<b>44</b>
2. Étude para-clinique .....	<b>46</b>

III. Traitement .....	60
1. Bases du traitement chirurgical .....	61
2. Techniques d'exérèse à visée curative .....	65
3. Traitement palliatif .....	73
4. Traitement adjuvant .....	83
IV. Histologie .....	87
V. Classification .....	93
VI. Indications .....	96
1. Indications en fonction du stade histologique .....	96
2. Indications en cas de diagnostic postopératoire du cancer sur pièce de cholécystectomie .....	100
2.1 Quand réopérer ? Réévaluation et délai .....	
2.2 Comment réopérer ? .....	102
3. Place de la laparoscopie .....	103
4. Chirurgie prophylactique .....	103
VII. Recul .....	103
1. Récidives locorégionales .....	104
2. Facteurs Pronostiques .....	104
<b>CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS</b> .....	<b>110</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>114</b>
<b>RÉSUMÉS</b> .....	<b>118</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>122</b>



***INTRODUCTION***

Le cancer de la vésicule biliaire fait partie des cancers des voies biliaires. Rare, il se place au cinquième rang des cancers digestifs avec une fréquence de 3 à 4% avec une nette prédominance féminine [1].

Plusieurs facteurs de risque sont incriminés dans la survenue de cette tumeur maligne et dont le principal est la pathologie lithiasique [1].

Ce cancer pose un problème de diagnostic précoce à cause d'une symptomatologie vague et non spécifique représentée essentiellement par la douleur de l'hypocondre droit.

Le plus souvent, il se révèle à un stade avancé ne permettant plus un traitement curatif [2]. Parfois, la symptomatologie peut prêter confusion avec certaines maladies biliaires bénignes, telle la cholécystite aigue ou chronique pour laquelle est posée l'indication d'une cholécystectomie.

Le diagnostic du cancer de la vésicule biliaire est alors fait de façon fortuite après l'examen anatomopathologique [3].

Les explorations radiologiques contribuent à l'amélioration du diagnostic préopératoire lorsqu'elles permettent de visualiser la tumeur. Elles reposent essentiellement sur l'échographie et le scanner abdominal. Ces examens permettent également d'évaluer l'extension locorégionale [4].

L'étude anatomopathologique reste le seul examen qui permet de confirmer le diagnostic de cancer de la vésicule biliaire. L'adénocarcinome représente le type histologique le plus fréquemment rencontré [5].

Le traitement chirurgical qui demeure le seul traitement à visée curative a beaucoup évolué dernièrement avec la réalisation des exérèses de plus en plus élargies [6], mais dont le bénéfice sur la survie à long terme reste encore un sujet de controverse.

La place de la radiothérapie et de la chimiothérapie reste encore mal définie [7].

Le cancer de la vésicule biliaire est une tumeur de très mauvais pronostic, puisque la survie à 5 ans ne dépasse guère les 5% [8].



*OBJECTIFS  
DU TRAVAIL*

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive du cancer de la vésicule biliaire colligée aux services de chirurgie générale à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 8 ans (Janvier 2006 Décembre 2014).

Notre étude a pour objectifs :

- Apprécier le profil épidémiologique du cancer de la vésicule biliaire dans notre série.
- Mettre le point sur les manifestations cliniques, le mode de révélation de la Maladie, les moyens diagnostiques, l'évolution le pronostic, ainsi que les différents volets de la prise en charge thérapeutique.
- Montrer l'apport et les limites des différents examens d'imagerie : Echographie, TDM et IRM dans le diagnostic différentiel du cancer vésiculaire.
- Etablir une comparaison avec les différentes séries nationales et Internationales et surtout faire une auto-évaluation en ce qui concerne la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Au terme de notre étude, nous espérons mieux comprendre la pathologie du cancer de la vésicule biliaire dans la région de Marrakech afin d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients.



*HISTORIQUE*

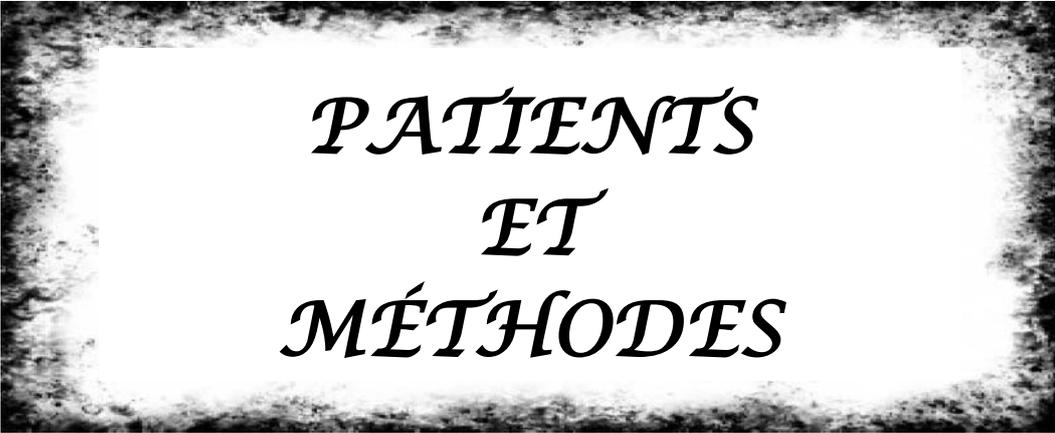
Le cancer de la vésicule biliaire (VB) a été décrit en 1777 pour la première fois par un professeur de médecine Viennois Maximilien Von stoll à l'occasion de 2 constatations autopsiques publiées dans Ratio Medendi [9].

FARDEL a publié en 1840 la première description de l'ensemble de la maladie RIPPAL évoquant en 1849, la lithiase comme principale étiologie du cancer, puis CARNOT proposait le terme Calculo cancer en 1849. PACK, en 1953 a réalisé la première hépatectomie droite pour cancer de la VB, puis en 1954 GLENN a proposé la cholécystectomie élargie au lit vésiculaire avec curage ganglionnaire.

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

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

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



*PATIENTS  
ET  
MÉTHODES*

Notre travail est une étude rétrospective réalisée sur une période de 8 ans, allant du 1er Janvier 2006 au 31 Décembre 2014.

Nous avons recensé 30 cas de cancers de la vésicule biliaire colligés au service de chirurgie générale à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech. 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 : on y trouve les résultats de l'étude anatomopathologique des pièces opératoires et des biopsies.
- Dossiers médicaux des services de chirurgie générale, de service d'onco-radiothérapie de CHU Med VI de Marrakech et de la clinique Ménara de Marrakech, à partir desquels on a recueilli les données biographiques (l'âge, le sexe, les antécédents), cliniques (circonstances et délai de découverte), paracliniques, thérapeutiques, anatomopathologiques et évolutives (suites opératoires et suivi) chez nos patients.

Le suivi des patients a été établi par une consultation au centre diagnostic sur un registre spécial pour les tumeurs et appels téléphoniques des patients.

Pour mener cette étude, l'ensemble des données trouvées a été regroupé et numérisé dans un tableau sur le mode Microsoft Excel.

L'ensemble des résultats a été obtenu statistiquement par l'utilisation du logiciel EPI-INFO.



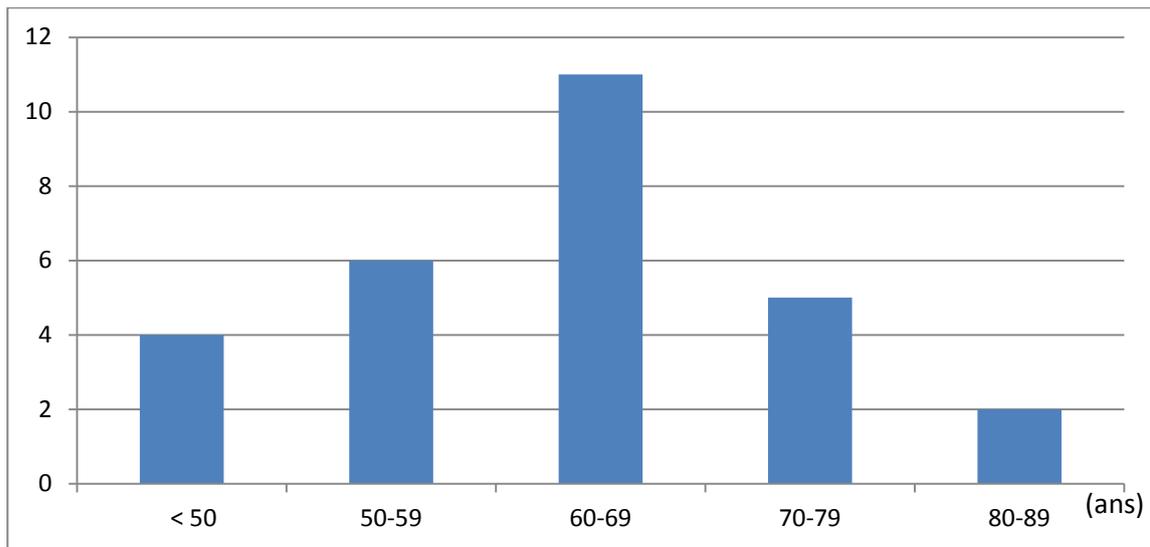
*RÉSULTATS*

## I. Étude épidémiologique :

### 1. Age :

L'âge de nos patients variait entre 40 et 89 ans, avec un âge moyen de 60 ans.

Le pic de fréquence se situe entre 60 et 69 ans (11 cas).



**Graphique 1 : Répartition des patients en fonction de l'âge**

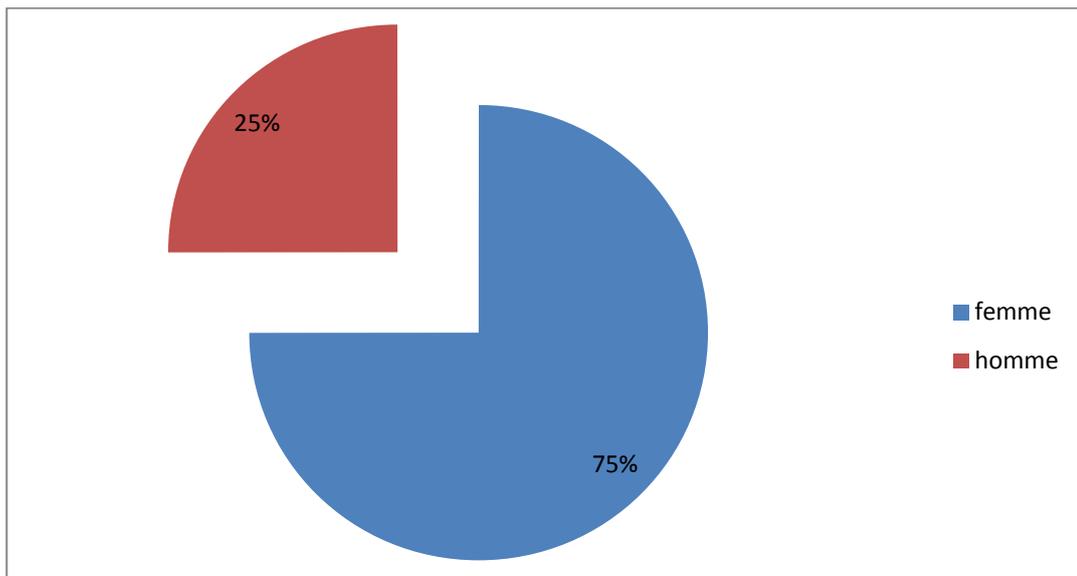
Les sujets de sexe féminin avaient un âge moyen de 63 ans avec des extrêmes allant de 46 à 80 ans.

Les sujets de sexe masculin avaient un âge moyen de 60 ans avec des extrêmes allant de 40 à 76 ans.

### 2. Sexe :

Nos 30 malades se répartissent en 20 femmes (75%) et 10 hommes (25%).

Avec un sexe ratio Femme/Homme de 3.



**Graphique 2:** La répartition des patients par sexe

### **3. Antécédents :**

Nous avons noté essentiellement l'antécédent de lithiase vésiculaire chez 20 patients soit 66,6%.

Nous avons aussi noté comme antécédents personnels, le tabagisme chronique chez 3 malades soit 10%.

Et éthyliste chronique chez 1 malade soit 3%.

Comme antécédents chirurgicaux ;

-Une hystérectomie chez une malade pour fibrome utérin soit 3%.

-Chirurgie + une radiothérapie chez 1 malade pour un néo de l'endomètre soit 3%,

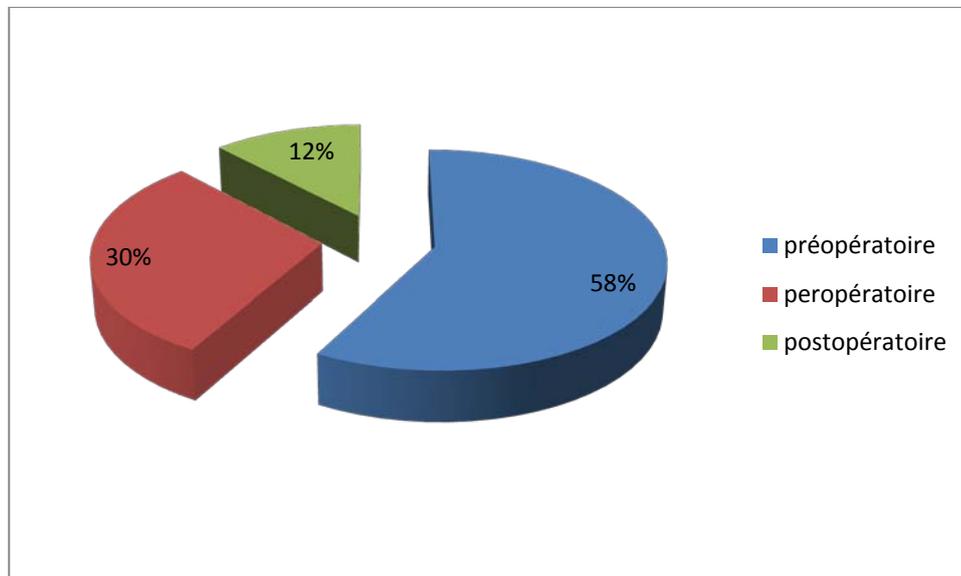
-Une exérèse complète pour un carcinome basocellulaire chez 1 malade soit 3%.

### **4. le mode de découverte :**

Le diagnostic du cancer de la vésicule biliaire a été fortement suspecté en pré-opératoire en se basant sur les critères cliniques et para-cliniques chez 11 patients, soit 8% des cas.

La découverte per-opératoire de ce cancer était faite chez 6 patients, soit 30% des cas.

Sa découverte en post-opératoire, après étude anatomo-pathologique de la pièce de cholécystectomie, était faite chez 3 patients soit 12% :



**Graphique 3 : Répartition des patients en fonction du mode de diagnostic**

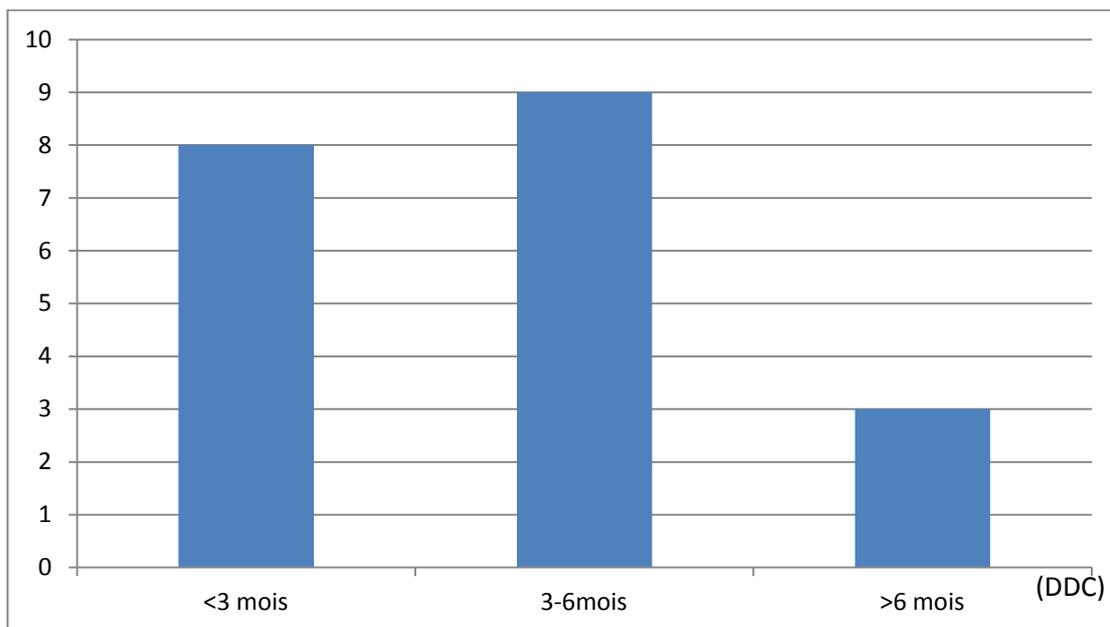
## II. Étude clinique :

### 1. Délai de consultation :

Le délai de consultation (DDC) n'a été précisé que chez 16 patients soit 53, 33 % avec une moyenne de 8 mois et des extrêmes allant de 1 mois à 1 an.

**Tableau I : Répartition selon la durée d'évolution**

délai de consultation	nombre de cas	(%)
< 3 mois	8	26
3-6 mois	9	30
> 6 mois	3	10



**Graphique 4: Répartition selon la durée d'évolution**

## **2. Circonstances de découverte :**

Les principaux signes révélateurs étaient représentés par la douleur abdominale et l'ictère.

Les coliques hépatiques chez 28 patients (93%).

Un ictère était présent chez 17 patients (56%),

Une altération de l'état général chez 14 patients (50%),

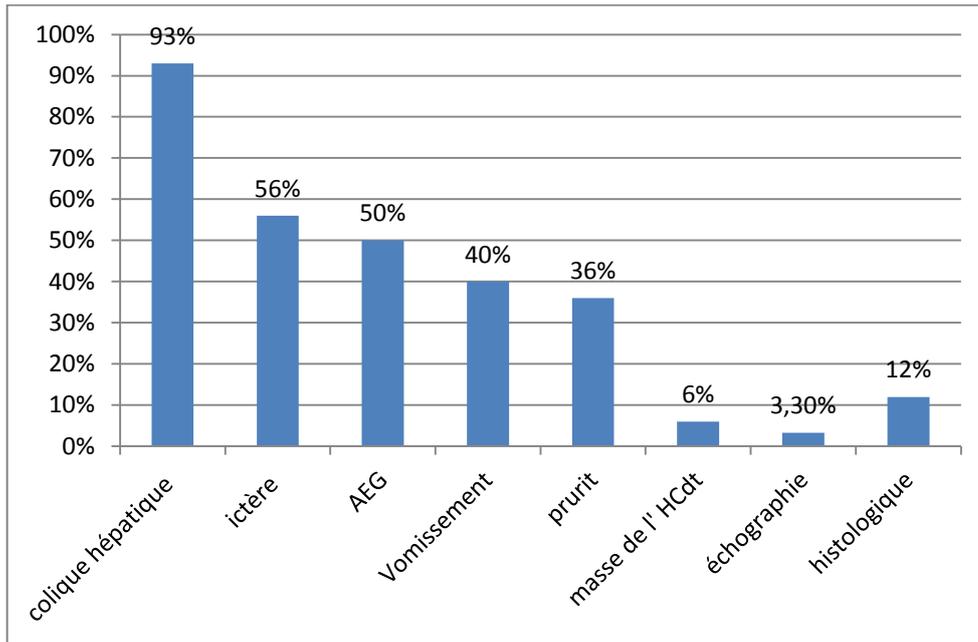
Des vomissements chez 12 malades (40%),

Un prurit chez 11 malades (36%),

Une masse de l'hypocondre droit chez 2 malades (6%),

Dans 6,6% des cas (2 cas), la découverte était fortuite après une TDM et 3,3% (1 cas) après une échographie pour une autre pathologie.

La découverte fortuite par l'examen histologique après une Cholécystectomie représente 3 cas soit 12%.



**Graphique 5** : Répartition des patients en fonction de circonstances de découverte

### 3. signes fonctionnels :

**Tableau I** : Répartition des patients selon les signes cliniques observés

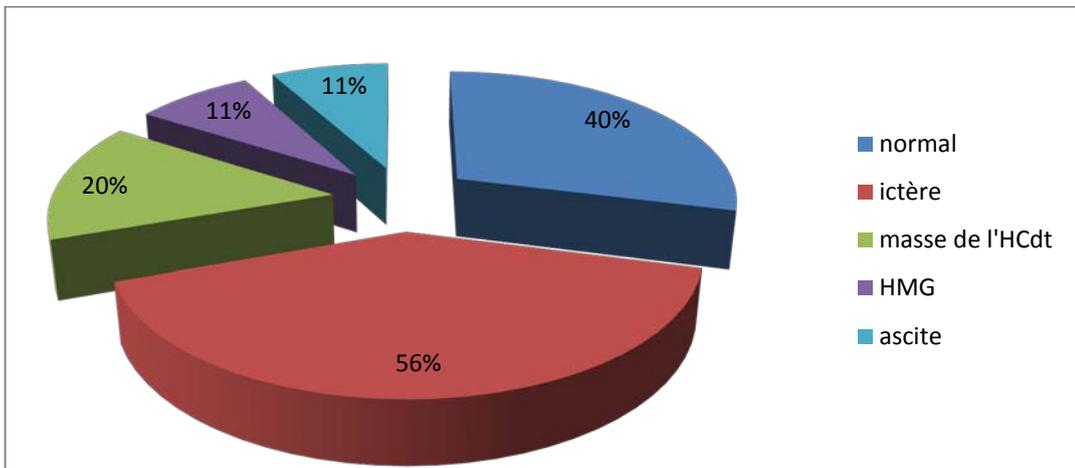
Circonstances de découverte	Nombre de patients	(%)
Colique hépatique	28	93%
Ictère	17	56%
Altération de l'état général	14	50%
Vomissements	12	40%
Prurit	11	36%
Découverte fortuite	10	33,3%
Masse abdominale	2	6%

### 4. Signes physiques :

L'examen a été trouvé normal chez 12 patients soit (40%).

Il a mis en évidence un ictère chez 17 patients (56%), une masse de l'hypocondre droit chez 4 malades (20%) , une hépatomégalie chez 2 malades soit (11%),et une ascite chez 2 malades(11%).

La palpation des aires ganglionnaires a montré une adénopathie sus claviculaire droite chez un seul patient (3%).



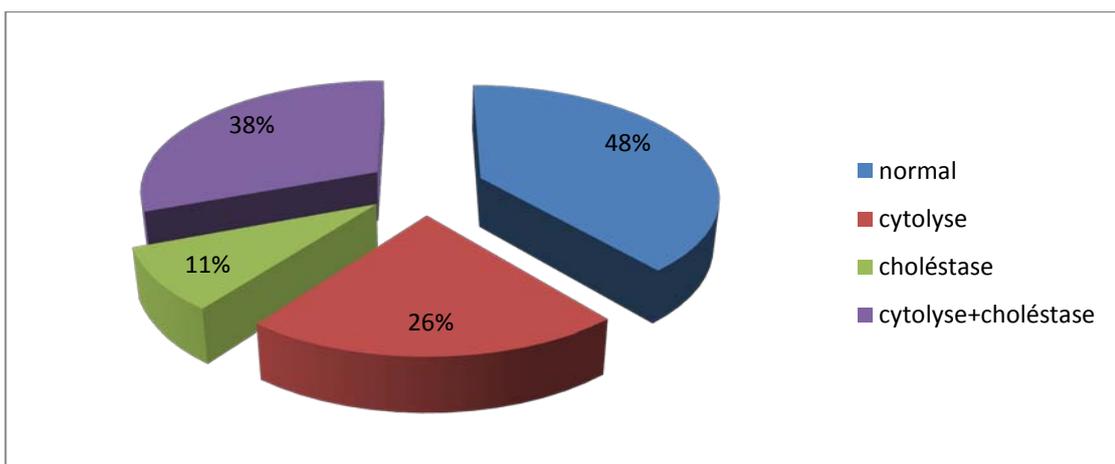
**Graphique 6: les données de l'examen clinique**

### III. Examens complémentaires :

#### 1. Biologie :

Le bilan hépatique a été demandé chez 26 malades, s'est révélé normal dans 48% des cas.

Une cytolysse isolée est notée dans 26,2%, une choléstase isolée dans 11% des cas, une choléstase avec cytolysse associée a été retrouvée dans 38% des cas.



**Graphique 7: Résultats du bilan hépatique**

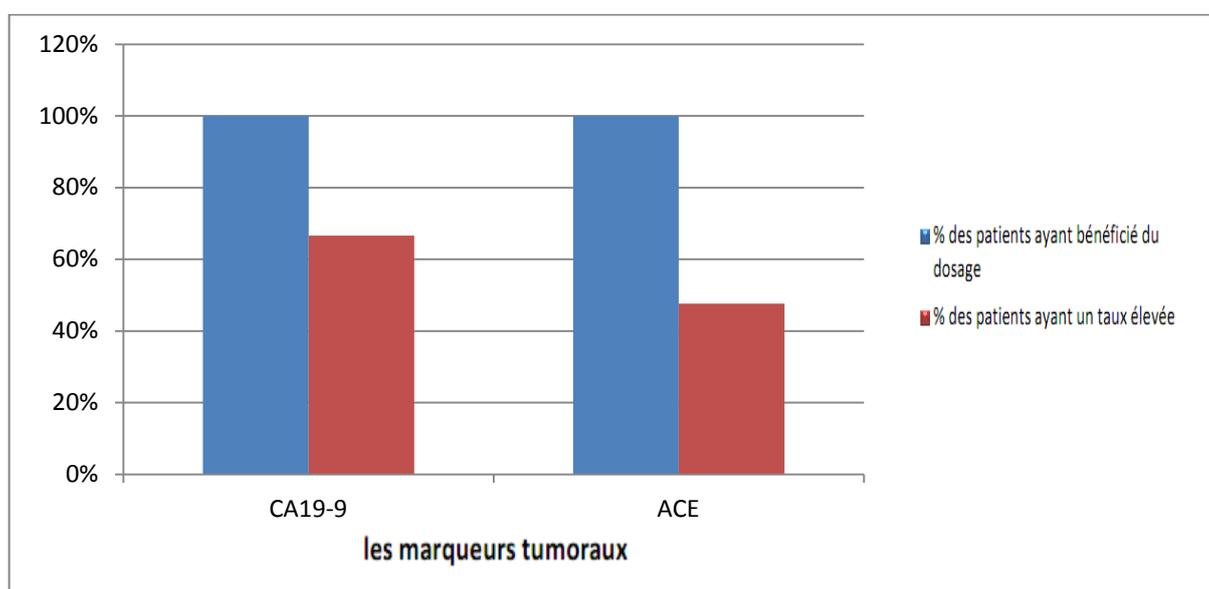
La numération formule sanguine était normale dans 84% des cas.

Une anémie normo chrome normocytaire a été retrouvée dans 10% des cas (3 malades),

Et une hyperleucocytose dans 16% des cas (4 malades).

21 patients ont bénéficié du dosage du taux du CA19-9 qui était élevé chez 14 patients, soit (66,6%).

L'ACE dosé chez 21 patients, 10 patients avait un taux élevé, soit (47,6%).



**Graphique 8 : Répartition selon les marqueurs tumoraux**

## **2. Radiologie :**

### **2-1 Echographie abdominale :**

Elle a été réalisée chez tous les malades soit dans 100% des cas. Elle a permis d'orienter d'emblée le diagnostic vers un cancer de la VB chez 16 patients (53%).

Elle a mis en évidence un épaissement irrégulier de la paroi vésiculaire dans 18 cas (60%).

La taille de la tumeur a été précisée chez 6 patients avec des extrêmes allant de 2cm à 5,8cm avec une moyenne de 3,2cm.

Une dilatation des voies biliaires a été notée chez 10 patients (33,3%).

Une dilatation de la voie biliaire principale chez 10 patients (33,3%).

Envahissement hilairé chez un seul malade soit 3%.

Envahissement hépatique chez 4 malades soit 13% concernant :

- Le segment IV dans 3 cas soit 10% ;
- le segment V dans 1 cas soit 3%.

Des adénopathies ont été notées chez 3 malades :

- Hilaires chez 2 patients soit 6% ;
- et cœliaques chez 1 seul patient soit 3%.

Une ascite chez 2 malades soit 6%, et une carcinose péritonéale chez 2 malades 6%.

Parmi les facteurs de risque, une lithiase vésiculaire a été notée chez 9 patients soit 30%.

**Tableau II: Les signes objectifs à l'échographie**

Signes objectifs	Nombre de patients	Pourcentage
lithiase vésiculaire	9	30%
Epaississement de la paroi vésiculaire	18	60%
Dilatation des voies biliaires intra-hépatiques	10	33,30%
Dilatation de la voie biliaire principale	10	33,30%
Envahissement hépatique	4	13%
Epanchement péritonéal	2	6%
Carcinose péritonéale	2	6%
ADP	3	9%



**Figure 1** : image échographique montrant une vésicule biliaire hétérogène et mal limitée.  
[Service de chirurgie générale HMA Marrakech]

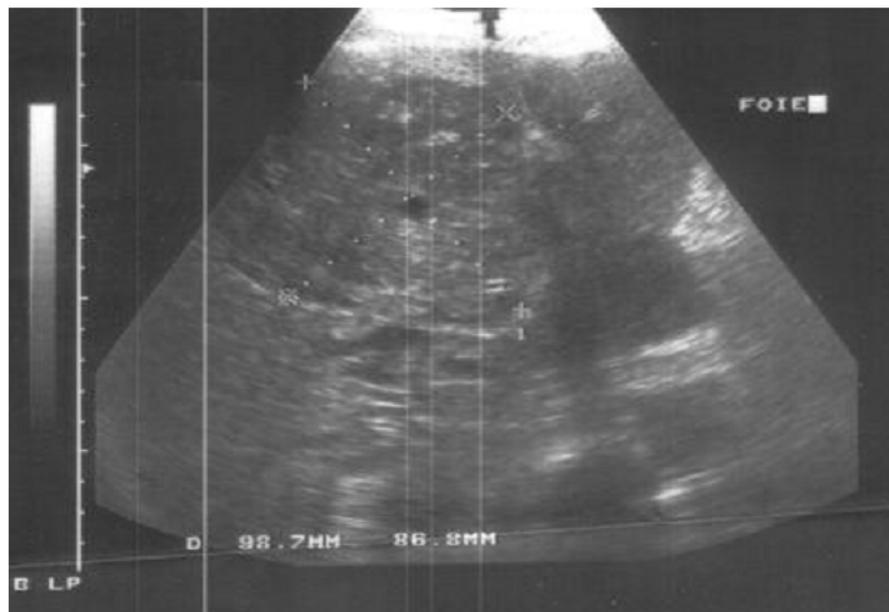


**Figure 2** : image échographique montrant des adénopathies épigastriques.  
[Service de chirurgie générale HMA Marrakech]



**Figure 3 :** Aspect échographique d'une vésicule biliaire distendue avec individualisation d'épaississement pariétal irrégulier, le contenu de la vésicule est hétérogène avec individualisation de calculs.

[Service de chirurgie générale HMA Marrakech]



**Figure 4 :** Coupe échographique montrant une volumineuse masse tumorale hétérogène de 9cm occupant le lit vésiculaire et débordant sur les segments IV et V.

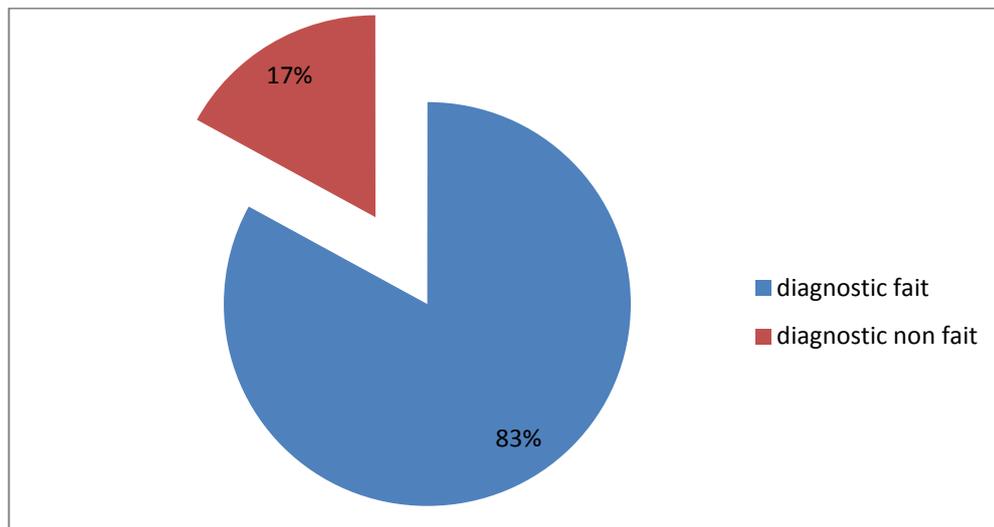
Elle refoule le TP et comprime la VBP

[Service de chirurgie générale HMA Marrakech]

### **2-2 Tomodensitométrie Abdominale :**

Elle a été réalisée chez 24 malades (80%).

Le diagnostic du cancer de la VB a été fortement suspecté chez 20 malades soit 83 %.



