



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

Année 2023

Thèse N° 297

# La prise en charge des cancers de la vésicule biliaire au CHR Hassan II d'Agadir

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/07 /2023

PAR

Mr. **Ali GHANIM**

Né Le 01 Février 1997 à Beni Mellal

**MÉDECIN INTERNE DU CHU SOUSS MASSA**

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Vésicule biliaire - Cancer - Épidémiologie - Traitement - Chirurgie

JURY

Mr. **Y. NARJIS**

Professeur de Chirurgie générale

PRESIDENT

Mr. **M. SOUFI**

Professeur de Chirurgie générale

RAPPORTEUR

Mr. **K. RABBANI**

Professeur de Chirurgie générale

JUGE

La médecine est à la fois science et art ; elle allie la rigueur des connaissances médicales à la compassion et à l'empathie envers les patients."

– Hippocrate



# *Serment d'hippocrate*

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

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

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

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

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

*Les médecins seront mes frères.*

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

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

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

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

*Déclaration Genève, 1948*



*LISTE DES  
PROFESSEURS*



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

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI  
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne

14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	ZOUHAIR Said	P.E.S	Microbiologie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	P.E.S	Anesthésie-réanimation
26	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
27	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
28	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
29	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
30	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
31	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
32	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
33	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
34	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
35	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
36	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
37	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
38	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
39	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation

40	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
41	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
42	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
43	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
44	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
45	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
46	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
47	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
48	FOURAIJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
49	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
50	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
51	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
52	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
53	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
54	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
55	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
56	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
57	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
58	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
59	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
60	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
61	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
62	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
63	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
64	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
65	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie

66	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
67	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
68	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
69	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
73	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
74	LAKMICHY Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
75	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
76	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
77	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
78	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
79	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
80	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
81	GHOUNDALE Omar	P.E.S	Urologie
82	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
83	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
84	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
85	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
86	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
87	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
88	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
89	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
90	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
91	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique



92	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
93	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
94	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
95	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
96	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
97	EL IDRISSI SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
98	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
99	BOURRAHOUEAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
100	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
102	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
103	TAZI Mohamed Ilias	P.E.S	Hématologie clinique
104	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
105	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
106	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
107	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie-virologie
108	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
109	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
110	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie obstétrique
111	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie obstétrique
112	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
113	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
114	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
115	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
116	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
117	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques

118	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
119	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
120	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
121	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
122	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
123	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
124	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
125	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
126	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
127	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
128	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
129	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
130	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
131	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
132	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
133	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embyologiecytogénétique
134	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
135	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
136	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
137	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
138	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
139	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
140	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique
141	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
142	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation

143	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
144	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
145	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
146	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
147	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
148	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
149	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
150	NADER Youssef	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
151	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
152	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
153	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
154	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
155	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
156	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
157	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
158	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
159	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
160	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
161	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
162	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
163	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
164	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
165	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
166	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
167	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-patologique

168	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
169	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
170	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
171	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
172	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
173	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
174	GEBRATI Lhoucine	Pr Hab	Chimie
175	FDIL Naima	Pr Hab	Chimie de coordination bio-organique
176	LOQMAN Souad	Pr Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
177	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
178	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
179	MILOUDI Mohcine	Pr Ag	Microbiologie-virologie
180	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
181	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
182	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
183	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
184	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
185	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
186	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
187	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
188	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
189	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
190	LAHMINE Widad	Pr Ag	Pédiatrie
191	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
192	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
193	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie

194	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
195	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
196	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
197	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
198	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
199	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
200	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
201	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
202	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
203	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
204	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
205	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
206	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ass	Parasitologie mycologie
207	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
208	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
209	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
210	WARDA Karima	Pr Ass	Microbiologie
211	EL AMIRI My Ahmed	Pr Ass	Chimie de Coordination bio-organnique
212	CHAHBI Zakaria	Pr Ass	Maladies infectieuses
213	MEFTAH Azzelarab	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
214	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
215	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
216	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
217	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
218	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ass	Anatomie
219	DARFAOUI Mouna	Pr Ass	Radiothérapie

220	EL-QADIRY Rabiyy	Pr Ass	Pédiatrie
221	ELJAMILI Mohammed	Pr Ass	Cardiologie
222	HAMRI Asma	Pr Ass	Chirurgie Générale
223	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
224	BENZALIM Meriam	Pr Ass	Radiologie
225	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
226	LAMRANI HANCH Asmae	Pr Ass	Microbiologie-virologie
227	HAJHOUI Farouk	Pr Ass	Neurochirurgie
228	EL KHASSOUI Amine	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
229	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
230	FASSI Fihri Mohamed Jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
231	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
232	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
233	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
234	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
235	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
236	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
237	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
238	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
239	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
240	SBAI Asma	Pr Ass	Informatique
241	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
242	CHEGGOUR Mouna	Pr Ass	Biochimie
243	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
244	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
245	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie

246	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
247	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
248	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
249	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
250	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
251	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
252	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
253	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
254	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
255	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
256	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
257	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
258	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
259	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
260	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
261	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
262	EL HAMD AOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
263	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
264	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
265	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
266	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
267	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
268	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
269	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
270	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
271	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale

**LISTE ARRETEE LE 22/06/2023**



# *DEDICACES*





### ***A Mes Parents***

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

### ***A ma très chère et adorable Mère***

***Fatima :***

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

### ***A ma sœur Zineb***

*Ma première amie, ma meilleure amie, mon zeme parent, Tu as toujours été là pour moi, à partager les moments les plus difficiles, mais aussi les plus joyeux. Ta présence chaleureuse, ton soutien inconditionnel et ton amour sincère sont des trésors inestimables. Tu es toujours là pour m'écouter, m'encourager et me guider lorsque j'en avais besoin. Je te dédie ce travail, en guise de reconnaissance de ton amour, ton affection, ta tendresse, ta compréhension et ta générosité avec tous mes voeux de bonheur, santé, succès et de réussite. Alors, merci, ma chère sœur, pour tout ce que tu es et tout ce que tu fais. Je t'aime énormément et je suis reconnaissant de t'avoir à mes côtés. J'espère que tu sois aujourd'hui fière de moi. Moi je suis très fier de toi.*

### ***A mon cher et adorable Père***

***Bachir***

*A celui qui m'a tout donné sans compter, soutenu depuis ma tendre enfance et à qui je dois ce que je suis aujourd'hui, voici le jour que tu as tant attendu... ! Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni ma profonde gratitude pour tous tes efforts et les sacrifices que tu n'as cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Tu m'as inculqué les vraies valeurs de la réussite dans la vie : discipline et honnêteté. En espérant de tout cœur pouvoir rester toujours digne de ton estime. Je te dédie ce modeste travail qui est avant tout le tiens*

*A mon frère Yassine et mes sœurs Madiha, Safaa, Sahar, Nahit, Iqbal, Majda :*  
Je voulais simplement prendre un moment pour vous dire merci du fond du cœur. Vous êtes tous incroyables, et je suis tellement reconnaissant de vous avoir dans ma vie.

Votre présence dans ma vie est une bénédiction. Je suis reconnaissant de pouvoir compter sur vous, de savoir que vous êtes là pour moi, prêts à m'écouter, à me soutenir et à partager les hauts et les bas de la vie. Nous avons grandi ensemble, appris les uns des autres et nous avons construit des liens indéfectibles. Nos différences nous rendent uniques, mais notre amour fraternel reste constant. Je suis fier de vous avoir comme famille et je sais que notre lien continuera à grandir et à s'épanouir au fil des années.

*A ma grand-mère et mon grand-père 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. Trouvez ici l'expression de ma tendresse et affection inaltérables.

*A mes amis L'Groupo : Zakaria Sabar, Houssam Rajad, Yahia Oukerrou, Khalil Hajiri, Hamza Daki, Ayoub Ghali, Hakim Zekhnini, Abdelghani Moussaid, Mehdi Soltani, Issam El Hirsch, Ayoub Rafiq.*  
Thank you.

*A mes deux très chères amies : Lamia Nadif et Dounia Nadifiyine :*  
Ce petit message est une dédicace spéciale pour vous, mes amies chéries. Je tenais à vous exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude pour votre amitié sincère et votre présence constante. Votre amitié est un cadeau précieux que je chéris profondément. Je suis honorée de faire partie de votre vie et d'avoir la chance de partager ces moments précieux avec vous.

*A mes amis D'Agadir : Mehdi Belaich, Ayoub Ezziani, Omar Alaoui, Othmane El Mhajri, Manal Oufroukhi, Imane Inchaouh, Aymane Sebbar, Wiam Timsahi, Zakaria Mansouri,*  
Vous avez transformé une expérience difficile en une qui était agréable, mémorable, incroyable et pour cela je vous suis profondément reconnaissant.

*A Khaoula Takrimcha :*  
My favorite person in the whole world.

*A tous les internes de la 3eme promotion d'Agadir :  
Au meilleur exemple de solidarité et d'amitié dans un milieu professionnel. Vous  
êtes incroyables.*

*A mes amis INSOLITE : Reda Qrifa, Nabil Ziani, Yassine Ayyadi, Mehdi  
Saadoune, Younes Nassiri, Yassine Nassiri, Anis Agouzzal, Badr Benmouloud,  
Oualid Bouskri, Abdessamad Hassik,*

*A mon très cher Professeur  
Pr Soufi*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ma  
reconnaissance. Vous êtes un homme de science et un médecin attentif au bien-  
être de ses patients. Je ne remercierai jamais assez le tout puissant de vous avoir  
mis sur ma route à une période sombre de ma vie. Votre bonté, votre patience et  
vos conseils m'ont été salvateur. Ce travail est pour moi l'occasion de vous  
témoigner ma profonde gratitude. Puisse des générations et des générations  
avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et  
bonté.*

*A mes très chères collègues et amies*

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passé. Mais aussi des  
moments pénibles où j'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et secrets. Un  
grand merci pour votre soutien, votre dévouement et vos encouragements !  
Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de  
bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée. Je prie Dieu pour que  
notre amitié et fraternité soient éternelles...*

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

*Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous apporte de même  
que ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour ma formation,  
mon instruction et mon bien être. Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé,  
bonheur et longue vie. A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer A  
tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail  
Merci pour votre assistance.*

*A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail.*

*A tous les patients :*

*Traverser une épreuve médicale peut être éprouvant à la fois physiquement et  
émotionnellement, mais je veux que tu saches que tu n'es pas seul dans ce  
combat.*



# *REMERCIEMENTS*



*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DU JURY  
MONSIEUR YOUSSEF NARJIS*

*PROFESSEUR DE CHIRURGIE GÉNÉRALE  
AU CHU IBN TOFAIL DE MARRAKECH*

*Vous nous avez accordé un honneur et un immense privilège en acceptant la  
présidence du jury de cette thèse.*

*Nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce  
modeste travail.*

*Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre grande estime et de nos  
sincères remerciements.*

*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE  
MONSIEUR MEHDI SOUFI*

*PROFESSEUR DE CHIRURGIE GÉNÉRALE  
AU CHU SOUSS MASSA*

*Nous avons apprécié la bienveillance et la sympathie avec lesquelles vous nous  
avez accueillis.*

*Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier ce travail et de veiller à  
son élaboration.*

*Nous tenons à vous remercier pour votre disponibilité et votre modestie.*

*Veillez accepter, Cher Maître, l'expression de notre respect et de notre  
profonde gratitude.*

*NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE  
MONSIEUR KHALID RABBANI  
PROFESSEUR DE CHIRURGIE GENERALE  
AU CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH*

*Nous sommes très honorés de vous avoir parmi les membres  
du jury de notre thèse.  
Nous vous remercions d'avoir bien voulu répondre à notre souhait  
de juger ce travail.  
Qu'il nous soit permis, de vous exprimer notre considération  
et notre vive reconnaissance.*



# *ABBREVIATIONS*





## Liste des abréviations

<b>5-FU</b>	: 5-Fluorouracile
<b>ACE</b>	: Antigène carcino-embryonnaire ADK : Adénocarcinome
<b>ADP</b>	: Adénopathie
<b>AEG</b>	: Altération de l'état général AFP : Alpha-foetoprotéine
<b>AJBP</b>	: Anomalie de la jonction bilio-pancréatique
<b>AJCC</b>	: American Joint Committee on Cancer
<b>ATCD</b>	: Antécédents
<b>CA 19-9</b>	: Antigène carbohydate 19-9
<b>CPRE</b>	: Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique
<b>CVB</b>	: Cancer de la vésicule biliaire
<b>DKC</b>	: Dilatation kystique du cholédoque FDR : Facteurs de risque
<b>GGT</b>	: Gamma-glutamyltranspeptidase
<b>HCDt</b>	: Hypochondre droit
<b>HER</b>	: Human epidermal growth factor receptor
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>IC</b>	: Intervalle de confiance
<b>IHC</b>	: Immunohistochimie
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>LMNH</b>	: Lymphome malin non hodgkinien LV : Lithiase vésiculaire
<b>NFS</b>	: Numération formule sanguine PAL : Phosphatase alcaline
<b>PDC</b>	: Produit de contraste
<b>PET</b>	: Tomographie par émission de positon
<b>PS</b>	: Performance status (indice de performance) RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
<b>SG</b>	: Survie globale
<b>SSP</b>	: Survie sans progression
<b>TAP</b>	: Thoraco-abdomino-pelvienne TDM : Tomodensitométrie
<b>TP</b>	: Taux de prothrombine
<b>UICC</b>	: L'Union Internationale Contre le Cancer VB : Vésicule biliaire
<b>VBIH</b>	: Voies biliaires intra-hépatiques VBP : Voie biliaire principale
<b>VS</b>	: Vitesse de sédimentation



*PLAN*



<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>OBJECTIFS DU TRAVAIL</b>	<b>3</b>
<b>HISTORIQUE</b>	<b>5</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>7</b>
I. TYPE D'ÉTUDE	8
II. POPULATION CIBLE	8
1. Critères d'inclusion :	8
2. Critères d'exclusion :	8
III. COLLECTE ET EXPLOITATION DES DONNÉES	8
IV. Considérations éthiques :	9
<b>RESULTATS</b>	<b>10</b>
I. Etude épidémiologique :	11
1. Age :	11
2. Sexe :	11
3. Facteurs de risque et antécédents :	12
II. Etude clinique :	13
1. Délai de consultation :	13
2. Symptomatologie clinique révélatrice :	14
3. Examen clinique :	15
III. Les explorations biologiques :	16
1. Bilan hépatique :	16
2. Numération formule sanguine (NFS):	17
3. Marqueurs tumoraux :	17
IV. Les explorations radiologiques :	18
1. Echographie abdominale :	18
2. La tomodensitométrie abdominale :	20
3. L'imagerie par résonance magnétique (IRM):	22
V. Données anatomopathologiques :	22
1. Type histologique :	22
2. Différenciation tumorale :	23
VI. Classification TNM	23
VII. Traitement :	25
1. Traitement chirurgical :	25
2. Traitement médical	25
VIII. Evolution	28
1. Suites immédiates :	28
2. Les suites lointaines	28
<b>DISCUSSION</b>	<b>29</b>
I. RAPPEL	30

1. Rappel Anatomique.....	30
2. Vascularisation.....	32
3. Drainage lymphatique.....	33
4. Innervation.....	34
5. Anatomie topographique.....	36
6. Rappel Histologique.....	36
II. Epidémiologie.....	37
1. Épidémiologie descriptive.....	37
III. Facteurs de risque.....	40
1. La lithiase vésiculaire.....	40
2. Anomalies de la jonction bilio-pancréatique (AJBP).....	43
3. La vésicule porcelaine.....	45
4. Les polypes de la vésicule.....	45
5. Infections bactériennes chroniques.....	45
6. Lésions précancéreuses.....	46
7. L'obésité.....	48
8. Le sexe féminin.....	49
9. Aspects génétiques.....	49
IV. Anatomopathologie.....	49
1. Données macroscopiques.....	49
2. Données microscopiques.....	50
3. Etude immuno-histochimique.....	52
V. Extension.....	52
VI. Classification TNM.....	53
VII. Diagnostic positif.....	58
1. Etude clinique.....	58
2. Les signes généraux :.....	59
3. L'examen clinique :.....	60
4. Etude paraclinique.....	61
VIII. Facteurs pronostiques.....	66
1. Facteurs pronostiques cliniques :.....	67
2. Facteurs pronostiques thérapeutiques :.....	67
3. Facteurs pronostiques anatomopathologiques :.....	68
IX. Traitement.....	69
1. Buts.....	69
2. Moyens.....	70
3. Indications.....	89
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>92</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>94</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>98</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>105</b>



*INTRODUCTION*



Le cancer primitif de la vésicule biliaire (CVB) fait partie des cancers des voies biliaires relativement rares, classé sixième [1] parmi les cancers du tube digestif, et représente 1.2% de tous les diagnostics de cancers dans le monde [2]. Il s'agit de la localisation la plus fréquente des tumeurs du tractus biliaire avec une nette prédominance féminine.[1]

Plusieurs facteurs de risque sont incriminés dans la survenue de cette néoplasie et dont les principaux sont la pathologie lithiasique et l'inflammation biliaire chronique.[3]

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. Il est le plus souvent fait de façon fortuite au décours d'une cholécystectomie ou après l'examen anatomopathologique.

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.

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.[2]

Le cancer de la vésicule biliaire est de mauvais pronostic, vu qu'il est souvent découvert tardivement et que l'envahissement hépatique et l'extension ganglionnaire surviennent précocement. La survie à 5 ans est entre 0 et 10%.[4]

Ce travail vise à faire une mise au point sur les différents aspects épidémiologiques, cliniques, étiopathogéniques, thérapeutiques et pronostiques des cancers de la vésicule biliaire à travers une étude rétrospective comportant 34 cas colligés au service de chirurgie viscérale du CHR Hassan II. Ce travail vise à faire une mise au point sur les différents aspects épidémiologiques, cliniques, étiopathogéniques, thérapeutiques et pronostiques des cancers de la vésicule biliaire à travers une étude rétrospective comportant 34 cas colligés au service de chirurgie viscérale du CHR Hassan II d'Agadir sur une durée de 5 ans (Janvier 2018– Décembre 2022) avec revue de la littérature.



*OBJECTIFS  
DU TRAVAIL*



Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive du cancer de la vésicule biliaire colligée au service de chirurgie viscérale au CHR Hassan II d'Agadir sur une période de 5 ans (Janvier 2018- Décembre 2022).

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





*HISTORIQUE*



C'est en 1777 que fut connu pour la première fois le cancer de la vésicule biliaire à l'occasion de 2 constatations autopsiques publiées par Maximilian Von Stoll, un médecin viennois [5].

En 1839, Cruveilhier citait la maladie dans son traité d'Anatomie Pathologie Générale puis le nombre des observations s'est multiplié [6].

En 1861, Frerlchs, dans son traité des maladies du foie, insistait à son tour sur l'association lithiase-cancer[6].

La première série importante semble être celle de Villard en 1870 qui a rassemblé 26 cas. Puis les véritables séries (cumulatives ou personnelles) ont commencé à être publiées surtout en Europe, notamment en Allemagne et en Angleterre.

En 1909, le français Clermont fit une étude du mode de drainage lymphatique de ce cancer, qui fut approfondie quelques années plus tard par Rouvière.

En 1928, Carnot proposa le terme de calculo-cancer pour consacrer les étroites relations existantes entre lithiase et cancer.

En 1931, Graham mit en exergue l'importance de la cholécystectomie pour prévenir le risque du cancer dans la lithiase biliaire.

Glenn, en 1955, proposa la cholécystectomie élargie au lit vésiculaire avec curage ganglionnaire pour le traitement du cancer de la vésicule biliaire.

Dans la même année, Pack et Brasfield, réalisèrent une lobectomie hépatique pour trois cas de cancer vésiculaire.

En 1962, Fahim a mis la lumière sur le mode d'extension de ce cancer. En 1966, Polk HC établit une relation entre cancer de la vésicule et vésicule porcelaine [7].

En 1976, l'intérêt du traitement par la radiothérapie dans le traitement des carcinomes vésiculaires fut suggéré par Treadwell et Coll [8].

Aujourd'hui, la tendance se dessine vers une classification pronostique plus rigoureuse, telle qu'elle a été définie au 82ème Congrès de Chirurgie organisé par l'Association Française de Chirurgie à Paris, 1980. Le but est de mieux définir les indications thérapeutiques et de mieux évaluer les résultats.



*MATERIELS  
ET  
METHODES*



## **I. TYPE D'ÉTUDE**

Ce travail est une étude descriptive rétrospective de 34 cas de cancers primitifs de la vésicule biliaire, colligés aux services de chirurgie viscérale et d'oncologie du Centre Hospitalier Régional Hassan II d'Agadir sur une période de 5 ans, allant de Janvier 2018 à Décembre 2022.

## **II. POPULATION CIBLE**

### **1. Critères d'inclusion :**

Les patients retenus sont ceux ayant un cancer primitif de la vésicule biliaire confirmé sur le plan histologique, quel que soit l'âge.

### **2. Critères d'exclusion :**

Patients n'ayant pas de confirmation histologique.

Patients avec dossiers incomplets.

## **III. COLLECTE ET EXPLOITATION DES DONNÉES**

L'ensemble des variables étudiées ont été collectées en utilisant une fiche d'exploitation préétablie (voir annexe).

Les renseignements ont été recueillis à partir des :

- ❖ Registres du service.
- ❖ Les registres des entrants et des sortants.
- ❖ Les registres des comptes-rendus opératoires.
- ❖ Les registres des comptes-rendus anatomopathologiques.
- ❖ Les dossiers médicaux du service de chirurgie générale, à partir desquels nous avons recueilli les données épidémiologiques (l'âge, le sexe, les antécédents),

cliniques (circonstances et délai de découverte), paracliniques, thérapeutiques, anatomopathologiques et évolutives (suites opératoires et suivi) chez nos patients.

L'ensemble de ces données a été saisi dans une fiche d'exploitation (voir annexe).

Le suivi des patients a été assuré dans les cas où les patients restent joignables, ou pour les patients observant un contrôle périodique. 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 de Microsoft Excel.

#### **IV. Considérations éthiques :**

Le recueil des renseignements a été effectué en respectant l'anonymat des patients et la confidentialité des informations.



*RESULTATS*



## **I. Etude épidémiologique :**

Notre étude a inclus 34 patients, Leur répartition sur les cinq ans inclus dans l'étude a montré que le recrutement annuel des cancers de la vésicule biliaire dans les services de chirurgie viscérale et d'oncologie médicale est variable d'une année à l'autre. La fréquence la plus élevée a été noté en 2020 avec 10 cas soit (29,41%). La plus basse fréquence a été noté en 2018 avec seulement 04 cas soit (11.76%).

**Tableau I : Répartition des patients selon les années.**

<b>Année</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
2018	04	11.76%
2019	06	17.64%
2020	10	29.41%
2021	7	20.58%
2022	7	20.58%
Total	34	100%

### **1. Age :**

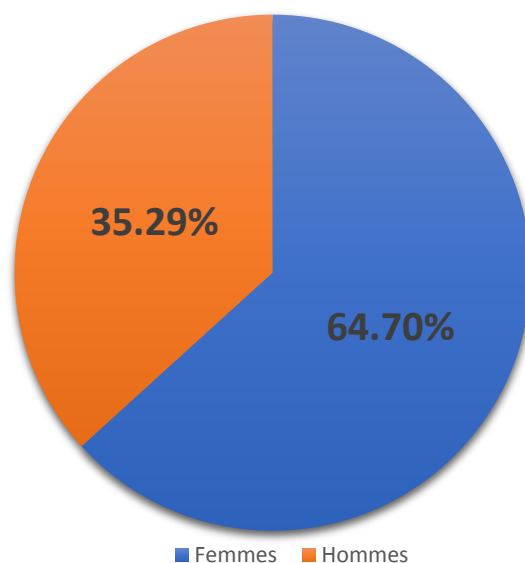
L'âge de nos patients se situait entre 45 et 80 ans, avec une moyenne de 62.7 ans dans les deux sexes.

La tranche d'âge modale est celle des 60-69 ans (19 cas).

### **2. Sexe :**

Notre série comporte 22 femmes 12 hommes, soit respectivement 64.70 % et 35.29%, avec un sexe ratio F/H de 1,83.

**Graphique 1 : Répartition des patients selon le sexe**



### **3. Facteurs de risque et antécédents :**

#### **Facteurs de risque :**

La lithiase vésiculaire était présente chez 23 patients soit 67,64 % des cas dont 65,21 % (soit 15 cas) étaient des femmes (Tableau II)

54,54 % des femmes étaient multipares soit 12 cas.

Trois cas d'infection bactérienne chronique sous forme de cholécystite chronique étaient notés chez deux patients sans identification du germe en cause.

(\*) Pourcentage par rapport au nombre de femme dans la série

**Tableau II : Facteurs de risques retrouvés dans notre série.**

Facteurs de risque	Nombre de cas	Pourcentage
Lithiase vésiculaire	23	67.64 %
Multiparité*	12	65.12 %
Infections bactériennes chroniques	3	8.82 %



**Antécédents :**

Dans le cadre du bilan d'opérabilité, une évaluation de l'état général et une recherche des tares ont été effectuées.

Nous avons noté :

Antécédents médicaux :

- Hypertension artérielle chez 9 patients soit 26.47 % des cas (4 hommes et 5 femmes).
- Diabète chez 7 patients soit 20.58 % des cas (4 femmes et 3 hommes).
- Tabagisme chronique chez 5 patients (5 hommes).
- Insuffisance cardiaque chez 1 patient.
- Un patient a été traité pour pancréatite aigüe d'origine biliaire.
- Un patient était traité pour hépatite virale aigüe.

Antécédents chirurgicaux :

- Appendicectomie chez 4 patients.
- Intervention pour hernie inguinale chez deux patients et pour hernie ombilicale chez une patiente.
- Intervention pour adénome de la prostate chez un patient.

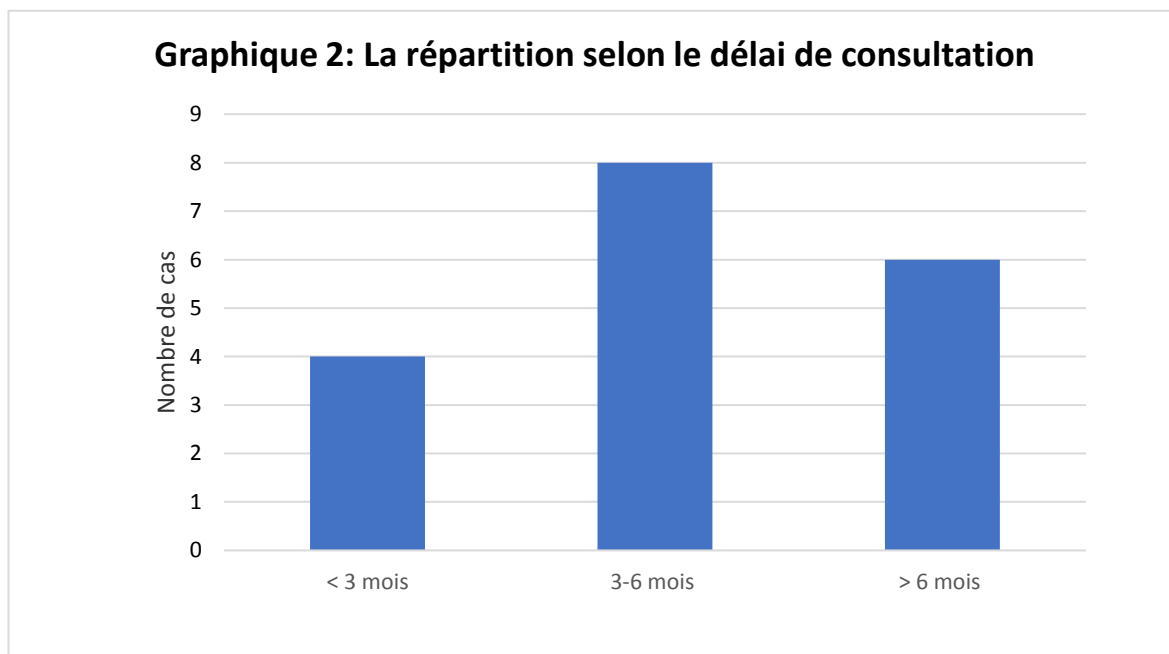
## **II. Etude clinique :**

### **1. Délai de consultation :**

Il a été précisé chez 18 patients soit 52.94 % avec une moyenne de 6 mois et des extrêmes allant de 21 jours à 18 mois.

**Tableau III : Répartition des patients selon la durée d'évolution.**

Délai de consultation	Nombre de cas	Pourcentage
<3mois	4	11.76 %
3-6mois	8	23.52%
>6mois	6	17.64%



## **2. Symptomatologie clinique révélatrice :**

Dans cette étude la symptomatologie clinique était prédominée par : la douleur abdominale type colique hépatique, retrouvée chez 70.58 % des patients, suivie des vomissements dans 55.88%, d'ictère dans 50%, d'amaigrissement dans 20,32% et du prurit dans 17.64%.

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

La découverte fortuite par l'examen histologique d'une pièce de cholécystectomie représente 9 cas soit 26.47 %.

**Tableau IV : Répartition des patients en fonction de circonstances de découverte**

Symptômes	Nombre de cas	Pourcentage
Coliques hépatiques	24	70.58%
Nausées et vomissements	19	55.88%
Ictère	17	50%
Amaigrissement	7	20.58%
Prurit	6	17.64%
Découverte fortuite	9	26.47%
Distension abdominale	3	8.82%
Epigastralgies atypiques	4	11.76%
Troubles de transit	4	11.76%

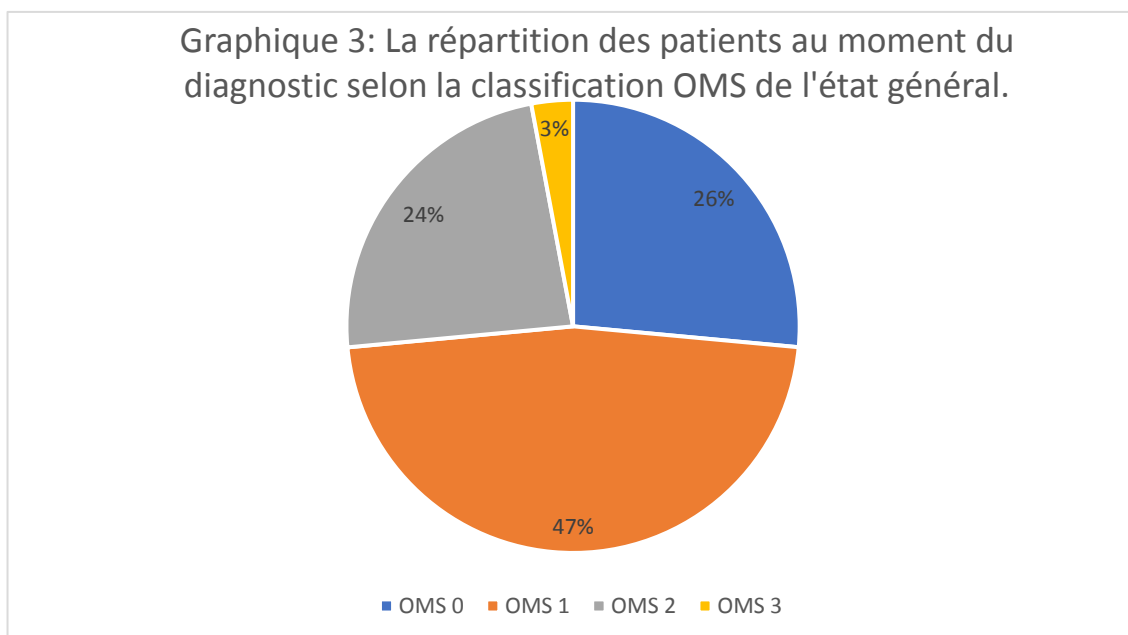
### **3. Examen clinique :**

Au moment du diagnostic, l'état général des patients était qualifié selon la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) comme suit : 9 patients avaient une échelle 0 soit (26.47%) ,16 patients avaient une échelle 1 soit (47.05%) et 8 patients avaient une échelle 2 soit (23,52%)

Et 1 patient avait une échelle 3 soit (2.94%) (Graphique 3).