**Graphique 10 : Tomodensitométrie**

Elle a objectivé :

- Epaissement irrégulier chez 6 malades soit 29%.
- Dilatation des voies biliaires chez 8 malades soit 39,8%.
- Dilatation de la voie biliaire principale chez 3 malades soit 18%.
- Envahissement hépatique chez 10 patients soit 47,3% :
  - Le segment IV dans 4 cas,
  - Le segment III dans 2 cas,
  - Le segment V dans 2 cas,
  - Les segments II et III dans 1 cas,
  - Les segments III et IV dans 1 cas.
- Envahissement vasculaire chez 3 malades soit 15 %.
- Adénopathies profondes chez 9 malades soit 45,7 % :
  - Coelio-mésentériques dans 4 cas,

- Cystiques dans 2 cas,
- Cystiques, coelio-mésentériques et pancréatico-duodénaux dans 3 cas.
- Un envahissement locorégional dans 7 cas (35%) répartis comme suit :
  - Envahissement duodéal dans 3 cas (15%),
  - Envahissement colique dans 2 cas (10%),
  - Envahissement pancréatique dans 2 cas (10%).
- Des métastases à distance dans 6 cas (29%) :
  - 1 cas de métastases pulmonaires (4%)
  - 1 cas associant des métastases cérébrales et osseuses (4%).
  - 4 cas de carcinose péritonéale (21%) + Ascite (%), dont 2 avaient une ascite (13,3%)

**Tableau IV : Les signes objectifs à la tomodensitométrie**

Signes objectifs	Nombre de patients	Pourcentage
1/ Epaissement irrégulier	6	29%
2/ Dilatations des voies biliaires	8	39,8%
3/ Dilatations de la voie biliaire principale	3	18%
4/ Envahissement hépatique	10	47,3%
5/ Envahissement vasculaire	3	15%
6/ Adénopathies profondes	9	45,7%
7/ Envahissement locorégional	7	35%
8/ Métastases à distance	6	29%



**Figure 5(A et B) : Processus tumoral de la vésicule biliaire avec extension au parenchyme hépatique**  
[Service de chirurgie générale HMA de Marrakech]



**Figure 6 :** Tomodensitométrie abdominale montrant une vésicule biliaire macro-lithiasique avec épaissement de la paroi et infiltration du parenchyme hépatique adjacent.  
[Service de chirurgie générale HMA de Marrakech]



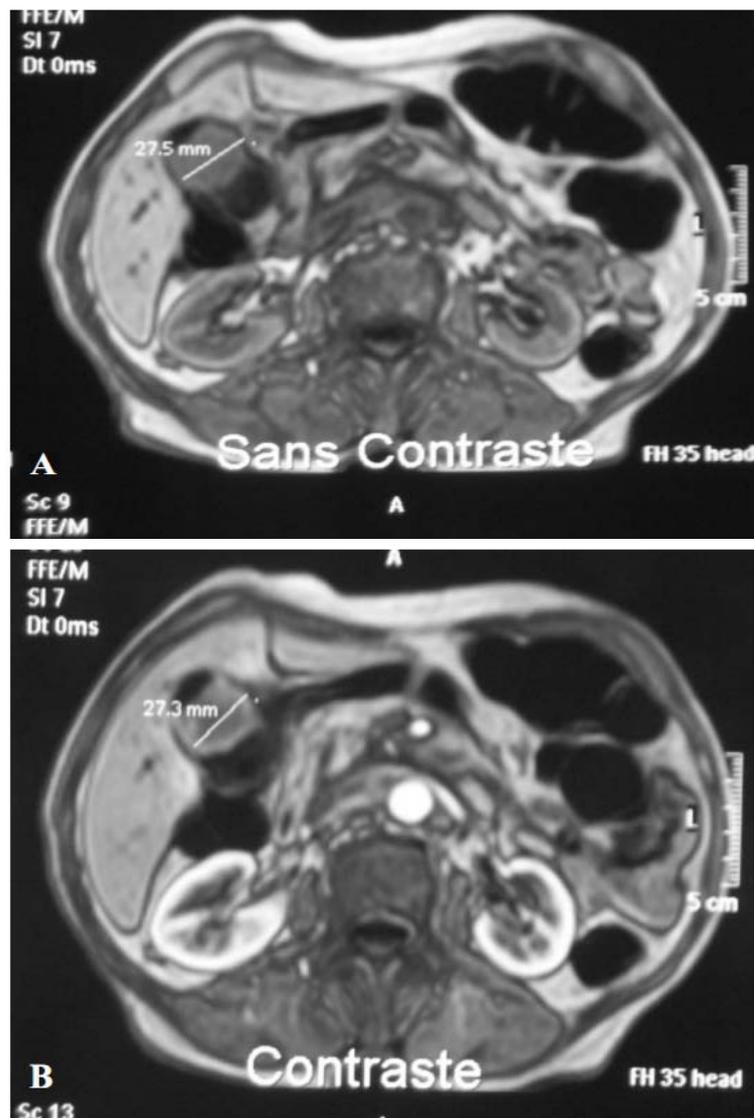
**Figure 7 :** Néo-calcul vésiculaire envahissant le péritoine et le duodénum  
[Service de chirurgie générale HMA de Marrakech]

**2-2 Bili-IRM :**

11 patients ont bénéficié d'une Bili -IRM soit 20,8%.

Elle confirme le diagnostic de cancer de la vésicule biliaire et évalue l'extension locorégionale, surtout l'extension vers le hile du foie chez 5 patients et vers la voie biliaire principale chez 1 patient.

- La taille de la tumeur a été précisée chez 5 patients.
- Une dilatation des voies biliaires a été trouvée chez 10 patients.
- Une lithiase vésiculaire a été trouvée chez 4 patients.



**Figure 8 (A et B) : coupes axiales IRM montrant une vésicule biliaire siége d'une formation hypo-intense sans dilatation des voies biliaires.**

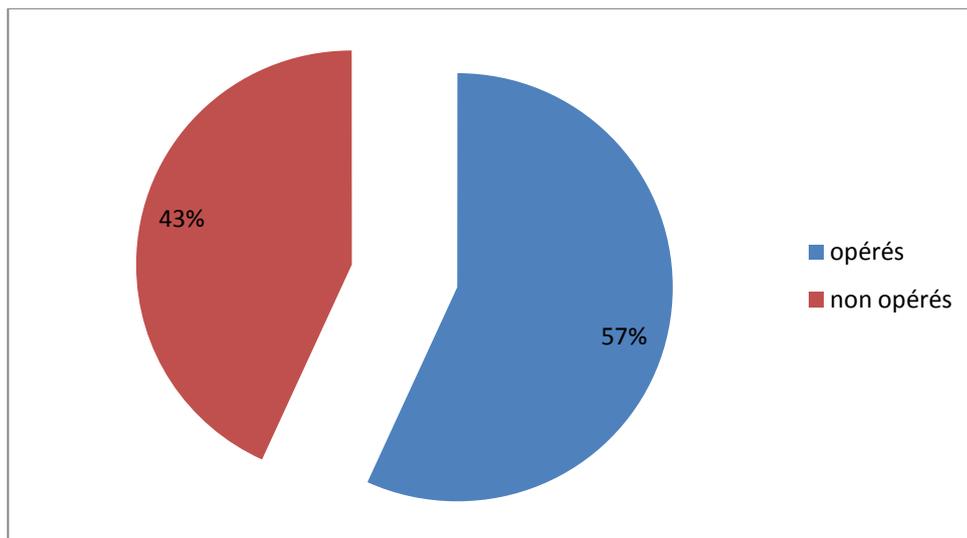
[Service de chirurgie générale HMA de Marrakech]

## IV. Traitement :

### 1. Bilan pré-thérapeutique :

#### 1-1 Opérabilité :

17 patients ont été opérés, soit un taux d'opérabilité de 56,6%.



**Graphique 12: Opérabilité**

#### a. Statut nutritionnel :

On a évalué le statut nutritionnel des patients par le dosage d'albuminémie réalisé chez 20 patients soit 66,6%, une hypo albuminémie a été présente chez 5 patients, soit 25%.

#### b. Comorbidité :

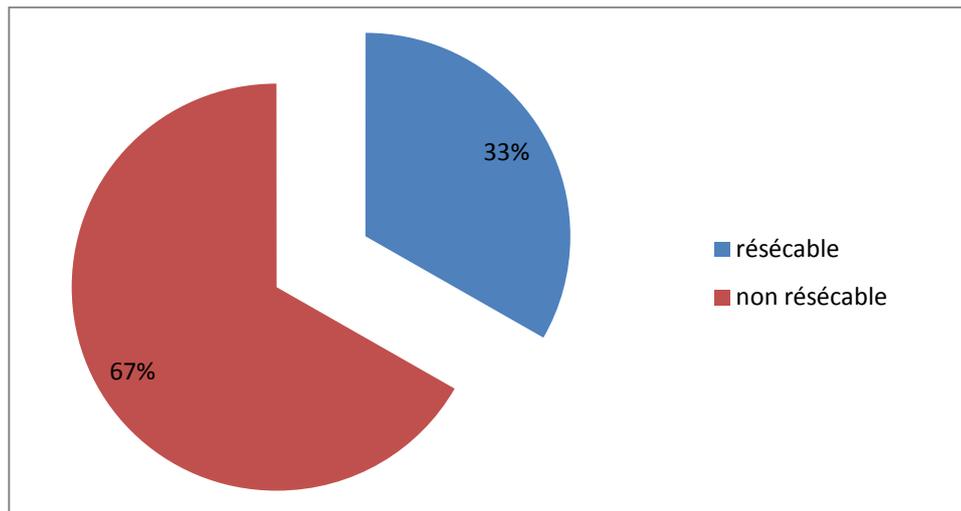
- Le diabète a été présent chez 4 malades soit 13%.
- HTA présente chez 3 malades soit 10 %.
- Une cardiopathie chez 5 malades soit 16% :
  - Valvulopathie dans 3 cas.
  - Ischémique dans 1 un cas.
  - Myopathie dilatée dans 1 cas.

Néo de l'endomètre chez 1 seule patiente soit 3,33%.

Carcinome basocellulaire chez un seul malade soit 3,33%.

### **1-1 Résécabilité :**

D'après les données de l'imagerie, le taux de résécabilité était de 33,3% (10 patients).



**Graphique 13: Résécabilité selon les données de l'imagerie**

## **2. Traitement médical :**

On a réalisé une évaluation de l'état général et nutritionnel chez tous nos malades, afin de les préparer pour un geste chirurgical. Ainsi on a procédé à:

- L'administration du vit K chez tous les malades ictériques.
- La réhydratation et l'équilibration hydro électrolytique en fonction des résultats de l'ionogramme sanguin.
- Un régime hyper-protidique pour les patients dénutris.
- Un traitement symptomatique du prurit et de la douleur.
- Une antibiothérapie curative pour les patients en angiocholite.
- Kinésithérapie respiratoire.

### 3. Traitement chirurgical :

#### 3-1 Chirurgie à visée curative :

10 patients (33,3%) ont bénéficié d'une résection jugée curative.

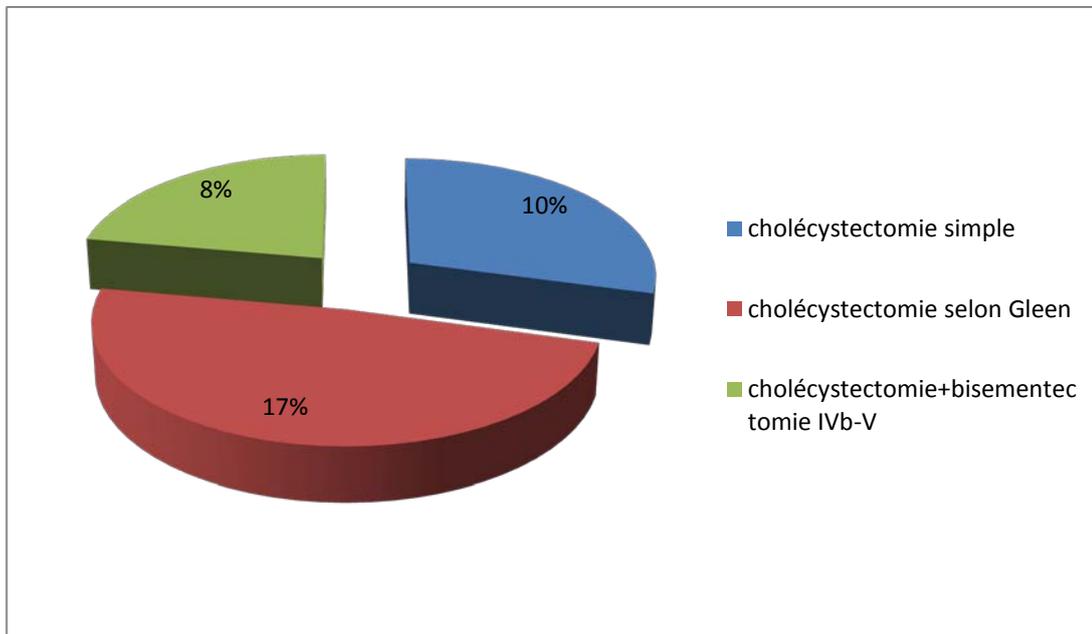
Les gestes chirurgicaux réalisés sont représentés par :

- Une cholécystectomie simple chez 3 patients soit 10%.
- Une cholécystectomie élargie au lit vésiculaire type Glenn chez 5 patients soit 16,6%.
- Une cholécystectomie avec bi-segmentectomies IVb-V avec un curage pédiculaire dans 2 cas (7,6%).

Pour les tumeurs découvertes sur pièce de cholécystectomie, seuls les 4 malades, ayant des tumeurs T2 et T3, ont été réopérés pour une résection selon Glenn.

Il n'ya pas eu de résection de la voie biliaire principale ni des sites des trocars.

Le délai de réintervention variait entre 3 et 6 semaines avec un délai moyen de 31 jours.



**Graphique 14: chirurgie curative**

**3-2 Chirurgie à visée palliative:**

6 patients (31,7%) ont eu une dérivation hépatico-jéjunale.

**3-3 Laparotomie exploratrice :**

L'intervention chirurgicale s'est limitée à 2 laparotomies exploratrices soit avec biopsies dans 13,33%(4 patients), en raison de la présence d'une carcinose péritonéale et ou d'un envahissement locorégional important.

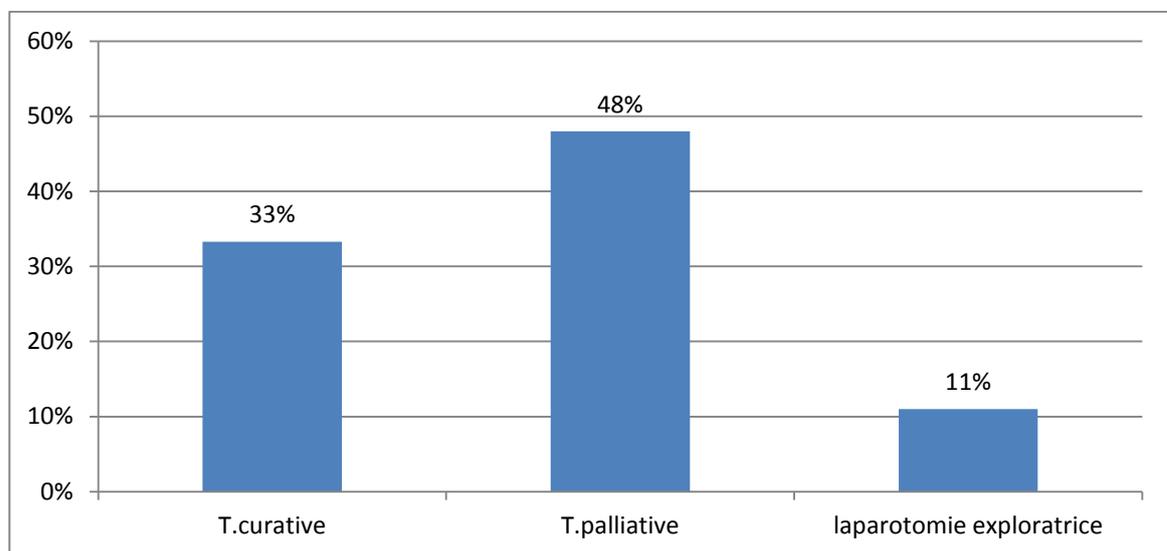
**4. Traitement palliatif non chirurgical :**

9 malades soit 30 % n'ont pas été opérés.

.5 patients (20%) n'ont bénéficié que de simples soins palliatifs.

.4 patients (13,3%) ont eu un traitement palliatif non chirurgical à type de :

- Drainage biliaire externe percutané chez 3 malades (10%).
- Mise en place d'une prothèse biliaire par voie endoscopique chez un seul malade (3,3%).



**Graphique 16 : les différents traitements**

## **V. Données anatomo-pathologiques :**

L'étude anapatho-pathologique concerne uniquement 20 patients, dont 15 pièces chirurgicales et 5 biopsies chirurgicales ou radio-guidées.

### **1. Données macroscopiques :**

La taille de la tumeur a été précisée dans 5 cas avec des extrêmes allant de 0,6 à 3cm avec une moyenne de 1,8cm.

L'épaississement de la paroi a été noté chez 6 malades, dont 4 cas a été irrégulier.

L'aspect de la tumeur a été précisé chez 9 malades : infiltrante chez 7 malades et papillaire chez 2.

Il s'agissait d'une tumeur localisée chez 3 malades et diffuse chez 5.

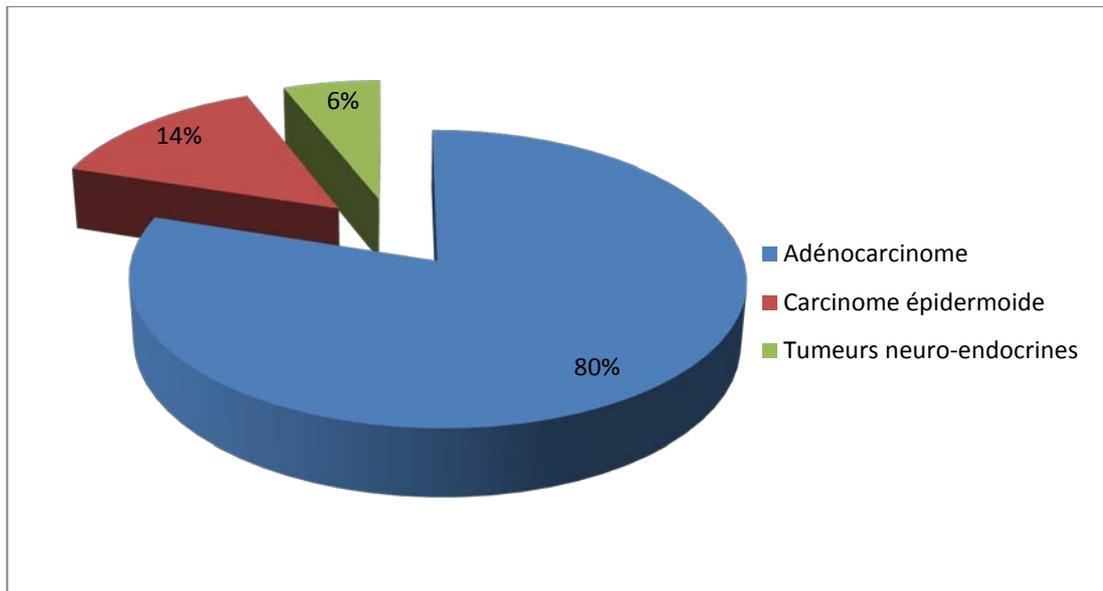
Les calculs vésiculaires ont été notés chez 8 malades.

Le polype n'a été décrit chez aucun malade.

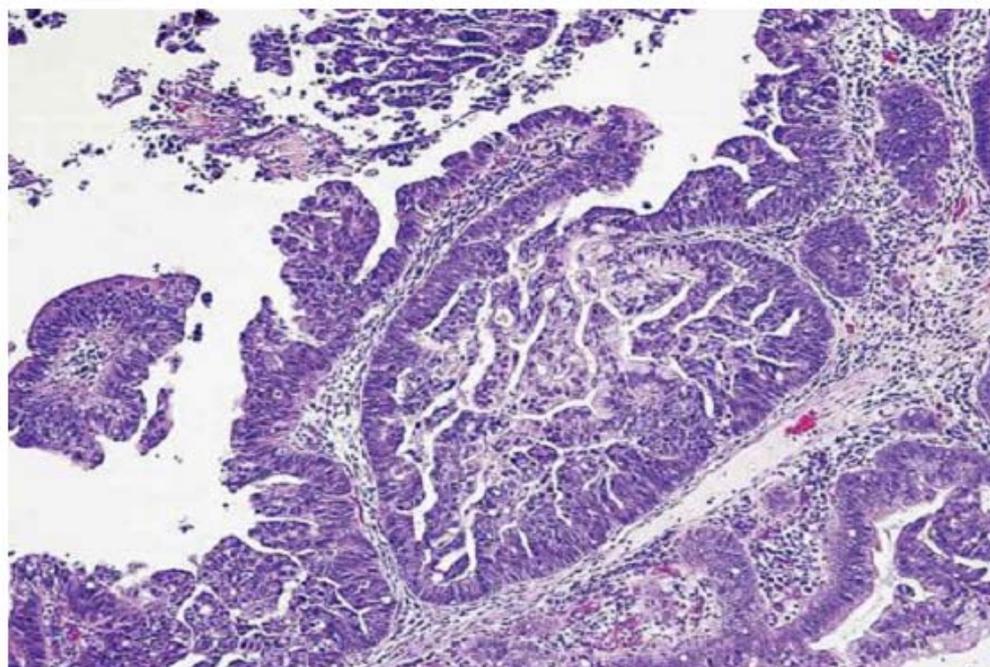
### **2. Données microscopiques :**

#### **2-1 Type histologique :**

L'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent dans notre série, parmi les 20 patients, il a été retrouvé chez 80% des patients (16/20), 3 cas présentent un carcinome épidermoïde (soit 14%) et 1 cas avec des tumeurs neuroendocrines (soit 6%).



**Graphique 17: Type histologique**

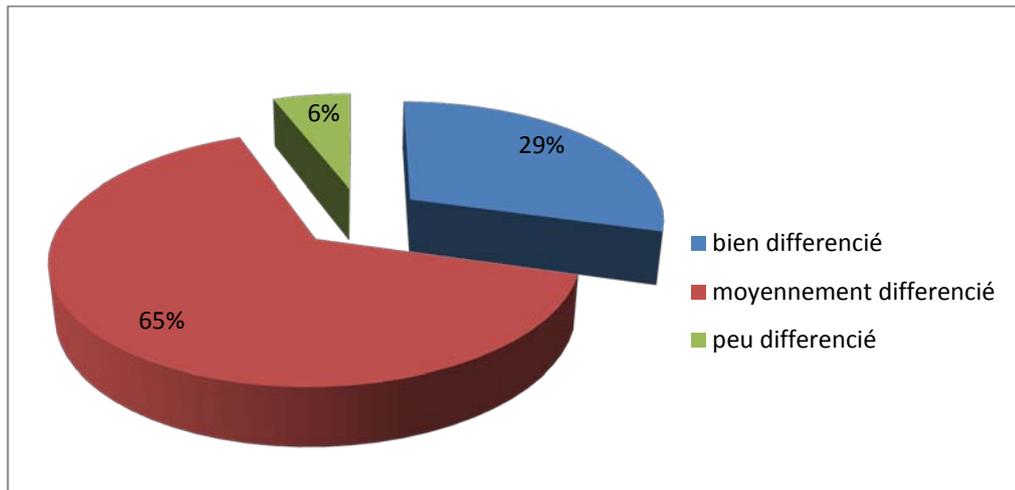


**Figure 9 : Adénocarcinome bien différencié de la vésicule biliaire**  
[Service de chirurgie générale HMA de Marrakech]

### 2-2 Différenciation tumorale :

Le degré de différenciation tumorale a été précisé sur les comptes-rendus anatomopathologiques dans 17 cas.

La tumeur était bien différenciée dans 5 cas (29,41%), moyennement différenciée dans 11 cas (64,7%) et peu différenciée dans 1 cas (5,8%).



**Graphique 18 : Différenciation tumorale**

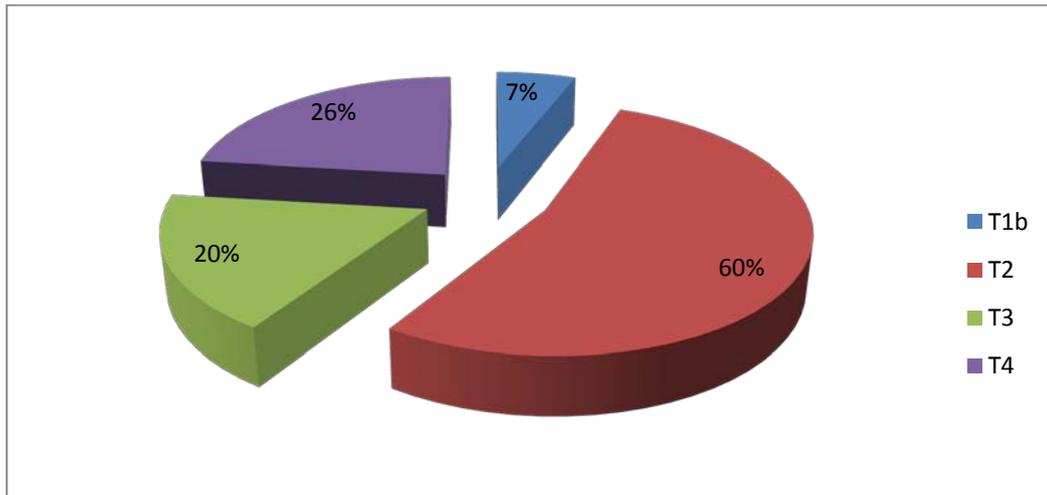
### 3. Classification TNM :

La classification TNM a été précisée chez les 15 patients ayant eu une chirurgie curative.

#### 3-1 Tumeur primitive :

A partir des comptes-rendus anatomopathologiques et du bilan d'extension préopératoire, on a pu classer nos patients selon le paramètre T de la classification TNM comme suit :

T1b dans 1 cas (6,6%), T2 dans 8 cas (60%), T3 dans 4 cas (20%), et 2 cas T4 (26%).

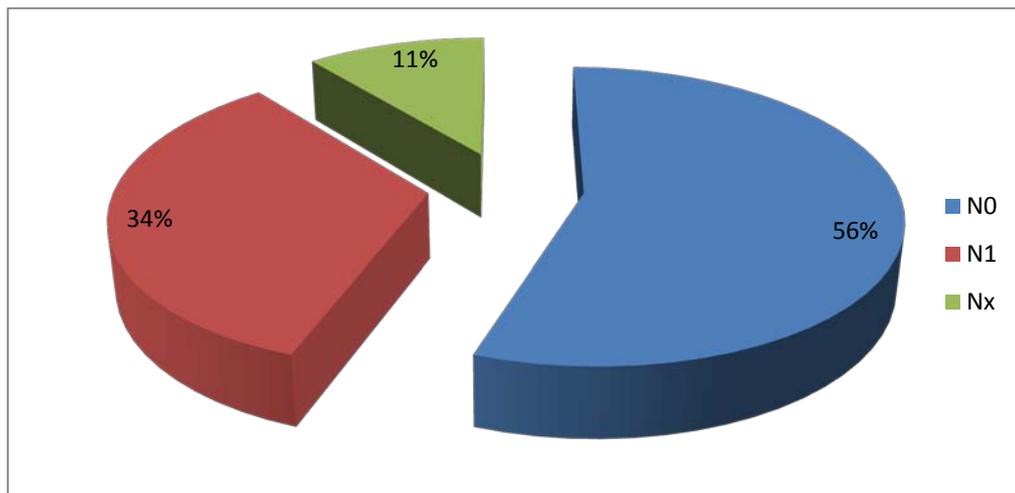


**Graphique 19 : Tumeur primitive**

**3-2 Adénopathies régionales :**

Nos patients ont pu être classés selon le paramètre N de la classification TNM comme suit:

N0 chez 5 patients (55,55%), N1 chez 3 patients (33,55%), Nx chez 1 patient (11,11%).



**Graphique 20: Adénopathies régionales**

**4. Stadification TNM:**

**\*Classification selon le stade :**

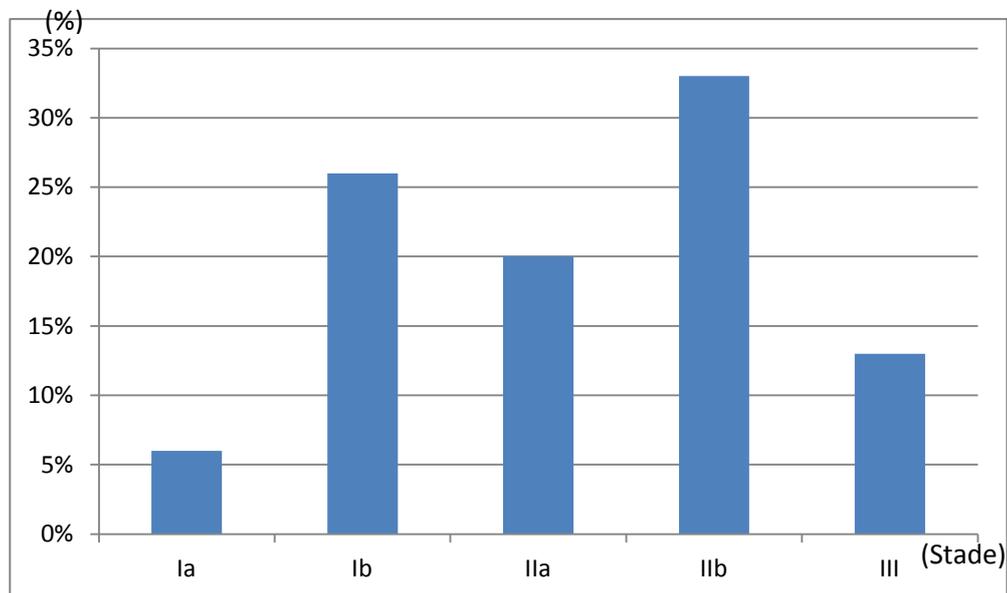
Stade Ia dans 1 cas (6%) ;

Stade Ib dans 3 cas (26%) ;

Stade IIa dans 4 cas (20%) ;

Stade IIb dans 5 cas (33%) ;

Stade III dans 2 cas (13%).



**Graphique 21 : Répartition selon la stadification TNM**

## VI. L'évolution

### 1. Les suites immédiates

#### 1.1 La mortalité opératoire :

Elle est définie comme le pourcentage de décès survenus dans les 30 jours suivants l'intervention ou au cours de son hospitalisation. Dans notre série, un seul patient est décédé suite à un arrêt cardio-respiratoire à J15 post opératoire (Insuffisance rénale), donc le taux de mortalité est de 3%.

#### 1.2 La morbidité :

La morbidité opératoire était de 10% :

- Une hémorragie par le drain de Redon (300-600) chez 2 patients qui n'ont pas nécessité de transfusion.

- Une fistule biliaire chez 1 seul patient (150–200) qui s’est fermée spontanément après 7 jours,
- Une infection de la paroi chez un seul malade.

## 2. Les suites lointaines

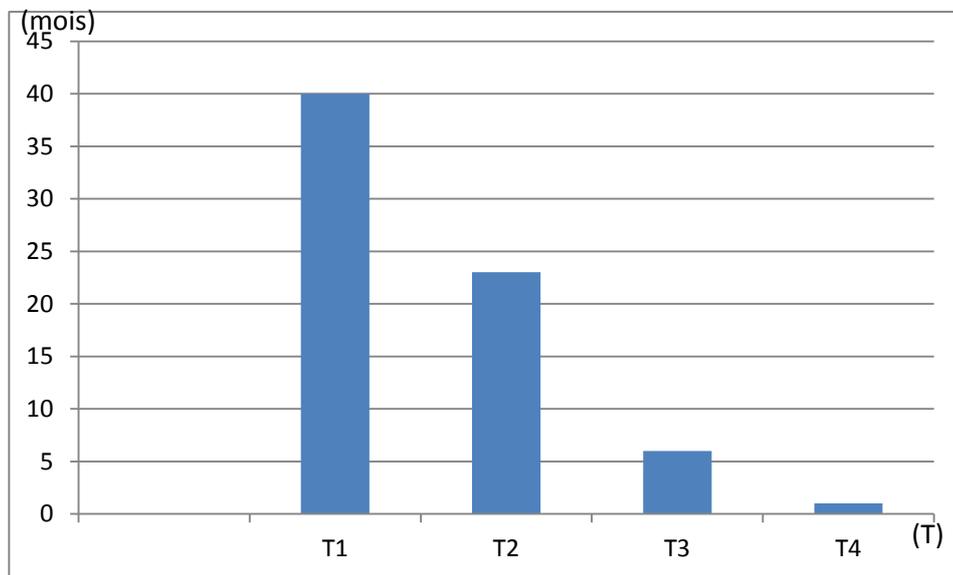
Nous avons un suivi pour 12 patients, 18 ont été perdus de vue.

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

- Chez 5 patients : un décès est survenu entre 2 et 11 mois dont 2 ont présenté des métastases hépatiques et 1 autre des métastases cérébrales et osseuses.
- Chez le reste : une évolution sans récurrence dans 2 cas, la survenue de métastases hépatiques dans 1 cas, une carcinose péritonéale dans 3 cas, et des métastases pulmonaires dans 1 cas.

## 3. La survie :

La survie moyenne des patients était proportionnelle au degré d’envahissement pariétal, elle était de 40 mois pour les T1, 23 mois pour les T2, 6 mois pour les T3 et 1 mois pour les T4.