La fièvre a été retrouvée chez 4 patients soit 11.76% des cas.

L'examen clinique a mis en évidence une sensibilité de l'hypochondre droit chez 18 patients soit (52.94%), un ictère chez 17 patients (soit 50%), une masse de l'hypochondre droit chez 6 patients soi (17.64%), une hépatomégalie chez 3 patients soit (8,82%), une ascite chez 2 patients et une adénopathie (ADP) sus claviculaire droite était présente chez 3 patients (Tableau V).



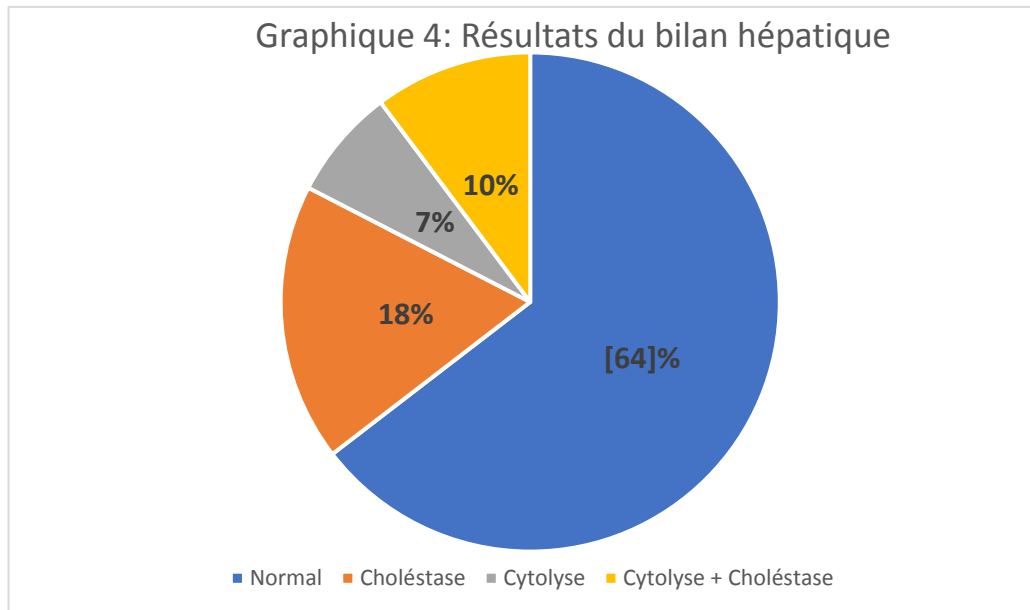
**Tableau V : Tableau récapitulatif des signes physiques.**

Signes physiques	Nombre de cas	Pourcentage
Sensibilité de l'hypochondre droit	18	52.29%
Ictère	17	50%
Masse de l'hypochondre droit	6	17.64%
Hépatomégalie	3	8.82%
Ascite	2	5.88%
ADP sus claviculaire gauche	3	8.82%

### III. Les explorations biologiques :

#### 1. Bilan hépatique :

Le bilan hépatique a été réalisé chez tous nos patients. Il était normal dans 64.57% des cas, nous avons noté une cholestase isolée dans 18% des cas, une cytolyse dans 7.2% des cas et une cholestase avec cytolyse associée dans 10.23% des cas (Graphique 4).



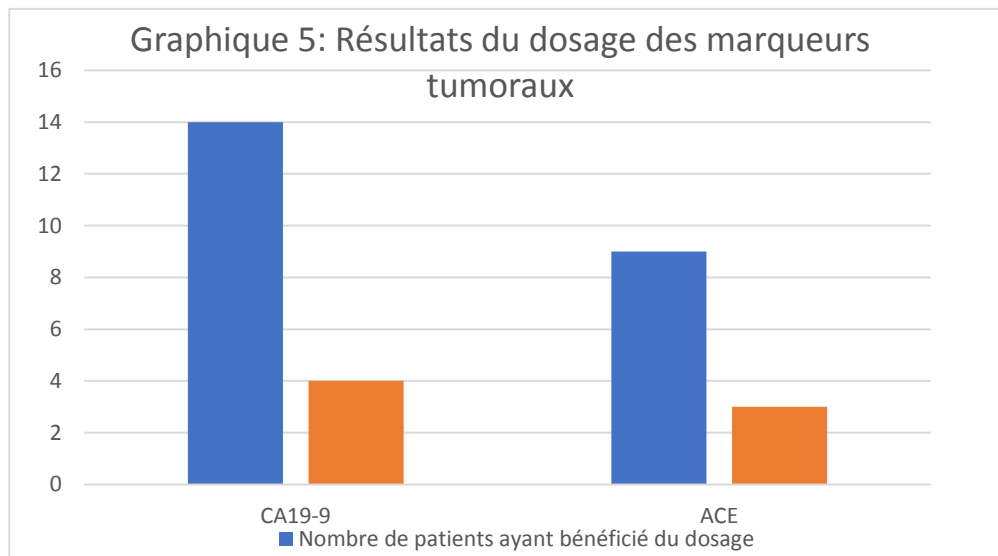
## **2. Numération formule sanguine (NFS):**

La NFS réalisée chez tous les patients s'est révélée normale dans 68% des cas, une anémie normochrome normocytaire a été notée dans 24.2% des cas et une hyperleucocytose dans 15% des cas.

## **3. Marqueurs tumoraux :**

14 patients ont bénéficié du dosage sérique du CA19-9 qui était élevé chez 4 malades soit 11.76%.

L'ACE sérique a été dosé chez 9 patients, dont 3 malades avaient un taux élevé soit 8.82%.



#### **IV. Les explorations radiologiques :**

##### **1. Echographie abdominale :**

C'est l'examen de première intention. Elle a été pratiquée chez tous les patients et a permis d'objectiver (Tableau VI) :

Des calculs de la vésicule biliaire qui ont été mis en évidence dans 16 cas (47.04%).

Chez 13 patients (38,23%) : elle a suspecté une tumeur vésiculaire en montrant une masse tissulaire de la vésicule biliaire d'une taille allant de 2 cm à 4,5 cm avec une moyenne de 3,25cm, avec infiltration du lit vésiculaire.

Chez 9 patients : Un épaissement pariétal a été observé, soit 26.47 % des cas.

Une dilatation des voies biliaires chez 7 patients (20.58%).

Un envahissement hépatique chez 13 patients (38.23%) surtout aux segments IV (10,23%) et V (7,43%),

Des adénopathies profondes sont objectivées chez 8 patients (23.52%).

Un envahissement des organes de voisinage chez 5 patients soit 14.70 % des cas, répartis comme suit :

L'envahissement duodénal chez un patient.

L'extension à la graisse méésentérique un patient.

Carcinose péritonéale chez trois patients

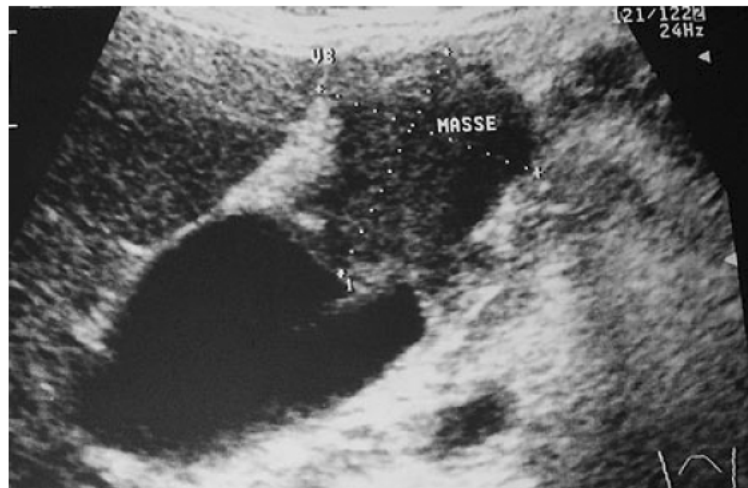


Figure 1 : Masse vésiculaire fundique hypoéchogène solide de 3 cm de diamètre

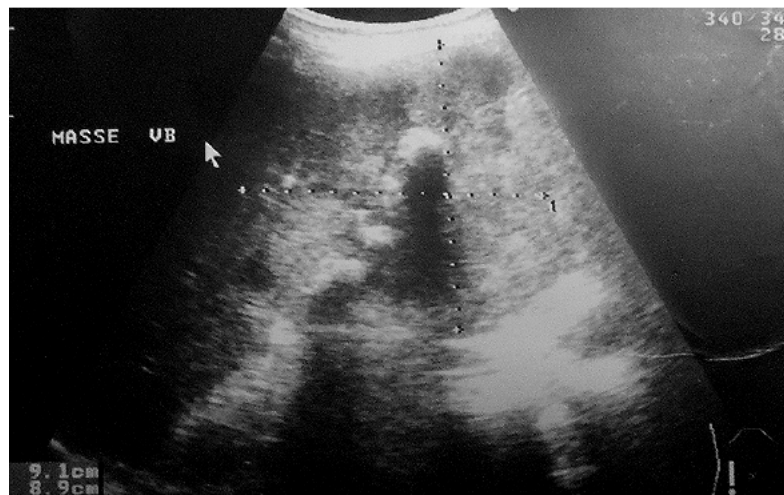


Figure 2 : Masse tumorale prenant toute la vésicule biliaire, hypoéchogène hétérogène, mal limitée de 9cmx 8 cm de diamètre, contenant des calculs.

**Tableau VI : les signes objectivés à l'échographie.**

Signes objectivés	Nombre de patients	Pourcentage
Lithiase vésiculaire	16	47.04%
Masse tumorale	13	38.23%
Epaississement pariétal	9	26.47%
Dilatation des voies biliaires	7	20.58%
Envahissement hépatique	13	38.23%
ADP profondes	8	23.52%
Envahissement des organes de voisinage	5	14.70%

## **2. La tomodensitométrie abdominale :**

Dans le cadre du bilan initial, la TDM abdominale a été réalisée chez 29 patients (85%).

Le diagnostic du cancer de la vésicule biliaire a été fortement suspecté chez 22 malades (75,86%).

Elle a objectivé (Tableau VII) :

Un épaissement pariétal irrégulier de la vésicule biliaire dans 17 cas soit 58,6%.

Une masse tumorale hétérogène dans 20 cas soit 68,96 % d'une taille allant de 2cm à 4cm avec une moyenne de 3,5cm.

Une dilatation de la voie biliaire principale dans 10 cas (34,48%), une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques dans 6 cas (20,68%).

Un envahissement hépatique chez 19 patients soit 65,51% :

Le segment IV dans 10 cas,

Le segment III dans 3 cas,

Le segment V dans 6 cas,

Un envahissement locorégional dans 11 cas (37,93%) répartis comme suit :

Envahissement duodénal dans 5 cas (17,24%),

Envahissement colique dans 4 cas (13,79%),

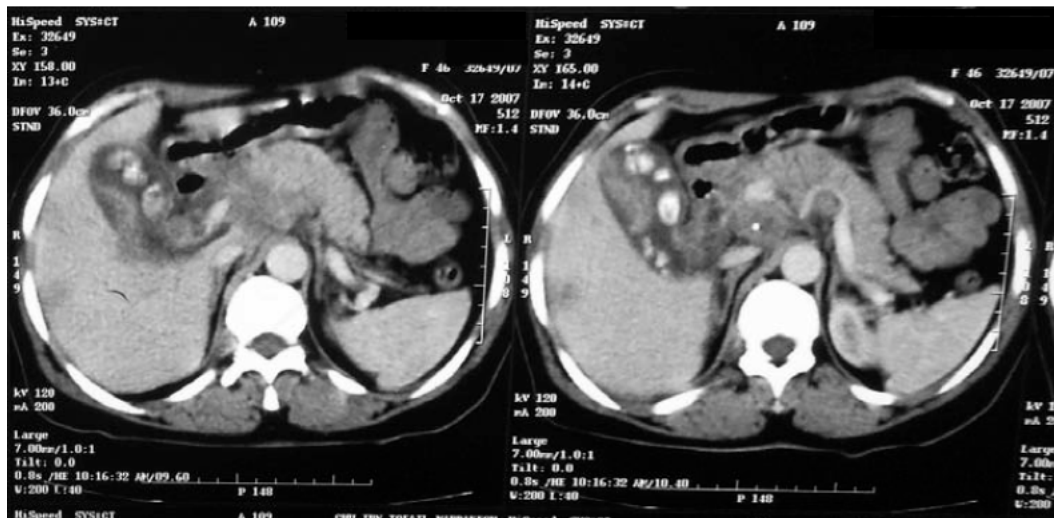
Envahissement pancréatique dans 2 cas (6,89%).

Un envahissement vasculaire chez 5 malades soit 17,24 %.

Des adénopathies profondes chez 10 malades soit 34,48 % :



Une carcinose péritonéale dans 9 cas (31,03%).



**Figure 3 :** Epaissement bourgeonnant de la paroi vésiculaire avec macrolithiases : Néocalcul infiltrant localement avec métastase hépatique.

**Tableau VII : Résumé des signes diagnostic et d'extension à la TDM.**

Signes objectivés		Nombre de cas	Pourcentages
Epaissement pariétal		17	58,62%
Masse tumorale		20	68,96%
Dilatation des voies biliaires	Voie biliaire principale	10	34,48%
	Voie biliaire intra-hépatique	6	20,68%
Envahissement hépatique		19	65,51%
Envahissement locorégional		11	37,93%
Envahissement vasculaire		5	17,24%
ADP profonde		10	34,48%
Carcinose péritonéale		9	31,03%

Pour les tumeurs découvertes en postopératoire, la TDM était réalisée en cas de tumeurs  $\geq T1b$  (6 patients). Elle a révélé un envahissement hépatique (segment IV) chez 2 patients et un envahissement vasculaire chez 1 patient.

### **3. L'imagerie par résonance magnétique (IRM):**

La bili-IRM a été réalisé chez 4 patients

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

La taille de la tumeur a été précisée chez 4 patients.

Une dilatation des voies biliaires a été trouvée chez 3 patients.