**Graphique 22 : Survie**



*DISCUSSION*

## I. Épidémiologie :

L'incidence du cancer de la vésicule biliaire est variable selon des paramètres géographiques et ethniques suggérant une certaine susceptibilité génétique et environnementale. Les plus hautes incidences sont enregistrées en Amérique du sud et en Asie (Japon et Inde). Au Maroc, il n'existe pas d'études réalisées sur le plan national concernant ce néoplasme, ce qui rend difficile l'appréciation de son incidence exacte. En 2004, le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) a rapporté une incidence brute de 0,925/100000 habitants/an (avec 1,5/100000 femme/an et 0,35/100000 hommes/an). Quant à l'institut national d'oncologie à Rabat, il a enregistré 598 cas de cancer de la vésicule biliaire entre 1985 et 2002, soit 7,8% de l'ensemble des cancers digestifs, et à été placé au 4<sup>ème</sup> rang après les cancers colorectaux, gastriques et œsophagiens.

Dans notre étude, 30 cas de cancer de la vésicule biliaire ont été diagnostiqués sur une durée de 8 ans avec une moyenne de 4 cas par an.

Cependant des études plus étendues sont nécessaires pour mieux définir l'incidence exacte et la population à risque.

C'est un cancer relativement rare qui diffère des autres cancers du tractus digestif par sa prédominance féminine [2, 14]. Dans notre série, la prédominance féminine est retrouvée avec un sexe ratio de 3. Ce résultat est en accord avec les données de la littérature.

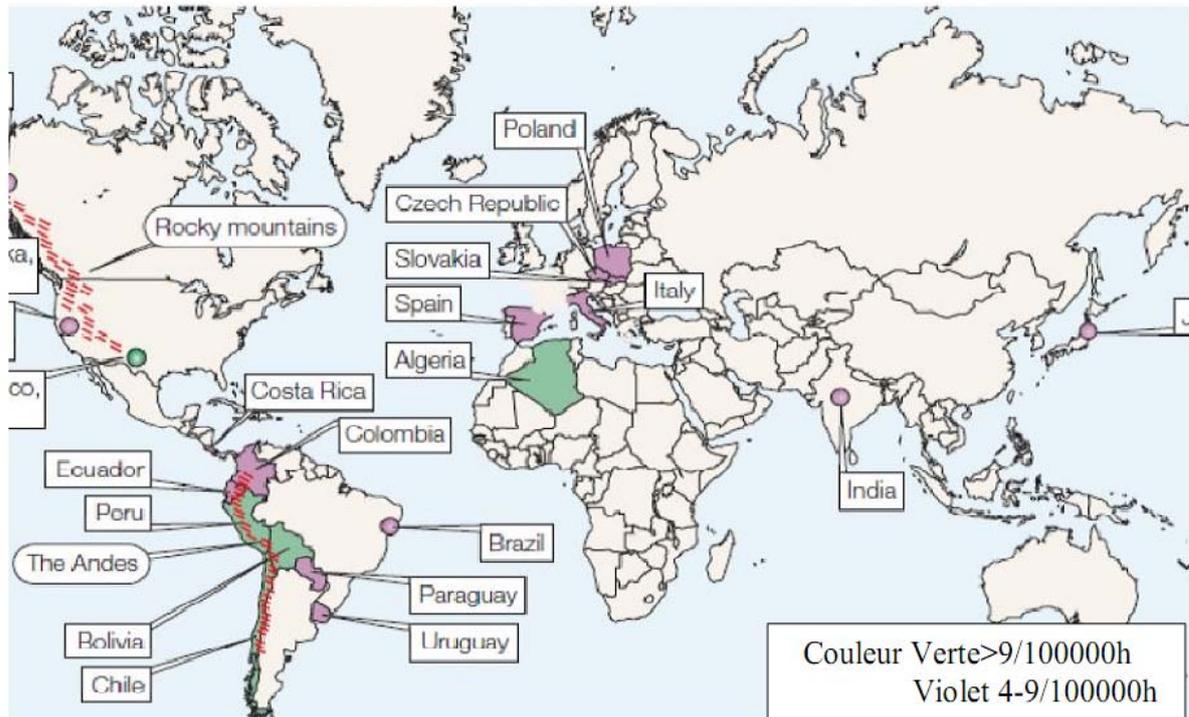


Figure 10 : Incidence du cancer de la vésicule biliaire dans le monde [15]

Tableau V: Répartition des malades en fonction du sexe d'après les données de la Littérature [178].

Auteurs	Femmes (%)	Hommes (%)	Sex-ratio
HAMDANI	75,5	25	3
CHRISTINA	78,6	21,4	3,66
HONDT	67,6	32,4	2,09
CHASSAGNE	64,7	35,3	1,8
YMAN FONG	66,7	33,3	2
LUNDBERG	75,2	24,7	3
MANFREDI	77,7	23,3	3,3
ELMALKI	80	20	4
FUNGER	83	17	5
Notre Série	75	25	3

Notre série a révélé que l'âge moyen de nos patients est de 60 ans, avec des extrêmes à 40 et 89 ans, le pic de fréquence se situe à la 6ème décade. Des résultats similaires ont été

observés dans d'autres études notamment au Maroc selon le RCRC, 58,8% des cas sont âgés de plus de 60 ans au moment du diagnostic dont plus de 50% sont âgés de plus de 70 ans [16].

**Tableau VI: répartition des malades en fonction de l'âge moyen de survenue de cancer de la vésicule biliaire d'après les données de la littérature [178].**

Auteurs	Moyenne d'âge (ans)	Extrême (ans)
Hamdani	55	28-82
Christina	65,3	-
HONDT	65,3	-
CHASSAGNE	67	-
YMAN FONG	61	36-84
LUNDBERG	62	32-95
MANFREDI	96	36-89
ELMALKI	72	37-86
FUNGER	64	37-22
Notre Série	60	40-89

## 1. Facteurs de risque :

La lithiase vésiculaire est le principal facteur de risque du cancer de la vésicule biliaire. Elle présente de nombreuses caractéristiques démographiques superposables à celles du cancer de la vésicule biliaire notamment la prépondérance féminine et la variation géographique [17].

Dans notre série la lithiase a été retrouvée chez 66,6% des patients, ce chiffre rejoint la plupart des autres séries.

**Tableau VII : Répartition des malades en fonction de la présence de lithiase vésiculaire selon la littérature [178]. :**

Auteurs (réf)	Lithiase vésiculaire (%)
Hamdani	80,3
Sandeep	19,6
Aderkaoul (Rabat)	22,2
Goubraim	65,4
Pendy et al	70
Hiroual	38
Ben Farhat	60
Notre série	66,6 %

Bien que l'association soit fréquente, le lien de causalité n'est toujours pas clair, des études épidémiologiques prospectives [17, 18, 19] ont été réalisées pour évaluer le risque de survenue du cancer de la VB chez les patients porteurs de LV (tableau VIII), ont trouvé que l'incidence annuelle des cancers de la vésicule biliaire n'est que 0,1% chez les porteurs de lithiase.

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

**Tableau VIII : Fréquence de survenue de cancer de la VB en présence de lithiase vésiculaire [178].**

Auteurs (réf)	Nom de cas de LV	Survenue de cancer
Maringhini	2563	5(0,2)
Dann	17,715	42 (0,2)
Attell	151	1 (0,7)

La plupart de nos patients avait un niveau socio-économique bas, similaire à celui de l'étude de shukla et al.,(2008) [20] est-ce un facteur de risque, ou simplement parce que ces patients négligeaient pour une longue durée leurs maladie du fait du niveau socio-économique !!

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

- Les anomalies de la jonction bilio-pancréatique qui sont plus fréquentes en Asie de l'est (figure 11).



**Figure 11 : Cholangio-pancréatographie montrant une AJBP avec une dilatation fusiforme de la voie biliaire. La jonction est de type P-B : (le canal pancréatique rentre dans le cholédoque) [18]**

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

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

## **2. Lésions précancéreuse :**

### **2-1 L'adénome**

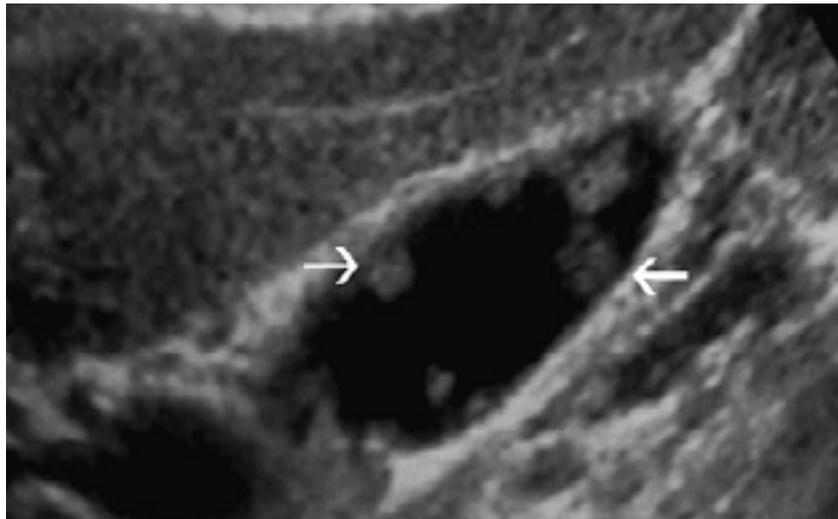
Il s'agit d'une tumeur avec prolifération pseudo-glandulaire, entourée d'un stroma fibreux, présente dans 0,4 à 0,5 % des pièces de cholécystectomie [3]. L'adénome peut être sessile, pédiculé ou juste polyploïde.

Cette lésion est souvent asymptomatique, mesurant 5 à 20 mm [24]. Le risque de dégénérescence varie selon la taille du polype (en pratique, il n'est observé que si la taille est supérieure à 10 mm), l'âge du patient (supérieur à 50 ans), et la présence d'une lésion sessile ou d'une lésion associée à une lithiase. [1]

À l'imagerie, le polype adénomateux est caractérisé par une formation isoéchogène, sans cône d'ombre postérieur, intraluminaire rattachée à la paroi et fixe lors des manœuvres de mobilisation (figure12). Le doppler couleur précise son caractère tissulaire.

L'étude de l'épaisseur des parois adjacentes est fondamentale, ainsi que la précision de la taille des polypes [4].

Il est admis que si le polype est supérieur à 1 cm, une chirurgie est réalisée et s'il est infra centimétrique la surveillance échographique pour rechercher une croissance rapide est recommandée, une échographie à 6 mois répétée pendant 2 ans peut alors être proposée [25].



**Figure 12** : Coupe échographique longitudinale mettant en évidence de multiples formations, polyploïdes adénomateuses isoéchogènes de type pédiculé. [15]

### **2-2 La vésicule porcelaine**

Il s'agit d'une vésicule avec calcifications de la paroi. Ces calcifications peuvent être complètes diffuses et intra-murales (type I) ou atteignant que la muqueuse de manière complète (type II) voire de manière incomplète (type III). La présence de ces calcifications pariétales est associée à un risque de dégénérescence qui est compris entre 12 et 60 % [14]. L'incidence dépend du type de calcifications, moins élevé dans le type I que pour les atteintes isolées de la muqueuse (type II et III) [26].

Dans l'étude de Khan et al. [27], le taux de cancérisation sur 140 vésicules porcelaines était de 15 %. L'imagerie par échographie ou scanner permet d'en faire le diagnostic et d'en caractériser le type.

La découverte à l'imagerie d'une vésicule porcelaine justifie une cholécystectomie prophylactique du fait du risque de cancérisation.

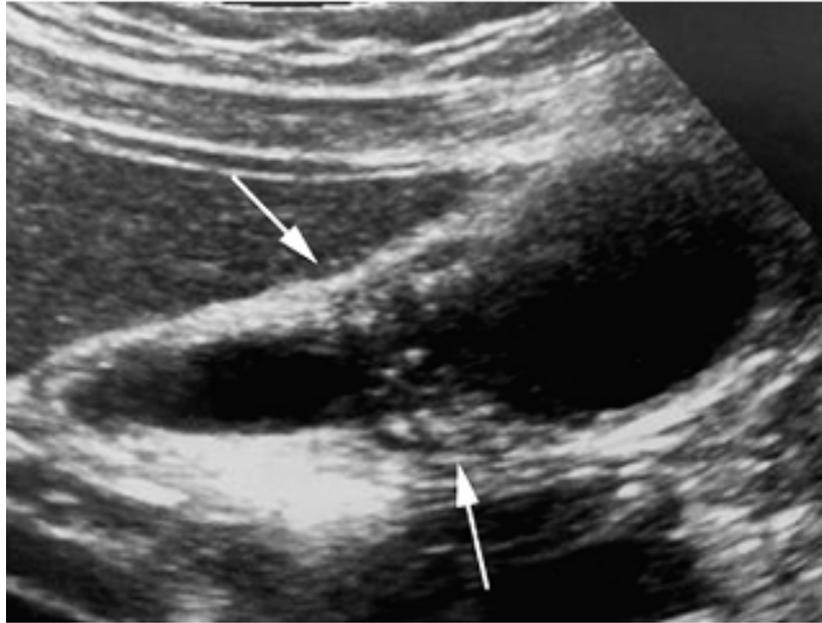
### **2-3 L'adénomyomatose :**

Lésion fréquente, sa prévalence varie de 3 à 5 % [28]. Elle représente 25 % des épaisissements pariétaux et se localise préférentiellement dans le fond vésiculaire. L'invagination épithéliale à travers la musculature, formant des pseudo-diverticules (sinus de Rokitanski-Aschoff), est spécifique de la lésion. [1]

Le risque de dégénérescence reste actuellement discuté malgré l'association fréquente retrouvée dans certaines études avec le cancer vésiculaire, car la présence de lithiase concomitante rend difficile toute interprétation [28].

Cliniquement, cette lésion est non spécifique. Par contre, l'imagerie retrouve un aspect typique [29] ; Un signe échographique caractéristique de l'adénomyomatose est un artéfact de réverbération en V naissant de concrétions calciques au sein des zones d'invagination épithéliale (figure 13). La cholangio-IRM décrit également une image en ' collier de perles ' intra-pariétale formée par les diverticules liquidiens [30]. L'IRM semble le meilleur examen pour établir avec précision le diagnostic d'adénomyomatose [29].

Devant une taille de 1 cm, l'association à une lithiase, ou la présence de facteurs de risque de dégénérescence, le risque de cancer pourrait être plus élevé et la cholécystectomie prophylactique semble alors justifiée [31].



**Figure 13** : Coupe longitudinale échographique d'une adénomyomatose focale : épaississement pariétal localisé associé à des zones hyperéchogènes correspondant aux sinus de Rokitansky- Aschoff. [4]

#### **2-4 La papillomatose**

Il s'agit d'adénomes papillaires multiples récidivants qui peuvent s'étendre à tout l'arbre biliaire. On peut retrouver une papillomatose floride, qui correspond à des lésions diffuses de l'épithélium biliaire dysplasique autour d'un axe fibro-vasculaire. Il s'agit de lésions à haut potentiel dégénératif [32]. L'imagerie standard par échographie, scanner ou IRM, sous-estime ces lésions. L'écho-endoscopie permet de retrouver un épaississement avec végétations de la paroi vésiculaire, parfois associé à l'atteinte des voies biliaires intra- ou extra hépatiques à type de dilatation ou d'obstruction par une lésion polypoïde iso- ou hyperéchogène sans cône d'ombre. Un traitement chirurgical adapté à la topographie exacte des lésions est nécessaire [32].

## II. Diagnostic positif :

### 1. Étude clinique :

Le cancer de la vésicule biliaire est diagnostiqué à un stade tardif dans la grande majorité des cas. Seul 5% des patients se présentent au début de la maladie [33] qui constitue pourtant la situation idéale permettant de réaliser une résection curative et par conséquent garantir un pronostic meilleur. Notre série ne déroge pas de cette règle puisque 67% de nos patients se sont représentés à un stade de non résécabilité. La symptomatologie présentée par les patients est peu caractéristique et diffère peu de celle observée dans les affections bénignes de la voie biliaire.

Aucun signe ne permet de suspecter une néoplasie à un stade précoce [34]. Malheureusement les symptômes du cancer sont le reflet aux organes de voisinage. De nombreuses études ont évalué la symptomatologie ; la douleur est présente dans presque tous les cas (97%), suivie par la perte de poids (77%), l'hépatomégalie (65%) et les nausées et les vomissements (64%) [35]. Shukla a étudié 315 patients et a signalé que la douleur est le symptôme le plus fréquent (85%), suivie par l'ictère (60,3%), l'altération de l'état général et la perte d'appétit (40% chacun) [36], il a noté l'hépatomégalie dans 85,7% et la masse abdominale dans 47%. Al-Hadeedi [37] a rapporté la douleur abdominale, l'anorexie, l'ictère, la perte pondérale, la masse de l'hypochondre droit dans 47,3%, 39,4%, 36,4%, 39,4%, et 34,2% respectivement sur 38 patients atteints de cancer de la vésicule biliaire du Queen Mary Hospital, Hong Kong. Imran Khan et al [38], a signalé que la douleur était la plainte la plus fréquente (87,30%), suivie de la pâleur, la masse de l'hypochondre droit, les nausées et les vomissements et d'ictère dans 71,42%, 69,84%, 66,66%, 31,74% des patients respectivement similaires aux résultats précédents. Dans notre série, la douleur abdominale a été rapportée dans 93% des cas, l'ictère dans 56%, et l'altération de l'état général dans 50% des cas. L'examen clinique avait objectivé la masse de l'hypochondre droit dans 6% des cas.

Le manque de spécificité des symptômes cliniques fait que le diagnostic de cancer vésiculaire doit être suspecté devant tout patient âgé de plus de 60 ans présentant une douleur de même banale de l'hypochondre droit avec la survenue récente d'un amaigrissement.

**Tableau IX : Signes cliniques en cas de cancer vésiculaire [178].**

Auteur	Douleur HD (%)	Ictère (%)	Masse (%)	Amaigrissement (%)
Hamdani	88,9	32,8	-	16,2
Sandeep	42	27	12	-
Cubertafond	77	-	3	11
Perpetuo	97	-	-	77
Shukla	85	60,3	47	40
Hadeedi	47,3	36,4	34,2	39,4
Imran Khan	87,3	74	69,8	-
Aderkaoui	97,2	38,9	-	66,7
Goubraim	87	41,9	25,6	74,4
Zouaoui	50	32,5	-	-
Samuel	71	25	-	27
Launoy	26	50	-	-
Arnaud	72	58	12	47,5
Notre série	93	56	6	50

La douleur, l'ictère et la présence d'une masse à l'examen clinique dans notre série étaient présents à des pourcentages proches des autres séries.

Quant à l'amaigrissement, nos résultats ont été nettement supérieurs à la plupart des séries occidentales et proches à des séries marocaines et indiennes. Ceci dit qu'un nombre important de nos patients a été diagnostiqué à un stade avancé de la maladie. Ce qui pourrait être expliqué par la symptomatologie non bruyante qui retarde la consultation, le bas niveau socio-économique des patients, les difficultés d'accès aux soins, le manque de moyens humains et matériels, cherté des soins, etc.

## 2. Étude para-clinique :

### 2-1 Biologie :

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

Les tests hépatiques sont normaux en cas de cancer limité à la vésicule biliaire.

Une cytolyse hépatique peut se voir en cas d'envahissement hépatique direct ou métastatique.

Selon GOBMYER et al [39], l'hyper bilirubinémie et l'élévation des phosphatases alcalines sont corrélées au stade avancé de cancer vésiculaire et donc à un mauvais pronostic. L'existence d'un syndrome inflammatoire (discrète hyperleucocytose, élévation de la CRP et du fibrinogène) serait nettement en faveur du diagnostic du cancer vésiculaire. La baisse du taux de prothrombine évoque une insuffisance hépatocellulaire compatible avec un envahissement hépatique important ; dans notre série 6% des patients avaient un TP bas.

L'étude de hamdani incluant 198 patients sur une durée de 8 ans, a révélé une anémie (hémoglobine <10 g /dl) dans 86,9% des cas, hyperbilirubinémie (bilirubine sérique, > 2 mg / dl) dans 37,4% des cas et des taux élevés de phosphatase alcaline (> 100 UI /ml) dans 64,5% des cas. Des résultats comparables ont été rapporté dans d'autres études (Shukla et al [40] 2008, Pandey et al [41], 2001). Les taux de phosphatase alcaline et gamma glutamyl peut être élevée, en l'absence d'ictère (Shiwani [40], 2007).

Dans notre série une cytolyse isolée est notée dans 26,2%, une choléstase isolée dans 11% des cas, une choléstase avec cytolyse associée a été retrouvée dans 38% des cas, une anémie a été retrouvée dans 10% des cas, et une hyperleucocytose dans 16% des cas.

**Tableau X : Troubles biologiques observés en cas du cancer de la VB [178].**

Auteurs Biologie(%)	CHASSAGNE	ARNAUD	PENDEY	HAMDANI	GOUBRAIM	Notre série
Bilirubine ↑	48	52	37	37,4	-	22,6
PAL ↑GT↑	67	52	65	-	43,5	29,8
Cytolyse	50	37	-	71	43,5	35,2

PAL : Phosphatases alcalines ; GT : Gamma-transpeptidases

Peu de recherches ont été effectuées sur les marqueurs tumoraux du cancer de la vésicule biliaire, contrairement aux autres digestifs.

Les plus fréquemment cités sont l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) et le Ca19-9.

Aretxabala et al [42], a évalué le rendement diagnostique des marqueurs tumoraux Ca19-9 et ACE chez les patients atteints du cancer de la vésicule biliaire.

Il a étudié 54 patients dont 33 avaient un cancer de la vésicule biliaire et dont 21 ont bénéficié d'un traitement curatif auparavant et déclarés 'guéris'. Vingt patients atteints d'une lithiase biliaire ont été utilisés comme témoins. Le Ca 19-9 était de plus de 37 U / ml chez 22 (65%) des patients atteints de cancer, chez deux patients déclarés guéris et chez deux témoins. La sensibilité et la spécificité de Ca 19-9 était de 66% et 90% respectivement. L'ACE était de plus de 2,5 ng/ml chez 25 patients atteints de cancer (56%), sa sensibilité et spécificité était de 75% et 71% respectivement. Il est conclu que, bien que la sensibilité et la spécificité de ces marqueurs fussent adéquates, il faut garder à l'esprit que les patients étudiés avaient un stade avancé des tumeurs.

La plupart des chercheurs croient que le CA 19-9 est le meilleur marqueur des tumeurs malignes, il est bien évidemment élevé dans les tumeurs digestives, le pancréas et les voies biliaires, il est non seulement un marqueur diagnostique mais aussi un facteur prédictif du traitement et du pronostic, Cependant il n'est pas spécifique du cancer de la vésicule biliaire [43] et donc ne peut être utilisé seul en tant que marqueur tumoral efficace pour identifier le cancer de la vésicule biliaire [44].

Stefanovi et al [44] a constaté que l'expression a été augmentée de façon significative dans les cancers de la vésicule biliaire, Cependant Vij et al [45] a suggéré que l'ACE avait peu de valeur pour le diagnostic et le pronostic du cancer de la vésicule biliaire, ce résultat a été constaté aussi dans l'étude de Wang [46].

**Tableau XI : Sensibilité et spécificité du Ca 19-9 d'après les données de la littérature [178].**

Auteur	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Wang	71	98
Aretxabala	66	90
Rea	89	88
Ritts et al	79,4	79,2
Notre série	62,6	-

**Tableau XII : sensibilité et spécifié de l'antigène carcino-embryonnaire d'après les données de la littérature [178].**

Auteur (Réf)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Aretxabala	75	71
Strom	50	93
Batlett et al	50	93
Notre série	47,6	-

Une étude récente (2014) de Wang et al [46] avait montré que l'utilisation combinée du CA242, CA125 et CA 19-9 avait la plus forte spécificité pour le diagnostic du cancer de la vésicule biliaire. Le CA242 peut être considéré comme un marqueur tumoral de l'infiltration précoce du cancer de la vésicule biliaire. La sensibilité des CA19-9 et CA242 augmente avec les stades avancés surtout en présence de métastases à distance. Ces résultats rejoignent ceux des études de Yu H (2013) [47], Chaube A (2006) [48], Li HY (2012) [205].

## 2-2 Imagerie :

Devant le caractère non spécifique de la symptomatologie clinique des cancers de la vésicule biliaire, la détection précoce des signes de malignité reste un challenge pour les radiologues.

Les différents techniques d'imagerie réalisées sont complémentaires et ont pour objectif d'identifier les lésions suspectes, de déterminer l'étendue de la tumeur et établir le bilan d'extension, l'échographie et la TDM sont généralement les examens radiologiques les plus utilisés.

**a. L'échographie :**

L'échographie est l'examen de première intention dans le diagnostic des pathologies de la vésicule biliaire. Elle permet de diagnostiquer 80% des cancers vésiculaires [49].

Dans 45% des cas, les cancers vésiculaires se présentent comme des lésions bourgeonnantes faisant saillie dans la lumière vésiculaire pouvant aller jusqu'à occuper voire remplacer toute la vésicule, avec, dans 18% des cas, une extension de la masse vésiculaire aux organes adjacents [49].

Dans la plupart des cas, les polypes et les carcinomes vésiculaires présentent une échogénéicité identique à celle de la paroi vésiculaire normale, ce qui rend difficile le diagnostic des petites lésions. D'autre part, pour les lésions plus évoluées, les limites de la lésions ne sont pas nettes, et il peut être difficile d'éliminer une lésion d'origine hépatique. Les tumeurs intra-vésiculaires sont souvent le siège de calculs et de calcifications pariétales rendant le diagnostic encore plus difficile.

Le cancer peut également prendre une forme infiltrante dans 18% des cas [50] avec un épaissement diffus ou localisé de la paroi. Cet aspect peut poser un problème de diagnostic différentiel avec une cholécystite, mais le caractère irrégulier et asymétrique de l'épaississement pariétal et surtout l'épaisseur supérieure à 1 cm doivent évoquer le diagnostic de cancer vésiculaire plutôt que de cholécystite [51,52].

Il existe encore la forme scléro-atrophique, rare, dont le diagnostic est difficile.

L'échographie permet également :

- D'apprécier l'extension au foie, au pédicule hépatique et aux organes de voisinage ;
- D'apprécier la dilatation des voies biliaires retrouvée dans 50% des cas secondaire à l'extension directe ou à la compression par une adénopathie métastatique locorégional ;
- De déceler la présence d'ascite.

Pour les stades avancés, l'échographie a une sensibilité de 85% [52] ; Cependant, la détection des cancers débutants est plus difficile. Ils sont subdivisés en 2 types : protubérant et

plat, et ne sont diagnostiqués selon WAGHOLIKAR et al. que dans 21% des cas [2]. Ce taux s'élève à 34% dans la série d'ONOHAMA et al. [14] ainsi que dans d'autres séries japonaises. Ce résultat meilleur rapporté par les japonais s'explique par la prédominance des lésions de type protubérant qui sont mieux identifiées par l'échographie et par la fréquence moindre de la lithiase qui interfère sur la précision de l'examen, elle est retrouvée dans 53–72% des cas dans les séries japonaises versus 85–99% dans les séries européennes et sud-américaines [53].

Les résultats de l'échographie dans des différentes séries sont représentés dans le tableau suivant :

**Tableau XIII : Répartition selon les résultats de l'échographie d'après les données de la littérature [178].**

Auteur (Réf)	Diagnostic fait (%)	Lithiase (%)	Envahissement hépatique (%)	DVBIH
Zouaoui	64,1	84,6	25,6	46,1
Goubraim	61,7	65,7	24,7	37
Tahir	28	96	-	-
Loukili	70	70	11	44,4
Notre série	53	30	13	33,3

Bien que l'échographie soit l'examen le plus utilisé en raison de son accessibilité et de son coût faible, nos résultats sont conformes à la description échographique du cancer de la vésicule biliaire dans la littérature mais semblent inférieurs aux autres séries, ceci amène à discuter le caractère opérateur-dépendant, et donc à mettre en question son rôle réel dans la prise en charge de ces affections.

D'autres publications [53–54] soulignent l'intérêt de l'écho- doppler couleur dans le diagnostic différentiel entre les carcinomes vésiculaires et les autres lésions bénignes grâce à l'étude dynamiques des flux vasculaires.

**Au total :**

Le diagnostic des CVB avant la cholécystectomie est rare et difficile car il s'agit généralement de petites lésions asymptomatiques et les signes cliniques d'ictère ou d'altération

de l'état général ne sont généralement pas présents dans les cancers de découverte fortuite, ce ne sont donc que des signes radiologiques qui peuvent alerter tels que :

- Un épaissement pariétal localisé ou irrégulier
- Un polype de plus de 10mm qui est considéré comme une lésion précancéreuse, surtout s'il est sessile, iso ou hypoéchogène, avec un signal doppler.
- Une vésicule biliaire non vue en échographie, ou remplacée par une masse tissulaire sous- hépatique.
- Des adénopathies pédiculaires, ou à distance.
- Un abcès atypique péri vésiculaire ou hépatique.
- Une vésicule porcelaine, à paroi calcifiée, exceptionnellement. [55]

Le problème reste de ne pas surtraiter les formes pseudo-tumorales des cholécystites. Au moindre doute, il faut :

- compléter le bilan échographique, au minimum par un scanner avec injection. Sa sensibilité varie de 30 à 40 % pour les tumeurs T1 et les tumeurs de moins de 2 cm, jusqu'à 100 % pour les T4. La quasi-totalité des T4 et la plupart des T3 pourraient donc être connus en préopératoire.

**b. Echo-endoscopie :**

L'écho-endoscopie est l'examen le plus performant pour déterminer l'extension du cancer vésiculaire en profondeur dans la paroi [56].

Selon FUJITA et all [71], l'écho-endoscopie permet de décrire 4 types morphologiques de cancers :

- Type A : caractérisé par une lésion polypeuse, à surface nodulaire, n'altérant pas l'architecture de la paroi ;
- Type B : correspondant à une lésion d'implantation large, avec présence d'irrégularités pariétales, mais sans atteinte de la tunique hyperéchogène la plus externe ;

- Type C et type D : avec des lésions respectivement caractérisées par la présence de simples irrégularités ou d'une rupture manifeste de cette tunique hyperéchogène externe.

L'étude réalisée par SADAMOTO et al. [57], trouve une forte corrélation entre ses différents types et la classification histopathologique pT :

- Toutes les lésions de type A correspondent au carcinome in situ pTis ;
- 75% des lésions de type B correspondent au pT1 ;
- 85% des lésions de type C correspondent pT2 ;
- Et 90% des lésions de type D correspondent au pT3-T4.

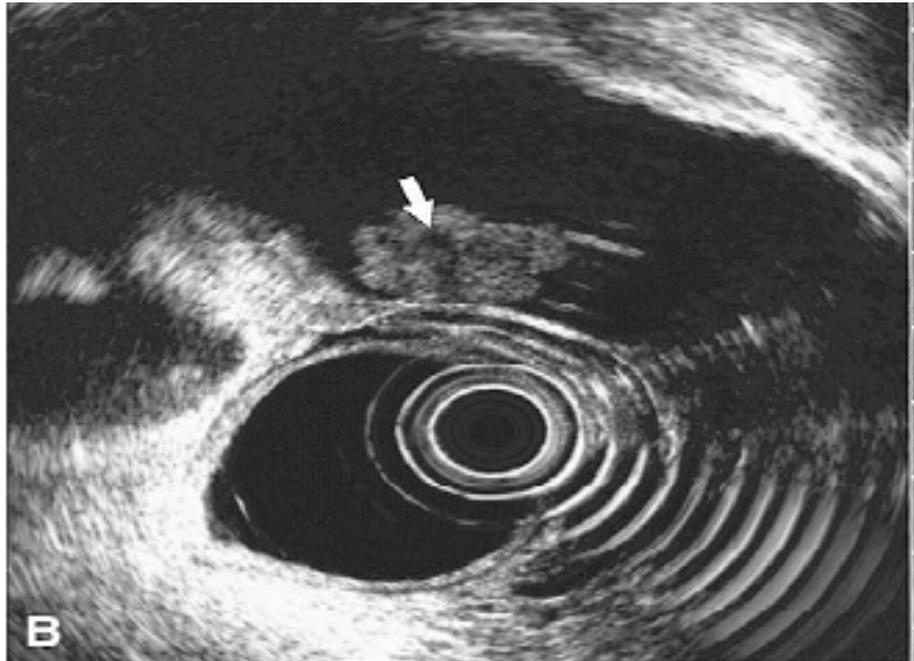
**Tableau XIV : Classification échoendoscopique des cancers de la vésicule biliaire [56]**

Type	Forme	Couche hyperéchogène externe
A	Pédiculée	Préservée
B	Sessile et/ou protrusion à large base	Préservée
C	Sessile et/ou protrusion à large base	Amincie
D	Sessile et/ou protrusion à large base	rompue

Même si YASUDA [59] dans son ouvrage publié en 2000, affirme que l'écho-endoscopie n'est que très légèrement supérieure aux autres techniques d'imagerie dans le bilan d'extension des cancers vésiculaires, son utilisation se développe et semble prometteuse [59]. Ainsi, avec une précision diagnostique de plus de 80% [60,61], l'intérêt de l'écho-endoscopie n'est plus contestable.

L'échoendoscopie avec cytoponction échoguidée a récemment été proposée dans le diagnostic des cancers de la vésicule biliaire [62], indication qui demande à être mieux évaluée [63].

Cet examen n'a été réalisé chez aucun de nos patients.



**Figure 14** : image d'Echoendoscopie montrant une infiltration pariétale vésiculaire

### c. La TDM

Est l'examen de seconde intention dans le diagnostic de cancer de la vésicule biliaire, son intérêt est d'évaluer l'extension loco - régionale et générale

Elle permet de poser le diagnostic dans 60 à 74% des cas [78]. Le cancer vésiculaire peut se présenter sous forme de :

- Une masse remplaçant la vésicule, souvent hétérogène, prenant le contraste de façon diffuse ou en périphérie en cas de nécrose centrale ;
- Un épaissement pariétal localisé ou diffus, aspect pouvant évoquer le diagnostic de cholécystite. La présence d'un halo hypodense curviligne péri-vésiculaire est un signe spécifique de cholécystite compliquée permettant d'écarter le diagnostic de cancer vésiculaire quand il est retrouvé ;
- Ou encore sous forme d'un polype ou d'une masse intra-luminale, dont le diamètre est souvent supérieur à 1 cm avec ou sans épaissement de sa base d'implantation [65].