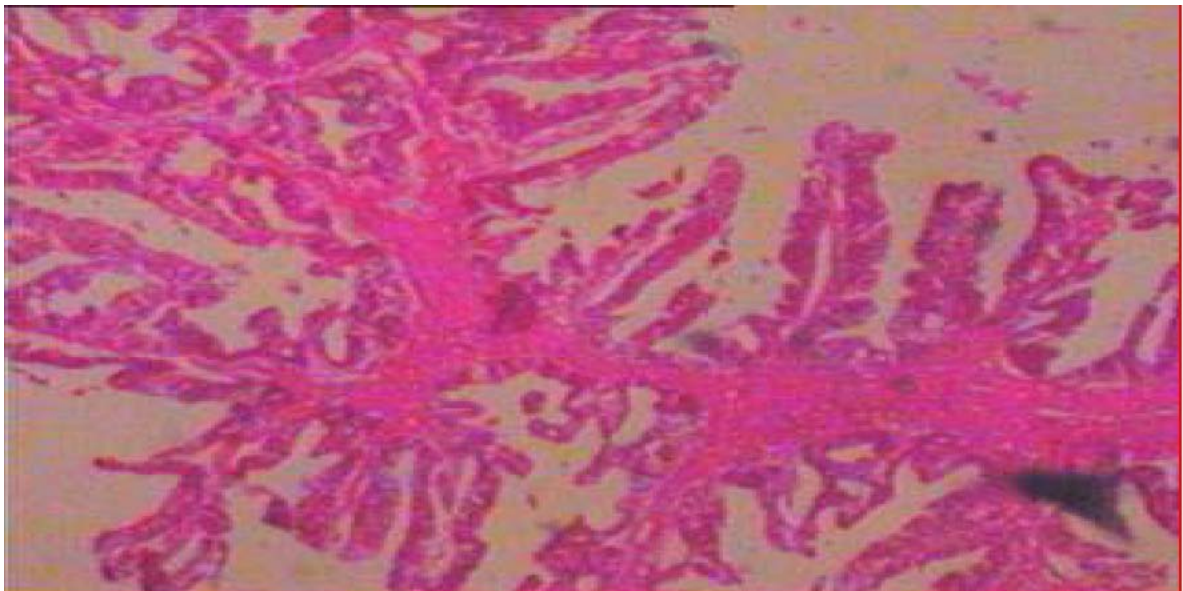
Une lithiase vésiculaire a été trouvée chez 3 patients.

## **V. Données anatomopathologiques :**

### **1. Type histologique :**

L'adénocarcinome a été retrouvé chez 33 patients soit 97,05% des patients.

Un seul cas de carcinome épidermoïde a été trouvé.

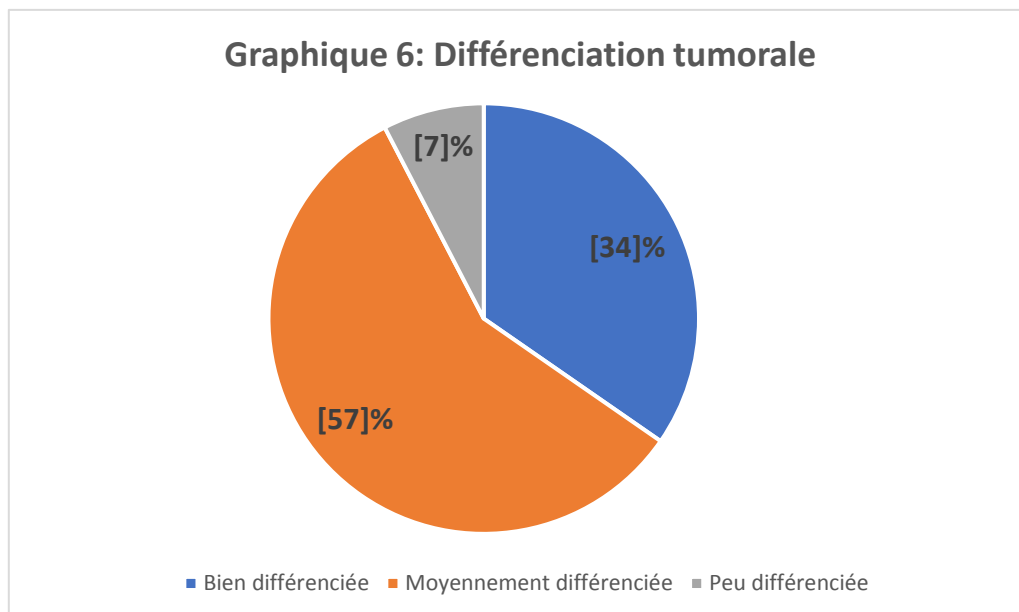


**Figure 4 : Adénocarcinome papillaire de la vésicule biliaire**

## 2. Différenciation tumorale :

Le degré de différenciation tumorale a été précisé sur les comptes rendus anatomopathologiques dans 26 cas (Graphique 6).

La tumeur était bien différenciée dans 9 cas (34.61%), moyennement différenciée dans 15 cas (57.69%) et peu différenciée dans 2 cas (7,6%)



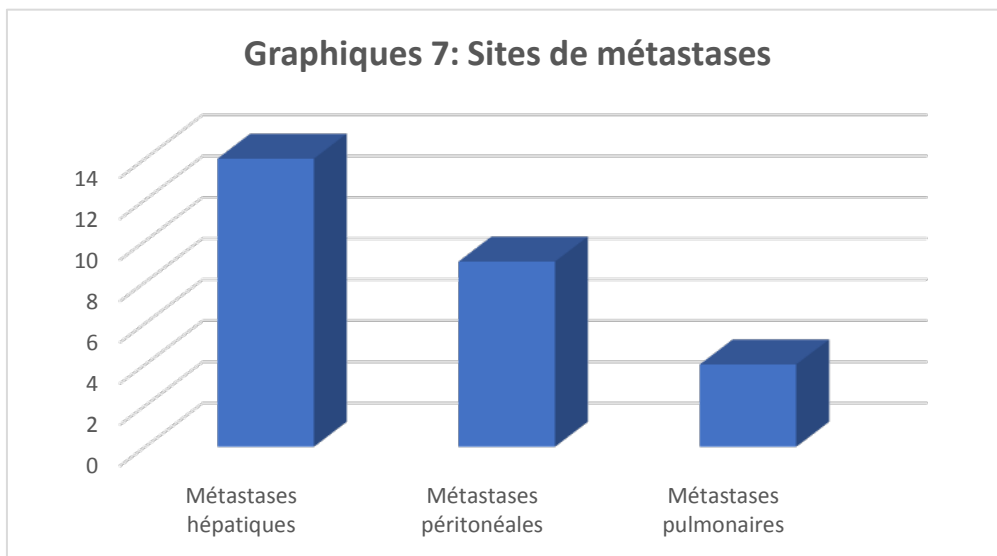
## VI. Classification TNM:

Tumeur primitive (T)

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

- T1 dans 3 cas (8.82%)
- T2 dans 8 cas (23.52%)
- T3 dans 12 cas (35.29%)

- T4 dans 11 cas (32.35%)
- Adénopathies régionales (N)
- Les patients ont été classés selon le paramètre N de la classification TNM comme suit :
- N0 dans 11 cas (32.35%)
- N1 dans 12 cas (35.29%)
- N2 dans 11 cas (32.35%)
- Métastases à distance (M)
- 27 patients présentaient des métastases (M1) soit 79.41%, il s'agissait de (graphique 7) :
- Métastases hépatiques (n=14)
- Carcinose péritonéale (9)
- Métastases pulmonaires (n=4).



## VII. Traitement :

### 1. Traitement chirurgical :

9 patients ont été opérés, les gestes chirurgicaux réalisés sont représentés sur le Tableau VIII:

- Une cholécystectomie simple a été réalisée chez 2 patients.
- Une cholécystectomie élargie au lit vésiculaire type Glenn a été effectuée chez 2 patients.
- Une cholécystectomie avec bi-segmentectomies IVb-V avec un curage pédiculaire dans 1 cas
- 4 patients ont bénéficié d'une laparotomie exploratrice avec uniquement des biopsies pour preuve histologique étant donné la présence de métastases hépatiques et ou péritonéales.

**Tableau VIII : Types d'interventions chirurgicales réalisées**

Type d'intervention	Nombre de cas	Pourcentage
Cholécystectomie simple	2	22,22%
Cholécystectomie selon Glenn	2	22,22%
Une cholécystectomie avec bi-segmentectomies IVb-V avec un curage pédiculaire	1	11,11%
Laparotomie exploratrice	4	44,44%

### 2. Traitement médical

#### **Chimiothérapie:**

Parmi les 34 cas étudiés, 31 patients ont reçu une chimiothérapie soit 91,17%.

Les protocoles d'usage en situation métastatique :

\*En première ligne :

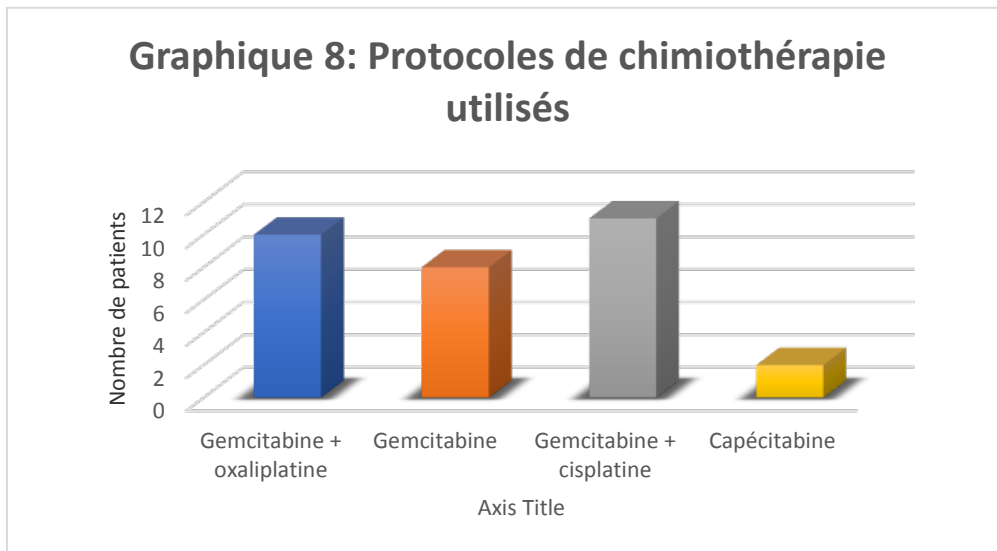
L'association Gemcitabine-Cisplatine a été administrée à 11 patients (32.35%).

L'association Gemcitabine-Oxaliplatine reçue par 10 malades (29.41%).

La Gemcitabine en monothérapie reçue par 8 malades (23,52%).

\*En deuxième ligne :

La Capécitabine en monothérapie a été reçue par 2 malades (5.8%).



Le nombre de cures variait entre 2 à 9. La toxicité de la chimiothérapie était appréciée après chaque, cliniquement et biologiquement. Une évaluation radiologique (TDM Thoraco-abdomino-pelvienne) et biologique (marqueurs tumoraux) était réalisée après chaque 3 cycles de chimiothérapie ou devant des signes cliniques suspectant une progression.

Dans notre étude, la toxicité hématologique a concerné 27 patients ; tandis que 10 malades ont présenté une toxicité digestive et 5 patients ont développé une neuropathie sensitive. Enfin la perte du poids était présente pratiquement chez tous nos patients surtout dans les derniers cycles de la chimiothérapie.

**Tableau IX : Toxicité de la chimiothérapie**

Toxicité		Nombre de patient	Pourcentage
Hématologique	Anémie	13	41.93%
	Neutropénie	12	35.29%
	Thrombopénie	8	25.80%
Digestive		10	32.25%
Neuropathie		5	16.12%

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie à visée palliative dans le cancer de la vésicule biliaire étaient comme suit :

- 29 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie de 1ère ligne, dont :
- 8 patients ont présenté une réponse jugée partielle.
- 9 patients ont gardé une stabilité.
- 10 patients ont progressé sous chimiothérapie.
- 2 patients n'ont pas achevé les 3 premiers cycles de chimiothérapie.
- 2 patients ont passé à la chimiothérapie 2ème ligne à base de Capécitabine, dont :
- 1 patient a gardé une stabilité.
- 1 patient a présenté une progression.

**Radiothérapie :**

Aucun patient n'a bénéficié d'une radiothérapie.

## **VIII. Evolution**

### **1. 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 à J3 post opératoire, La cause n'a pas été identifiée, donc le taux de mortalité est de 3%.

#### **1.2. La morbidité :**

La morbidité opératoire était de 33% :

Une hémorragie par le drain de Redon chez 2 patients dont un a nécessité une transfusion de 2 culots globulaires.

Une infection de la paroi chez 1 malade.

### **2. Les suites lointaines**

Nous avons un suivi pour 13 patients, 21 ont été perdus de vue.

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

La survenue des métastases hépatiques dans 2 cas, et une carcinose péritonéale dans un 2 cas.

L'apparition des récives loco-régionales dans 4 cas.

Chez 5 patients : un décès est survenu entre 3 et 12 mois.





*DISCUSSION*



## **I. RAPPEL**

### **1. Rappel Anatomique**

La vésicule biliaire est un réservoir musculo-membraneux situé à la face inférieure du Foie dans l'hypochondre droit, elle possède le plus souvent une forme de poire à petite extrémité postéro-interne.

C'est l'organe collecteur de la bile. Ses rapports étroits avec le foie, les voies biliaires et le cadre duodénal témoignent de la complexité de la chirurgie d'exérèse carcinologique.

Anatomie descriptive [9] (Figure 5) (Figure 6):

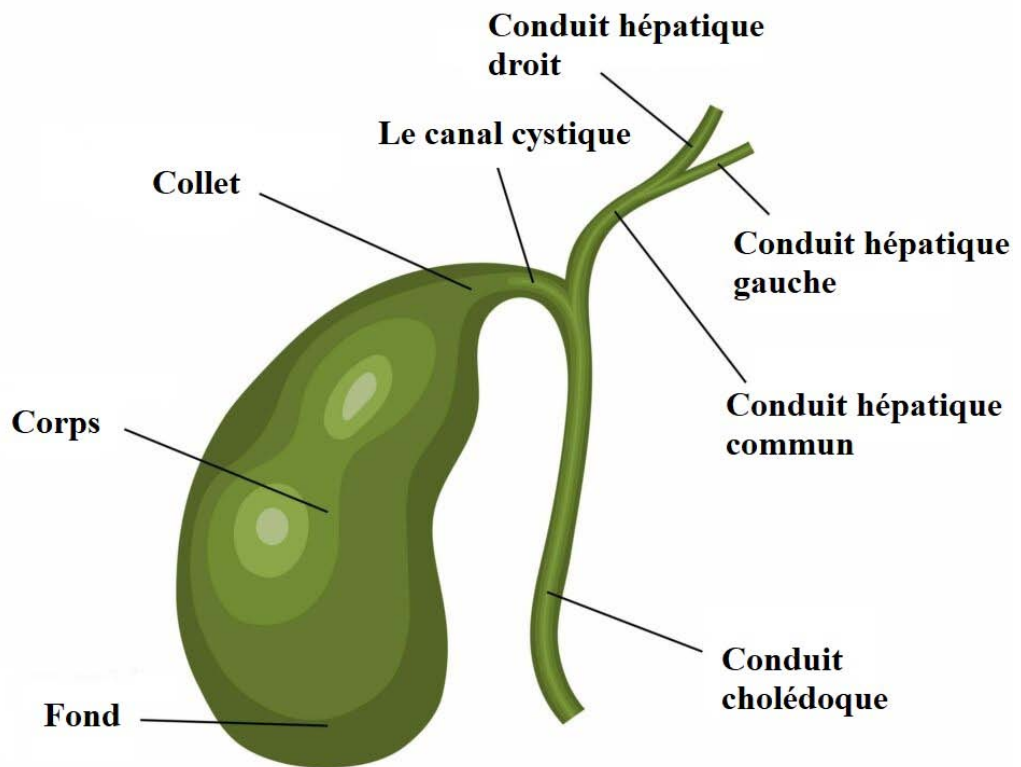
La vésicule biliaire a une forme piriforme, longue de 8 à 10 cm, large de 3 à 4cm, elle se situe à la face inférieure du foie, dans la fosse cystique, entre le lobe carré à gauche, le foie droit à droite, le sillon transverse en arrière et le bord antérieur du foie en avant .Elle est maintenue en place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

On lui décrit :

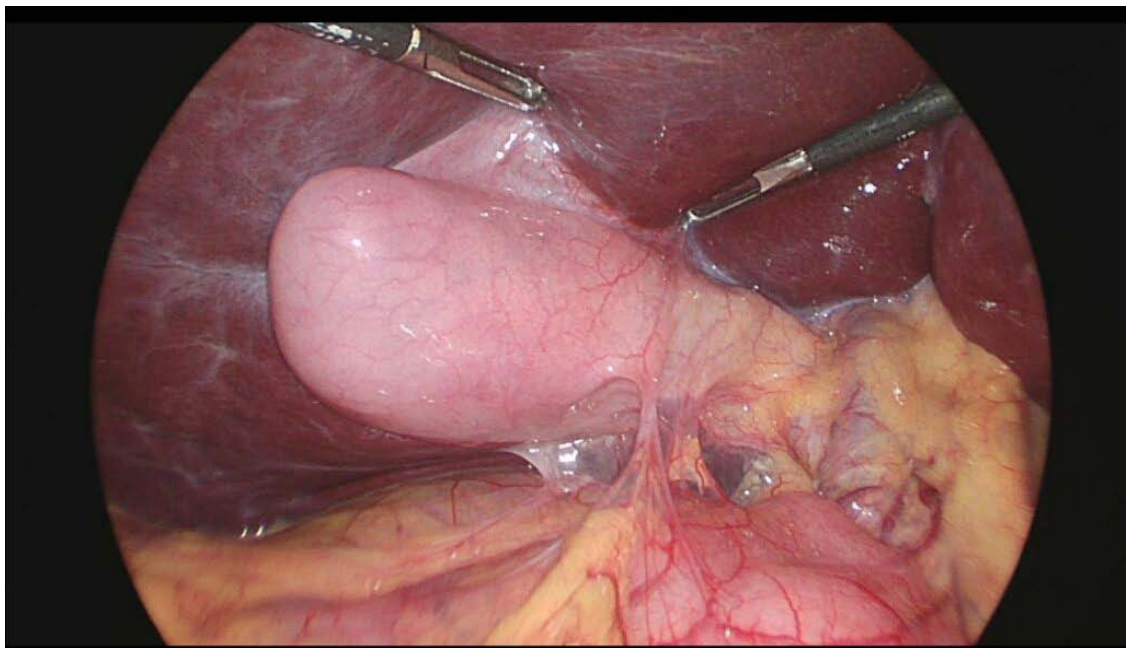
Un fond : situé à la partie antéro-externe qui répond à l'échancrure cystique du bord antérieur du foie.

Un corps : de forme cylindrique, diminuant progressivement de calibre d'avant en arrière.

Un collet : correspond à un entonnoir centré par le canal cystique .Il est situé à la partie la plus profonde de la fossette cystique, là où elle rejoint le hile du foie



**Figure 5:** Anatomie de la vésicule biliaire



**Figure 6 :** Vue per-opératoire d'une cholécystectomie par coelioscopie.

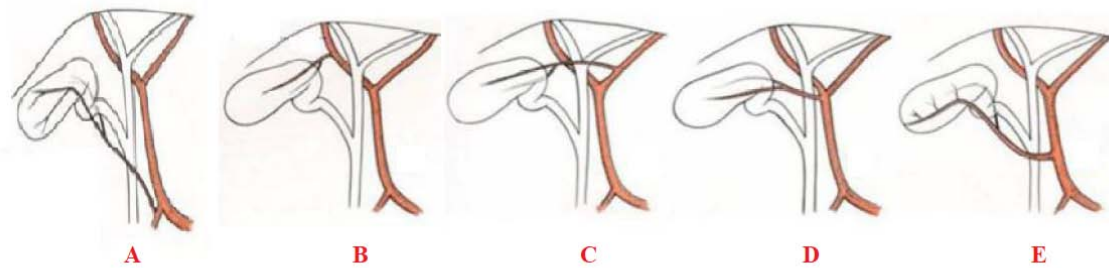
Le canal cystique fait suite au collet vésiculaire, il fait communiquer la vésicule biliaire avec le conduit hépato-cholédoque. Sa longueur moyenne est de 3 cm (2—5 cm), et son calibre augmente de son extrémité vésiculaire (2,5 mm) à son abouchement cholédocien (3—4 mm). Orienté en bas, à gauche et en arrière, en formant une courbe concave en bas à droite et en avant, il se porte en sens inverse du col avec lequel il forme un angle aigu ouvert en arrière. Il s'accrole rapidement au bord droit du conduit hépatique, et le longe jusqu'à sa terminaison. Les modalités d'abouchement du canal cystique dans le cholédoque sont sujettes à de nombreuses variations. Sa forme est également très variable. Alors que sa partie inférieure est cylindrique et régulière, sa moitié supérieure présente des bosselures, séparées les unes des autres par des sillons obliques, donnant un aspect spiralé au canal. Il est décrit à ce niveau un triangle biliaire, correspondant au site de repérage et de dissection des éléments biliaires (col vésiculaire, canal cystique et pédicule vasculonerveux de la vésicule biliaire), que l'on découvre après incision des feuillets péritonéaux de la partie droite et antérieure du ligament hépato-duodéal. Il s'agit du triangle de la cholécystectomie, ou triangle cystico-hépatique (triangle de Calot) que l'on expose en attirant en dehors le col vésiculaire. Quand les organes sont en place, ce triangle est réduit à une mince fissure [11].

## **2. Vascularisation**

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

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

Il n'existe pas de veine cystique, le retour veineux se fait par de multiples petites veines qui pénètrent dans le foie par le lit vasculaire expliquant ainsi l'extension vers le parenchyme hépatique adjacent [12].



**Figure 7 : Variations de l'artère cystique [11]**

- A. Naissance de l'artère cystique de l'artère gastro-duodénale ou de l'artère pancréatico-duodénale supéro-postérieure.
- B. Artère cystique « courte » du rameau droit de l'artère hépatique propre.
- C. Artère cystique « longue » du rameau gauche de l'artère hépatique propre.
- D. De la terminaison de l'artère hépatique propre.
- E. De l'artère hépatique propre.

### **3. Drainage lymphatique**

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

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

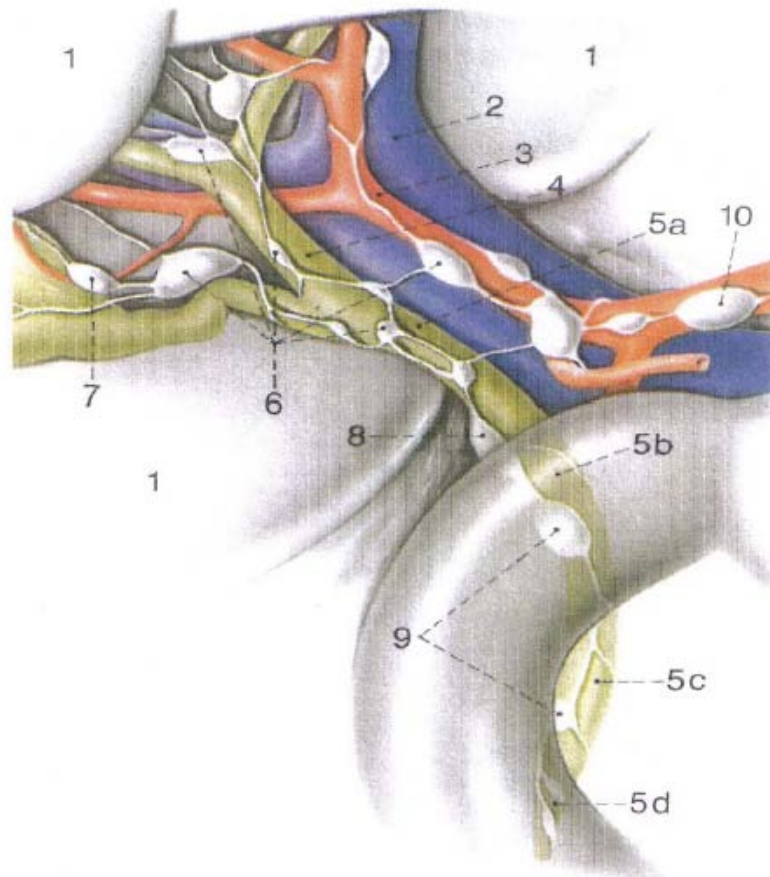
Au terme de cette étude du drainage lymphatique de la vésicule biliaire, se dégagent deux notions importantes :

- Certains collecteurs de la vésicule biliaire traversent le parenchyme hépatique au niveau des segments IV et V ;
- D'autres aboutissent aux ganglions aortico-coeliaques d'une part et aux autres ganglions rétro-duodénaux-pancréatiques puis aortico-lombaires d'autre part. [13]

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

#### **4. Innervation**

L'innervation des voies biliaires principale et accessoire est réalisée par le plexus hépatique, qui participe également à l'innervation du foie. Il est constitué par le nerf vague gauche (antérieur) en ce qui concerne le contingent parasymphatique, et par le plexus coeliaque, pour le contingent orthosymphatique. Le plexus hépatique peut être divisé en deux parties distinctes : antérieure et postérieure. [13]



**Figure 8 :** Drainage lymphatique du foie, de la vésicule biliaire et des voies biliaires.

- 2- Foie
- 2- Veine porte
- 3- Artère hépatique propre
- 4- Canal hépatique commun
- 5- Canal cholédoque
- a- Partie supraduodénale
- b- Partie rétro-duodénale
- c- Partie intra- ou rétropancréatique
- d- Partie intramurale
- 6- Ganglions lymphatiques hépatiques
- 7- Ganglion lymphatique du cystique
- 8- Ganglion du hiatus de Winslow
- 9- Ganglions lymphatiques pancréatico-duodénaux
- 10- Ganglions lymphatiques cœliaques

## **5. Anatomie topographique**

La vésicule biliaire se situe dans un carrefour où ses rapports sont étroits avec plusieurs organes[14] [15].

Le fond de la vésicule biliaire répond :

En avant : à la paroi abdominale antérieure ;

En haut : à la face inférieure du foie.

En bas : à la partie droite du colon transverse et au génu supérieur duodécal ;

Le corps répond

En haut : à la face inférieure du foie

En bas : à la partie droite du colon transverse et au 2ème duodénum, rapport important expliquant les fistules cholécysto-digestives.

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

En haut : à la branche droite de l'artère hépatique et de la veine porte ainsi que le canal hépatique droit ;

En dedans : à la voie biliaire principale ;

En bas : à la région pyloro-duodécal ;

En dehors : au bord droit du petit épiploon ;

En arrière : au hiatus de Winslow et à la veine cave inférieure. Ceci explique la multiplicité de dissémination aux organes de voisinage.

## **6. Rappel Histologique**

La vésicule biliaire est composée de trois tuniques [15] :

- La muqueuse : est formée d'un épithélium prismatique simple. Elle possède de nombreuses villosités d'une hauteur variable, séparées par des cryptes ou sinus de ROKITANSKY-ASCHOFF qui s'invaginent profondément jusqu'à la sous-séreuse



et forment les poches diverticulaires de LUSCHKA facilitant la dissémination rapide du processus cancéreux de la VB.

- La musculuse : est plexiforme. Elle est faite de faisceaux de cellules musculaires lisses orientés dans plusieurs plans au milieu d'un tissu conjonctif riche en fibres élastiques. Au niveau du collet, elle s'organise en 2 couches.
- La séreuse : répond à la séreuse péritonéale, on y retrouve un tissu sous séreux, lieu de passage de nombreux filets nerveux et de vaisseaux lymphatiques ainsi qu'un mésothélium qui recouvre ce tissu lâche. Elle est absente au niveau du lit vésiculaire où elle est remplacée par un adventice séparant la musculuse de la capsule de Glisson.

## **II. Epidémiologie**

### **1. Épidémiologie descriptive**

Au niveau mondial, les tendances épidémiologiques de l'incidence du cancer de la vésicule biliaire varient considérablement d'une région géographique à l'autre (figure 9) [16]. Les taux les plus élevés de cancer de la vésicule biliaire sont observés au Chili (27/100 000), suivi par les régions du nord de l'Inde (21,5/100 000). Les autres régions à haut risque sont la Pologne (14/100 000), le sud du Pakistan (11,3/100 000), le Japon (7/100 000) et Israël (5/100 000). Le développement du cancer de la vésicule biliaire a été associé à un large éventail de facteurs de risque. Une étude plus approfondie de l'épidémiologie du cancer de la vésicule biliaire pourrait mettre en lumière son étiologie multifactorielle et conduire à de meilleures stratégies de prévention et de prise en charge.

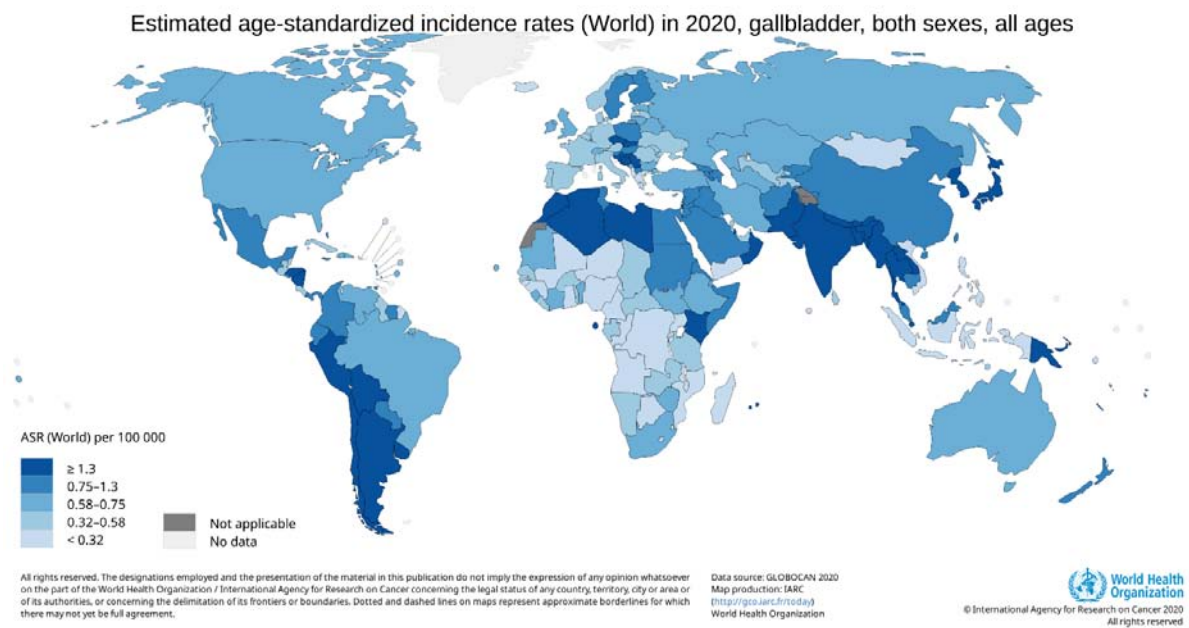
Les zones géographiques associées à un taux d'incidence du cancer de la vésicule biliaire supérieur à la moyenne se concentrent en Amérique latine et en Asie [17] . Les taux les plus faibles de cancer de la vésicule biliaire sont observés dans les régions à ressources élevées où la

proportion de personnes d'ascendance européenne est importante, notamment aux États-Unis, en Australie, au Canada, au Royaume-Uni et en Nouvelle-Zélande. Comme indiqué précédemment, l'incidence globale du cancer de la vésicule biliaire est relativement faible aux États-Unis, avec une incidence d'environ 2 cas pour 100 000 personnes-années [18]. Bien que généralement rares aux États-Unis, les taux de cancer de la vésicule biliaire sont disproportionnellement plus élevés dans certains groupes ethniques, en particulier chez les Amérindiens (3,3/100 000) par rapport aux non-Amérindiens (0,4-1,5/100 000) [19]. Aux États-Unis, le cancer de la vésicule biliaire est plus fréquent chez les Caucasiens que chez les Noirs. Les populations hispaniques du Nouveau-Mexique ont une incidence plus élevée de cancer de la vésicule biliaire que les populations caucasiennes du Nouveau-Mexique [20].