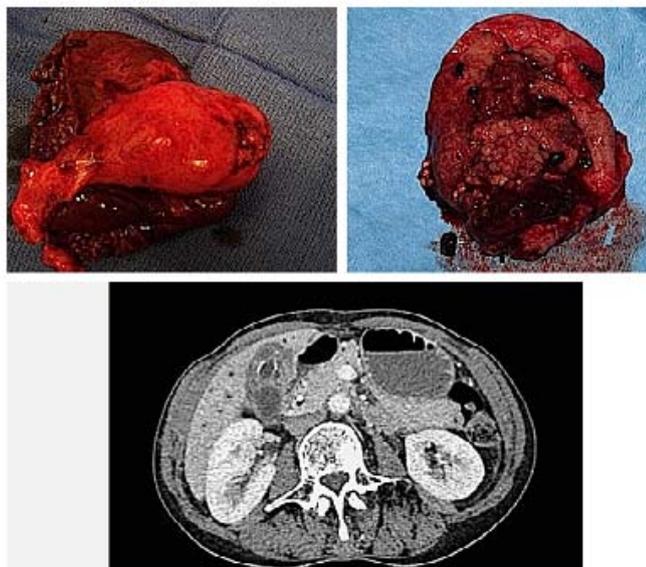
La TDM semble être plus performante que l'échographie pour définir l'extension directe aux organes de voisinage à savoir le lit vésiculaire constitué par les segments IVb et V, les voies biliaires, l'estomac, le duodénum, l'angle colique droit, et également pour déceler la présence d'adénopathies (extension aux ganglions du hile, du pédicule hépatique, de la loge pancréatique et de la région cœliaque) et de métastases hépatiques ou péritonéales [66].

Des études récentes démontrent l'intérêt de la tomодensitométrie hélicoïdale dans l'étude de l'extension locorégionale de cancer vésiculaire et surtout son extension en profondeur de la paroi permettant ainsi d'évaluer la résecabilité de la tumeur [67, 68, 69].

Dans notre série, 19 patients ont bénéficié d'une TDM, elle a permis de poser le diagnostic et d'étudier l'extension locorégionale chez 83 % des patients. Exprimés en pourcentage, les résultats scannographiques de certaines séries sont représentés dans le tableau suivant :

**Tableau XV : Répartition selon les résultats scannographiques d'après les données de la littérature [178].**

Auteur Résultats TDM (%)	Zouaoui	Hiroual	Aderkaoui	Goubraim	Notre série
Masse tm	-	62	40	75	40
Épaississement irrégulier	28	22	27	-	29
Infiltration segment IV	71	37	-	-	26
segment V	-	34	-	-	6
Dilatation des VBIH	78	28	-	41	39,8
Thrombose portale	5	2	-	-	18
Infiltration de la plaque hilaire	-	17	-	-	15
Carcinose	15	31	-	-	10
Envahissement des organes de voisinage	45	2	-	21	35
Infiltration pancréas	15	1	-	-	5
Angle colique droit	15	-	-	-	5
Duodénum	-	1	-	-	10
ADP pédiculaires et cœliaques	-	18	20,8	21	45,7
Métastases hépatiques	-	34	41	50	39
Métastases extra-hépatique	-	4	-	-	29



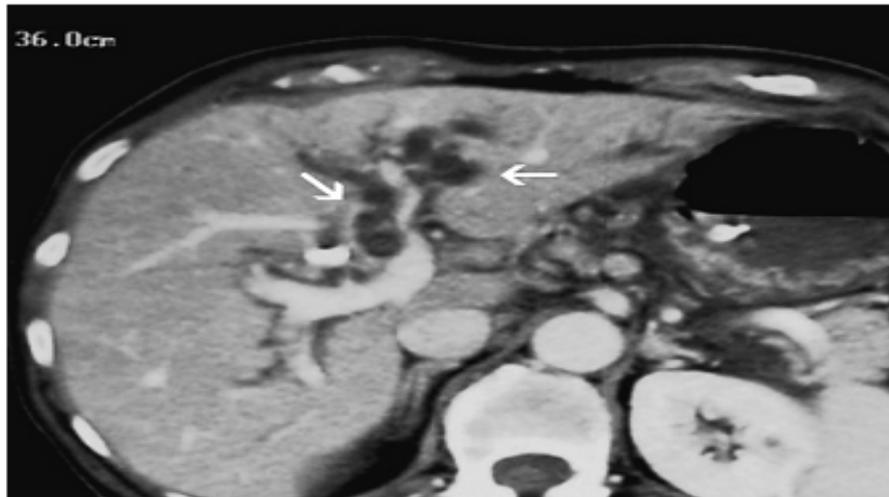
**Figure 15** : Adénocarcinome vésiculaire. Aspect macroscopique (en haut) et scanographique (en bas). [1]

La TDM semble être plus performante que l'échographie pour définir l'extension directe aux organes de voisinage, et également pour déceler la présence d'adénopathies (extension aux ganglions de hile, du pédicule hépatique, de la loge pancréatique et de la région cœliaque) et de métastases hépatiques ou péritonéales.

Cependant en analysant les données de ce tableau nos résultats semblent inférieurs aux autres études, car ils disposent d'appareils ultrasensibles et des techniques plus sophistiquées et mieux calibrés tel que les systèmes hybrides PET/scan qui fournissent des informations structurelles et fonctionnelles simultanément et permettent une imagerie tridimensionnelle, le scanner hélicoïdal, le scanner spiralé...

**Tableau XVI** : Les performances de la TDM injectée [68]

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
<b>T1</b>	<b>33</b>	<b>94</b>
<b>T2</b>	<b>64</b>	<b>80</b>
<b>T3</b>	<b>80</b>	<b>51</b>
<b>T4</b>	<b>100</b>	<b>95</b>
<b>Globale</b>	<b>85</b>	<b>83</b>



**Figure 16** : Cas d'une patiente de 74 ans présentant une dilatation des canaux biliaires gauche. Coupes scanographiques axiales après injection d'un produit de contraste iodé au temps portal : infiltration tumorale du hile vésiculaire avec adénopathies peripancréatiques à l'origine d'une dilatation des voies biliaires intrahépatiques sus-jacente. [4]

**d. Imagerie par résonance magnétique :**

Technique de plus en plus utilisée dans le diagnostic du cancer de la vésicule biliaire. Il apparaît en hypo-signal en T1 et hyper-signal en T2 par rapport au signal hépatique. L'extension au foie est bien mise en évidence par les séquences pondérées en spin écho (SE) T2. Par contre, du fait de la présence d'artéfacts, l'extension au duodénum n'est pas bien étudiée.

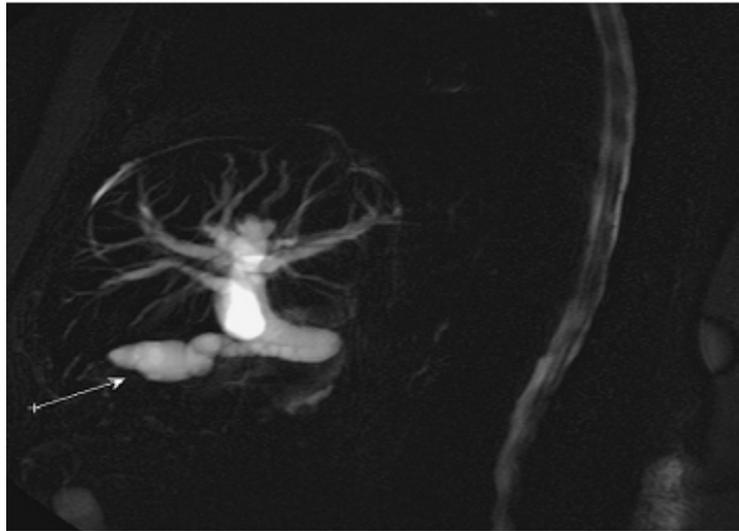
L'extension au petit épiploon et la présence d'adénopathies para-aortiques est bien mise en évidence par la séquence pondérée en SE T1 [71].

Les séquences à réaliser sont des séquences pondérées en SE T1 et SE T2. Certaines publications préconisent l'utilisation de séquences en écho de gradient (séquences flash) [72], ainsi que des séquences en suppression de graisse [73].

L'injection de dérivés de gadolinium en particulier de gadolinium-BOPTA qui présente une captation hépatobiliaire (au contraire du gadolinium-DTPA) semble être intéressante.

La combinaison cholango-IRM, angio-IRM et séquences classiques permet de mieux évaluer l'extension biliaire et vasculaire du cancer de la vésicule biliaire avec une sensibilité estimée à 100% [74].

Dans notre étude, la Bili-IRM a été réalisée chez 12 patients ; elle a permis d'étudier l'extension vers le hile du foie chez 5 patients et vers la voie biliaire principale chez 1 patients.



**Figure 17** : Cas d'un patient de 61 ans : Une Cholangio-IRM montrant des encoches irrégulières du fundus vésiculaire et du canal cystique en rapport avec l'infiltration tumorale. [4]

**e. Cholangiographie tranhépatique :**

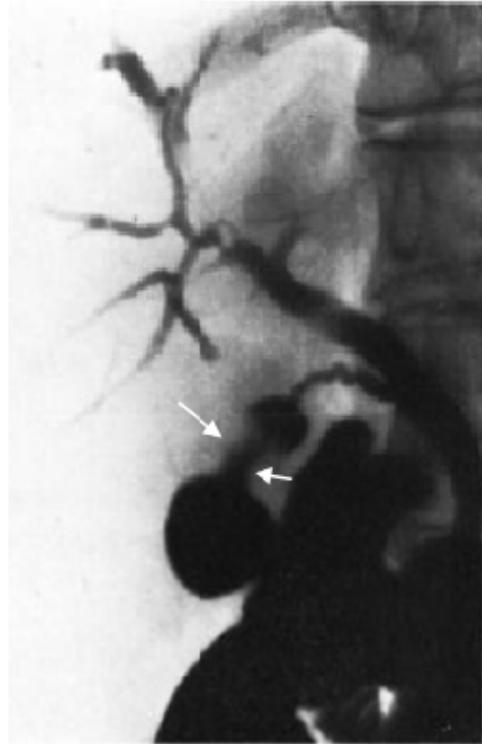
Largement suppléé par la Bili-IRM, elle était réalisée en cas d'ictère et d'atteinte des voies biliaires si un geste chirurgical était envisagé. Elle permet de déterminer le niveau et la nature de l'obstacle, montre également son extension proximale, précise l'état de la convergence biliaire supérieure et évalue la longueur de la voie biliaire principale saine en vue d'une anastomose. Le plus souvent, la sténose est serrée et circonférentielle, avec importante dilatation des voies biliaires d'amonts. Une sténose excentrée, à contours plus lisses, doit faire évoquer une compression extrinsèque par des adénopathies. La CTH permet par ailleurs de réaliser un geste palliatif de décompression biliaire lorsqu'il est nécessaire (drainage biliaire interne et externe) [75].

**f. Cholangiographie par voie rétrograde endoscopique CPRE :**

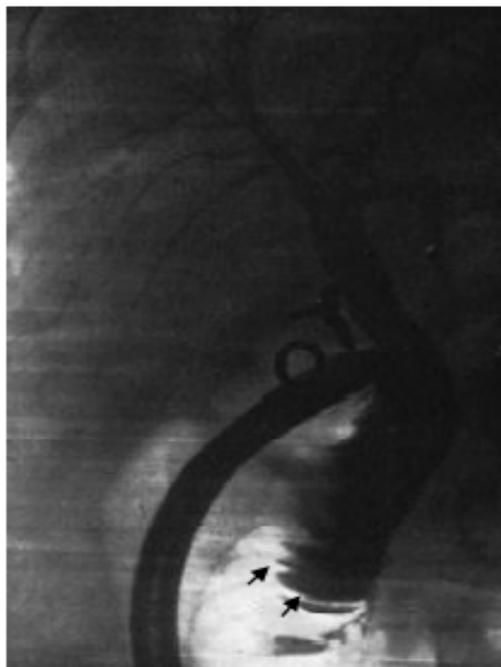
Elle peut également être utilisée. Comme la Cholangiographie tranhépatique, elle permet de mettre en évidence l'obstacle s'il existe. Elle visualise la limite inférieure de l'obstacle, mais son inconvénient est de ne pas toujours permettre de franchir celui-ci et donc de ne pas étudier l'obstacle sur toute sa hauteur. Cependant si l'obstacle est franchi, l'apport de la CPRE est le même que celui de la Cholangiographie directe et permet la pose d'une prothèse biliaire palliative à l'ictère.



**Figure 18** : Cholangiographie rétrograde per endoscopique ; Aspect de rigidité et de rétraction des parois de la vésicule [104]



**Figure 19** : CRPE, Aspect en « trognon de pomme » d'un cancer de la vésicule biliaire [104]



**Figure 20** : CRPE, Aspect en cupule d'un cancer de la vésicule biliaire [104]

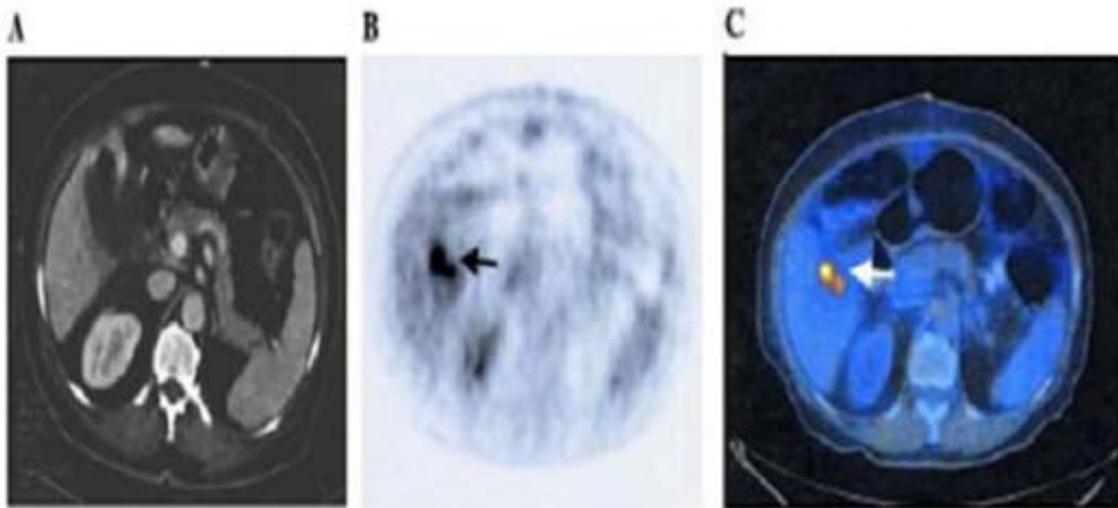
**g. Angiographie hépatique :**

Elle est réalisée dans le cadre du bilan préopératoire et permet de rechercher une atteinte portale ou artérielle qui contre-indiquerait la chirurgie. L'atteinte de l'artère hépatique se traduit par une sténose de celle-ci ou d'une de ses branches. L'atteinte portale, se traduit par une sténose, une irrégularité de contours ou encore une amputation d'une de ses branches [76]. Actuellement cette technique est de moins en moins utilisée au profit de l'angio-IRM et de la TDM hélicoïdale.

**h. Imagerie fonctionnelle :**

La tomographie par émission de positon (PET) au 18 fluor-désoxyglucose(FDG) est utilisée pour détecter les tumeurs de la vésicule biliaire lorsque l'imagerie conventionnelle est suspecte ou douteuse. La lésion tumorale se manifeste par une zone de forte concentration de traceur (figure 21). Il semble que le PET a une sensibilité de 78%, pour l'évaluation des cancers de la vésicule biliaire localisés ou métastatiques. Koh et al. [77] rapportent que cette technique permet d'identifier un cancer de la vésicule biliaire avec une sensibilité de 75%, une spécificité de 87,5% et une exactitude de 81,3%.

L'association PET/Scanner a une valeur diagnostic plus importante car elle permet d'éviter les limitations de chacune des deux techniques. Ce couplage est également utile pour la détection des métastases à distance insoupçonnées par les techniques d'imagerie conventionnelle. Néanmoins son intérêt est très limité pour la mise en évidence des métastases lymphatiques [78].



**Figure 21** : (A) une coupe TDM, (B) un PET et (C) un PET/Scan d'un patient présentant un cancer de la vésicule biliaire de découverte fortuite après cholécystectomie. Le Pet/Scan montre une accumulation du 18-FDG au niveau du parenchyme hépatique au contact du lit vésicule. Cette lésion n'a pas été mise en évidence par TDM seule [95]

**En résumé :**

L'échographie reste la 1ère modalité d'imagerie dans l'approche diagnostique du cancer de la vésicule biliaire. La TDM et l'IRM apportent des éléments complémentaires à l'échographie et gardent une importance capitale dans l'étude de l'extension tumorale.

**III. Traitement :**

L'exérèse chirurgicale complète, R0 constitue le seul traitement des cancers de la vésicule biliaire autorisant des survies prolongées, cependant elle n'est possible que dans environ 20% des cas tous stades et localisations confondus.

Le mauvais pronostic de ces cancers est lié à la précocité de l'envahissement du parenchyme hépatique et de l'extension ganglionnaire. L'étendue de l'exérèse prend en compte l'infiltration du parenchyme hépatique, des viscères voisins et la dissémination lymphatique. [79]

Lorsque le cancer n'a été découvert que secondairement après une cholécystectomie pour lithiase, la nécessité d'obtenir une résection R0 conduit à réintervenir pour effectuer l'exérèse adaptée dès lors que le stade est supérieur à T1a.

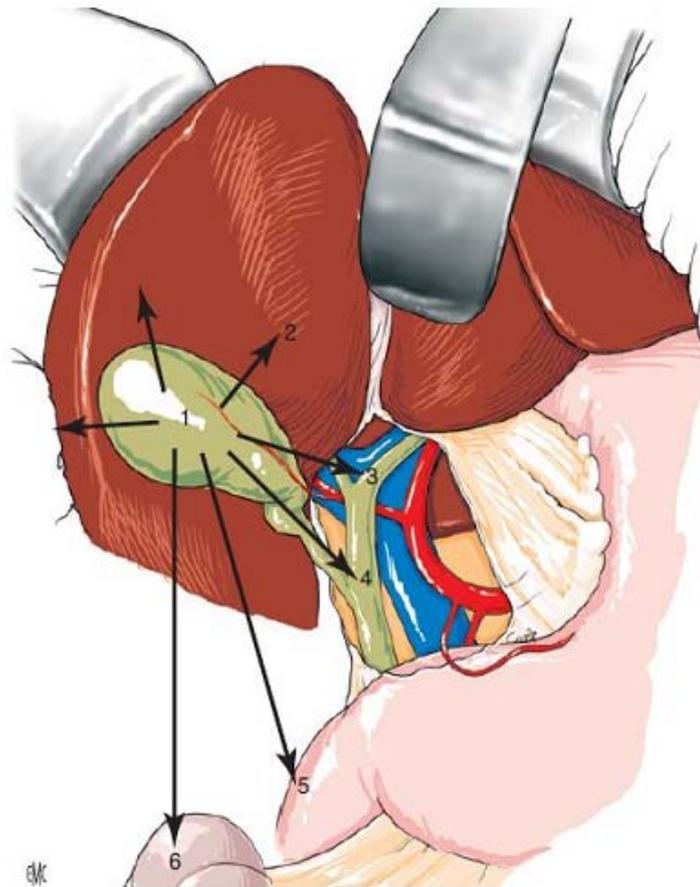
Lorsque l'exérèse n'est pas réalisable, les traitements palliatifs relèvent en premier lieu des méthodes endoscopiques.

## **1. Bases du traitement chirurgical :**

### **1-1 Rappel anatomique**

La vésicule biliaire a des rapports étroits avec les segments 4 et 5 du foie auxquels elle est appendue, le pédicule hépatique, le duodénum et l'angle colique droit. Selon la situation de la tumeur, (collet, bord libre ou lit vésiculaire) les rapports, le drainage lymphatique et vasculaire varient. Le collet vésiculaire est séparé du canal hépatique droit par une distance estimée à 2mm, et de la convergence biliaire par une distance de 6mm. L'envahissement hilare est donc précoce pour les tumeurs du collet. La vésicule est reliée au pédicule hépatique, ou ligament hépato-duodéal, par le canal cystique et ses éléments vasculaires et lymphatiques de drainage. En cas de cancer l'envahissement du pédicule hépatique se fait par contiguïté.

Le drainage veineux de la vésicule biliaire se fait préférentiellement vers le système porte des segments 4 et 5. L'envahissement hépatique de ces segments est précoce surtout pour les tumeurs du corps vésiculaire. La vésicule biliaire a trois voies de drainage lymphatique : une voie droite, cholécysto-rétropancréatique, une voie antérieure, cholécysto-mésentérique, et une voie gauche, sur le bord gauche du pédicule hépatique. Ces trois voies convergent vers les ganglions rétro-portes puis au delà vers les ganglions para-aortiques (figure 22).



**Figure 22 : Rapports de la vésicule biliaire et voies d'extension des cancers.**

1. vésicule biliaire ; 2.foie ; 3.convergence biliaire ; 4.voie biliaire principale ; 5. Genu supérieur ; 6. Angle colique droit.

### **1-2 Principes de la chirurgie curative :**

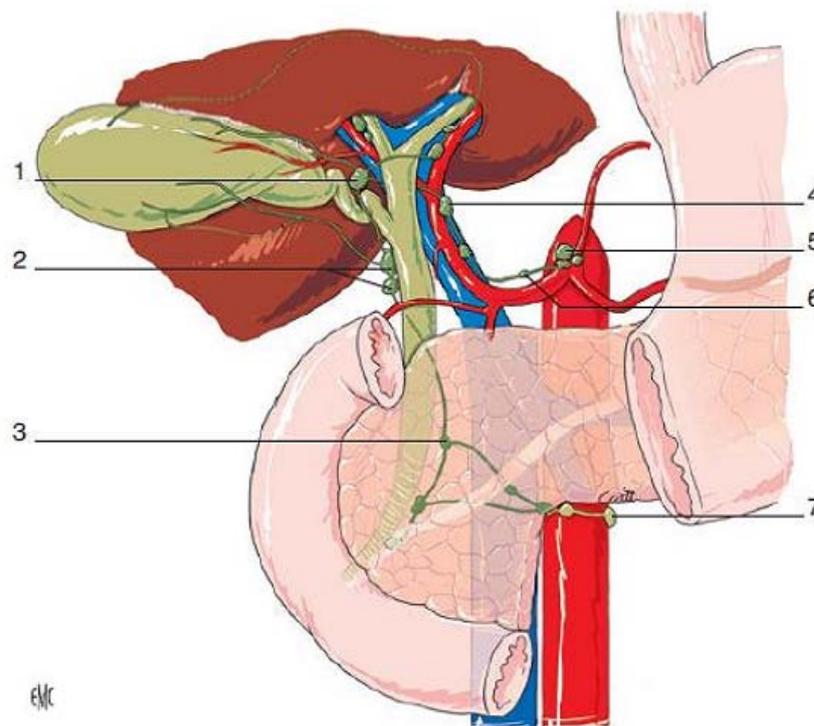
L'obtention d'une résection R0 peut nécessiter pour les formes avancées T3 et T4 des exérèses multiviscérales. En effet l'envahissement de contiguïté du duodénum, du côlon, du foie, de la VBP, de la branche porte ou de l'artère hépatique droite ne constitue pas une contre-indication absolue à une chirurgie d'exérèse, mais la morbidité (48-54%) et la mortalité (15-18%) de ces résections élargies, sont élevées [80].

L'exérèse carcinologique implique la résection en bloc de la vésicule biliaire et des tissus adjacents envahis ou susceptibles de l'être ; parenchyme hépatique et viscères voisins, et la lymphadénectomie des relais ganglionnaires du pédicule hépatique, de la région cœliaque et dans

des cas sélectionnés des ganglions rétro-pancréatiques. L'atteinte de la voie biliaire principale nécessite la résection de celle-ci suivie d'une reconstruction par anastomose bilio-digestive.

Glenn a proposé dès 1954 la résection atypique du parenchyme hépatique sur une épaisseur de 1 à 2 cm en regard du lit vésiculaire [107]. Cette méthode permet de réséquer le parenchyme hépatique le plus susceptible d'être envahi, lorsque l'envahissement n'est pas macroscopique. Cependant dans une étude récente, les résultats sur la survie étaient identiques entre la résection du lit vésiculaire, la bi-segmentectomie 4 et 5, et l'hépatectomie droite pour les lésions de stades pT2 et pT3, non métastatiques [81].

Dans tous les cas une lymphadénectomie est indiquée (figure 23). En effet dès lors que la tumeur atteint la sous-séreuse la prévalence des métastases ganglionnaires est de 40 à 50 % [82].



**Figure 23 : Drainage lymphatique de la vésicule biliaire.**

- 1. Ganglion cystique ; 2. Chaîne porto-cholédocienne externe;
  - 3. Chaîne pancréatico-duodénale postérieure ; 4. Chaîne porto-cholédocienne interne ; 5. Chaîne aortico-coeliaque;
  - 6. Chaîne hépatique commune ; 7. Chaîne aortico-lombaire.
- Lymphadénectomie N1 : exérèse des ganglions du pédicule hépatique (1, 2, 4, 5, 6) ;  
Lymphadénectomie N2 : exérèse des ganglions rétro-pancréatiques, mésentériques supérieurs, et para-aortiques (3, 7).

### **1-3 Préparation de l'intervention :**

Chez les patients devant bénéficier d'une résection hépatique étendue ou présentant un ictère par sténose de la voie biliaire, une préparation à l'intervention est nécessaire pour limiter la mortalité post-opératoire. Deux méthodes sont utilisées séparément ou associées : le drainage biliaire et l'embolisation de la branche portale droite :

a. Le drainage biliaire par voie endoscopique ou transpariétohépatique est indiqué lorsque le taux de bilirubinémie est supérieur à 50  $\mu\text{mol/l}$  [83].

#### **b. L'embolisation de la branche droite de la veine porte**

qui a pour objectif d'atrophier le foie droit et d'obtenir l'augmentation de volume compensatrice du foie gauche. Celle-ci se produit en deux à trois semaines.

L'embolisation est indiquée lorsque l'étude de la volumétrie hépatique par le scanner montre que la résection emportera 50 à 60 % du parenchyme hépatique.

### **1-4 Contre-indications à l'exérèse chirurgicale**

Certains patients ne relèvent pas d'une exérèse chirurgicale curative et doivent donc être traités par des méthodes palliatives, qu'elles soient endoscopiques ou médicales :

- Les métastases hépatiques, pulmonaires, ou péritonéales contre-indiquent classiquement la résection. La présence de métastases ganglionnaires peripancréatiques constitue aussi pour certains une contre-indication à l'exérèse [82], de même que l'envahissement des ganglions para-aortiques.
- L'extension locorégionale constitue aussi un critère de non-résécabilité lorsque sont constatés : l'envahissement ou l'obstruction du tronc porte près de sa bifurcation, ou l'atrophie d'un lobe hépatique et l'envahissement de la branche porte controlatérale, ou l'atrophie d'un lobe hépatique et l'envahissement des voies biliaires secondaires controlatérales, ou l'extension aux voies biliaires secondaires [85].
- La présence de comorbidités cardiaques, pulmonaires, la dénutrition, l'âge supérieur à 75 ans ; ne permettent pas de réaliser des résections hépatiques majeures, éventuellement élargies à la voie biliaire ou aux viscères voisins.

## 2. Techniques d'exérèse à visée curative

### 2-1 L'exérèse tumorale

#### a. **Cholécystectomie simple :**

Sa technique est identique à celle préconisée pour le traitement d'une lithiase. Au cours de la cholécystectomie il faut éviter la perforation de la vésicule biliaire comme il faut la mettre dans un sac pendant son extraction afin d'éviter toute dissémination. La laparoscopie est contre indiquée en cas de suspicion de cancer de la vésicule biliaire

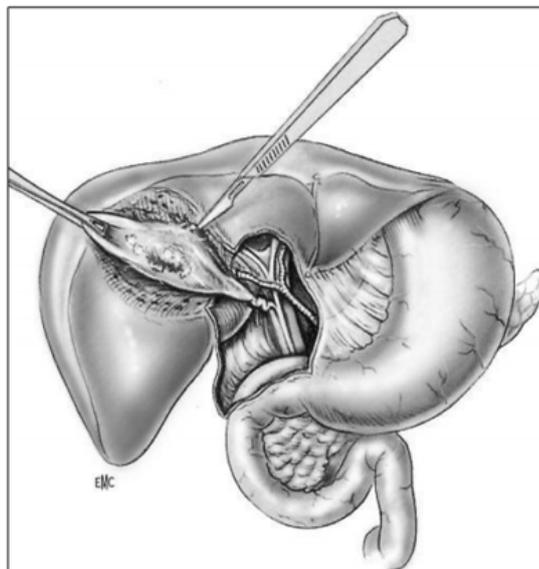
#### b. **Cholécystectomie élargie au parenchyme hépatique péri-vésiculaire:**

##### *b-1 Cholécystectomie élargie au lit vésiculaire : (figure24)*

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

L'épaisseur du parenchyme hépatique réséqué dépend en fait de la distance séparant la vésicule des éléments glissoniens, les distances les plus courtes se situant au niveau du collet :

1,6 ± 0,7 mm du collet au canal hépatique droit, 5,9 ± 1,3 mm du collet à la convergence des canaux sectoriels droits.



**Figure 24** Cholécystectomie selon Glenn [10].

*b-2 Cholécystectomie avec bi-segmentectomie IVb-V : (figure 25)*

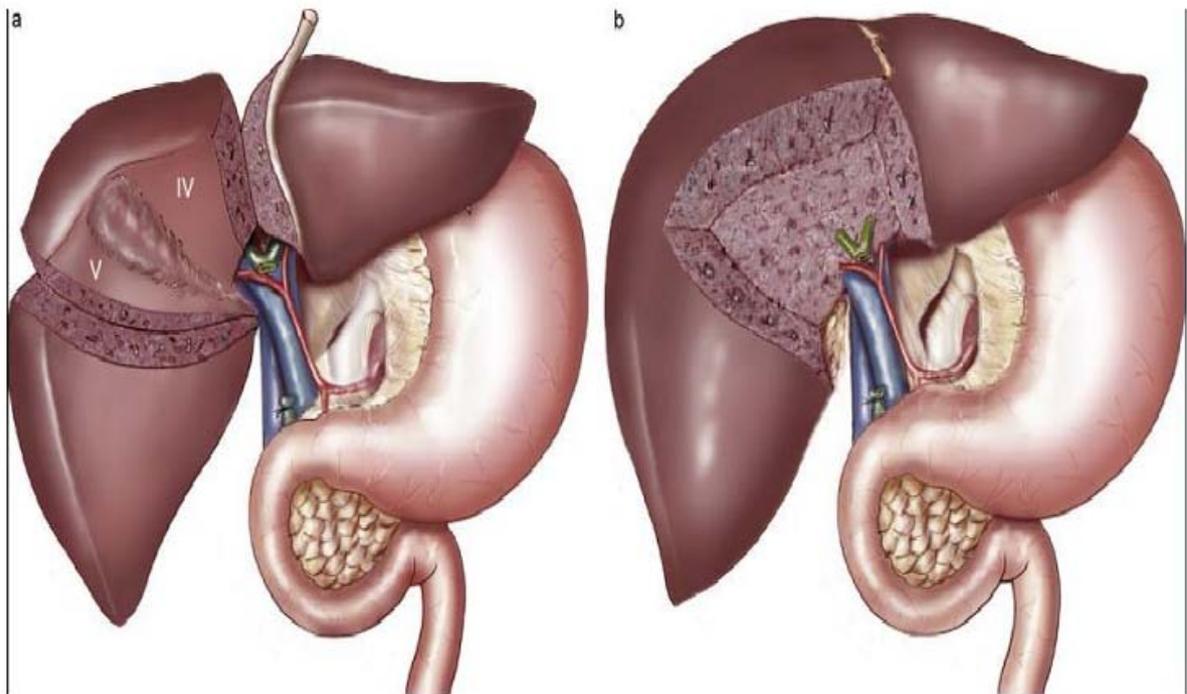
C'est une exérèse hépatique péri-vésiculaire réglée, enlevant la totalité du segment V et la partie antérieure du segment IV (segment IVb). Elle est guidée par l'échographie peropératoire qui permet de reconnaître les éléments glissoniens et veines sus-hépatiques. Elle comprend les trois temps suivants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

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

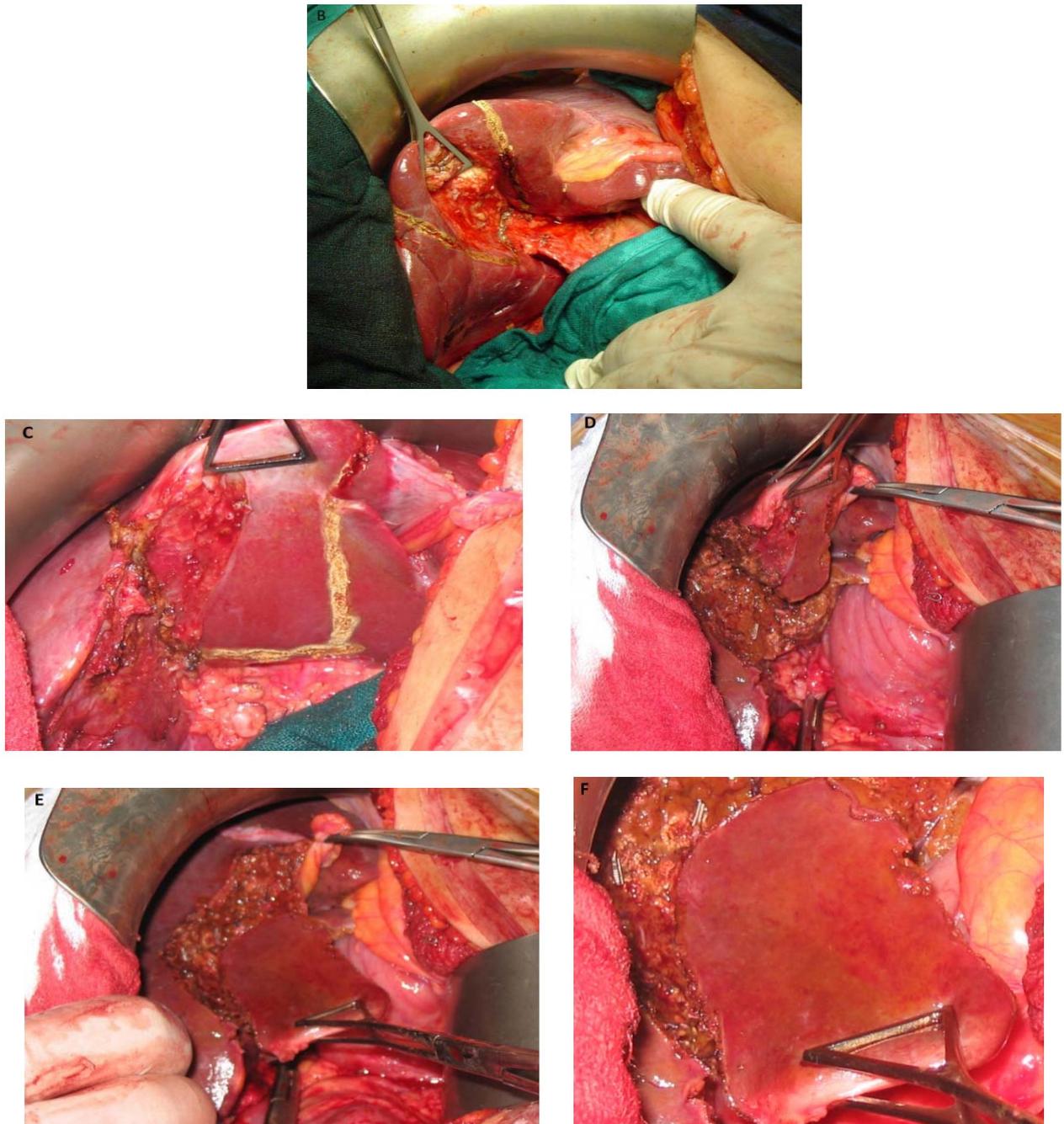
À gauche, la section parenchymateuse ouvre la scissure du ligament rond à droite de celui-ci et permet le contrôle des éléments vasculo-biliaires situés au bord droit du récessus ombilical et au bord postérieur du lobe carré.