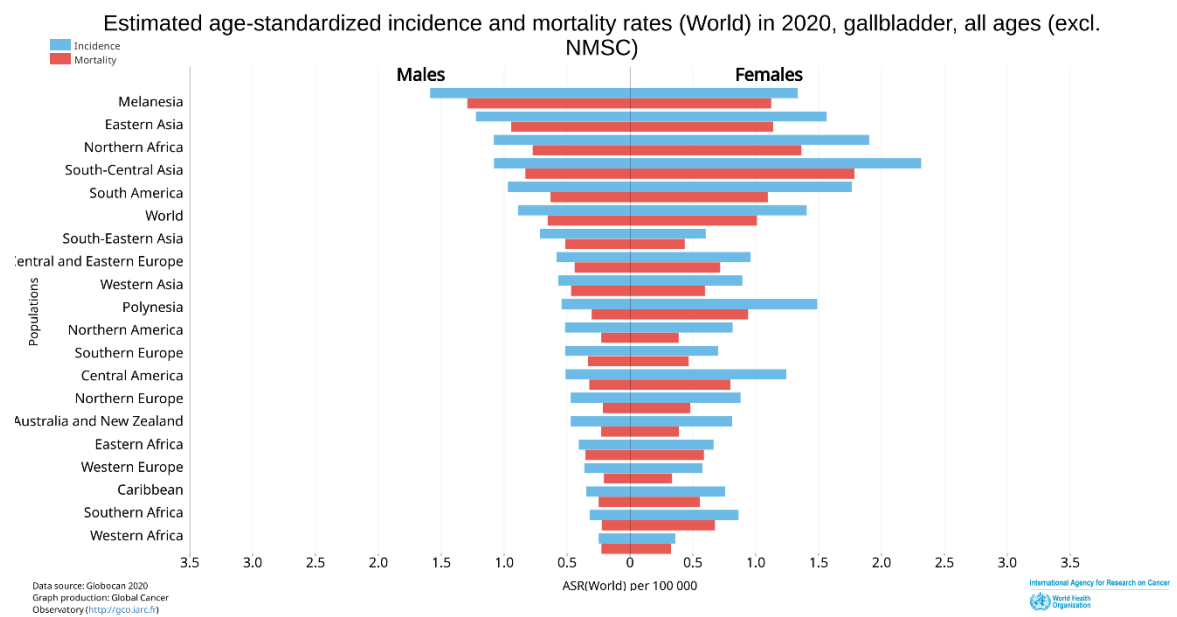
Le cancer de la vésicule biliaire est l'un des rares types de cancer à présenter un biais sexospécifique à l'échelle mondiale, avec une incidence trois à six fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes. En outre, l'incidence du cancer de la vésicule biliaire augmente systématiquement avec l'âge. Plus des deux tiers des personnes chez qui un cancer de la vésicule biliaire a été diagnostiqué ont plus de 65 ans, l'âge moyen du diagnostic étant de 72 ans.

Au Maroc, l'incidence exacte du cancer de la VB est difficile à apprécier en absence d'un registre épidémiologique national. D'après le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC), l'incidence brute du cancer de la VB enregistrée entre 2008 et 2012, était de 0,9/100 000 habitants (avec 0,5/100 000 hommes et 1,3/100 000 femmes) [21]. Quant au registre de Rabat publié en 2009, le cancer de la VB représente 1,6% de l'ensemble des cancers, il est respectivement le 6ème et le 4ème cancer digestif chez l'homme et chez la femme [22].

Dans notre série, 34 cas de cancer de la vésicule biliaire ont été diagnostiqués sur une durée de 5 ans avec une moyenne de 6,8 cas par an.



**Figure 9 : Incidence du cancer de la vésicule biliaire dans le monde.**



**Figure 10 : Répartition de l'incidence et la mortalité du cancer de la vésicule biliaire**

**Tableau X: répartition des malades en fonction de l'âge moyen de survenue de cancer de la vésicule biliaire d'après les données de la littérature [27]**

Auteurs	Moyenne d'âge (ans)	Extrême (ans)
Auteur (Ref)	Moyenne d'âge (	
Hamdani [23]	55	28-82
Christina [10]	65,3	-
HONDT[24]	65,3	-
CHASSAGNE [1]	67	-
YMAN FONG [2]	61	36-84
LUNDBERG [19]	62	32-95
MANFREDI [25]	96	36-89
ELMALKI [26]	72	37-86
FUNGER [8]	64	37-22
Notre Série	62,7	45-80

### **III. Facteurs de risque**

En effet, certaines pathologies sont reconnues actuellement être associées de manière significative au cancer de la vésicule biliaire.

La première et la plus fréquente est la lithiase vésiculaire.

#### **1. La lithiase vésiculaire**

La lithiase s'est révélée être associée au cancer de la vésicule biliaire avec une fréquence variable, en fonction des régions. Avec quelques études rapportant une coexistence élevée des deux entités, entre 75 % à 90 % des patients [28], tandis que d'autres ont proposé des chiffres assez modestes de 30 % à 60 % [29].

Cependant, l'incidence du cancer de la vésicule biliaire chez des sujets cholécystectomisés pour une lithiase vésiculaire varie de 0,3 % à 3 % seulement. [28]

Le lien hypothétique entre calcul vésiculaire et carcinome serait l'existence de traumatismes répétés et d'inflammation chronique de la muqueuse vésiculaire aboutissant à

l'apparition de lésions dysplasiques puis au carcinome, mais une relation de cause à effet n'est pas prouvée [30].

Simmers et al. ont démontré que l'insertion artificielle de calculs biliaires dans la vésicule biliaire de porc n'a pas induit la cancérogénèse [28].

En 2001, Lazcano-Ponce et al. [29] Résumant les études épidémiologiques disponibles reliant les calculs biliaires et le cancer de la vésicule biliaire. Outre la simple présence de calculs biliaires en tant que facteur de risque, des études ont examiné d'autres facteurs liés au calcul : la durée de la présence dans la vésicule biliaire, sa taille, type du calcul [29]

En 2010 S.V. Shrikhande et al. Sur une étude bibliographique allant de 1891 à 2009 portant sur toutes les revues de littératures reliant le cancer de la vésicule biliaire au lithiase vésiculaire on conclut qu'il est difficile à l'heure actuelle de conclure fermement que la lithiase vésiculaire est la cause ou une association innocente avec le cancer de la vésicule biliaire (tableau XI) [29]

Dans notre série la lithiase vésiculaire était présente chez 23 patients soit 67,64% des cas, dont 19 cas sont des femmes. Ce chiffre rejoint la plupart des autres séries.

**Tableau XI : Pourcentage de patients atteints de cancer de la vésicule avec un antécédent de lithiase d'après les données de la littérature.**

Auteurs (Ref)	Lithiase vésiculaire (%)
Hamdani et al [23]	80,3
Sandeep et al [31]	19,6
Pandey et al [32]	70
Bitout et al [28]	72
Hiroual et al [33]	38
Ben Farhat et al [34]	60
Notre Série	67,64

### **1.1. Variation selon la taille**

Il est rapporté que les patients porteurs d'une lithiase vésiculaire supérieure à 3 cm de diamètre ont un risque relatif de cancer entre 9.2 et 10.1 par rapport aux patients porteurs d'une lithiase inférieure à 1cm de diamètre. Pour les calculs mesurant entre 2 et 2,5 cm de

diamètre, le risque relatif est de 2,4 [28][29]. Mais Moermana et al. n'ont pas trouvé une variation du risque de CVB selon la taille de calculs biliaires [35].

### **1.2. Variation selon la durée de lithiase**

Une lithiase évoluant sur plus de 20 ans est révélée être associée à un risque accru de développer un cancer de la vésicule biliaire (risque relatif entre 6.2 et 12.1) [29]

Cependant Hsing et al. et Csendes et al. ont montré que la durée ne modifie pas le risque de cancer de la vésicule biliaire déjà associés à des calculs biliaires. [29] [36].

### **1.3. Variation du risque selon la composition**

La majorité des lithiases sont de composition cholestérolique, représentant environ 80 à 90 % de tous les cas de lithiases dans le monde occidental [30]. Il y a peu d'informations sur le lien de causalité entre la lithiase cholestérolique et le cancer de la vésicule biliaire.

SRIVASTAVA et al. ont démontré récemment, par la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire, la différence dans les taux de cholestérol, de calcium et de magnésium dans la composition des calculs biliaires, chez les patients atteints de cancer de la vésicule biliaire et cholécystite chronique. Reste à prouver que de tels changements dans la composition de la bile pourront conduire à une transformation maligne de la vésicule biliaire [29] [3].

**Tableau XII: Résumé des études de recherche sur les différents aspects liés à des calculs biliaires comme un risque pour le cancer de la vésicule biliaire (Modifié d'après S.V. Shrikhande et al.) [29].**

Type d'étude	auteur	échantillon	Risque (IC à 95%)
<b>Taille de calcul</b>			
Cohorte rétrospective	Diehl 1983	227 patients	Par rapport à des calculs <1 cm de diamètre • de 2,0 à 2,9 cm : OR= 2.4 • >3 cm : OR=10.1
Cohorte rétrospective	Lowenfels et al. 1989	1676 Patients	Par rapport à des calculs <1 cm de diamètre >3 cm : RR = 9.2 (2.3-37)
Cas-témoins	Lowenfels 1992	Cases : 131 Témoins : 2399	>3 cm : RR = 9.2 (2.3-37)
Cas-témoins	Moermana et al. 1993	Cases : 34 Témoins : 98	Association non significative Pas d'influence de la taille du calcul.
cohorte prospective	Csendes et al. 2000	592 Patients	Taille du calcul, indépendamment de nombre P < 0,01
Cas-témoins	Roa et al. 2006	Cases : 93 Témoins : 186	Pas de différence
<b>La durée de lithiase</b>			
Cas-témoins	Serra et al. 2002	Cases : 114 Témoins : 114	Plus de 24 ans : OR = 11.0 (1.4 - 85.2)
Cas-témoins	Zatonski et al. 1997	Cases : 196 Témoins : 1515	Plus de 20 ans : OR = 6.2 (2.8 - 13.4)
Cas-témoins	Zatonski et al. 1992	Cases : 73 Témoins : 186	Plus de 20 ans : OR = 12.1 (3.23 - 45.2)
<b>Le nombre</b>			
cohorte prospective	Csendes et al. 2000	592 patients	Plus de 11 : P < 0.01
Cas-témoins	Roa et al. 2006	Cases : 93 Témoins : 186	21 vs14 (p < 0.01)

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

Les anomalies de la jonction bilio-pancréatique (AJBP) sont des anomalies congénitales rares, dans lesquelles la jonction entre le cholédoque et le canal de Wirsung se situe en amont du sphincter d'Oddi, soit par l'existence d'un canal commun  $\geq 15$  mm ou par l'abouchement perpendiculaire du cholédoque sur le canal pancréatique principal. Ces anomalies peuvent être associées ou non à une dilatation kystique congénitale du cholédoque [37].

Les AJBP engendrent une régurgitation du suc pancréatique dans les voies biliaires ce qui provoque une inflammation et une stase de la bile au niveau de la VB, favorisant ainsi l'apparition d'une métaplasie, d'une dysplasie de la muqueuse et par la suite, un cancer infiltrant

de la VB (ou de la paroi de la voie biliaire principale si elle est associée à un kyste du cholédoque) [35] [3] [32].

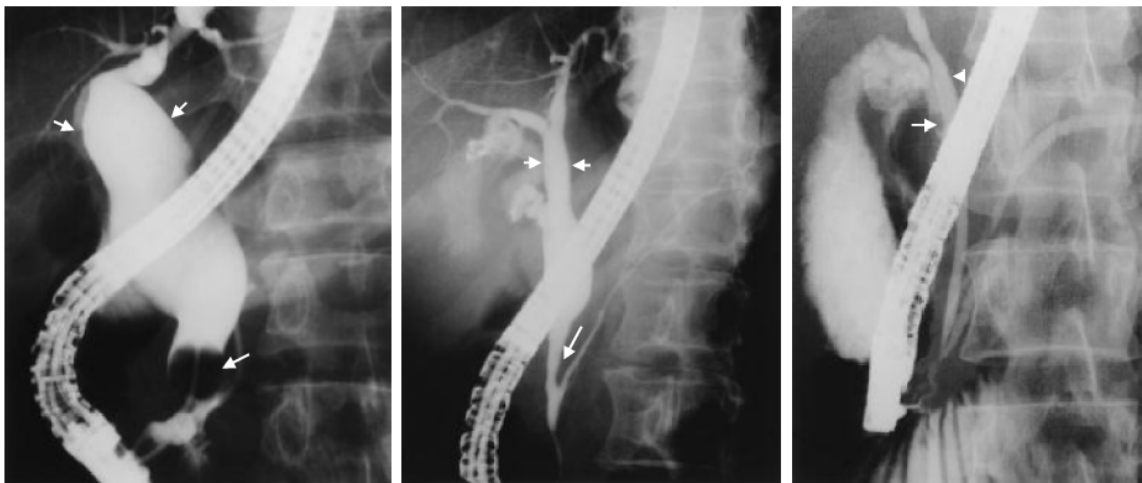
Les AJBP sont considérées comme un facteur de haut risque des CVB. Selon plusieurs études, 50 % à 90 % des AJBP sont associées à un CVB [38], alors que 15 % des malades ayant un cancer de vésicule ont une AJBP [37].

La fréquence des AJBP est plus élevée en Asie (Chine et Japon). En Europe et en Amérique, la fréquence des AJBP est très faible.

Des études suggèrent qu'un canal commun >8 mm de longueur prédispose à un CVB [39].

Il s'agit le plus souvent des malades plus jeunes (45 à 55 ans), peu ou asymptomatiques ne présentant pas de lithiase vésiculaire pour la moitié d'entre eux. [35] [40]

Dans notre série, aucun patient n'avait d'AJBP.



**Figure 11**

**Figure 12**

**Figure 13**

**Figure 11 :** Cholangio-pancréatographie montrant une AJBP avec une dilatation du canalcystique. (la jonction est de type B-P : le cholédoque rentre dans le canal pancréatique) [41]

**Figure 12 :** 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) [41]

**Figure 13:** Cholangio-pancréatographie montrant une AJBP sans dilatation de la voie Biliaire [41]



### **3. La vésicule porcelaine**

C'est une pathologie caractérisée par une calcification de la paroi vésiculaire (coque scléreuse). Elle est observée plus fréquemment chez la femme d'une soixantaine d'année. Les calcifications peuvent être complètes ou partielles, intéresser la muqueuse ou toute la paroi vésiculaire [37] [39]

La vésicule porcelaine est associée au cancer de la vésicule dans une proportion très variable allant de 10 à 61 % des cas [37] [39] [40]

Selon la localisation et l'étendue des calcifications, on distingue 3 types

Type I : calcifications complètes diffuses et intramurales,

Type II : calcification complète de la muqueuse,

Type III : calcification incomplète

Malgré des résultats discordants concernant l'incidence de la dégénérescence de la vésicule porcelaine, il est recommandé de proposer une cholécystectomie préventive à ces malades présentant une vésicule porcelaine [42] [35] .

Dans notre série, aucun patient n'avait de vésicule porcelaine.

### **4. Les polypes de la vésicule**

La présence de polype vésiculaire est un facteur prédisposant au carcinome de la vésicule biliaire. Des écrits récents suggèrent que les polypes de plus de 10 mm ont un potentiel de transformation maligne plus important [43]

Dans notre série, aucun patient n'avait de polypes de la vésicule.

### **5. Infections bactériennes chroniques**

Le portage chronique de bactéries dans la bile comme Salmonella typhi ou paratyphi et plus récemment Helicobacter bili et pylori, notamment chez les malades ayant une lithiase vésiculaire semble augmenter le taux de cancer de la vésicule. [44][28][37][40]

Une étude de cohorte par Caygill et al. Sur la base d'une épidémie de typhoïde en Ecosse en 1964, où 507 cas de typhoïde ou paratyphoïde ont été signalés. Les patients qui sont devenus des porteurs chroniques avaient un risque supérieur à 150 fois plus grand, de développer un cancer de la vésicule biliaire. Une étude plus récente en Inde a révélé que le risque est 8 fois plus grand de développer un cancer de la vésicule biliaire chez les porteurs de la typhoïde en comparaison avec les non-porteurs. [45]

Plus récemment, des études basées sur la PCR ont montré une association entre la présence d'*Helicobacter* dans la bile et le développement de cancer de la vésicule biliaire. Cependant une étude réalisée sur 73 patients allemands (pays où la prévalence des CVB est très basse) ayant différentes pathologies vésiculaires, la culture biliaire et l'analyse par PCR n'ont pas détecté la présence de l'*Hélicobacter* [40,46].

L'hypothèse de la cancérogenèse proposée dans ce cas peut être liée à la dégradation induite par des bactéries d'acides biliaires. Mais d'autres travaux sont nécessaires pour comprendre le rôle de l'infection dans la cancérogenèse. [44] [45] [46].

## **6. Lésions précancéreuses**

### **6.1. Adénomes**

L'incidence des adénomes de la vésicule dans la population générale est mal connue mais son incidence sur pièces de cholécystectomie est de 1 % environ, ils sont visibles dans 3 à 6 % des cas sur des échographies de la région hépatobiliaire [37,47].

Plusieurs études ont rapporté l'association entre le cancer de la vésicule biliaire et les lésions polypoïdes et que des facteurs comme la taille, le nombre, le type du polype adénomateux (sessile ou pédiculé), l'échogénicité en échographie et l'association à une lithiase vésiculaire ainsi que l'âge des patients peuvent être associés à un risque plus important de dégénérescence.

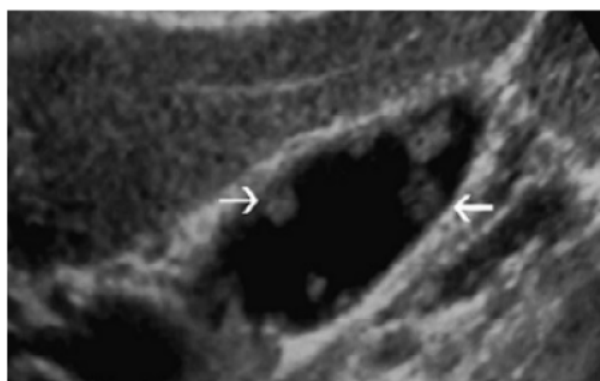
KOZUKA et al ont étudié 1605 pièces de cholécystectomie. Ils ont identifié des lésions malignes dans 39 % des cholécystectomies pour adénome de la vésicule biliaire et 17% des reliquats adénomateux sur des cancers. Cette étude a également démontré une corrélation entre

la taille des polypes et le risque de dégénérescence maligne. Ces résultats ont été appuyés par d'autres études : KOGA objective que 99% des lésions polypoides bénignes faisaient moins d'un centimètre alors que 88% des lésions malignes étaient supérieures à 1cm. CHATTOPADHYAY et al. ont récemment rapporté que toutes les lésions polypoides moins de 1 cm incluent dans leur étude sont soit des lithiase ou des polypes cholestéroliques qui sont toujours bénins, en plus de l'étude récente de Freeman Hospital (New-Castle, UK) qui a confirmé que le «cut-off» de la taille du polype à plus de 1 cm mesurée à l'échographie avait une valeur prédictive de malignité de 50 % avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 86 % [37,47] .

D'autres situations peuvent également faire craindre la dégénérescence et faire poser l'indication d'une cholécystectomie préventive pour polype : lorsqu'il est hypoéchogène, sessile, unique, associé à une lithiase de la vésicule biliaire, lorsqu'il existe une augmentation rapide de la taille d'un polype sur deux examens morphologiques, ou lorsque le polype infracentimétrique est associé à une lithiase vésiculaire [37,39,44].

Par ailleurs, de nombreux auteurs ont mis en évidence l'utilité du Doppler couleur dans le diagnostic différentiel des lésions polypoïdes et le cancer de la vésicule biliaire et ont rapporté que la mesure de la vitesse d'écoulement est importante. HAYAKAWA et al ont rapporté une sensibilité de 96 % pour le diagnostic des tumeurs malignes, alors que KOMATSUDA et al, ont obtenu une sensibilité de 72 % et une spécificité de 66 %.

Dans notre série, aucun patient n'avait d'adénome.



**Figure 14:** Coupe échographique longitudinale mettant en évidence de multiples formations, polyploïdes adénomateuses isoéchogènes de type pédiculé. [48]

## **6.2. Adénomyomatose vésiculaire**

L'adénomyomatose (ou adénomyose) vésiculaire est une hyperplasie de l'épithélium vésiculaire et de la couche musculaire responsable d'un épaissement de la paroi vésiculaire [49,50]. L'épithélium fait protrusion à travers la musculature et forme des poches (sinus de Rokitansky-Aschoff).

L'incidence de l'adénomyomatose dans la population générale est peu connue mais a été rapportée dans 2 à 5 % des pièces de cholécystectomie et à plus de 40 % des lésions bénignes de la vésicule biliaire. C'est une lésion caractérisée par une prolifération bénigne de l'épithélium de surface, associée à une hyperplasie de la couche musculaire de la vésicule biliaire et une formation de structures pseudo glandulaires, de sinus extra muraux, de structures transverses et/ou de nodules au niveau du fond (adénome ou adénomyome).

Le diagnostic repose sur l'échographie abdominale, l'endoscopie ou l'IRM qui montrent un épaissement local de la paroi vésiculaire, généralement localisé au niveau du fond de la vésicule biliaire [51,52].

Il semble que la localisation au niveau du fond vésiculaire, un diamètre entre 1-2 cm et la présence d'une petite ulcération centrale au niveau de ces adénomyomatoses augmentent le risque de cancérisation [53]. Cependant, l'importance de ce risque n'est pas clairement établie et une cholécystectomie prophylactique est indiquée en cas du diagnostic d'une adénomyomatose [35] [54].

## **7. L'obésité**

Les personnes obèses (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) ont un risque accru de développer un cancer. Pour chaque augmentation de 5 points de l'IMC, le risque relatif de développer un cancer augmente pour la vésicule biliaire de 1,59 pour les femmes et de 1,09 pour les hommes.

L'obésité et le syndrome métabolique posent également d'autres problèmes de santé, dont certains pourraient prédisposer au cancer de la vésicule biliaire. Le diabète, par exemple, est un facteur de risque de développement de calculs. Le risque de développer un cancer de la

vésicule biliaire chez les personnes atteintes de diabète sucré existe, même en l'absence de calculs biliaires. Il est difficile de savoir si le lien entre le diabète et l'obésité confond cette association apparente [55].

## **8. Le sexe féminin**

L'incidence des lithiases vésiculaires et des cancers de la vésicule biliaire sont plus élevées chez la femme. Ceci peut être lié à une exposition prolongée aux oestrogènes. Toutefois, ce facteur ne peut pas à lui seul expliquer cette incidence élevée. La multiparité et la grossesse – période où le taux d'oestrogène est très réduit–représente également un autre facteur de risque des calculs et des cancers de la vésicule biliaire [43].

## **9. Aspects génétiques**

Comme pour de nombreux cancers digestifs et extra–digestifs, une attention récente a été portée sur les mutations génétiques impliquées dans la carcinogénèse biliaire.

Les altérations les plus étudiées intéressent les délétions chromosomiques ou les pertes d'hétérozygotie du TP53, les mutations/ altérations de l'expression du gène K–ras et du CDKN2 [3,43].

# **IV. Anatomopathologie**

## **1. Données macroscopiques**

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

Petites végétations, sessiles ou pédiculées faisant saillie dans la lumière vésiculaire.

Ou de zones infiltrées localisées entraînant un épaissement anormal de la paroi vésiculaire en regard.

Ou de masse blanchâtre distendant la vésicule qui devient bosselée, à paroi épaissie et indurée avec parfois présence de calculs réalisant le classique calculo-cancer.

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

## **2. Données microscopiques**

### **2.1. Les Carcinomes (98%)**

#### **a. Adénocarcinome**

C'est un cancer développé à partir du revêtement épithélial. Il est composé de structures glandulaires de petite ou de grande taille, bordées par des cellules de hauteur variable, cubique ou cylindrique haute ressemblant à l'épithélium biliaire superficiel. C'est le type histologique le plus fréquent de l'ordre de 80 à 95% [56]. Il peut s'agir d'adénocarcinome bien différencié, moyennement différencié, peu différencié ou anaplasique. On retrouve les adénocarcinomes papillaires (les plus fréquents), tubulaires, mucineux, à cellules claires ou à cellules squameuses.

#### **b. Carcinome épidermoïde :**

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

#### **c. Carcinome adénosquameux**

C'est une tumeur à double composante maligne, glandulaire et épidermoïde. Le degré de différenciation des deux composantes peut varier, mais ils tendent généralement à être moyennement différenciés. La particularité de cette tumeur est que sa composante épidermoïde a une capacité de prolifération deux fois plus rapide que celle de la composante glandulaire. Cette dernière tend à envahir les ganglions lymphatiques, les structures vasculaires et les voies biliaires, tandis que la composante épidermoïde possède une agressivité surtout locale avec un

envahissement fréquent des structures adjacentes comme le foie, le tractus biliaire, le duodénum ou l'angle colique droit, ce qui explique les difficultés de sa résecabilité et le moins bon pronostic par rapport à l'adénocarcinome classique.

#### **d. Carcinome indifférencié**

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

Dans notre étude, le taux était de 97% pour l'ADK contre 2,9% pour le carcinome épidermoïde, ce qui rejoint la littérature.

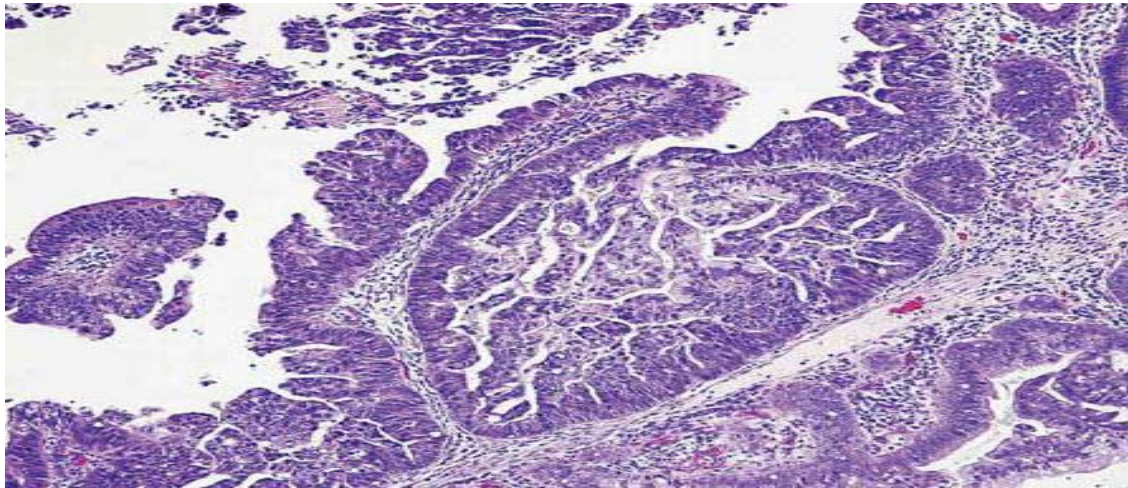
### **2.2. Les Tumeurs non épithéliales**

#### **a. Sarcomes :**

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

#### **b. Lymphomes :**

Les lymphomes primitifs de la vésicule biliaire sont extrêmement rares. Ils doivent avant tout faire rechercher une autre localisation primitive. Seuls 13 cas ont été rapportés dans la littérature [56], dont deux cas sont des lymphomes de MALT de faible grade de malignité. La majorité des autres cas sont des lymphomes B diffus à grandes cellules.



**Figure 15** : Adénocarcinome bien différencié de la vésicule biliaire [57].

### **3. Etude immuno-histochimique**

Sa place est limitée dans le cadre des cancers de la vésicule biliaire. Elle peut néanmoins aider à préciser le type histologique dans les formes peu différenciées [58] :

- ❖ Alpha-foetoprotéine (AFP) : elle est mise en évidence le plus souvent dans les carcinomes de type papillaire [59].
- ❖ Antigène carcino-embryonnaire (ACE): c'est un marqueur des cancers du tube digestif, plus spécifique des cancers de la vésicule biliaire.
- ❖ Antigène carbo-hydrate 19-9 (CA19-9): Dans la série de KOMATSU, le CA19-9 a été détecté dans l'adénocarcinome tubulaire.

## **V.Extension**

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

- ❖ L'extension locorégionale : rapide favorisée par la finesse pariétale de la vésicule biliaire [51].



- ❖ L'extension par contiguïté : prédomine au niveau du foie (notamment les segments IV et V) avec une fréquence de 34 à 95%, vient ensuite l'atteinte des voies biliaires extra-hépatiques dans 25 à 50% des cas, l'atteinte du tube digestif dans 10 à 20% des cas et celle du pancréas dans 10 à 20% des cas.
- ❖ L'extension lymphatique : est la première étape de la diffusion à distance [37]. C'est la voie d'extension la plus fréquente, l'envahissement ganglionnaire étant présent dans 54 à 64% des cas [60]. Cette fréquence s'explique par la richesse du réseau lymphatique. Ceci souligne l'importance du curage ganglionnaire au cours de la chirurgie.
- ❖ L'extension nerveuse : est fréquente de l'ordre de 42% des cas selon BOERMA, ce qui est source de récurrence locale [61].
- ❖ L'extension par voie veineuse du système porte et sus-hépatique : complique toujours la chirurgie, la contre-indique parfois [61].

## VI. Classification TNM

Plusieurs systèmes de stadification (stades de Nevin's, le système de classification de la société de chirurgie biliaire japonaise, Classification TNM de [AJCC] / [UICC]) ont été décrits pour le cancer de la vésicule biliaire.

Le système le plus fréquemment utilisé pour le cancer de la vésicule biliaire est la classification TNM de [AJCC] / [UICC]. La classification TNM prend en compte :

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

En 2002, la sixième édition du système AJCC a été publiée (tableau XIII), en comparaison à la cinquième édition du système AJCC, on retrouve quatre changements majeurs :

- 1) La classification T et N étaient simplifiées pour séparer les tumeurs localement envahissantes entre résecable (T3) et non résecable (T4), et la classification N est simplement classée en présence ou absence de ganglions régionaux.
- 2) Il n'y a plus une distinction entre T3 et T4 en fonction de la profondeur d'invasion du foie.
- 3) Les métastases ganglionnaires sont maintenant classées comme stade IIB, et le stade IIA est réservé pour les tumeurs invasives (résécables), sans métastase ganglionnaire.
- 4) Les stades étaient modifiés pour avoir un stade III qui signifie que la maladie est localisée inopérable et le stade IV pour indiquer une tumeur métastatique

**Tableau XIII : Classification TNM de l'AJCC du Cancer de la vésicule biliaire**

Classification TNM (AJCC) 2002		
T	Tis	Cancer intramuqueux
	T1a	atteinte de la lamina propria (chorion)
	T1b	atteinte de la musculuse
	T2	atteinte de la sous-séreuse (tissu conjonctif périmusculaire), sans franchissement de la séreuse
	T3	perforation de la séreuse (péritoine viscéral) sur le bord libre de la vésicule, et/ou envahissement hépatique par contiguïté, et/ou atteinte d'un autre organe ou structure adjacents
	T4	atteinte de la veine porte ou de l'artère hépatique, et/ou atteinte de plusieurs organes extra-hépatiques
N	N0	pas de ganglion envahi
	N1	au moins un ganglion de drainage envahi
M	M0	absence de métastase à distance
	M1	au moins une métastase à distance. Les ganglions coeliaques, para-aortiques et mésentériques sont considérés comme sites métastatiques.