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

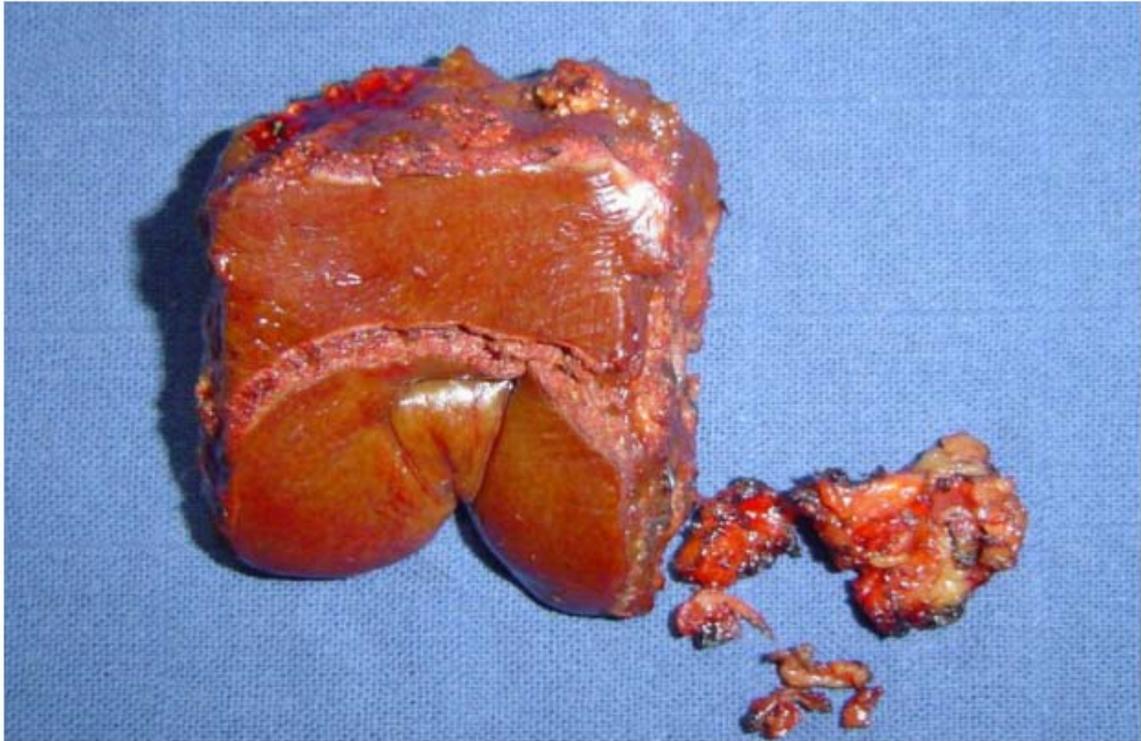
La section parenchymateuse postérieure est le temps le plus délicat de l'intervention. Sur la face antéro-supérieure du foie, la section capsulaire se fait à l'aplomb du hile. En commençant par les angles, on sectionne le parenchyme hépatique. Les pédicules provenant de la partie postérieure du foie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



**Figure 25 : Cholécystectomie avec bi-segmentectomie antérieure IVb-V [86]**



**Figure 26 (A-B-C-D-E-F) : photos d'une bi-segmentectomie IVb-V [177]**

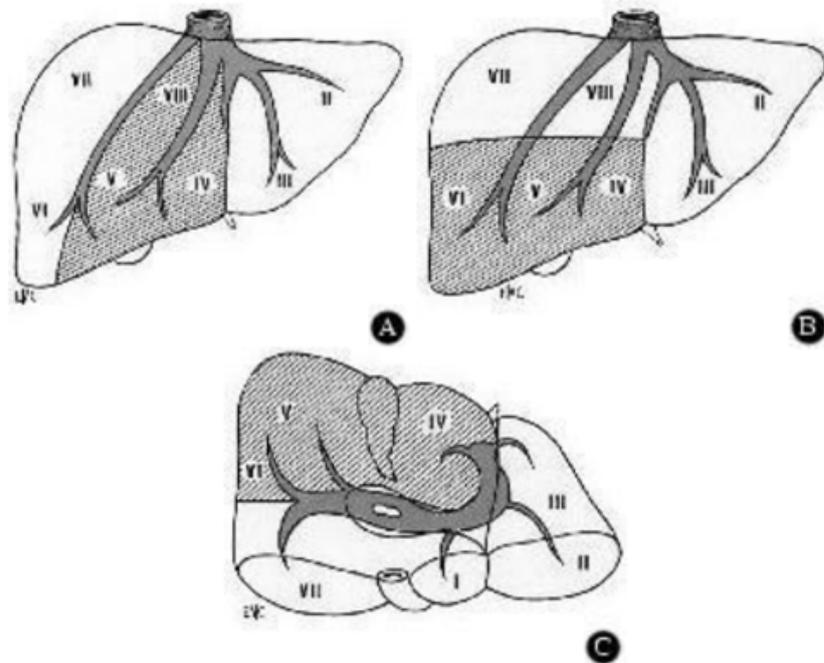


**Figure 27 : pièce de bi-segmentectomie IVb-V [177]**

*b-3 Cholécystectomies avec pluri-segmentectomies : (figure 28-29)*

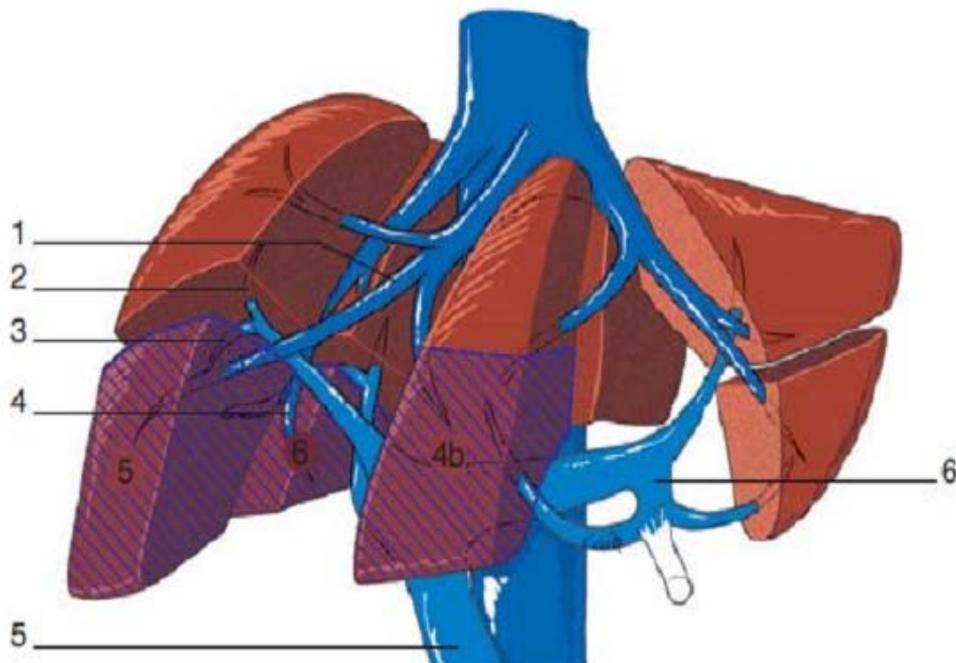
Ce sont des variantes plus extensives de l'intervention précédente :

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



**Figure 28** : Cholécystectomie avec plurisegmentaires [10].

A. Selon Pack et Stalport  
B, C. Selon Couinaud.

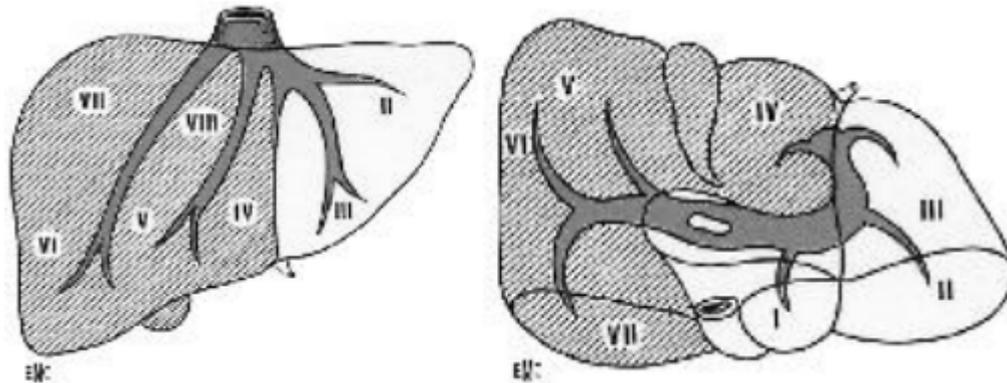


**Figure 29** : Bi-segmentectomie 4 antérieur-5, étendue au 6 : sections vasculaires et biliaires.

1. Veine hépatique médiale ; 2. Branche porte antérieure du segment 8 ; 3. Branche porte antérieure du segment 5 ; 4. Branche porte postérieure du segment 6 ; 5. Tronc porte ; 6. Récessus de Rex. [87]

*b-4 Cholécystectomie avec hépatectomie droite élargie au segment IV (Lobectomie droite) :  
(figure 30)*

Préconisée dès 1955 par Pack, carcinologiquement très satisfaisante, elle ne peut être réalisée que si le lobe gauche représente plus de 15 à 20 % du volume total du foie. Elle commence par le temps hilair : repérage et contrôle de la branche porte droite et de la branche droite de l'artère hépatique. Après libération du foie droit, repérage de la veine cave inférieure et de la veine sus-hépatique droite, les pédicules portaux du segment IV sont abordés par dissection du bord droit du ligament rond dans la scissure ombilicale. La dissection passe sur le bord droit du pédicule glissonien gauche. À la face inférieure du foie, l'incision suit le flanc droit de la scissure ombilicale ; de sagittale elle devient frontale, s'infléchit vers la droite en passant en avant du bord postérieur du lobe carré en longeant le versant antérieur du sillon transverse hilair. On rejoint ainsi la dissection des éléments droits du hile. Après clampage du pédicule portal droit, l'incision parenchymateuse est poursuivie sur le bord droit du ligament suspenseur jusqu'à son triangle postérieur, se recourbe pour atteindre le bord droit de la veine cave inférieure puis descend le long de celle-ci. À la face inférieure du foie, la section parenchymateuse amorcée en avant du bord postérieur du lobe carré se poursuit dans un plan frontal incliné en bas. À l'aplomb du bord droit de la veine cave, elle redevient sagittale. Le foie ouvert, sont liés successivement : le pédicule du foie droit, la veine sus-hépatique médiane en respectant la veine sus-hépatique gauche, la veine sus-hépatique droite et d'éventuelles veines sus-hépatiques accessoires ou inférieures. Cette hépatectomie peut être réalisée sous simple clampage pédiculaire ou sous exclusion vasculaire totale. Cette technique paraît excessive chez un ictérique, certains auteurs japonais préconisent un drainage biliaire gauche associé à une embolisation portale droite de préférence sous échographie. L'exérèse aura lieu dans 3 semaines, après hypertrophie du lobe gauche restant.



**Figure 30** : Cholécystectomie avec hépatectomie droite élargie au segment IV [10].

**c. Cholécystectomie et bi- ou tri-segmentectomie élargie aux organes de voisinage :**

Cette résection peut emporter en plus de la vésicule biliaire, et de plusieurs segments hépatiques, le bloc duodéno-pancréatique selon la technique de

Whipple, le côlon droit ou transverse ou l'antre gastrique. Elle a pour but d'effectuer une résection de type R0, c'est à dire sans résidu tumoral macro- ou microscopique.

**2-2 Curage ganglionnaire :**

Il débute par un curage N1 : exérèse en bloc du tissu cellulolympatique du ligament hépato-duodéal. La veine porte, l'artère hépatique et le cholédoque sont squelettisés. La lymphadénectomie se poursuit en direction des relais N2 : la mobilisation du côlon droit et du bloc duodéno-pancréatique par manœuvre de Kocher permet d'aborder la veine cave et l'aorte abdominale. Sont ainsi réséqués de bas en haut, les relais ganglionnaires para-aortiques, mésentériques, cœliaques puis les relais rétro-duodéno-pancréatiques et péri-cholédociens. Certains auteurs tels Shimada et Shirai [88] proposent d'effectuer ce curage, des relais pré-aortiques au ganglion cystique, en systématisant chaque groupe ganglionnaire, l'atteinte des ganglions pré-aortiques ne permettant plus une chirurgie d'exérèse curative.

**2-3 Résection de la voie biliaire principale :**

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

controversée. Elle a l'avantage théorique d'une meilleure lymphadénectomie et l'absence de risque de nécrose de la VBP. Mais elle n'apporte pas d'avantages en termes de suites postopératoires et de survie à distance. Une extension de l'exérèse ne semble donc justifiée que par une extension de la tumeur au canal cystique ou à la voie biliaire principale elle-même [89].

#### **2-4 Embolisation portale**

La réalisation de l'embolisation portale a été rapportée chez un certain nombre de patients ayant un cancer de la vésicule biliaire et candidat à une résection hépatique étendue et complexe [90].

Elle a pour but d'hypertrophier le futur foie restant lorsque le volume de celui-ci est inférieur à 30% à la volumétrie TDM. Associée à un drainage biliaire du futur foie restant, elle permet d'intervenir en l'absence de choléstase et d'augmenter les réserves hépatiques fonctionnelles, avec pour objectif de diminuer la mortalité et la morbidité postopératoire liée à l'insuffisance hépatocellulaire [91].

Une étude récente [88] réalisée sur une série de 240 malades, parmi lesquels on compte 90 cas de cancers de la vésicule biliaire envahissant le hile, a rapporté des survies à 3 ans et 5 ans de 25,3% et 17,1% respectivement chez les patients porteurs de cancer vésiculaire ayant eu une embolisation portale pré-opératoire. Selon la même étude, 32% des malades ayant un cancer vésiculaire n'ont pas eu de résection à cause d'un envahissement loco-régional et métastatique important, ce qui suggère de réaliser pour ces cancers une évaluation laparoscopique préalable.

### **3. Traitement palliatif :**

#### **3-1 Traitement palliatif chirurgical**

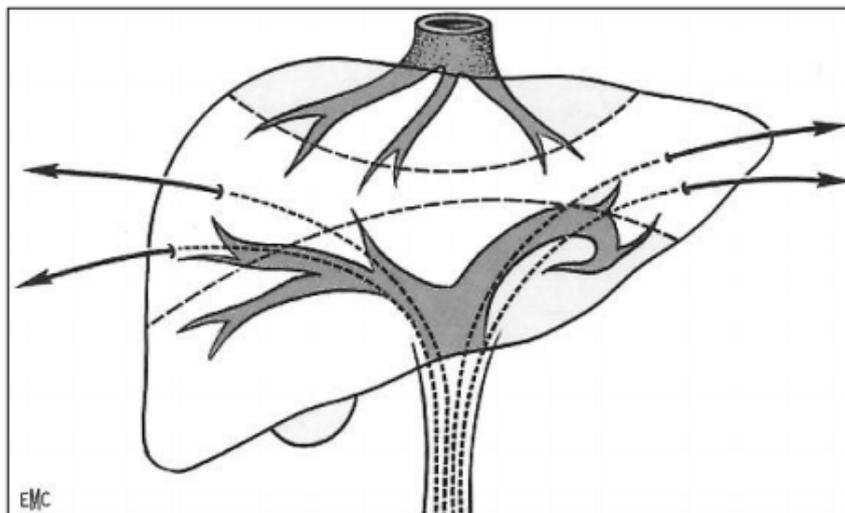
La place des techniques chirurgicales palliatives a nettement diminué au profit des méthodes endoscopiques et de radiologie interventionnelle. Ces techniques ont pour but de permettre l'écoulement de la bile dans le tube digestif. Deux techniques peuvent être employées : les drainages prothétiques et les dérivations bilio-digestives. Elles sont identiques aux

techniques de dérivation proposées pour les cancers de la portion supérieure des canaux biliaires. Elles sont employées si l'envahissement loco-régional 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.

**a. drainages prothétiques :**

*a-1. Drainage interne-externe par intubation transtumorale (technique de Praderi) : (figure 31)*

Par une cholédocotomie effectuée sur une portion libre, la masse tumorale obstruant le cholédoque est forée par un tuteur métallique, malléable, boutonné, type Béniqué. Après franchissement de la zone tumorale, le tuteur, poussé dans les voies biliaires intra-hépatiques dilatées, passe à travers le parenchyme hépatique et perfore la capsule de Glisson. Cette tunnellation est effectuée sous contrôle manuel. La perforation de la capsule de Glisson doit se situer sur la face supérieure du foie, loin des pédicules portes et sus-hépatiques. Un drain plastique multi-perforé est alors introduit dans ce tunnel ; une extrémité est sous-sténotique de préférence sortie par une anastomose bilio-digestive sur une anse en Y tunnelisant le drain, l'autre extériorisée en transcutanée. Le drain peut ainsi être changé en cas d'obstruction, mais les risques de surinfection biliaire sont majorés.



**Figure 31** : Intubation transtumorale selon Praderi [10]

*a-2. Intubation transtumorale à drain perdu : (Figure 32)*

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

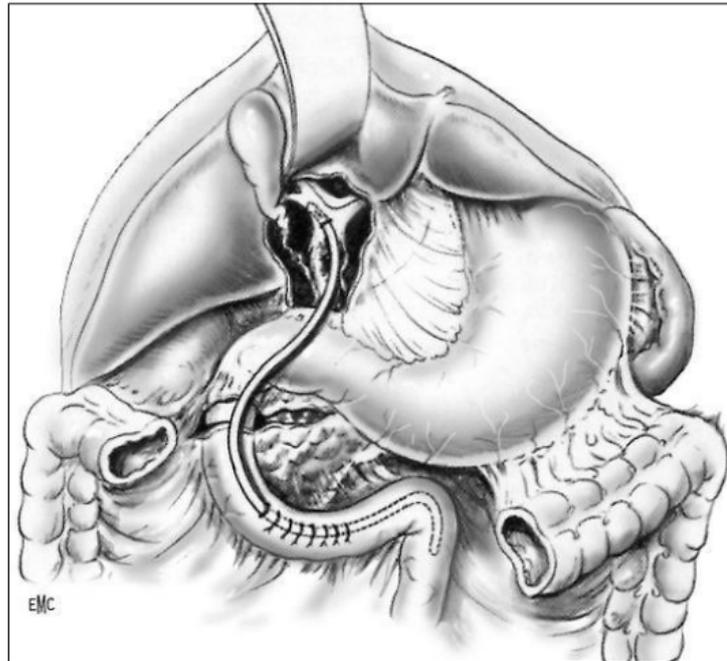
Un drain de Redon (diamètre 5 ou 6 mm) est introduit en trans-tumoral ; la cholécotomie est refermée sur celui-ci. Dans la mesure du possible, il est préférable de drainer les deux foies.



**Figure 32 [10] : Intubation trans-tumorale à drain perdu selon Huguet**

*a-3 Prothèse de Kron : (Figure 33)*

Ce sont des prothèses siliconées à extrémité supérieure conique. Il existe des prothèses courtes pour intubation transtumorale et réimplantation cholédocienne, des prothèses en ' Y ' pour drainer les deux foies, des prothèses longues pour ponter les voies biliaires. Lors d'intubation transtumorale et réimplantation cholédocienne, l'étanchéité est assurée par des ligatures circulaires sans chercher à refermer la cholécotomie. Lors de pontage biliaire, l'extrémité supérieure de la prothèse est placée dans la portion canalaire dilatée sus-anastomotique, et son extrémité inférieure réintroduite à la Witzel dans l'estomac, le duodénum ou le grêle.



**Figure 33 : Prothèse de Kron [92].**

***a-4. Drainage biliaire externe par drain de kehr :***

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

**b. Anastomoses bilio-digestives :**

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

***b-1. Anastomose extra-hépatique :***

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

***b-2. Anastomose intra-hépatique :***

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

□ *Anastomose intra-hépatique gauche :*

C'est la plus utilisée. Le canal biliaire du segment III, situé au-dessus et en avant du bord supérieur de la veine porte du segment III, est abordé par ouverture de la scissure ombilicale. Ayant été repéré par échographie per-opératoire ou par ponction à l'aiguille fine, il est ouvert longitudinalement sur 2 à 3 cm. L'anastomose sur anse en ' Y ' est en général latéro-latérale.

□ *Anastomoses intra-hépatiques droites :*

Elles sont utilisées lorsqu'il existe une atrophie du lobe gauche et portent alors sur le canal hépatique du segment V ou du segment VI. Les anastomoses intra-hépatiques droite et gauche sont confectionnées sur les segments III d'une part, et IV-V d'autre part.

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

### **3-2 Traitement palliatif non chirurgical**

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

#### **a. Drainage biliaire trans-hépatique percutané [93]**

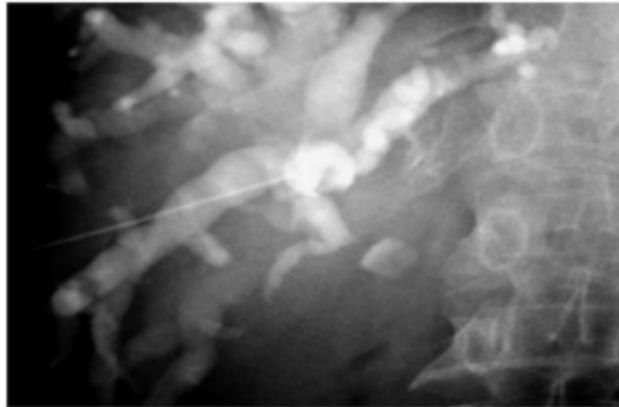
Le drainage biliaire percutané consiste à ponctionner les voies biliaires par voie trans-hépatique sous contrôle le plus souvent scopique et/ou échographique avec mise en place d'un drain. Le taux de succès est voisin de 100 % lorsque les voies biliaires sont dilatées. Il varie de 50 à 95 % lorsque les voies biliaires ne sont pas dilatées.

La ponction à l'aide d'une aiguille fine 22 ou 21 Gauges est habituellement réalisée sur les voies biliaires droites par un abord intercostal, plus rarement au niveau de l'épigastre sous contrôle échographique particulièrement en cas d'exclusion de l'arbre biliaire gauche.

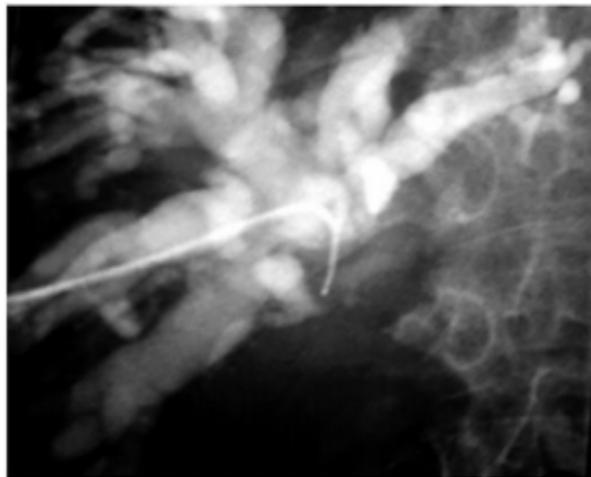
Après avoir opacifié l'arbre biliaire, un guide est introduit soit au niveau du même site de ponction soit en changeant la voie d'abord, en fonction de la disposition des canaux biliaires, en

choisissant le canal dont la morphologie est la plus adaptée à la manipulation (figure 33a). Les différents types de drainages sont le drainage externe, le drainage interne–externe et l’endoprothèse.

- Le drainage externe : où le cathéter est placé en amont de l’obstacle, permet de drainer la bile vers l’extérieur. Ce type de drainage est indiqué lorsqu’il s’agit d’un contexte d’urgence avec angiocholite, où on préfère limiter les manipulations et drainer vers l’extérieur la bile infectée.
- Le drainage interne–externe : où le cathéter est placé à travers la zone d’obstruction, permet de faire communiquer les voies biliaires en aval de l’obstacle avec les voies biliaires en amont de celui ci et avec le milieu extérieur.
- Le drainage interne ou endoprothèse : consiste en la mise en place au niveau du site d’obstruction d’un stent métallique ou d’une prothèse en plastique qui assure la béance du canal biliaire et par conséquent permet l’écoulement de la bile vers les voies naturelles. Ce type de drainage a l’avantage d’être moins douloureux et moins contraignant pour le patient.
- Les endoprothèses sont indiquées chez les patients ayant une espérance de vie de plus de trois mois pour les obstacles malins. Les prothèses en plastique sont le plus souvent utilisées par voie endoscopiques car bien que rapidement obstruées, leur remplacement est facile. Leur calibre important les rend difficiles à manipuler par voie trans–hépatique.
- Les prothèses métalliques auto expansibles (figure 33b) sont moins déformables par la poussée tumorale et sont donc moins souvent obstruées, elles adhèrent mieux à la paroi canalaire et leur technique de mise en place est plus facile du moment qu’elles peuvent être introduites à travers un drain de petit calibre et dilatées par la suite. Elles ont l’inconvénient d’être plus coûteuses. Elles sont associées à une morbidité plus faible, mais il n’y a pas de différence avec les prothèses en plastique en terme de survie.



**Figure 33 a:** Drainage externe : la ponction des voies biliaires par une aiguille fine et opacification des voies biliaires dilatées [92].



**Figure 33 b:** Introduction d'un guide métallique avant la mise en place du drain [92].



**Figure 34:** Endoprothèse métallique dans la voie biliaire principale [92].

**b. Drainage biliaire endoscopique transpapillaire**

Réalisé grâce au développement des duodéno-scopes à large canal opérateur, permettant la mise en place d'une endoprothèse après opacification des voies biliaires et réalisation d'une courte sphinctérotomie.

Le choix de la voie d'abord percutanée ou endoscopique varie selon les équipes. Une seule étude prospective randomisée a comparé les deux voies d'abord [94]. Elle a démontré que la voie endoscopique était significativement supérieure à la voie percutanée pour le drainage (81% versus 61%) et la survie à 30 jours (85% versus 67%). Dès lors, la pose de prothèse par voie endoscopique a été considérée comme la méthode de référence. Cependant, le problème majeur posé par les prothèses plastiques souvent utilisées est leur obstruction quasi-inéluctable dans un délai moyen de 4 mois, ceci a amené au développement des prothèses métalliques. Des études randomisées, incluant au total plus de 300 malades [95 ,96] et ayant comparé les prothèses métalliques et plastiques, ont montré une très nette amélioration de la perméabilité (9 mois versus 4 mois) et une diminution de la fréquence de ré-intervention lors de la mise en place de prothèses métalliques, sans modification significative de la survie des malades. Pour ces raisons, malgré un coût plus élevé, les prothèses métalliques ont supplanté les prothèses plastiques dans le traitement palliatif des sténoses malignes des voies biliaires extra-hépatiques chez les malades ayant une survie estimée supérieure à 6 mois.

**Au total :**

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

Selon les différentes études, le taux des interventions à visée curative est très faible par rapport aux interventions palliatives ; Chassagne 33% [97], Pandey 30% [98], 22% dans les séries de Winde [99] et Arnaud [98], Aderkaoui 29% [101] et 33,3% dans notre série.

Quant aux interventions palliatives, Winde [99] rapporte un pourcentage de 72%, (50% de traitement endoscopique, 15% de drainage radiologique et 7% de dérivations chirurgicales), Arnaud [100] rapporte des résultats similaires 50% d'interventions palliatives (30% drainage endoscopique, 16% de drainage radiologique et 4% de drainage chirurgical), la série de Rabat [101] rapporte un pourcentage de 43% avec un drainage biliaire percutané dans 9,7%, mise en place d'une prothèse biliaire par voie endoscopique dans 2,8% et une dérivation hépato-jéjunale dans 30,5%, et la série de Fès rapporte que le traitement palliatif a été réalisé chez 41,5% des cas; 20,8% de traitement radiologique, 13,2% de drainage endoscopique et 7,5% de dérivations hépato-jéjunales. Dans notre série, le traitement palliatif a été réalisé chez 48 % des cas avec un drainage biliaire percutané dans 12%, mise en place d'une prothèse biliaire par voie endoscopique dans 4,3% et une dérivation hépato-jéjunale dans 31,7% des cas.

Il a été démontré par différentes études que les prothèses métalliques ont supplanté les prothèses plastiques dans les drainages palliatifs [95-96-102], dans notre série aucune prothèse métallique n'a été utilisée.

**Tableau XVII : Répartition des malades selon les traitements réalisés dans les différentes séries [178].**

Auteur	Laparotomie exploratrice (%)	Intervention palliative (%)	Intervention Curative (%)
Chassagne	33	34	33
Winde	27	72	22
Arnaud	28	50	22
Pandey	52	18	30
Hamdani	33	15	20
Elmalki	14	55	21
Loukili	13	39	23
Goubraim	58	46	30
Aderkaoui	12	43	29
Tahir	27	15	34
Notre série	13	48	33,3

En ce qui concerne les techniques chirurgicales employées à visée curative, Geraldo et al [103] a noté dans sa série que la technique principale était la cholécystectomie simple réalisée dans 41,17% des cas, en raison du grand nombre de cas dans un stade avancé empêchant la réalisation d'une chirurgie radicale suivie d'une cholécystectomie associée à une bi- ou tri-segmentectomie élargie aux organes de voisinage (chirurgie de Whipple) dans 29%, cholécystectomie avec bisegmentectomie IVb-V dans 20,58%, cholécystectomie avec hépatectomie droite élargie au segment IV (lobectomie droite) dans 11,8%. Cubertafond et al [104], lui aussi a rapporté des résultats similaires, cholécystectomie simple dans 30% des cas, cholécystectomie avec lobectomie droite dans 11%, cholécystectomie selon Glenn dans 3% des cas, chirurgie de Whipple dans seulement 1% des cas.

Rossi [105] lui aussi a rapporté des cholécystectomies simples dans 53,8% et 46, 2% des résections hépatiques dont des cholécystectomies avec lobectomie droite, bi-segmentectomie selon Glenn et résections selon Whipple à des pourcentages égaux 33,3%. Par contre notre série rejoint les séries marocaines ainsi que la série indienne, en rapportant un taux très bas de résections élargies.

**Tableau XVIII : Répartition des malades selon les techniques opératoires [178].**

Auteur	C. S	C+GLGENN	C+IVb-V	C+LD	WHIPPLE	L. E
Geraldo	41,7	-	20,85	11,8	29	23,5
Cubertafond	30	3	-	11	1	25
Arnaud	16,8	-	-	11	-	14
Rossi	53,8	15	-	-	-	-
Aderkaoui	9,7	16,7	1,4	-	1,4	12,5
Goubraim	8,33	16,7	1,4	-	5,5	58,3
Tahir	28	4	1	-	-	27
Notre série	10	16,6	7,6	-	-	13

C.S : Cholécystectomie simple; C+Glenn : Cholécystectomie élargie au lit vésiculaire; C+IVb-V , Cholécystectomie avec bisegmentectomie IVb-V ; C+LD : Cholécystectomie associée à une lobectomie droite ; Whipple : Cholécystectomie avec bi ou tri-segmentectomie élargie aux organes de voisinage; L.E : Laparotomie exploratrice.

### **Suites postopératoires :**

Dans notre série le taux de morbidité globale est de 10%, ce chiffre rejoint celui de l'étude de Winde et al [106] sur les problèmes thérapeutiques de cancer de la vésicule biliaire (6,2%). contrairement à l'étude de samuel [107] qui a décrit 20% de morbidité péri-opératoire.

### **Mortalité opératoire**

Elle est définie comme le pourcentage de décès survenus dans les 30 jours suivants l'intervention ou au cours de son hospitalisation. Dans notre série, Le taux de mortalité est de 3%.

## **4. Traitement adjuvant :**

La chirurgie est le seul traitement potentiellement curatif pour les stades localisés. Cependant la majorité des patients consultent à un stade avancé de la maladie, contre-indiquant tout geste chirurgical.

### **4-1 Chimiothérapie :**

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

La rareté de la maladie rend difficile la réalisation d'essais prospectifs randomisés. Par ailleurs, la plupart des études publiées avaient inclus à la fois des patients ayant des tumeurs vésiculaires et des cancers des voies biliaires bien qu'il s'agisse de deux entités différentes sur le plan clinique, biologique et thérapeutique [108],

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

Une deuxième étude avait évalué l'association de gemcitabine et la cisplatine chez 44 patients. Le taux de réponse était de 48% et la médiane de survie était de 7 mois avec toxicité

acceptable. La même association pour 30 autres patients confirmait un taux de réponse de 36,6% avec une médiane de survie de 20 semaines.

Ces études spécifiques indiquent donc que les associations à base de gemcitabine sont actives sur les tumeurs de la vésicule biliaire, résultat confirmé par les études qui avaient regroupé toutes les tumeurs biliaires [7] Le dernier essai est de phase III randomisé mono-centrique indien, avait comparé chez 81 patients atteints exclusivement de cancer de la vésicule localement avancé ou métastatique, une chimiothérapie à base de : 5-FU, AF ou gemcitabine (GEM) et oxaloplatine (GEMOX) versus soins de support.

**Tableau XIX : étude phase II de chimiothérapie chez les patients avec cancer de la vésicule biliaire [7]**

Auteur / année	Traitement	Nombre de cas	Taux de réponse (%)	Médiane de survie
Gallardo et al. 2001 [118]	Gemcitabine	36	36	30 semaines
Reyes-vida et al. 2003 [119]	Gemcitabine+cisplatine	42	48	7mois
2004 [120]	Gemcitabine+cisplatine	30	36,6	20 semaines

**Tableau XX: Etude phase III de chimiothérapie chez les patients cancer de la vésicule biliaire [7]**

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

#### 4-2 Radiothérapie :

Le mode d'extension et le taux de récurrence loco-régionale élevé dans le carcinome vésiculaire fait de la radiothérapie per-opératoire et postopératoire une option thérapeutique très rationnelle et attractive. Cependant, les rapports de la radiothérapie dans le cancer de la

vésicule biliaire sont décevants, les résultats sont contradictoires et la plupart des séries ont un petit nombre de patients [8].

La radiothérapie externe, comme traitement adjuvant, a montré certains avantages en survie. Todoroki et al [111] ont utilisé la radiothérapie peropératoire pour le stade IV du carcinome de la vésicule biliaire après résection complète de la tumeur. La survie cumulative de 3 ans était de 10,1% pour les patients qui ont été traités avec résection chirurgicale et radiothérapie, comparativement à 0 pour un groupe semblable de patients subissant une résection seule. Récemment, une survie favorable a été rapportée dans la résection complète du carcinome vésiculaire suivie de radiothérapie externe combinée à une chimiothérapie à base de fluorouracil [112]. La série de la Mayo clinique regroupant 73 patients atteints de tumeurs de la vésicule biliaire stade I-II rapporte un bénéfice de la radio chimiothérapie sur la survie globale pour les tumeurs T3 et/ou N1 [113]. Cette étude a été confirmée par une équipe coréenne qui a montré un gain concernant les stades T2N1M0 et T3N1M0 en terme de survie sans récidence et a conclu que la radio chimiothérapie est un facteur pronostique indépendant pour les tumeurs T2/T3 [114]. Ces résultats sont encourageants et le rôle de la radiothérapie en tant qu'adjuvant à la chirurgie doit être étudié d'avantage avant d'être recommandé comme traitement standard pour le carcinome vésiculaire. La radiothérapie externe peut également être utilisée comme traitement palliatif du carcinome avancé de la vésicule biliaire.

Cependant, le contrôle de la tumeur est rarement réalisé par la radiothérapie seule en raison de la radiorésistance relative de la tumeur. En outre, la proximité des tissus normaux dose-limites, limite considérablement le potentiel de livraison d'une dose suffisante pour éradiquer la tumeur. La curiethérapie endo-luminale à l'aide d'Ir-192 a également été utilisée, par une approche percutanée trans-hépatique, pour le traitement palliatif de l'ictère dû à l'obstruction des voies biliaires.

#### **4-3 Perspectives d'avenir : thérapies ciblées dans les cancers de la vésicule biliaire :**

##### **a. Inhibiteurs de l'épidermal growth factor receptor (EGFR)**

La famille des récepteurs tyrosine kinase comprend l'EGFR, human epidermal growth factor receptor (HER)2, HER3, HER4 [113,114]. L'EGFR et HER2/neu sont dérégulés dans les cancers des voies biliaires. La fréquence de la surexpression de l'EGFR par immuno-histochimie (IHC) varie entre 21 et 100 % [115]. Plus de 67 % des tumeurs biliaires avec une surexpression d'EGFR par IHC ont une amplification de l'EGFR par hybridation fluorescente in situ (FISH) [116]. Le transforming growth factor- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) a été trouvé également élevé dans le cancer vésiculaire. Les acides biliaires activent l'EGFR et la prolifération cellulaire par l'intermédiaire du TGF- $\alpha$  [117].

Sur la base de ces résultats, les essais évaluant les anti-EGFR ont été lancés. Lerlotinib (TarcevaR) [100] en monothérapie avait montré un taux de survie sans progression (SSP) à 6 mois de 17 % chez 42 patients avec un cancer des voies biliaires avancé dans une étude phase II, 16 patients avaient un cancer vésiculaire. La mutation de l'EGFR n'a pas été cherchée. Le lapatinib (TyverbR), un anti EGFR-1 et anti HER2, a été étudié dans une étude phase II incluant les cancers des voies biliaires et des carcinomes hépatocellulaires chez 17 patients. Aucune réponse n'a été obtenue [118]. Le cétuximab (ErbixR) a été l'objet d'une étude franco-allemande de phase II randomisée multicentrique rapportée par Malka et al, ayant porté sur 101 patients avec un cancer des voies biliaires avancé, traité par une chimiothérapie à base de gemcitabine et oxaliplatine seule ou en association avec le cétuximab. La randomisation était stratifiée sur le stade et sur la localisation tumorale (vésicule vs autre). Les résultats de survie sans progression à 4 mois étaient supérieurs dans le bras associant le cétuximab (44 % versus 61 %, respectivement) [119].

##### **b. Thérapies anti-angiogéniques**

L'angiogenèse est nécessaire pour la croissance tumorale. Elle est médiée par un facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Le VEGF a été détecté dans les tumeurs des voies

biliaires. Son expression est corrélée à un stade avancé de la maladie et à un mauvais pronostic [120]. Le bécacizumab (AvastinR), un anti-VEGF, a été testé dans une étude phase II en association avec GEM et oxaliplatine chez 35 patients avec un cancer des voies biliaires. Le taux de réponse partielle était de 40 %, la médiane de SG était de 12,7 mois (IC à 95%, 7,3-18,1 mois) et la médiane de SSP était de 7 mois (IC à 95 %, 5,3-10,3 mois) [121].

Le sorafénib (NexavarR) inhibe la tyrosine kinase qui cible le c-Raf/b-Raf, le récepteur du VEGF 2/3 et le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) [122]. Des mutations activatrices de Ras [123,124] et Raf [125,126] sont présents dans le cancer des voies biliaires. Une phase II de 31 patients avec cancer des voies biliaires avait testé le sorafénib en monothérapie. Plus de 66 % des patients avaient une toxicité grade 3-4, 6 % avaient une réponse partielle non confirmée, 29 % avaient une stabilisation de la maladie. La médiane de SSP était de 2 mois (IC à 95 %, 2-4 mois) et la médiane de survie était de 6 mois (IC à 95 %, 4-10 mois) [127].

D'autres nouvelles molécules sont en cours d'essai dans les cancers des voies biliaires notamment l'AZD6244 qui est un inhibiteur sélectif de MEK, bortezomib, un inhibiteur du protéasome, AZD2171 qui est un inhibiteur de tyrosine kinase pan-VEGFR, PDGFR-b et c-Kit [120].

#### **IV. Histologie :**

Le cancer de la vésicule biliaire doit être la hantise du chirurgien devant toute cholécystectomie d'où la nécessité d'un examen macroscopique réalisé par le chirurgien dans la salle opératoire avec un examen extemporané des lésions suspectes.

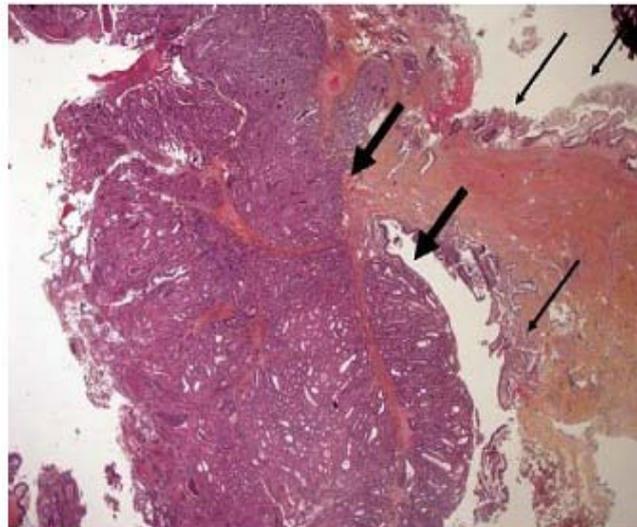


**Figure 35:** section macroscopique d'une pièce opératoire d'un calculo-cancer vésiculaire. [5]



**Figure36 :** pièce opératoire de cholécystectomie avec une tumeur plane paraissant peu infiltrante. [5]

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



**Figure 37** : coupe histologique d'un adénocarcinome vésiculaire infiltrant. (Les flèches fines repèrent la muqueuse vésiculaire normale.les flèches épaisses montrent le carcinome infiltrant, dépassant la membrane basale) [55]

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

L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent, il représente plus de 80% des cas et inclut plusieurs sous types. Les tumeurs non épithéliales sont très rares. Il existe très peu de cas publiés sur ces entités.

**Tableau XXI: La survie à 5 ans des carcinomes de la vésicule biliaire en fonction du type histologique et l'envahissement tumoral [128,129]**

Type histologique	nombre	Extension (%)			Survie à 5 ans tous stades (%)
		Loc	Rég	Dist	
Adénocarcinome	2138	41,9	3,8	0,7	12,1
•non spécifique	1774	37,5	4,6	0,7	11,3
•Papillaire	119	63,4	-	-	40,5
•Mucineux	117	-	0,0	-	7,8
•Autres	128	44,9	2,3	-	13,0
Carcinome adénosquameux	42	-	-	-	8,8
Carcinome non spécifié	138	-	00		2,0

Les résultats de notre étude histologique sont en accord avec ceux de la littérature, 95,5% des cas décrits étaient des adénocarcinomes. Un carcinome épidermoïde a été retrouvé chez 1 patient, soit 4,5%.

Selon une série de Fès a révélé que le carcinome épidermoïde a été de 4,5%, et une série réalisée à Rabat [130] a diagnostiqué ce type histologique dans 14,7% des cas ce résultat semble élevé par rapport aux données de la littérature mais il est très proche à nos résultats où le carcinome épidermoïde a une fréquence de 14%. et des tumeurs neuroendocrines dans 4%, ce type histologique n'a pas été décrit dans les autres études.

**Tableau XXII : la fréquence de l'adénocarcinome dans les différentes séries [178].**

Auteur	Adénocarcinome (%)
Hamdani	87,7
Samuel	88
Tahir	90
Loukili	96,6
Goubraim	83,9
Notre série	80

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

– Tumeurs conjonctives :

Elles sont représentées par les sarcomes dont la fréquence est de 1,5 %. Elles sont réduites à quelques observations isolées de léiomyosarcome, fibrosarcome, rhabdomyosarcome, angiosarcome, ostéosarcome et de chondrosarcome [47].

– Tumeurs mixtes :

Elles constituent une variante histologique rare, associant une double composante maligne épithéliale et mésenchymateuse [47].

– Mélanomes :

Ce sont des tumeurs rares, 19 cas ont été rapportés dans la littérature, il survient vers la 4ème et 5ème décade [129]. La distinction entre mélanome primitif et secondaire peut être difficile à faire histologiquement.

\_ Lymphome malin non hodgkinien (LMNH) :

Il est rare le siège primitif au niveau de la vésicule biliaire ne peut être retenu qu'après avoir éliminé un LMNH d'autres localisations par un bilan complet [132].

Pour les Cancers secondaires de la vésicule biliaire sont représentés essentiellement par des métastases d'un mélanome, de cancer digestif, cancer pulmonaire, mammaire, et rénal [133].

En fonction de la différenciation cellulaire et de l'architecture tumorale, on distingue les adénocarcinomes bien différenciés retrouvés dans 29,41%(35,41) des cas dans notre série, les adénocarcinomes moyennement différenciés, cet aspect a été noté dans notre série dans 64,7% (58,7) des cas et les adénocarcinomes peu différenciés, notés dans 5,8% des cas de notre étude.

**Tableau XXIII : Degré de différenciation des adénocarcinomes dans les différentes séries (en %) [178] :**

Auteur (Réf) Degré de différenciation	Aouhar	Goubraim	Loukili	Hamdani	Notre série
Bien différencié	26	45	78	7	35,41
moyennement différencié	50	47	21,4	52	58,7
Peu différencié	7	8	0,6	7	5,8

Dans les formes peu différenciées, l'étude immunohistochimique peut aider à préciser le type histologique

On peut avoir recours à la cytokératine, la vimentine et l' HMB 45.

Cependant, certains marqueurs ont été étudiés :

Alpha-foetoprotéine [134, 135] : elle est mise en évidence le plus souvent dans les carcinomes de type papillaire ;

Antigène carcino-embryonnaire : c'est un marqueur souvent présent dans les cancers de tube digestif, plus spécifique des cancers de la vésicule biliaire ;

Antigène carbo-hydrate 19-9 (CA19-9) : dans la série de KOMATSU, CA19-9 a été détecté dans l'adénocarcinome tubulaire [136];

Cyclines : selon la série de JIM, la cycline E a été exprimée dans 33% des cas des adénocarcinomes vésiculaires [137].

L'expression de la cycline E était en corrélation avec l'activité proliférative de la tumeur, ceci suggère que cette expression est en rapport avec la progression des carcinomes de la vésicule biliaire [138].

**Tableau 24 : les principaux marqueurs utilisés pour le diagnostic des CVB [177].**

Les types histologiques	Les marqueurs
Les carcinomes	+ cytokératines + ACE, EMA + CA19-9
Les tumeurs neuroendocrines	+ Chromogranine A + NSE + Sérotonine + Gastrine
Les leiomyosarcomes	+ AML
Les lymphomes	+ CD20 + CD79
Les mélanomes	+ vimentine + PS100 + HMB 45

L'étude cytologique de la bile gagne une grande place dans le dépistage du cancer vésiculaire qui peut se faire à l'aide des cellules qui sont normales, atypiques ou néoplasiques,

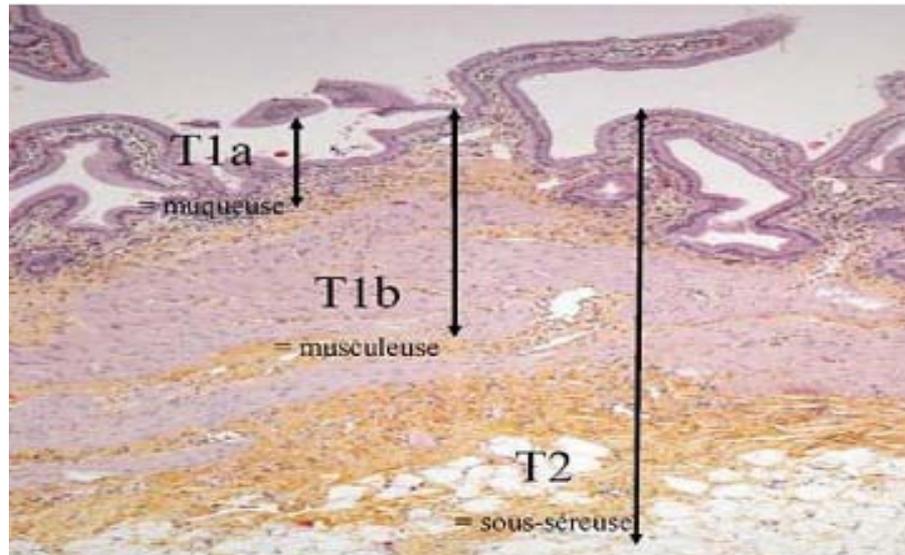
desquamant dans la bile où elles peuvent être identifiées, le prélèvement de la bile se fait au cours d'une endoscopie digestive par cathétérisme transpapillaire.

Une étude réalisée par ITOI et al en [139] a montré que l'étude cytologique de la bile permet la distinction entre les lésions bénignes et malignes chez les patients présentant un épaissement de la paroi vésiculaire. Selon le même travail, l'étude cytologique de la bile comparée à la TDM présente une sensibilité à 100% pour le diagnostic du cancer vésiculaire versus 92% de sensibilité pour la TDM.

Les emboles vasculaires et les engrainements péri-nerveux sont des facteurs de mauvais pronostic, ils ont été observés dans respectivement 25% et 5% des pièces de cholécystectomie dans notre série.

## **V. Classification :**

La paroi vésiculaire est constituée de dedans en dehors, d'une muqueuse reposant sur la lamina propria, d'une seule couche musculuse et de la séreuse. Au niveau du lit vésiculaire, la muqueuse est en contact direct avec le parenchyme hépatique par l'intermédiaire des sinus de Rokitansky Aschoff qui sont des cryptes muqueuses traversant la musculuse. Les carcinomes développés dans le lit vésiculaire sont donc d'emblée invasifs. Les cancers de la vésicule biliaire ont une classification TNM spécifique. Celle-ci n'est disponible qu'après l'exérèse et l'examen histologique de la pièce opératoire. Le risque d'extension ganglionnaire et métastatique est corrélé au stade T de la maladie (tableau XXV). [140,141]



**Figure 38** : coupe histologique : représentation des stades T sur une paroi vésiculaire normale [55]

**Tableau XXV**: risque d'extension ganglionnaire et métastatique selon le stade T (%) [142]

	T1a	T1b	T2	T3	T4
N1	0	5-16	9-30	39-72	67-80
M1	0	0	0-18	0-11	17-24

La classification retenue est la Classification TNM (7e édition) selon l'UICC et l'AJCC (2010) des cancers de la vésicule biliaire résumée dans le tableau suivant : [143]

**Tableau XXVI** : Classification TNM (7e édition) selon l'UICC et l'AJCC (2010) des cancers de la vésicule biliaire [143]

Extension		M0	N1*	N2**	M1
		N0			
Tis	In situ	0	-	-	-
T1a	Lamina propria	I	IIIB	IVB	
T1b	Muscleuse				
T2	Tissu conjonctif périmusculaire				
T3	Péritoine viscéral (perforation) Foie (par contiguïté 1 organe/structure extra-hépatique (par contiguïté) ***	IIIA			
T4	Tronc porte Artère hépatique ≥ 2 organe/structure extra-hépatique (par contiguïté) ***	IVA			

\* le long du canal cystique, du canal hépatique commun, de l'artère hépatique commune et de la veine porte.

\*\* péri-aortiques, péri-caves, du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure.

\*\*\* Estomac, duodénum, côlon, pancréas, épiploon, canaux biliaires extra-hépatiques...

□ T : tumeur primitive (TX : non évaluable ; T0 : non décelable).

□ N : métastases ganglionnaires régionales (NX : non évaluables ; N0 : absence ; N1/N2 : présence).

□ M : métastases à distance (M0 : absence ; M1 : présence ; N.B. : MX : abandonné).

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

**Tableau XXVII: Différents classes T selon la littérature [178]**

Stade (%) Auteur	Tis	T1	T2	T3	T4
Yuman	-	-	12	43	68
Zevallos	26,6	6,7	40	20	6,7
Launoy	1,4	2,8	4,2	40,8	50,8
Cubertafond	3,5	2,8	8	32,3	53,4
Sarli	5	30	20	45	-
Tahir	-	-	1	9	61
Notre série	0	6,6	60	20	26

Nos résultats semblent différents de ceux de la littérature, qui ont rapporté des pourcentages élevés des classes T3-T4, dans notre série, tous les patients qui avaient un envahissement hépatique porte ou de l'artère hépatique ou de deux organes de voisinage étaient métastatique et n'ont pas été opérés sans oublier le caractère rétrospectif de notre étude, donc susceptible à de nombreux biais.

La présence d'un envahissement lymphatique est un facteur de mauvais pronostic pour les cancers de la vésicule biliaire. Il est souvent corrélé au degré d'envahissement pariétal, l'envahissement ganglionnaire a été retrouvé dans 25,2% des cas.

D'après la stadification d'AJCC notre étude comporte 32% des cancers stade I, 53% des stades II, 13% des stades III et 0% des stades IV.

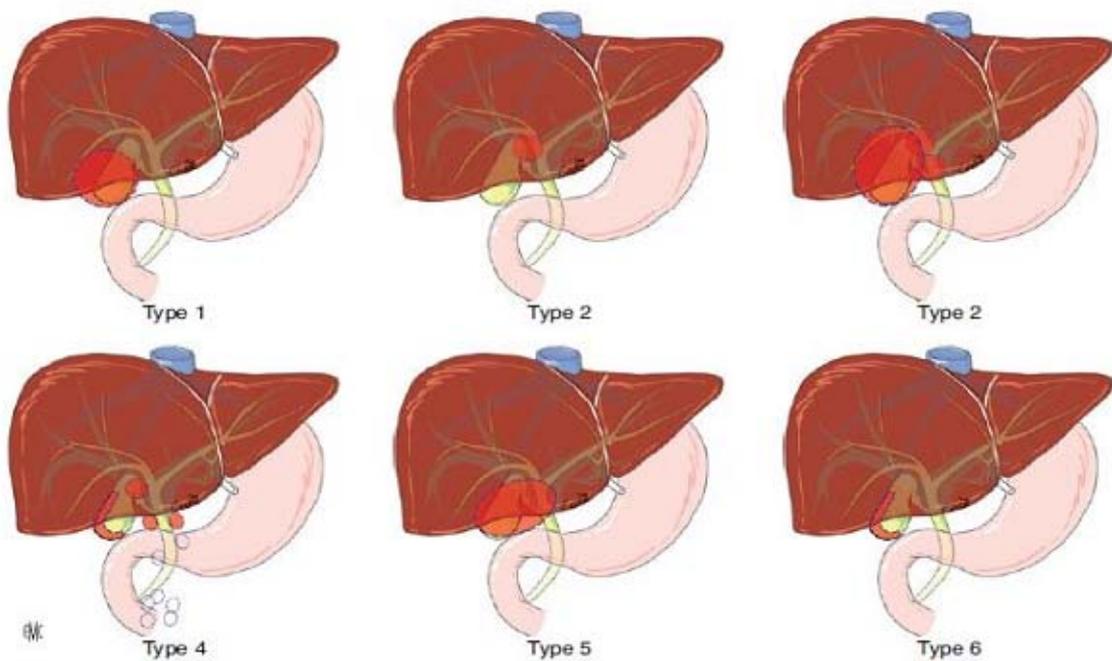
**Tableau XXVIII : stadification TNM dans les différentes séries [178]**

Stades	Loukili	Pottakkat	Samuel	Wang	Notre série
Stade I	29,7	5	12	0	32
Stade II	51,8	13	50	8,9	53
Stade III	8,7	48	15	55,2	13
Stade IV	14,8	35	22	35,9	0

## **VI. INDICATIONS :**

### **1. indications en fonction du stade histologique**

Elles sont définies par la classification TNM de la lésion. Celle-ci n'est disponible qu'après l'exérèse et l'examen histologique de la pièce opératoire, mais peut être suspectée en préopératoire. Les lésions occultes correspondent aux stades limités Tis à T2. Les lésions macroscopiques sont évaluées par l'imagerie. Kondo a décrit six types de mode et de degré d'extension du cancer (figure 39) qui peuvent être définis en préopératoire, et ainsi prévoir l'étendue de l'exérèse à réaliser [144].



**Figure 39:** Extension des cancers de la vésicule biliaire [129]. 1. Type 1 : au parenchyme hépatique péri-vésiculaire (stades T3, T4). 2. type 2 : au hile hépatique (stade T4). 3. type 3 : au parenchyme hépatique et au hile (stade T4) ; 4. Type 4 : cancer localisé avec adénopathies pédiculaires et rétro-pancréatiques (stades T1b, T2, N2) ; 5. Type 5 : cancer du collet ou canal cystique étendu à la voie biliaire principale (stade T4) ; 6. Type 6 : cancer localisé (stades T1a, N0). [145]

Les CVB Tis et T1a (type 6 de Kondo) limités à la muqueuse sans franchissement de la lamina propria relèvent de la cholécystectomie simple. Cependant l'ouverture accidentelle de la vésicule biliaire aggrave le pronostic en provoquant la dissémination des cellules tumorales et en transformant ainsi le stade initial en T3.

Les CVB stades T1b, dépassant la lamina propria mais pas la muscularis mucosae s'accompagnent de métastases ganglionnaires dans 4 à 20 % des cas, d'infiltration veineuse dans 20 %, et d'envahissement hépatique dans 13 % [146]. La cholécystectomie simple ne constitue pas le traitement optimal. Elle est grevée d'un taux de récurrence supérieur à 50% [128]. L'exérèse doit donc être étendue au parenchyme hépatique par une résection du lit vésiculaire ou une bi-segmentectomie IVb-V, associée à une lymphadénectomie du pédicule hépatique [147].

Les CVB de **stades T2** s'accompagnent de métastases ganglionnaires dans 20 à 60 % des cas (type 4 de Kondo). Celles-ci siègent habituellement au niveau du pédicule hépatique. L'exérèse curative implique la résection du parenchyme hépatique par bi-segmentectomie IVb-V ou résection du lit vésiculaire et une lymphadénectomie portale N1.

Les CVB de **stades T3** et **T4** atteignant ou franchissant la séreuse, sont considérés comme avancés. La réalisation d'une résection R0 implique la résection du parenchyme hépatique qui peut être envahi par contiguïté ou présenter des nodules de perméation, une lymphadénectomie et la résection en bloc des viscères envahis.

La résection hépatique est fonction de la localisation tumorale. Elle doit permettre d'obtenir une marge saine de 20 mm. Pour les tumeurs siégeant au niveau du corps de la vésicule (type 1 de Kondo), une résection des segments IVb et V est indiquée. Si la tumeur siège au niveau du collet vésiculaire, le canal hépatique droit n'est distant que de 2 mm, et le hile hépatique peut être envahi.

Dans ce cas la lobectomie droite est indiquée. Dans tous les cas une lymphadénectomie doit être associée [114].

L'envahissement ganglionnaire est le principal facteur prédictif de survie. La lymphadénectomie intéresse le pédicule hépatique, et doit être poursuivie le long de l'artère hépatique jusqu'au tronc cœliaque. La lymphadénectomie portale des ganglions rétro-pancréatiques est indiquée en cas d'envahissement des ganglions du pédicule hépatique. La lymphadénectomie des ganglions para-aortiques n'est pas recommandée, car l'envahissement de ces ganglions, équivalent à un stade M+, est un facteur de très mauvais pronostic, et leur exérèse nécessiterait une chirurgie extensive.

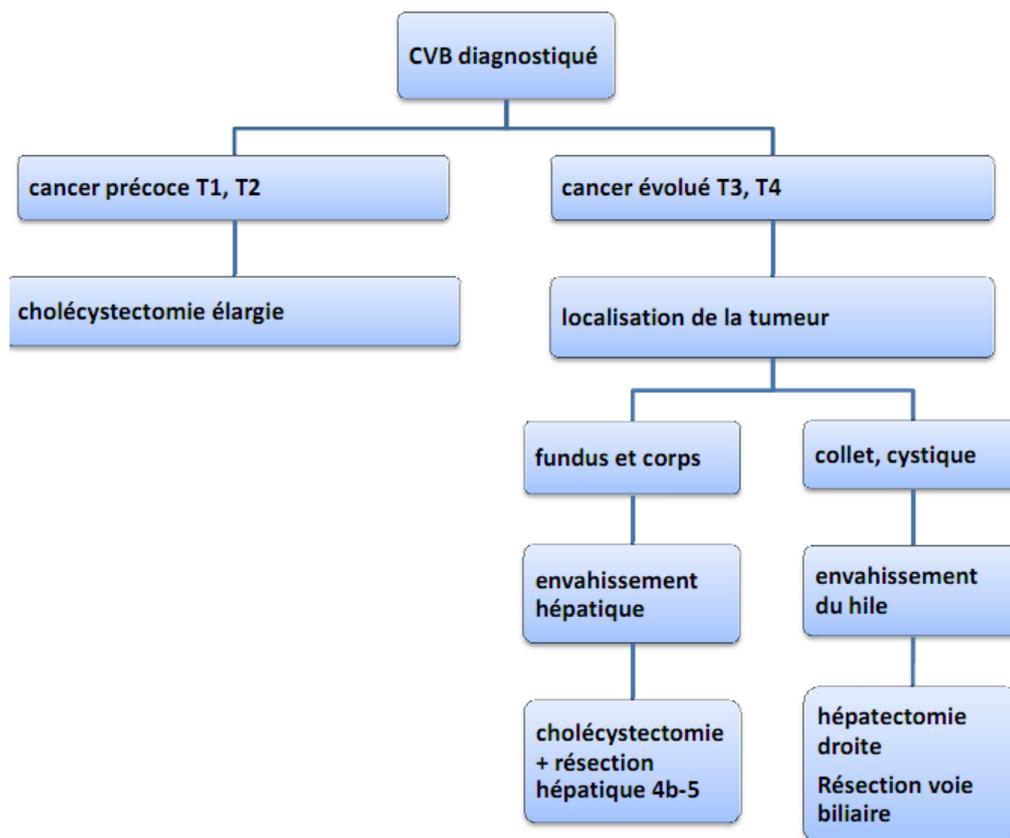
L'infiltration de la voie biliaire principale par une tumeur du collet (type 5 de Kondo) nécessite une résection de celle-ci associée à une lymphadénectomie portale et la résection parenchymateuse péri-vésiculaire. En cas d'envahissement de la veine porte ou de sa bifurcation (types 2 et 3 de Kondo), une résection segmentaire ou marginale avec reconstruction est indiquée.

L'envahissement du pédicule droit implique une hépatectomie droite étendue au segment IV. L'atteinte de l'artère hépatique gauche ou de l'artère hépatique propre est une contre-indication à l'exérèse.

Le drainage biliaire préopératoire est indiqué lorsqu'une hépatectomie droite élargie est envisagée afin de diminuer le risque de défaillance hépatique postopératoire.

L'infiltration duodénale ou pancréatique implique une hépato-duodéno-pancréatectomie céphalique en cas d'envahissement massif duodénal ou pancréatique. Cette intervention est aussi indiquée pour réaliser la lymphadénectomie rétro-pancréatique.

L'infiltration de l'angle colique droit, de l'estomac, de l'épiploon impliquent des résections en bloc associant à la résection hépatique une colectomie, une gastrectomie ou une omentectomie. Le pronostic de ces envahissements est meilleur que celui de l'envahissement du pédicule hépatique.



**Figure 40** : Arbre décisionnel. Technique chirurgicale devant un cancer de la vésicule biliaire (CVB) diagnostiqué en préopératoire. [114]

## **2. indications en cas de diagnostic postopératoire du cancer sur pièce de cholécystectomie :**

Le diagnostic de cancer par l'examen anatomopathologique postopératoire d'une vésicule retirée pour lithiase, a une prévalence évaluée entre 0,3 et 1,5 % [145]. Les tumeurs découvertes et non vues en peropératoire sont en règle de petite taille, et de stade inférieur ou égal à T2.

### **2-1 Quand réopérer ? Réévaluation et délai**

Avant toute décision de chirurgie lourde, la réévaluation du terrain et de la maladie est primordiale. En pratique, moins de la moitié des patients sont réopérés : 42 % des T2, 37% des T3 [137].

#### **□ Délai pour réopérer**

Aucune étude ne permet de recommander de délai idéal pour réintervenir car l'impact de ce délai sur la survie est inconnu [140]. Une réintervention trop précoce expose à des adhérences postopératoires majeures, mais des récurrences sont décrites dès 30 jours, y compris pour des stades peu avancés initialement [141]. En pratique, le délai moyen semble être d'une quinzaine de jours. Les recommandations allemandes sont de réintervenir avant six semaines [137].

#### **• Éléments à rassembler avant de prendre une décision :**

- Classification T, N, M (compte rendu anatomopathologique + scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection).
- Marges initiales (notamment cystique).
- Évaluation du terrain.
- Facteurs pronostiques péjoratifs : cœlioscopie initiale, perforation vésiculaire, exérèse incomplète (pT1a), non utilisation d'un sac d'extraction.

## **2.2 Comment réopérer ?**

Si le stade tumoral est inférieur ou égal à T1a, avec ganglion cystique indemne, la cholécystectomie est en règle suffisante si la vésicule n'a pas été ouverte en peropératoire. [114]

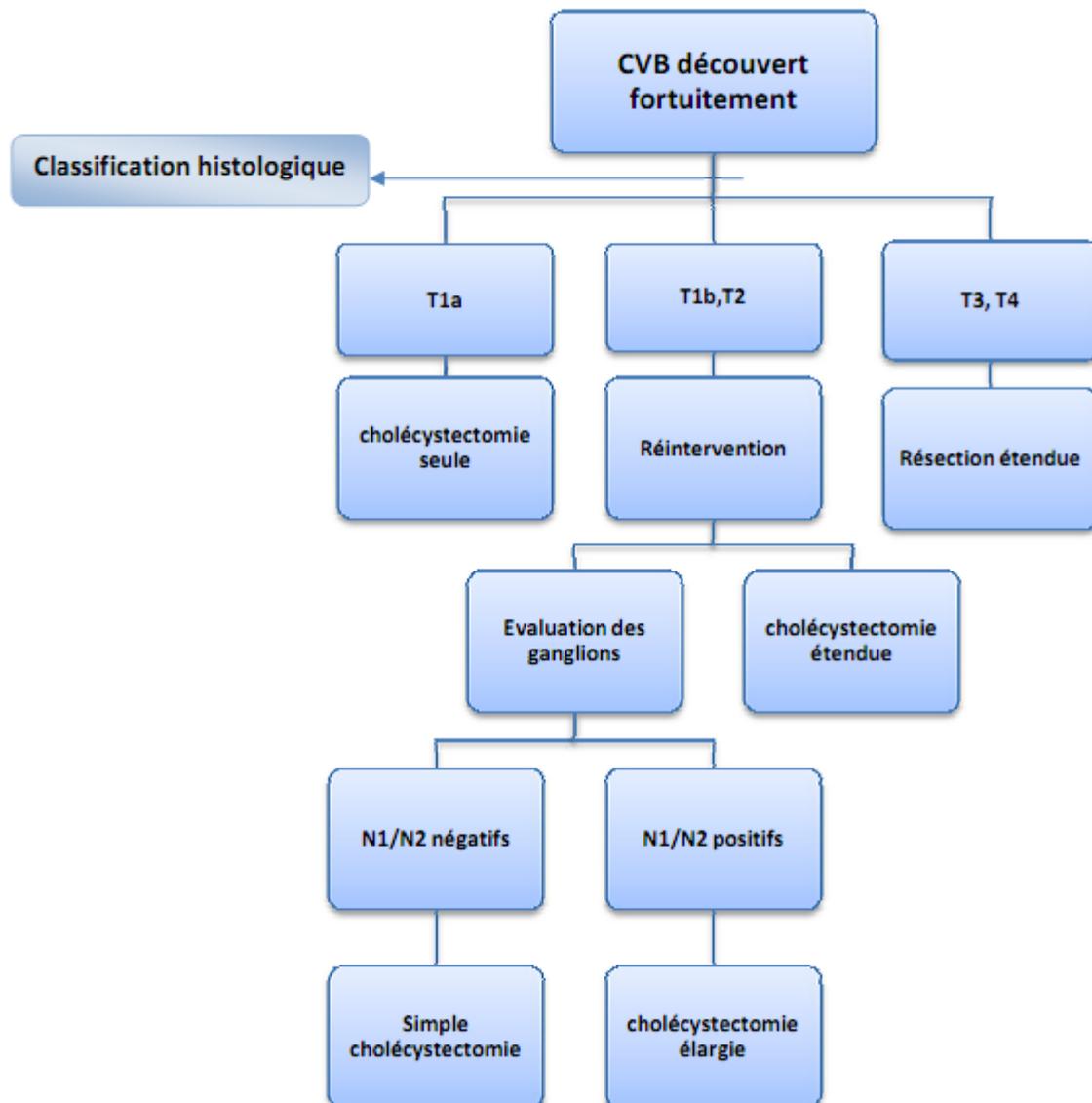
Pour les tumeurs intrapariétales strictes (T1b voire T2) localisées au fond vésiculaire à distance du collet : faire une résection du lit vésiculaire, parallèle au lit vésiculaire et sur toute sa surface, ainsi qu'à l'aplomb du collet vésiculaire et du canal cystique, sur une épaisseur minimale de 20 à 25mm; pour toutes les autres lésions (dépassement pariétal, suspicion d'envahissement hépatique ou lymphatique, lésions atteignant le collet vésiculaire) : faire une bi-segmentectomie IVb-V anatomique [148,149].

Pour les stades T3 et T4, ignorés lors de la cholécystectomie, ou traités de manière insuffisante, la réintervention a pour but d'effectuer une résection R0 à la demande associée à une lymphadénectomie portale, lorsque l'imagerie n'a pas révélé d'extension ne permettant pas une telle exérèse. [114] Le curage ganglionnaire est systématique (au minimum pédiculaire, au mieux étendu jusqu'à la région cœliaque), Faire au minimum une résection du moignon cystique avec examen extemporané de la tranche de section, et une résection de la voie biliaire principale en cas de tumeur atteignant le collet ou le cystique s'impose.

### **L'Ablation des orifices de trocart :**

Il a été rapporté des greffes néoplasiques sur les trajets de trocart après une cholécystectomie coelio-scopiques, parfois pour des stades très précoces (pTis, pT1). Ces greffes correspondent souvent à des atteintes plus diffuses, péritonéales, les nodules pariétaux étant alors la << partie émergée de l'iceberg >>.

Son efficacité supposée est limitée par la difficulté de repérage du trajet réel du trocart dans la paroi abdominale, parfois oblique ou non rectiligne, ainsi que par la réparation pariétale. Le geste peut être facilité par la mise en place d'un fil serti sur aiguille droite entre la cicatrice cutanée et la cicatrice péritonéale lorsqu'elle est visible. [55]



**Figure 41** : Arbre décisionnel. Conduite à tenir devant un cancer de la vésicule biliaire (CVB) découvert fortuitement en post- ou en peropératoire [114].

### 3. place de la laparoscopie :

Si un cancer est suspecté en préopératoire, la cholécystectomie laparoscopique n'est pas recommandée [123]. Les arguments à l'encontre de cette voie d'abord sont le risque de perforation vésiculaire, favorisant la dissémination des cellules cancéreuses et le risque de récurrence sur les orifices de trocarts. La perforation vésiculaire survient dans 20 à 25 % des cas

lors de la dissection, et les patients chez qui elle s'est produite ont un plus mauvais pronostic que les autres, avec un taux de récurrence de 27 % versus 14 % [150]. Les récurrences sur les orifices de trocarts apparaissent deux fois plus fréquentes que celles sur les incisions de laparotomie. Sont incriminés dans ce fait le pneumopéritoine et son effet spray, le dioxyde de carbone, la mobilisation de la vésicule. Cependant dans le cadre du bilan préopératoire d'un CVB avéré, la cœlioscopie peut constituer le premier temps opératoire pour éliminer une carcinose péritonéale qui contre-indiquerait tout geste à visée curative.

#### **4. chirurgie prophylactique :**

La cholécystectomie de principe est indiquée en cas de découverte d'un polype de diamètre supérieur à 1 cm. En effet le risque de dégénérescence est présent dans ce cas, et les polypes de plus de 15 mm sont a priori malins [151].

De même en cas de vésicule porcelaine, en particulier si les lésions sont focales, le taux de dégénérescence atteint 30%, ce qui plaide en faveur de la cholécystectomie de principe [138]. En cas de lithiase vésiculaire asymptomatique, la conférence de consensus de la Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE) de 1991, réactualisée en 2009 recommande l'abstention thérapeutique. La cholécystectomie prophylactique pour prévenir le risque de cancer présente un risque supérieur au bénéfice escompté. Cependant, en cas de calcul de diamètre supérieur à 3 cm, il semble que le risque de cancer soit multiplié par deux à trois par rapport aux calculs plus petits (40 % versus 7 à 12 %) [152].

#### **VII. Recul :**

Seules 17% des patients ont bénéficié d'une chimiothérapie, 3 patients ont bénéficié d'un traitement adjuvant à base d'une radiothérapie. Mais ces compléments ne semblent pas jouer un rôle important dans le traitement curatif des cancers de la vésicule biliaire et restent un traitement à but essentiellement palliatif.

L'indication de traitement adjuvant reste en suspens étant donné l'absence d'essais randomisés [153]. En revanche, d'autres thérapies sont en cours d'essai [154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161].

### **1. Récidives locorégionales :**

Dans le cancer de la VB, les récidives loco-régionales sont très fréquentes après exérèses. Ainsi, Kim [162] fait état de 90% de récidives locales après chirurgie curative en constatant que les ganglions lymphatiques régionaux et le foie étaient les sites les plus courants de récidence.

Dans une étude faite par Wang [163], 28 % des patients ont fait une récidence locale, 40 % de métastases à distance (25% hépatiques, 8% pulmonaires, ovariennes et aux autres organes pour le reste).

Dans notre série, on a noté la survenue de récidives dans 4 cas (12 mois en moyenne) concernant les métastases hépatiques dans 2 cas, une récidence au niveau du lit vésiculaire dans un cas et des métastases cérébrales et osseuses dans un cas. Aucune réintervention n'a été réalisée chez ces patients car ils étaient tous perdus de vue.

### **2. Facteurs Pronostiques :**

Tous stades confondus, la survie globale à cinq ans du cancer vésiculaire est inférieure à 10 %. Elle est corrélée au stade TNM (Tableau 14) [137]. Pour les cancers de découverte fortuite, qui sont généralement à un stade moins avancé, la survie peut atteindre 35 % à cinq ans [164], avec un meilleur taux de résecabilité (85 %, contre 35 à 60 % des cancers non fortuits) [136]. L'âge, le stade pTNM, une résection curative (chirurgie adaptée et absence de résidu tumoral final) et l'écoulement peropératoire de bile sont des facteurs pronostiques consensuels. Les autres facteurs évoqués n'ont pas fait la preuve de leur efficacité, notamment l'administration d'un traitement adjuvant.

### 2-1 Cliniques :

#### a. Age :

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

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

#### b. Ictère :

L'ictère est un facteur de mauvais pronostic. Il témoigne le plus souvent d'un envahissement locorégional important. La tumeur est irrésécable dans 85% des cas, ce qui oriente le plus souvent vers une prise en charge palliative [165].

#### c. Masse palpable :

La masse est souvent révélatrice d'une maladie avancée. La survie est de 4,8 mois chez les patients présentant une masse palpable versus 12,6 mois chez les patients dont l'examen clinique est normal [166].

### 2-2 Thérapeutiques :

#### a. 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) [142].

#### b. 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) [167].

### **2-3 Anatomopathologiques :**

#### **a. Aspect macroscopique :**

Les tumeurs polyploïdes (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 [169].

#### **b. 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 [169].

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 [169].

#### **Au total :**

Le pronostic des cancers de la vésicule biliaire dépend essentiellement du stade tumoral. Il reste généralement pauvre à cause du potentiel invasif précoce des cancers de la vésicule biliaire et du retard du diagnostic. La survie à 5 ans pour tous stades confondus est de 5% [170].

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

D'après les données de la littérature [170], les patients qui présentent des tumeurs T1 ont une survie de 60 à 100% après une cholécystectomie simple ou élargie.

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

Pour les tumeurs T3, la survie est de 15%. Pour les tumeurs T4, les résultats sont décevants. Dans l'étude de Lai et al. [171], tous les patients T4 sont décédés après quelques mois à l'exception d'un seul patient qui a survécu pendant 16 mois.

**Tableau XXIX : Taux de survie à 5 ans en fonction du stade histologique [178].**

Auteur Stade T	Gubertafond	Arnaud	Gainant	Manfredi
Tis	93	---	---	---
T1	18	100	59	77
T2	10	29	40	19
T3	0	23	9	9
T4	0	0	7	0

Cependant, même si les ganglions sont atteints des survies supérieures à 5 ans ont été constatées après résection de la voie biliaire principale et lymphadénectomie, sans résection hépatique [172].

L'institut national du cancer aux Etats-Unis [173] a rapporté que la survie à 2 ans est de 45% pour le stade 1, 15% pour le stade 2, 4% pour le stade 3 et 2% pour le stade 4 de l'AJCC.

Certaines équipes [174], en particulier japonaises, sont en faveur d'un traitement chirurgical plus agressif du cancer de la vésicule biliaire et ont par conséquent des résultats supérieurs à ceux des autres équipes en termes de survie.

Une étude Algérienne [175] s'étalant sur une période de 12 ans afin d'évaluer la survie après une chirurgie radicale qui consiste en une bi-segmentectomie IVb-V +lymphadénectomie élargie

selon l'extension tumorale rencontrée aux organes de voisinage associée à une chimiothérapie post opératoire, le taux de survie à 5ans tous stades confondus est passé de 5% à 16%.

Plusieurs études ont recherché des facteurs prédictifs de survie dans cette pathologie.

Pradeep et coll [176] sur une série de 87 patients ont retrouvé comme facteurs de mauvais pronostic la présence d'une masse palpable, le stade T, l'infiltration locale, l'envahissement ganglionnaire, la présence de métastase, le stade de l'AJCC, le type de chirurgie et l'âge supérieur à 60 ans.

Une étude de Chijiwa [177] nous a paru intéressante ; Sur 46 patients ayant un cancer de la vésicule biliaire réséqué, 36 avaient un cancer avancé, envahissant la tunique de la sous séreuse ou d'avantage. Chez ces 36 patients, ayant tous eu une cholécystectomie étendue ou une chirurgie plus large, Chijiwa a cherché les facteurs qui différenciaient les patients avec une survie à long-terme (>5 ans) sans récurrence et les patients décédés de récurrences (37 mois de survie au maximum). Il a ainsi essayé de déterminer les facteurs de mauvais pronostic intervenant dans le deuxième groupe.

Ces facteurs sont:

- La profondeur de l'envahissement
- L'infiltration hépatique (> 5mm)
- Le type histologique (meilleur pronostic pour les adénocarcinomes papillaires et bien différenciés),
- L'envahissement lymphatique, veineux et péri-neural.
- La présence de métastases ganglionnaires péri pancréatiques, cœliaques ou plus éloignées.
- Les marges de résection.

Ainsi, le pronostic de ces patients est donc étroitement corrélé au traitement effectué mais surtout au stade d'extension de la maladie.

Dans notre étude, 17% des patients sont décédés entre 2 et 23 mois, dont 37% des patients classés T3 et 26% T4 avec une moyenne de survie de 11 mois.

3 patients sont encore vivants entre 12 et 23 mois après une chirurgie à visée curative et ont une survie moyenne de 15 mois, ces patients ont été classés T1, T2.

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



*CONCLUSION*  
*et*  
*RECOMMANDATION*

La fréquence du cancer vésiculaire n'est pas négligeable puisqu'il représente le cinquième des cancers digestifs. Cette affection est d'une exceptionnelle gravité, touchant préférentiellement la femme au cours de la sixième et septième décennie, sa gravité est liée à deux facteurs principaux : sa situation juxta-hépatique et para-pédiculaire et les difficultés d'un diagnostic précoce.

Cependant des études plus étendues à l'échelle nationale sont nécessaires pour mieux définir l'incidence exacte et les populations à risque.

L'association du cancer de la VB avec la lithiase biliaire, bien que n'étant pas systématique peut arriver jusqu'à 98% dans l'ensemble des statiques connues. Il n'est pas inutile de rappeler que l'affection peut apparaître chez les malades ayant un long passé biliaire.

La clinique est souvent muette. Pour cela, un index de suspicion élevé est exigé car il peut aider à prévenir la morbidité et la mortalité dues à un diagnostic retardé.

Pour éviter de passer à côté du diagnostic et de revoir les patients à un stade tardif, notre étude met en exergue la nécessité d'une imagerie hépatique de plus en plus pointue, intégrant des appareils ultrasensibles et des techniques plus sophistiquées et mieux calibrées afin de décrire les aspects les plus subtils de cette pathologie, susceptibles d'autoriser une meilleure reconnaissance et donc un diagnostic dans la quasi-totalité des cas.

Par conséquent, chaque vésicule biliaire doit bénéficier d'un examen histopathologique de routine car l'identification précoce d'un carcinome permet une résection curative chez ces patients avec un long terme de survie.

La chirurgie reste le traitement de base du cancer de la vésicule biliaire.

La chimiothérapie et la radiothérapie, pratiquées en complément de la chirurgie ou quand les tumeurs sont inaccessibles à tout geste chirurgical, améliorent surtout le confort du malade et à moindre degré la durée de survie.

La mauvaise qualité des résultats thérapeutiques, jointe à la constatation que la lithiase fait souvent le lit du cancer, permet de préconiser un véritable traitement prophylactique : la cholécystectomie quasi-systématique de toutes les vésicules lithiasique. Cette intervention, qui

par ailleurs met à l'abri de nombreuses autres complications biliaires, comporte un risque opératoire négligeable surtout si on intervient sur un sujet jeune.

Mais une question se pose : la cholécystectomie systématique pour toutes vésicules lithiasiques est-elle justifiée, compte tenu du faible pourcentage du risque de dégénérescence, 0,1 % des vésicules lithiasiques ?

Toutefois, le mauvais pronostic de cette affection doit fournir un terrain fertile pour le développement de futures études qui nous espérons améliorer les résultats du traitement et influencer sur la survie globale.

Au décours de toutes ces constatations, nous formulons les recommandations suivantes :

**A la population :**

- Eviction de l'automédication.
- Consultation devant tout ictère ou syndrome douloureux de l'hypochondre droit.

**Aux autorités :**

- Une politique nationale de santé ciblant une augmentation substantielle des moyens humains notamment des spécialistes dans les diverses branches médicales ;
- Amélioration des performances des appareils d'IRM et de TDM les plus récents permettent la pratique de coupes de plus en plus fines, selon des modes conventionnels et/ou dynamiques, qui autorisent d'espérer un diagnostic dans la quasi-totalité des cas.

Aux médecins :

- Information des patients porteurs de lithiase biliaire sur les aspects évolutifs de cette affection,
- Réalisation d'une échographie devant une douleur persistante de l'hypochondre droit,

- Mener une stratégie de dépistage pour tous les patients âgés de plus de 60 ans présentant des coliques hépatiques avec survenue récente d'un amaigrissement,
- Adopter des attitudes chirurgicales plus agressives.
- Des efforts sont à fournir pour diminuer la mortalité postopératoire en premier lieu en améliorant la prise en charge des patients ictériques et en sélectionnant mieux ceux avec atteinte multiviscérale.

Les limites de notre étude étaient représentées :

La première d'entre elles est inhérente au caractère rétrospectif de notre étude, donc susceptible à de nombreux biais.

Biais de sélection, comme de nombreux patients inclus dans ce travail n'ont pas bénéficié d'une preuve histologique formelle quant à la véritable nature de leur tumeur.

Les limites de notre étude étaient représentées :

Chaque tumeur ici étudiée n'existait pas. De même, il est fort bien reconnu qu'il existe une grande variabilité inter individuelle voire intraindividuelle lors de l'analyse d'une imagerie donnée.

Biais d'analyse, justifié par le manque d'informations appropriées au niveau de certains dossiers. A ce titre, la pratique d'une étude des corrélations radio-cliniques et radio-histologiques était particulièrement ardue.

Finalement, certains aspects de notre étude pourraient manquer d'amplitude ou de la profondeur adéquate au regard de la littérature contemporaine. Nous nous en excusons, comme nous aurons fait de notre mieux.



**FICHE D EXPLOITATION :**

<b>ÉPIDÉMIOLOGIE :</b>						
N° du dossier :						
Nom :						
Prénom :						
Age :						
Sexe : Homme : Femme :						
ATCD : Lithiase : oui : non : Autres						
<b>CLINIQUE :</b>						
Délai de consultation :						
Ictère : oui : non :						
Angiocholite oui : non :						
Coliques hépatiques oui : non :						
Vomissements oui : non :						
Etat général oui : non :						
Fortuite (après cholecystectomie) oui : non :						
Masse oui : non :						
Hépatomégalie oui : non :						
Ascite oui : non :						
Ganglion de Troisier oui : non :						
<b>EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :</b>						
<u>Biologie :</u>						
NFS Hb= GB= PLQ=						
Bilan hépatique ALAT= ASAT= GOT= GPT= PAL= BT=						
Protides= Albumine=						
Bilan de crase TP= TCA=						
Bilan rénal Urée= Créatinine=						
Marqueurs tumoraux CA19-9= ACE=						
<u>Imagerie :</u>						
*Echographie abdominale :						
-Faite : non faite :						
-Diagnostic fait : non fait :						
-Lithiase vésiculaire : oui : non :						
-Épaississement vésiculaire : oui : non :						
-Dilatation des voies biliaires : oui : non :						
-Polype vésiculaire : oui : non :						
-Taille de la tumeur :						
-Envahissement hépatique : oui : non :						
-Siège : droit : gauche : diffus:						
-ADP : oui : non :						
-Topographie des ADP : cystiques : ;paracholédociens : ;pancréatico-						
Duodénaux : ; coeliaques : ; mésentériques :						
-Ascite : oui : non :						

\* TDM abdominale :

Faite : non faite :  
 Pose le Diagnostic : oui : non :  
 Taille de la tumeur :  
 Dilatation des voies biliaires : oui : non :  
 Envahissement hépatique : oui : non :  
 Siège : droit : gauche : diffus :  
 Envahissement vasculaire : porte : sus hépatique :  
 ADP : oui : non :  
 Topographie des ADP : cystiques : paracholédociens :  
 pancréatico-duodénaux :  
 coeliaques : mésentériques :  
 Envahissement extra hépatique : duodénaux : pancréatique : , colique :  
 Ascite : oui : non :  
 Carcinose : oui : non :

\* Cholangio-IRM :

Faite : non faite :  
 Pose le Diagnostic : oui : non :  
 Taille de la tumeur :  
 Dilatation des voies biliaires : oui : non :  
 Lithiase vésiculaire : oui : non :  
 Envahissement hépatique : hile hépatique : VBP :

**TRAITEMENT :**

-Opérabilité : oui : non :  
 -Résécabilité : oui : non :  
 -Exploration opératoire :  
 Taille de la tumeur : oui : non :  
 Métastase hépatique : oui : non :  
 Envahissement vasculaire: oui : non :  
 ADP : oui : non :  
 Ascite : oui : non :  
 Carcinose : oui : non :  
 -Traitement à visée curative :  
 Cholécystectomie simple  
 Cholécystectomie élargie au lit vésiculaire type Glenn  
 Bisegmentectomie IV et V  
 Hépatectomie droite  
 Cholécystectomie et bisegmentectomie élargie aux organes de voisinage  
 -Traitement à visée palliative :  
 Drainage biliaire percutané  
 Anastomose bilio-digestive  
 -Traitement endoscopique : prothèse biliaire  
 -Laparotomie exploratrice + biopsies :





## RÉSUMÉ

Le cancer de la vésicule biliaire est le cinquième cancer du tractus digestif. Il est de découverte fortuite sur pièce de cholécystectomie dans 0,3 à 2,9% des cas. Le traitement de ce cancer est actuellement bien codifié grâce à la compréhension de son mode d'extension. C'est une étude rétrospective de 30 cas de cancers primitifs de la vésicule biliaire colligés au sein du Service de Chirurgie Générale à l'Hôpital Avicenne de Marrakech, sur une durée de 8 ans (Janvier 2006–Décembre 2014). L'âge moyen de nos patients a été de 60 ans, avec une nette prédominance féminine. (75%). La lithiase vésiculaire est le principal facteur de risque. La symptomatologie clinique n'a pas été spécifique. Elle a été dominée par la douleur de l'hypochondre droit 93%, l'ictère 56%, l'échographie est l'examen de première intention, elle a évoqué le diagnostic dans 53% des cas. Le scanner a permis de suspecter le diagnostic dans 83% des cas. Dans 12% des cas, le cancer de la vésicule biliaire a été découvert de façon fortuite après examen anatomopathologique des pièces de cholécystectomies. 17 patients parmi les 30 ont été opérés. 10 patients (33,3%) ont eu une résection jugée curative dont 3 cholécystectomies, 5 interventions de Glenn, et 2 bi-segmentectomies IVb–V avec curage pédiculaire. patients (48%) ont eu des interventions palliatives à type dérivations hépato-jéjunales dans 31,7% des cas, de drainages biliaires externes dans 12% des cas et la mise en place d'une prothèse biliaires par voie endoscopique dans 4,3% des cas. 4 patients (13,3%) ont eu une simple laparotomie exploratrice avec biopsie. La chirurgie demeure le seul traitement à visée curative du cancer de la vésicule biliaire. L'étendue de la résection hépatique dépend principalement du stade T, mais une considération doit également être donnée au siège de la tumeur et au type de croissance, cela implique également le curage ganglionnaire et la résection de la voie biliaire principale.

## **ABSTRACT**

Cancer of the gallbladder is the fifth most common cancer of the digestive tract. It is fortuitous discovery on part of cholecystectomy in 0.3 to 2.9% of cases. The treatment of this cancer is now well codified by understanding its mode of extension. This retrospective study considers 30 cases of gallbladder cancer diagnosed in the visceral surgery department of University Hospital Mohammed VI of Marrakech between January 2006 and December 2014. The mean age of our patients is 60 years. Gallbladder cancer is most seen in women (75% of cases). Gallstone is consisted to be the primary risk factor for the tumor. The symptoms are not specific until the advanced stages of disease. The most common signs are right upper quadrant pain (93%) and jaundice (57%). Ultrasound is the standard initial study, the presence of malignant tumors was suspected in 53 %. Computed tomography was suspected diagnosis in 83%. The diagnosis of gallbladder cancer was incidentally made in 12% of the cases after a cholecystectomy performed for benign biliary disease. 17 patients among the 30 were operated. 10 patients (33,3%) underwent curative resection including: 3 cholecystectomies, 5 interventions Glenn, and 2 segmental resection of segments IVb and V with pedicle dissection. 48% had palliative surgery in type of: hepatico-jejunal derivations in 31, 7% of cases, external biliary drainage in 12% of cases and endoscopic biliary stents in 4,3% of cases. 4 patients (13.3%) had an exploratory laparotomy. Surgery remains the only curative treatment of gallbladder cancer. The extent of hepatic resection depends primarily on the T stage, but consideration also needs to be given to tumor location and growth type, it also involves the lymphadenectomy and bile duct resection.

## ملخص

يحتل سرطان المرارة المرتبة الخامسة بين أورام الجهاز الهضمي الخبيثة، ويتم اكتشافه صدفة على قطعة المرارة المستأصلة (3,0% - 2,9 من الحالات). نتناول في هذه الدراسة 30 حالة سرطان الحويصلة الصفراوية تم حصرها بمصلحة الجراحة العامة بالمستشفى العسكري بمراكش على مدى 8 سنوات بين يناير 2006 و دجنبر 2014. تبين لنا من خلال هذه الدراسة أن سرطان الحويصلة الصفراوية يصيب فئة متوسط أعمار 60 سنة، ويلاحظ أنه أكثر سيادة عند النساء (75% من الحالات المسجلة). تعتبر الحصى الصفراوية من أهم مسببات هذا المرض، ويشكل غياب أعراض سريرية خاصة بهذا السرطان وظهورها المتأخر عائقاً للتشخيص المبكر. أهم الأعراض الممثلة في دراستنا هي ألآم المراق الأيمن (93%) واليرقان الإحتباسي (56%). يمثل الفحص بالصدى أول وسيلة يلتجأ إليها للكشف حيث مكنت دراستنا هاته من وضع التشخيص في 53% من الحالات. تم إنجاز الفحص بالمفراس المحقق عند 24 حالة، مكن من خلالها تشخيص سرطان الحويصلة الصفراوية ب: 83% من الحالات. خضع 17 مريضاً من بين 30 للعلاج الجراحي، 10 من المرضى (33,3%) استفادوا من جراحة ذات هدف شفائي بما في ذلك، الإستئصال البسيط للمرارة عند 3 حالات، استئصال المرارة الموسع للكبد حسب "كلين" عند 5 حالات، استئصال المرارة مع قطعتي الكبد IV ب و V عند حالتين. استفاد 48% من الحالات من عمليات تلطيفية تشكلت من 31,7% من تسريب كبد صائمي، 12% حالات من الصرف الصفراوي الخارجي، 4,3% من الحالات استفادوا من الدعامات المرارية بالمنظار. واقتصرت الجراحة على شق البطن للاستقصاء عند 4 حالات (13,3%). الجراحة تظل العلاج الوحيد ذو هدف علاجي لسرطان المرارة، امتداد استئصال الكبد يعتمد بشكل رئيسي على الطور T، ولكن يجب أيضا النظر إلى موقع الورم ونوع النمو، وهذا يشمل أيضا تشريح الغدد اللمفاوية و استئصال القناة الصفراوية الرئيسية.



***BIBLIOGRAPHIE***

1. **Zemoura J, Martyb M, Lapuyadec B, Collet D, Chichea L.**  
Vésicules tumorales et pseudo-tumorales : diagnostic et conduite à tenir  
J Chir Visc (2014) ;151 : 295–306.
2. **MANFREDI S., BENHAMICHE A.M., ISAMBERT N., PROST P., JOUVE J.L.**  
Trends in incidence and management of gallbladder carcinoma:  
a population based study in France, Cancer 2000; 89: 757–762.
3. **Chiche L, Metairie S.**  
Fortuitous discovery of gallbladder cancer . J chir (2001);138: 336–341.
4. **Vialle R, velasco S, milin S, Bricot V, Richer JO, et al.**  
Place de l'imagerie dans le diagnostic et le bilan des tumeurs de la vésicule biliaire.  
Gastroenterol clin biol (2008); 32: 931–941.
5. **Rullier A.**  
Pathologie de la vésicule biliaire et des voies biliaires extra-hépatiques.  
Ann path (2014) ; 34: 296–308.
6. **Shirai Y, Wakai T, Sakata J, Hatakeyama K.**  
Regional lymphadenectomy for gallbladder cancer: rational extend,  
technical details and patients outcomes. World J Gastroenterol  
(2012);22:2775–2783.
7. **Abahssain<sup>1</sup> H, Pauline A, Melas<sup>1</sup> N, Ismaili<sup>1</sup> N, Rahali<sup>1</sup> R, et al.**  
La chimiothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire.  
Presse Med(2010); 39: 1238–1245.
8. **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 surg (2008); 10: 420–427.
9. **DEFRAIGNE. JO, DUBOIS J ,MEURISSE . M , HONORE . P.**  
Le cancer de la vésicule biliaire . Méd .Chir . Dig , 1989 , 18 (2) : 75 81.
10. **PIEHLER J.M, CRICHLLOW R.**  
Primary carcinoma of the gallbladder. Surg Gynecol Obstet 1978; 147.

11. **FAHIM R.B.**  
Carcinoma of the gallbladder: a study of its modes of spread. *Ann Surg* 1962; 156, 1.
12. **[CZYBA J , GIROD . C.**  
Histologie. Edition SIMEP 3ème édition , 1979 : 211 – 214.
13. **Hamza, Samia; Phelip, Jean–Marc; Lepage , Côme**  
Épidémiologie des cancers des voies biliaires 2012.
14. **STAVROS GOURGIOTIS, HEMANT M. KOCHER ET AL.**  
Gallbladder cancer. *The American Journal of Surgery* (2008) 196, 252–264.
15. **Ignacio IW, Adi FG.**  
Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour. *Nature Reviews Cancer* (2004); 4 :695–706.
16. **ANDREN SANDBERG, DENG Y.**  
Aspect on gallbladder cancer in 2014 . *curr opin Gastroenterol* 2014 May; 30 (3):326–331.
17. **Randi G, Franceschi S, La Vecchia C.**  
Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* (2006); 118:1591–1602.
18. **IMRAN KHAN & NILANJAN PANDA & MANJU BANERJEE & RUCHIRA DAS.**  
Epidemiological Factors in Gall Bladder Cancer in Eastern India–A Single Centre Study. *Indian J Surg Oncol* (March 2013) 4(1):67–72  
1245 ;2010 Elsevier Masson SAS.
19. **Cleary S, Dawson L, Knox JJ, Gallinger S.**  
Cancer of the Gallbladder and Extrahepatic Bile Ducts. *Curr Probl Surg* (2007);44(7):396–482.
20. **SHUKLA VK, CHAUHAN VS, MISHRA RN, BASU S**  
Lifestyle, reproductive factors and risk of gallbladder cancer. *Singapore Med J*(2008)., 49, 912–5.
21. **SUNIL SHETH ET AL.**  
Primary Gallbladder Cancer: Recognition of Risk Factors and the Role of Prophylactic Cholecystectomy. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95:1402–1410. By American College of Gastroenterology.

22. **AJIT VENNIYOOR.**  
Cholesterol gallstones and cancer of gallbladder(CAGB): molecular links.  
Medical Hypotheses (2007) 70, 646– 653.
23. **TAKANORI YOSHIDA, KOHEI SHIBATA, ET AL.**  
Carcinoma of the Gallbladder Associated with Anomalous Junction of the  
Pancreaticobiliary Duct in Adults. J Am Coll Surg Vol. 189, No. 1, July  
1999.
24. **EL ALAMI LALLA HAFIDA .**  
Cancer de la vésicule biliaire. Thèse de médecine N° 393. Faculté de  
médecine et de pharmacie Rabat.
25. **LANGMAN.**  
Embryologie médicale .Edition Masson : 269 271.
26. **CHAUBE A, TEWARI M, SINGH U, SHUKLA HS. CA 125:**  
a potential tumor marker for gallbladder cancer. J Surg Oncol 2006;  
93: 665–669 [PMID: 16724349 DOI: 10.1002/jso.20534].
27. **DONG X. & DEMATOS P.,**  
Melanoma of the gallbladder , Cancer January 1999; 85 (1): 32–38.
28. **Kianmanesh R, Scarinfi S, Castel B, Flament Y, Msika S.**  
Lésions précancéreuses de la vésicule biliaire. J chir (2007);144(4) :  
278–286.
29. **CATAZANO G., CORVISIER N. & BENEVENT J.,**  
“Cancer de la vésicule biliaire : étude anatomo-pathologique , Paris  
Masson, 1998: 33–44.
30. **MARTIN E. & FELDMANN G.,**  
“Histopathologie de foie et des voies biliaires de l’adulte et de l’enfant,  
p: 331–335.
31. **Gourgiotis S, Kocher HM, Solaini L, et al.**  
Gallbladder cancer. Am J Surg (2008); 196:252–264.
32. **Di Rienzo M, Annunziata A, Russo A, et al.**  
Diagnostic and oncologic updating on gallbladder papilloma. Personal  
experience and review of the literature. Ann Ital Chir (1998);69:627–637.

33. **KAUSHIK. S.P. & KPOOR V.K.,**  
The challenge of gallbladder cancer, Hepatogastro enterology 1999, 46 (27): 1527- 1528.
34. **EL MALKI. HO, K. AIT TALEB, R. MOUHSINE, M. CHARIF CHAFCHAOUNI,**  
Quelle attitude chirurgicale devant un cancer de la vésicule biliaire ? .  
Maghreb médical 2001, volume 21, n° 357.
35. **PERPETUO MCMO, VALDIVIESO M, HELIBURN LK**  
Natural history of gall bladder cancer. (1999) Cancer 42:330 335.
36. **SHUKLA VK, KHANDELWAL C, ROY SK, VAIDYA MP**  
Primary carcinoma of the gall bladder: a review of a 16 year period at the University hospital. J Surg Oncol (2000) 28:3235.
37. **AL-HADEEDI SY, MOOREHEAD RJ, LEAPER DJ, WONG J**  
Carcinoma of the gallbladder: a diagnostic challenge. J R Coll Surg Edinb (2001) 36:174 177
38. **IMRAN KHAN & NILANJAN PANDA & MANJU BANERJEE & RUCHIRA DAS.**  
Epidemiological Factors in Gall Bladder Cancer in Eastern India-A Single Centre Study.Indian J Surg Oncol (March 2013) 4(1):67 - 72.
39. **GOBMYER S.R., LIEBERMAN M.D. & DALY J.,**  
Gallbladder cancer in the twentieth century: single institution's experience. World J Surg 2004; 28, n°1: 47-49.
40. **SHUKLA VK, CHAUHAN VS, MISHRA RN, BASU S (2008).**  
Lifestyle, reproductive factors and risk of gallbladder cancer. Singapore Med J, 49, 912-5.
41. **PANDEY M, PATHAK AK, GAUTAM A, ARYYA NC, SHUKLA VK**  
Carcinoma of the gallbladder: a retrospective review of 99 cases(2001). Digest Dis and Sci, 46, 1145-51.
42. **ARETXABALA X1, RIEDEMAN JP, ROA I, WENZEL C, INOSTROZA J,**  
CAA 19-9 and carcinoembryonic antigen in gallbladder cancer.1996 Jan;124(1):11-20.

- 43. ZHOU G, NIU L, CHIU D, HE L, XU K.**  
Changes in the expression of serum markers CA242, CA199, CA125, CEA, TNF- and TSGF after cryosurgery in pancreatic cancer patients. *Biotechnol Lett* 2012; 34: 1235-1241 [PMID: 22456901 DOI: 10.1007/s10529-012-0908-5].
- 44. VIJ U, BASKARAN V.**  
Value of serum CEA and AFP in the diagnosis and prognosis of carcinoma gallbladder. *Trop Gastroenterol* 2001; 22: 227-229 [PMID: 11963335].
- 45. VIJ U, BASKARAN V.**  
Value of serum CEA and AFP in the diagnosis and prognosis of carcinoma gallbladder. *Trop Gastroenterol* 2001; 22: 227-229 [PMID: 11963335].
- 46. WANG YF, FENG FL, ZHAO XH, YE ZX, ZENG HP, LI Z, JIANG XQ, PENG ZH.**  
Combined detection tumor markers for diagnosis and prognosis of gallbladder cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 14;20(14):4085-92. doi: 10.3748/wjg.v20.i14.4085.
- 47. YU H, YU TN, CAI XJ.**  
Tumor biomarkers: help or mislead in the diagnosis of xanthogranulomatous cholecystitis?—analysis of serum CA 19-9, carcinoembryonic antigen, and CA 12-5. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 3044-3047.
- 48. CHAUBE A, TEWARI M, SINGH U, SHUKLA HS. CA 125:**  
a potential tumor marker for gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93: 665-669 [PMID: 16724349 DOI: 10.1002/jso.20534].
- 49. Yoshimitsu K, Honda H, Aibe H, et al.**  
Radiologic diagnosis of adenomyomatosis of the gallbladder: comparative study among MRI, helical CT, and transabdominal US. *J Comput Assist Tomogr* (2001);25:843-850.
- 50. Noshiro H1, Chijiwa K, Yamaguchi K, Shimizu S, Sugitani A, Tanaka M.**  
Factors affecting surgical outcome for gallbladder carcinoma. *Hepatogastroenterology*(2003); 50(52): 939-944.

51. **Elmalki HO, Ait taleb K, Mohcine R, Chefchaoui M, et al.**  
Quelle attitude chirurgicale devant un cancer de la vésicule biliaire?  
Maghreb médical (2001) ;21(357): 200–201.
52. **Bloechle C, Izbicki JR, et al.**  
Is radical surgery in locally Advanced gallbladder carcinoma justified ?  
Am J Gastroenterol(1995) ;90(12):2195–2200.
53. **Cleary S, Dawson L, Knox JJ, Gallinger S.**  
Cancer of the Gallbladder and Extrahepatic Bile Ducts.  
Curr Probl Surg (2007);44(7):396–482.
54. **Komatsuda T1, Ishida H, Konno K, Hamashima Y,**  
Gallbladder carcinoma: color Doppler sonography. Abdom Imaging.2000  
Mar–Apr;25(2):194–7.
55. **Isambert M, Leux C, Métairie S, Paineau J.**  
Cancers de la vésicule biliaire de découverte fortuite: quand, pourquoi,  
comment réopérer. J chir visc (2011); 148: 89–97.
56. **Isambert M.**  
Cancer de la vésicule biliaire de découverte fortuite: une résection rapide  
s'impose. Etude rétrospective bicentrique portant sur 57 cas traités en  
1993 et 2007. Thèse de médecine N°130. Université de Nantes (2008)  
122p.
57. **Zins M, Boulay–Colette I, Molinié V, et al.**  
Imagerie des épaissements de la paroi vésiculaire. J Radiol  
(2006);87:479–493.
58. **Vialle R, velasco S, milin S, Bricot V, Richer JO, et al.**  
Place de l'imagerie dans le diagnostic et le bilan des tumeurs de la vésicule biliaire.  
Gastroenterol clin biol (2008); 32: 931–941.
59. **Numata K, Oka H, Morimoto M, et al.**  
Differential diagnosis of gallbladder diseases with contrast–enhanced  
harmonic grayscale ultrasonography. J Ultrasound Med (2007);26: 763–774.
60. **Vialle R, Velasco S, Milinb S, et al.**  
Place de l'imagerie dans le diagnostic et le bilan des tumeurs de la  
vésicule biliaire. Gastroenterol Clin Biol (2008);32:931–941.

61. **Chijiwa K, Sumiyoshi K, Nakayama F.**  
Impact of recent advances in hepatobiliary imaging techniques on preoperative diagnosis of carcinoma of the gallbladder.  
World J Surg (1991); 15: 322–327.
62. **Yoon JH, Cha SS, Han SS, et al.**  
Gallbladder adenomyomatosis: imaging findings. Abdom Imaging (2006);31: 555–563.
63. **Park JY, Hong SP, Kim YJ, et al.**  
Long term followup of gallbladder polyps. J Gastroenterol Hepatol (2009);24:219–222.
64. **Gourgiotis S, Kocher HM, Solaini L, et al.**  
Gallbladder cancer. Am J Surg (2008); 196:252–264.
65. **Vitetta.L, Sali A, Little P, Mraze KL.**  
Gallstones and gallbladder carcinoma.  
Aust N Z J Surg (2000) ;70(9):667–673.
66. **Bing L, Xiao XX, Yong D, Han FY, et al.**  
Computed tomography for assessing resectability of gallbladder carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Clinical Imaging(2013);37(2): 327–333.
67. **KUMARAN V, GULATI S, PAUL B, PANDE K, SAHNI P, CHATTOPADHYAY K.**  
The role of dual-phase helical CT in assessing resectability of carcinoma of the gallbladder.Eur Radiol. 2002 Aug;12(8):1993–9. Epub 2002 Apr 19.
68. **YOSHIMITSU K, HONDA H, SHINOZAKI K, AIBE H, KUROIWA T,**  
Helical CT of the local spread of carcinoma of the gallbladder: evaluation according to the TNM system in patients who underwent surgical resection.AJR Am J Roentgenol. 2002 Aug;179(2):423–8.
69. **KIM BS, HA HK, LEE IJ, KIM JH, EUN HW, BAE IY,**  
Accuracy of CT in local staging of gallbladder carcinoma. Acta Radiol. 2002 Jan;43(1):71–6.

- 70. Isambert M.**  
Cancer vésiculaire de découverte fortuite : pourquoi et qui réopérer?  
Association française de chirurgie, 110ème congrès français de chirurgie  
(2008).
- 71. Waisberg J, Bromberg SH, Franco MI, et al.**  
Squamous cell carcinoma of the gallbladder.  
Sao Paulo Med J (2001);119:43.
- 72. Zouaoui W, Mormeche Y, et al.**  
Aspect en imagerie du cancer de la vésicule biliaire : à propos d  
Feuillets de Radiologie (2009) ; 49(1) :15-23.
- 73. Wolin KY, Carson K, Colditz GA.**  
Obesity and cancer. Oncologist (2010);15: 556-565.
- 74. Hemminki K, Li X.**  
Familial liver and gallbladder cancer: a nationwide epidemiological  
study from Sweden. Gut (2003); 52(4):592-596.
- 75. Valette PJ, Fouque P, Genin G.**  
Athologie des voies biliaires. Hôpital Edouard Herriot – Lyon.
- 76. Misra S, Chaturvedi A, Misra CM, et al.**  
Carcinoma of the gallbladder. Lancet Oncol (2003);4:167-176.
- 77. KOH T, TANIGUCHI H, YAMAGUCHI A, ET AL.**  
Differential diagnosis of gallbladder cancer using positron emission  
tomography with fluorine-18-labeled fluoro-deoxyglucose (FDG-PET). J  
Surg Oncol 2003; 84:74-81.
- 78. HENRIK PETROWSKY ; PEER WILDBRETT ET AL.**  
Impact of integrated positron emission tomography and computed  
tomography on staging and management of gallbladder cancer and  
cholangiocarcinoma. Journal of Hepatology 45 (2006) 43-50.
- 79. Gainant A, Mathonnet M.**  
Cancer de la vésicule biliaire: technique chirurgicale.  
EMC – Techniques chirurgicales – Appareil digestif (2014) ;9(4) : 40-970-A.

80. **Nasu Y, Tanaka E, Hirano S, Tsuchikawa T, Kato K, Matsumoto J, et al.**  
The prognosis after curative resection for gallbladder cancer with hilar invasion is similar to that of hilar cholangiocarcinoma. *J hepatobiliary pancreat Sci* 2012;19:273–80.
81. **Araida T, Higushi R, Hamano M, Kodera Y, Takeshita N, Ota T.**  
Hepatic resection in 485 R0 pT2 and pT3 cases of advanced carcinoma of the gallbladder: results of a Japanese Society of Biliary Surgery survey– a multiple study. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2009);16:204–215.
82. **Schauer RJ, Meyer G, Baretton G, Schildberg FW, Rau HG.**  
Prognostic factors and long-term results after surgery for gallbladder carcinoma: a retrospective study of 127 patients. *Langenbecks Arch Surg* (2001);386:110–117.
83. **Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, Le Treut YP, Cherqui D, Bachellier P, et al.**  
Multicenter european study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* (2013);100:274–283.
84. **Weber SM, De Matteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR.**  
Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma: analysis of 100 patients. *Ann Surg* (2002);235:392–399.
85. **Kondo S, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M, et al.**  
Guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinomas: surgical treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2008);15:41–54.
86. **Isambert M, Chiche L.**  
Bisegmentectomie IVb–V avec curage pour cancer de la vésicule biliaire. *J Chir Visc* (2010) ;147 (1): 33–37.
87. **Gainant A, Mathonnet M.**  
Cancer de la vésicule biliaire: technique chirurgicale.  
*EMC – Techniques chirurgicales – Appareil digestif* (2014) ;9(4) : 40–970–A.
88. **Abahssain<sup>1</sup> H, Pauline A, Melas<sup>1</sup> N, Ismaili<sup>1</sup> N, Rahali<sup>1</sup> R, et al.**  
La chimiothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire.  
*Presse Med*(2010); 39: 1238–12.

89. **Machado MC, Penteadó S, Montagnini AL, et al.**  
Carcinoid tumor of the gallbladder. *Med J* (1998);116:1741-1743.
90. **Viswanathan SR, Khalpey Z, Ashley SW.**  
Gallbladder lymphoma. *Med Oncol* (2011);28:810-812.
91. **Kim MJ, Kim KW, Kim HC, et al.**  
Unusual malignant tumors of the gallbladder. *AJR Am J Roentgenol* (2006);187: 473-480.
92. **MATHONNET M., GAINANT A. et CUBERTAFOND P.**  
« Cancers de la vésicule biliaire. Technique chirurgicale ». *Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales - Appareil digestif*, 40-970-A, 2001.
93. **LEILA BEN FERHAT, ASMA BEN AICHA, ANIS ASKRI, LASSAAD DRIDI, LOTFI HENDAOUI,**  
« Drainage biliaire percutané: efficacité et complications à court et à moyen terme à travers une série de 50 cas », *la tunisie médicale*- 2009; vol 87(n°1): 50-54.
94. **SPEER A.G., COTTON P.B., RUSSEL RCG., MASON R.R., HATFIELD A.W., LEUNG J.W. & al.,**  
« Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice », *Lancet* 1987; 2: 57-62.
95. **DAVID P.H., GROEN A.K., RAUWS E.A., TYTGAT G.N., HUIBREGTE K.,**  
« Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction », *Lancet* 1992; 340: 1488-92.
96. **PRAT F., CHAPAT O., DUCOT B., PONCHON T., PELLETIER G., FRITSH J. & al.,**  
« Randomised trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant structures of the common bile duct », *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 1-7.
97. **CHASSAGNE. P, J. MICHEL, G.P. PAGEAUX, P. BLANC, M.**  
Le cancer de la vésicule biliaire dans u service d'hépatogastroentérologie . *Méd. Chir, dig* 1990, vol 19, n°5, p : 293-295.
98. **PANDEY M, PATHAK AK, GAUTAM A, ARYYA NC, SHUKLA VK**  
Carcinoma of the gallbladder: a retrospective review of 99 cases(2001). *Digest Dis and Sci*, 46, 1145-51.

99. **WINDE G1, KAUTZ G, BERNS T, REERS B, MELLIN W, BUNTE H.**  
Therapeutic problems of cancers of the gallbladder. *J Chir (Paris)*. 2000 May;130(5):252–9.
100. **ARNAUD J.P., CASA C, JACOB J.P., RONCERAY J.,**  
Le cancer de la vésicule biliaire. Une expérience chirurgicale. A propos de 143 cas. *J Chir* 2002 ; 133(4) :155–58.
101. **ADERKAOUIS, M. AMRAOUI, A. ZENTAR, M. MAHI, H. AZENDOUR**  
Actualités thérapeutiques dans la prise en charge de la vésicule biliaire .  
thèse N 84, 2011.
102. **DE PALMA GD1, PERSICO F, MASONE S, LABIANCA O,**  
Endoscopic palliative treatment of the common bile duct at the hepatic hilum. Results in 583 patients treated in a single center over a 10-year period. *Minerva Chir*. 2003 Apr;58(2):175–9.
103. **GERALDO ISHAK, TCBC-PA1; FELIPE SOARES RIBEIRO2; DANIEL SOUZA**  
Gallbladder cancer: 10 years of experience at an Amazon reference hospital. *Rev. Col. Bras. Cir*. 2012; 38(2): 100–104.
104. **CUBERTAFOND P, GAINANT A, CUCCHIARO G.**  
Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder. Results of the French Surgical Association Survey. *Ann Surg*. 2000 Mar; 219(3):275–80.
105. **ROSSI M, BENCINI L, CALISTRI M, MANETTI R, FARSI M.**  
Gallbladder neoplasm: a single institution experience according to the standard current management. *Minerva Chir*. 2012 Oct; 67(5):389–97.
106. **WINDE G1, KAUTZ G, BERNS T, REERS B, MELLIN W, BUNTE H.**  
Therapeutic problems of cancers of the gallbladder. *J Chir (Paris)*. 2000 May;130(5):252–9.
107. **SAMUEL P. SHIH, MD, RICHARD D. SCHULICK,**  
Gallbladder Cancer: The Role of Laparoscopy and Radical Resection (*Ann Surg* 2007;245: 893–901).
108. **Gallardo J, Rubio B, Villanueva L, Barajas O.**  
Gallbladder cancer, a different disease that needs individual trials. *J Clin Oncol* (2005); 23:7753–7754.

109. **Terazawa T, Miyake H, Kurahashi M, Tashiro S.**  
Direct lymphatic spreading route into the liver from the gallbladder: an animal experiment using pig. *J.med invest* (2004);51: 210–217.
110. **yoshimitsu K, honda H, kaneko K, et al.**  
Anatomy and clinical importance of cholecystic venous drainage: helical CT observations during injection of contrast medium into the cholecystic artery. *AJR Am J Roentgenol* (1997); 169:505–510.
111. **Lundberg O.**  
Port site metastases after laparoscopic cholecystectomy. *Eur J surg Suppl* (2000); 585: 27–30.
112. **Malka D, Chiche L, Thierry DB, Clarisse D, et al.**  
Cancer des voies biliaires. *Thésaurus National de cancérologie digestive*. (2014) chapitre 8.
113. **Pawlik TM, Gleisner AL, Vigano L, et al.**  
Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *J Gastrointest Surg* (2007);11:1478–1486.
114. **Gainant A, Mathonnet M.**  
Cancer de la vésicule biliaire: technique chirurgicale.  
*EMC – Techniques chirurgicales – Appareil digestif* (2014) ;9(4) : 40–970-A.
115. **Louchini R, Fortin D, Beaupré M, Beaudoin C, Godin M.**  
La survie relative à 5ans des cancers: qu'affiche le Québec entre 1984 et 1999?  
*Bibliothèque et archives canada*(2010) [www.msss.gouv.qc.ca](http://www.msss.gouv.qc.ca).
116. **Nasu Y, Tanaka E, Hirano S, Tsuchikawa T, Kato K, Matsumoto J, et al.**  
The prognosis after curative resection for gallbladder cancer with hilar invasion is similar to that of hilar cholangiocarcinoma. *J hepatobiliary pancreat Sci* 2012;19:273–80.
117. **Glenn F.**  
The scope of radical surgery in the treatment of malignant tumors of extra hepatic biliary tract. *Surg Gynecol Obstet* (1954);99:529–541.

118. **Araida T, Higushi R, Hamano M, Kodera Y, Takeshita N, Ota T.**  
Hepatic resection in 485 R0 pT2 and pT3 cases of advanced carcinoma of the gallbladder: results of a Japanese Society of Biliary Surgery survey- a multiple study. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2009);16:204-215.
119. **[119]. Schauer RJ, Meyer G, Baretton G, Schildberg FW, Rau HG.**  
Prognostic factors and long-term results after surgery for gallbladder carcinoma: a retrospective study of 127 patients. *Langenbecks Arch Surg* (2001); 386:110-117.
120. **Rekika W, Ben Fadhela C, Boufarouaa A, Mestiri H, Khalfallah T, et al.**  
Le Carcinome épidermoïde pur et primitif de la vésicule biliaire. *J Chir Visc* (2011) ;148 : 169-172.
121. **Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, Le Treut YP, Cherqui D, Bachellier P, et al.**  
Multicenter european study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* (2013);100:274-283.
122. **Weber SM, De Matteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR.**  
Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma: analysis of 100 patients. *Ann Surg* (2002);235:392-399.
123. **Kondo S, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M, et al.**  
Guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinomas: surgical treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2008);15:41-54.
124. **Miyazaki M, Shimizu H, Ohtsuka M, Yoshidome H, Kato A, Yoshitomi M, et al.**  
Hepatic S4a + S5 and bile duct resection for gallbladder carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* (2012);19:225-229.
125. **Shirai Y, Wakai T, Sakata J, Hatakeyama K.**  
Regional lymphadenectomy for gallbladder cancer: rational extend, technical details and patients outcomes. *World J Gastroenterol* (2012);22:2775-2783.
126. **Gumbs A, Tsai T-Z, Hoffman JP.**  
Initial experience with laparoscopic hepatic resection at a comprehensive cancer center. *Surg Endosc* (2012);26:480-487.

127. **Wu K, Liao M, Liu B, Deng Z.**  
ADAM-17 over-expression in gallbladder carcinoma correlates with poor prognosis of patients. *Med Oncol.* (2011); 28(2):475-480.
128. **WaghliKar GD, Behari A, Krishnani N, Kumar A, Sikora SS, Saxena R, et al.**  
Early gallbladder cancer. *J Am Coll Surg* (2002);194:137-141.
129. **Kim SJ, Lee JM, Lee JY, et al.**  
Accuracy of preoperative T-staging of gallbladder carcinoma using MDCT. *AJR Am J Roentgenol* (2008); 190:74-80.
130. **CLEARY S, DAWSON L, KNOX J, GALLINGER S.**  
Cancer of the Gallbladder and Extrahepatic Bile Ducts. *Current Problems in Surgery* (2007); 44(7):396-482.
131. **Khan ZS, Livingston EH, Huerta S.**  
Reassessing the need for prophylactic surgery in patients with porcelain gallbladder: case series and systematic review of the literature. *Arch Surg* (2011);146:1143-1147.
132. **Di Rienzo M, Annunziata A, Russo A, et al.**  
Diagnostic and oncologic updating on gallbladder papilloma. Personal experience and review of the literature. *Ann Ital Chir* (1998);69:627-637.
133. **Aldridge MC, Gruffaz F, Castaing D, et al.**  
Adenomyomatosis of the gallbladder. A pre-malignant lesion? *Surgery* (1991);109:107-110.
134. **Charatchoenwittaya P, Lindor KD.**  
Primary sclerosing cholangitis: diagnosis and management. *Curr Gastroenterol Rep* (2006); 8(1):75-82.
135. **Broome U, Bergquist A.**  
Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* (2006); 26:31-41.
136. **Shih SP, Schulick RD, Cameron JL, et al.**  
Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. *Ann surg* (2007); 245: 893-901.

137. **Goetze TO, Paolucci N.**  
Benefits of reoperation of T2 and more advanced incidental gallbladder carcinoma: analysis of German registry. *Ann Surg* (2008); 247: 104–108.
138. **Yildirim E, Celen O, Gulben K, Berberoglu U.**  
The surgical management of incidental gallbladder carcinoma. *Eur J Surg Oncol* (2005); 31: 45–52.
139. **ITOI T., SOFUNI A., ITOKAWA F., KURIHARA T.,**  
Preoperative diagnosis and management of thick-walled gallbladder based on bile cytology obtained by endoscopic transpapillary gallbladder drainage tube, *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 512–519.
140. **MANFREDI S., BENHAMICHE A.M., ISAMBERT N., PROST P., JOUVE J.L**  
Trends in incidence and management of gallbladder carcinoma: a population based study in France, *Cancer* 2000; 89: 757–762.
141. **ROSEAU G.,**  
Application de l'échoendoscopie digestive en pathologie vésiculaire  
*Presse Med* 2004; 33: 954–960.
142. **Isambert M.**  
Cancer de la vésicule biliaire de découverte fortuite: une résection rapide s'impose. Etude rétrospective bicentrique portant sur 57 cas traités en 1993 et 2007. Thèse de médecine N°130. Université de Nantes (2008).
143. **Malka D, Chiche L, Thierry DB, Clarisse D, et al.**  
Cancer des voies biliaires. *Thésaurus National de cancérologie digestive*. (2014) chapitre 8 ,122p.
144. **Kondo S, Nimura Y, Kamiya J, Nagino M, Kanai M, Uesaka K.**  
Mode of tumor spread and surgical strategy in gallbladder carcinoma. *Langerbecks Arch Surg* (2002);387:22–28.
145. **Kwon AH, Imamura A, Kitade H, Kamiyama Y.**  
Unsuspected gallbladder cancer diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy. *J Surg Oncol* (2008);97:241–245.
146. **Lee SE, Jang JY, Lim CS, Kang MJ, Kim SW.**  
Systematic review on the surgical treatment for T1 gallbladder cancer. *World J Surg* (2011);17:174–180.

- 147. Fetzner UK, Hölsher AH, Stippel DL.**  
Regional lymphadenectomy strongly recommended in T1b gallbladder cancer. *World J Gastroenterol* (2011);38:4347–4348.
- 148. Frédérique P.**  
Cholangiocarcinome vésiculaire de découverte fortuite sur pièce de cholécystectomie : faut-il réopérer ? *Cancéro dig.* (2012) ; 4(1) : 35–38.
- 149. Isambert M, Chiche L.**  
Segmental hepatic resection (segments IVb–V) with lymph node dissection for gallbladder cancer. *J Visc Surg.*(2010);147(1):31–35.
- 150. Ouchi K, Mikuni J, Kakugawa Y.**  
Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of japanese survey of 498 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2002);9:256–260.
- 151. Myers RP, Shaffer EA, Beck PL.**  
Gallbladder polyps: epidemiology, natural history and management. *Can J Gastroenterol* (2012);16:187–194.
- 152. Diehl AK.**  
Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *JAMA* (1983);250:2323–2326.
- 153. MÜLLER BG, DE ARETXABALA X, GONZÁLEZ DOMINGO M**  
A review of recent data in the treatment of gallbladder cancer: what we know, what we do, and what should be done. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014;34:e165–70. doi: 10.14694/EdBook\_AM.2014.34.e165.
- 154. HALIMA ABAHSSAIN, PAULINE AFCHAIN ,NAWFAL MELAS,**  
Chimiothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire.  
*Cancérologie/Gastroentérologie.* Presse Med. 2010 ;39 :1238–1245 ;2010 Elsevier Masson SAS.
- 155. ZHU AX, MEYERHARDT JA, BLASZKOWSKY LS, KAMBADAKONE AR,**  
Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study. *Lanc Oncol* 2010; 11:48–54.

- 156. TAKIMOTO CH, AWADA A.**  
Safety and antitumor activity of sorafenib (Nexavar<sup>W</sup>) in combination with other anti-cancer agents: a review of clinical trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:535–548.
- 157. YAMAGUCHI K, NAKANO K, NAGAI E, CHIJIWA K, KINOSHITA M,**  
Ki-Ras mutations in codon 12 and p53 mutations (biomarkers) and cytology in bile in patients with hepatobiliary-pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2005;52:713–718.
- 158. SAETTA AA.**  
K-ras, p53 mutations, and microsatellite instability (MSI) in gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93:644–649.
- 159. SAETTA AA, PAPANASTASIOU P, MICHALOPOULOS NV, GIGELOU F,**  
Mutational analysis of BRAF in gallbladder carcinomas in association with K-ras and p53 mutations and microsatellite instability. *Virchows Arch* 2004;445:179–182.
- 160. TANNAPFEL A, SOMMERER F, BENICKE M, KATALINIC A, UHLMANN D,**  
hepatocellular carcinoma. *Gut* 2003; 52:706–712.
- 161. EL-KHOUEIRY AB, RANKIN C, LENZ HJ.**  
A phase II study of Sorafenib (BAY 43–9006) as single agent in patients (pts) with unresectable or metastatic gallbladder cancer or cholangiocarcinomas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:4639.
- 162. KIM WS1, CHOI DW, YOU DD, HO CY, HEO JS, CHOI SH.**  
Risk factors influencing recurrence, patterns of recurrence, and the efficacy of adjuvant therapy after radical resection for gallbladder carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2010 Apr;14(4):679–87. doi: 10.1007/s11605-009-1140-z. Epub 2010 Jan 22.
- 163. RUI-TAO WANG, XIN-SEN XU, JUN LIU, CHANG LIU\***  
Gallbladder Carcinoma: Analysis of Prognostic Factors in 132 Cases. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 13, 2511–2514.
- 164. Pawlik TM, Gleisner AL, Vigano L, et al.**  
Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *J Gastrointest Surg* (2007);11:1478–1486.

- 165. Mehler C, Sibert A, Kazerouni F & Menu Y.**  
Imagerie des tumeurs malignes des voies biliaires et de la vésicule biliaire, Radiodiagnostic IV–Appareil digestif, EMC (1994) ; 33–500–A–20.
- 166. Valette PJ, Fouque P, Genin G.**  
Athologie des voies biliaires. Hôpital Edouard Herriot – Lyon.
- 167. Mehler C, Sibert A, Kazerouni F & Menu Y.**  
Imagerie des tumeurs malignes des voies biliaires et de la vésicule biliaire, Radiodiagnostic IV–Appareil digestif, EMC (1994) ; 33–500–A–20.
- 168. Park JY, Hong SP, Kim YJ, et al.**  
Long–term follow–up of gall–bladder polyps. J Gastroenterol Hepatol (2009);24:219–222.
- 169. Park JY, Hong SP, Kim YJ, et al.**  
Long–term follow–up of gall–bladder polyps. J Gastroenterol Hepatol (2009);24:219–222.
- 170. STAVROS GOURGIOTIS, HEMANT M. KOCHER ET AL.**  
Gallbladder cancer. The American Journal of Surgery (2008) 196, 252–264.
- 171. LAI ECH, LAU WY.**  
Aggressive surgical resection for carcinoma of the gallbladder. Aust N Z J Surg 2005;75:441–4.
- 172. REBALA PRADEEP ; KAUSHIK S. P ET AL**  
Predictors of survival in patients with carcinoma of the gallbladder. Cancer.1995 Oct 1;76(7):1145–9.
- 173. HENSON DE, ALBORES SAAVEDRA J, CORLE D.**  
Carcinoma of the gallbladder. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. Cancer 2003; 70: 1493–7.
- 174. LAI D.T., STOREY D.W., WAUGH R, STEPHENS F.O.**  
Induction chemotherapy via hepatic artery for gallbladder carcinoma. Eur J Surg Oncol 1995 ; 21 (6) : 690–1.

175. **SALAH BERKANE, FATIHA ALI BENAMARA, ALI BENNANI, NADIA ANNANE,**  
LA chirurgie radicale pour cancer de la vésicule biliaire, résultants d'une  
attitude thérapeutique agressive chez 130 patients. Archives of the  
Balkan Medical Union, 2010, vol 45, N° 3, 181-185
176. **REBALA PRADEEP ; KAUSHIK S. P ET AL**  
Predictors of survival in patients with carcinoma of the gallbladder.  
Cancer.1995 Oct 1;76(7):1145-9.
177. **ADERKAOUI.S, M. AMRAOUI, A. ZENTAR, M. MAHI, H. AZENDOUR**  
Actualités thérapeutiques dans la prise en charge de la vésicule biliaire.  
Thèse N 84, 2011.
178. **EL MACHKOUR.Z, O.MOUAQIT, A.OUSADEN, M, ELYOUSFI, L.CHBANI**  
Cancer de la vésicule biliaire à propos de 53 cas.  
Thèse N 092/14.

## قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظِيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مِهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أطوارها في كلِّ الظروفِ والأحوالِ

بإدلا وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، وأستترَ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ اللهِ،

بإدلا رِعايتي الطبية للقريبِ والبعيدِ، للصالحِ والطالحِ، والصديقِ والعدوِ.

وأن أثابرَ على طلبِ العلمِ، أُسخره لنفعِ الإنسانِ .. لا لأداهِ.

وأن أوقِرَ من علّمني، وأعلّمَ من يصغرنِي، وأكونَ أبا لِكُلِّ زَميلٍ في المِهنةِ الطبيّةِ

مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مُصدّقَ إيمانِي في سِرِّي وَعَلائيتي ،

نَقِيَّةً مِمّا يشينها تجاهَ اللهِ وَرَسولِهِ وَالْمُؤمِنِينَ.

واللهِ على ما أقولُ شهيد



جامعة القاضي عياض  
كلية الطب و الصيدلة  
مراكش

أطروحة رقم 50

سنة 2015

# سرطان الحويصلة الصفراوية، حالة الأماكن بمصلحة الجراحة العامة. المستشفى العسكري ابن سينا

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 21 / 04 / 2015  
من طرف

الآنسة علية سيف الرسول

المزداد في 09 ماي 1989 بالعيون

طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

. سرطان-الحويصلة الصفراء-الجراحة-تكهن.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

السيد ر. بن عمر بن الخياط

أستاذ في الجراحة العامة

السيد ع. عاشور

أستاذ في الجراحة العامة

السيدة م. خوشاني

أستاذ في العلاج الإشعاعي

السيد ع. الفكري

أستاذ مبرز في الفحص بالأشعة

السيد ر. البرني

أستاذ مبرز في الجراحة العامة