**Tableau XIV : Stadification de l'UICC du Cancer de la vésicule biliaire**

Stade UICC	TNM		
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stade III	T4	Quel que soit N	M0
Stade IV	Quel que soit T	Quel que soit N	M1

En 2010, la septième édition du système AJCC a été publiée (tableau XV), cette dernière comportait des changements au niveau du stade N, sans changement au niveau des stades T.

**Tableau XV : Classification TNM (7e édition) – UICC – AJCC (2010) des cancers de la vésicule biliaire.**

Extension		M0			M1
		N0	N1	N2	
Tis	In situ	0	-	-	-
T1a	Atteinte de la lamina propria	I	IIIB	IVB	
T1b	Atteinte de la musculuse				
T2	Atteinte de la sous-séreuse (tissu conjonctif périmusculaire).	II			
T3	Perforation de la séreuse (péritoine viscérale) sur le bord libre de la vésicule, et/ou envahissement hépatique par contiguïté, et/ou atteinte d'un autre organe ou structure adjacents	IIIA			
T4	Atteinte de la veine porte ou de l'artère hépatique, et/ou atteinte de plusieurs organes extra-hépatiques(*)	IVA			
N0	Absence de ganglions envahis	(*) : Estomac, duodénum, côlon, pancréas, épiploon, canaux biliaires extra-hépatiques			
N1	Le long du canal cystique, du canal hépatique commun, de l'artère hépatique commune et de la veine porte.				
N2	Péri-aortiques, péri-caves, du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure.				
M0	Pas de métastases				
M1	Présence de métastases à distance.				

Yoshimitsu et al. [24] en se basant sur la classification TNM de (AJCC / UICC, 1997) et d'autres publications, avaient proposé des critères scanographiques pour la classification T. Puis en 2008, Kim et al. [62] ont révisé ces critères sur la base de la nouvelle classification TNM (AJCC / UICC, 2002) (tableau XVI).

**Tableau XVI : Comparaison entre les critères scanographiques de la classification TNM selon Yoshimitsu et al. 2002 [24] et Kim et al. 2008 [62]**

Stade T	Les critères scanographiques de classification T suggérés par Yoshimitsu et al. 2002	Les critères scanographiques révisés de classification T suggérés par Kim et al, 2008
T1	Lésions polypôides sans épaissement focal de la paroi de la vésicule biliaire	Lésions nodulaires ou plates avec rehaussement de la muqueuse ou un épaissement focal de la couche interne de la paroi de la vésicule biliaire rehaussé avec paroi externe non ou faiblement rehaussée.
T2	Lésions nodulaires ou sessiles associées à un épaissement focal de la paroi de la vésicule biliaire de la base de d'implantation avec la présence d'un plan graisseux lisse séparant les organes adjacents.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Épaississement diffus de mur avec un rehaussement hétérogène</li> <li>• Epaissement diffus de la paroi avec fort rehaussement de la couche interne faible rehaussement de la couche externe (modèle à deux couches). (Avec la présence d'un plan graisseux de séparation avec les organes adjacents)</li> </ul>
T3	Perte du plan graisseux de séparation entre la lésion et un seul organe de voisinage, indiquant l'extension de la tumeur ( $\leq 2$ cm dans le foie) ou l'aspect nodulaire de la séreuse, qui indique une atteinte tumorale de la séreuse.	Tumeur perfore la séreuse (péritoine viscéral) et envahit le foie ou un autre organe ou une structure adjacente directement (tels que l'estomac, le duodénum, le côlon, le pancréas, l'épiploon, ou les voies biliaires extra-hépatiques)
T4	Lésions infiltrant deux ou plusieurs organes adjacents ou s'étendant dans le foie de plus de 2 cm.	Tumeur envahissant la veine porte ou l'artère hépatique ou envahit multiples organes ou structures extrahépatiques.

Yoshimitsu et al. ont retrouvé une faible sensibilité de 33 % de la TDM hélicoïdale pour détecter stade T1, alors que la sensibilité pour les stades T3 et plus reste prometteuse entre 60 % et 100 %. Dans l'étude de Kim et al, la MDCT avait une sensibilité nettement élevée pour le T1 de 79,3 % et de 92.65 % à 100 % pour T2 et plus. Cette sensibilité élevée était expliquée par la meilleure résolution spatiale du MDCT par rapport à la TDM hélicoïdale.

Dans notre série la TDM avait une sensibilité de 40.2 % pour les stades T1 et T2 alors que pour les stades T3 et T4 elle était de 85,6%.

SOO JIN KIM et al, [63] ont proposé aussi des critères pour la classification T sur l'IRM, à partir de la 7eme édition de la classification TNM (2010) et les travaux précédemment cités de

Yoshimitsu et al, et Kim et al, (tableau XVII). L'IRM et la cholangio-IRM avaient une sensibilité et spécificité élevées pour différencier entre T1a et T1b de 89.33 % et 100 % respectivement.

**Tableau XVII : Les critères de la classification TNM de l'IRM selon Soo Jin Kim et al [63]**

Stade T	
T1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morphologie : lésions polypoïdes sans épaissement focal de la paroi de la vésicule biliaire.</li> <li>• T2 pondérée : Intact, faible intensité du signal de la couche musculaire</li> <li>• Phase artérielle hépatique (PAH) : même, mince amélioration muqueuse sans épaissement</li> </ul>
T1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morphologie : lésions polypoïdes /nodulaires avec épaissement focal de la paroi vésiculaire. Rétraction de la paroi vésiculaire à la base de la tumeur (capitons) peut être trouvée à ce stade en raison de l'infiltration de la couche musculaire.</li> <li>• T2 pondérée : perte de la faible intensité du signal à la base de la tumeur.</li> <li>• PAH et la phase veineuse portale (PVP) : plat, rehaussement de l'épaississement pariétal avec préservation de la couche externe mince. Faible intensité du signal de la couche non rehaussée.</li> </ul>
T2	<p>Morphologie : aspect nodulaire de la séreuse avec une marge lisse et claire.</p> <p>T1-opposition de phase : Aspect nodulaire bombé sans changement de la faible intensité du signal extérieur et avec la présence d'un plan graisseux lisse de séparation avec les organes adjacents.</p> <p>PVP : épaissement de toute la paroi, avec un rehaussement homogène ou hétérogène.</p> <p>Delayed phase (phase retard) : rehaussement retardé de la sous-séreuse suggérant son infiltration à la base de la tumeur.</p>
T3	<p>Morphologie : Aspect nodulaire ou irrégulier des marges de la séreuse, qui indique une atteinte de la séreuse.</p> <p>T1-opposition de phase : la rupture du plan externe de faible intensité de signal (plan de graisseux de séparation entre la vésicule biliaire et les organes adjacents), ce qui suggère l'invasion directe du foie et / ou un autre organe adjacent tel que l'estomac, le duodénum, le côlon, le pancréas, l'épiploon, ou des voies biliaires extra-hépatiques.</p>
T4	<p>Tumeur envahissant la veine porte ou l'artère hépatique ou envahit multiples organes ou structures extra-hépatiques.</p>

Jang et al, [64] ont aussi proposé des critères échographiques pour la classification T, à partir du modèle de l'EE proposé par Fujita et al, [53]. Avec cette classification l'EHR avait une précision globale pour le T1, T2 et T3 de 67,5 %.

**Tableau XVIII : Critères échographiques de classification T proposés par Jang et al, [64]**

Stage	Critères échographiques de classification T
T1a	Masse pédiculée avec préservation de la structure pariétale adjacente.
T1b	Masse sessile et/ou à base élargie, avec préservation de la couche externe hyperéchogène.
T2	Masse sessile et/ou à base élargie, mais avec un rétrécissement de la couche externe hyperéchogène.
T3	Couche externe hyperéchogène perturbée par échostructure de la tumeur ou invasion tumorale du foie de moins de 2 cm.

## **VII. Diagnostic positif**

Le CVB est diagnostiqué à un stade tardif dans la grande majorité des cas.

Seul 5% des patients se présentent au début de la maladie [65] permettant de réaliser une résection curative et par conséquent garantir un pronostic meilleur.

### **1. Etude clinique**

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

#### **1.1. Signes fonctionnels :**

##### **a. Douleur :**

C'est le symptôme le plus constant. Elle réalise le plus souvent une douleur de type biliaire: coliques hépatiques ou parfois des douleurs de l'hypochondre droit ou des épigastalgies atypiques, plus rarement des douleurs abdominales diffuses.

Chez les porteurs d'une lithiase connue, c'est la modification du caractère de la douleur qui semble être le plus évocateur de dégénérescence maligne, la douleur devient plus tenace, plus sourde et continue [42].

**Tableau XIX : Fréquence de la douleur dans le cancer de la vésicule biliaire**

Auteur (Ref)	Pourcentage
ELMALKI [60]	46%
SAUTERAU [57]	77%
MISRA [30]	82%
MANOJ [58]	83%
RICARDO MS [61]	96,6%
Notre série	74%

### **1.2. Ictère :**

Il est observé dans 34% des cas [66]. Il peut être secondaire soit à un envahissement tumoral ou une compression extrinsèque des voies biliaires par des adénopathies ou par la tumeur, soit par la présence de métastases hépatiques.

L'obstruction de la voie biliaire entraîne un ictère rétionnel d'évolution progressive.

### **1.3. Autres signes :**

- ❖ Les nausées et les vomissements sont retrouvés dans 20 à 49% des cas [67,68]
- ❖ Les troubles du transit : quelques cas de constipation ont été rapportés dans la littérature.
- ❖ Les hémorragies digestives à type de méléna ou hématomèse. Elles sont dues à un envahissement ou à la fistulisation du cancer dans le tube digestif.

## **2. Les signes généraux :**

L'amaigrissement est retrouvé dans 72% des cas [69]. Il est souvent associé à une asthénie et anorexie.

La fièvre est un signe inconstant, elle pourrait être due à la nécrose ou à la surinfection tumorale. Sa fréquence est de 10 à 51,5% [43].

### 3. L'examen clinique :

#### 3.1. Masse de l'hypochondre droit :

Le cancer de la vésicule biliaire se manifeste dans 15 à 50% des cas par une masse de l'hypochondre droit. Elle est de consistance dure, à bord inférieur arrondi, en continuité avec le rebord hépatique. Elle est indolore et mobile avec la respiration [68].

#### 3.2. Hépatomégalie :

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

Elle est retrouvée dans 37,5% à 46% des cas.

#### 3.3. Ascite :

Sa fréquence est de 9,1% des cas. Elle est observée dans les formes avancées.

**Tableau XX : Répartition des signes cliniques selon les données de la littérature.**

Auteur (Ref)	Douleur (%)	Ictère (%)	Masse (%)	Amaigrissement (%)	Vomissement (%)
Hamdani [23]	88,9	32,8	-	16,2	-
Sandeep [31]	42	27	12	-	48,2
Cubertafond [70]	77	-	3	11	-
Perpetuo[71]	97	-	-	77	50,5
Shukla [72]	85	60,3	47	40	-
Hadedi[73]	47,3	36,4	34,2	39,4	-
Imran khan [30]	87,3	74	69,8	-	66,6
Bitout [74]	75	42,5	32,5	45,5	37,5
Aderkaoui [75]	97,2	38,9	-	66,7	-
Samuel[76]	71	25	-	27	-
Arnaud [2]	72	58	12	47,5	21,7
Nouikh [25]	89	46	-	-	-
Goubraim [1]	87	41,9	25,6	74,4	42
Zouaoui [73]	50	32,5	-	-	-
Notre série	70,58	50	17,64	20,58	55,88



## 4. Etude paraclinique

### 4.1. La biologie :

Il n'existe aucun examen biologique spécifique pour détecter le cancer de la vésicule biliaire. En cas de cancer limité à la vésicule biliaire, les tests hépatiques sont généralement normaux. Cependant, une cytolysé hépatique peut se produire en cas d'envahissement direct ou métastatique du foie. Selon GOBMYER et al [77], une hyperbilirubinémie et une élévation des phosphatases alcalines sont associées à un stade avancé du cancer de la vésicule biliaire, ce qui indique un pronostic défavorable. La présence d'un syndrome inflammatoire (hyperleucocytose, augmentation de la CRP et du fibrinogène) est fortement suggestive du diagnostic de cancer de la vésicule biliaire. Une diminution du taux de prothrombine suggère une insuffisance hépatocellulaire, ce qui est compatible avec une invasion hépatique importante.

L'étude de Hamdani [23] incluant 198 patients sur une durée de 8 ans, a révélé :

- Une anémie (hémoglobine <10 g /dl) dans 86,9% des cas.
- Une hyperbilirubinémie (bilirubine sérique, > 2 mg / dl) dans 37,4% des cas.
- Une élévation de phosphatases alcalines (> 100 UI /ml) dans 64,5% des cas.

Notre série révèle :

- Une cytolysé isolée dans 7,2%,
- Une cholestase isolée dans 18% des cas,
- Une hyperleucocytose dans 15% des cas
- Une anémie chez 24,2% des cas.
- Une élévation de phosphatases alcalines (> 100 UI /ml) dans 42,6% des cas.

Les perturbations biologiques trouvées dans notre série semblent être inférieures à celles rapportées par d'autres études, vu que la majorité de nos patients ont été diagnostiqués entre 3 et 6 mois d'évolution.

Les marqueurs tumoraux du cancer de la vésicule biliaire ont été moins étudiés que ceux d'autres cancers digestifs. Parmi ceux-ci, l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) et le CA19-9 sont les plus fréquemment mentionnés. Une étude réalisée par Aretxabala et al. [78] a évalué l'utilité diagnostique des marqueurs tumoraux CA19-9 et ACE chez des patients atteints de

cancer de la vésicule biliaire. L'étude a porté sur 54 patients, dont 33 étaient atteints de ce cancer et 21 avaient déjà reçu un traitement curatif et étaient considérés comme "guéris". Vingt patients atteints de lithiase biliaire ont été utilisés comme groupe témoin. Les résultats ont montré que le CA19-9 avait une sensibilité de 66% et une spécificité de 90%. Pour l'ACE, plus de 2,5 ng/ml ont été observés chez 25 patients atteints de cancer (56%), avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 71%. Cependant, il est important de noter que les patients étudiés étaient à un stade avancé de la maladie.

Bien que le CA19-9 soit considéré par la plupart des chercheurs comme le meilleur marqueur tumoral pour les tumeurs malignes, il présente une élévation non spécifique dans les tumeurs digestives, le pancréas et les voies biliaires. Bien qu'il puisse être utilisé comme marqueur diagnostique et facteur prédictif du traitement et du pronostic, il ne peut pas être utilisé seul comme marqueur tumoral efficace pour identifier spécifiquement le cancer de la vésicule biliaire [79].

Stefanovic et al. [80] ont observé une augmentation significative de l'expression de l'ACE dans les cancers de la vésicule biliaire. Cependant, Vij et al. [81] ont suggéré que l'ACE avait peu de valeur pour le diagnostic et le pronostic du cancer de la vésicule biliaire, et cette conclusion a été corroborée par l'étude de Wang [82]

**Tableau XXI : Sensibilité et spécificité du CA 19-9 d'après les données de la littérature**

Auteurs (Ref)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Wang et al [82]	71	98
Aretxabala et al [78]	66	90
Roa et al [83]	89	88
Ritts et al [84]	79,4	79,2
Notre série	28,57	-

**Tableau XXII: Sensibilité et spécificité de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) d'après les données de la littérature**

Auteur (Ref)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Aretxabala et al [78]	75	71
Strom et al [85]	50	93
Batlett et al [86]	50	93
Notre série	33,33	

Une étude récente menée par Wang et al. [82] a montré que l'utilisation combinée des marqueurs tumoraux CA242, CA125 et CA19-9 présentait la spécificité la plus élevée 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. Il convient de noter que la sensibilité des marqueurs CA19-9 et CA242 augmente avec les stades avancés de la maladie, notamment en présence de métastases à distance. Ces résultats sont cohérents avec les études menées par Yu H [87], Chaube A [88] et Li HY [89].

#### **4.2.L'imagerie**

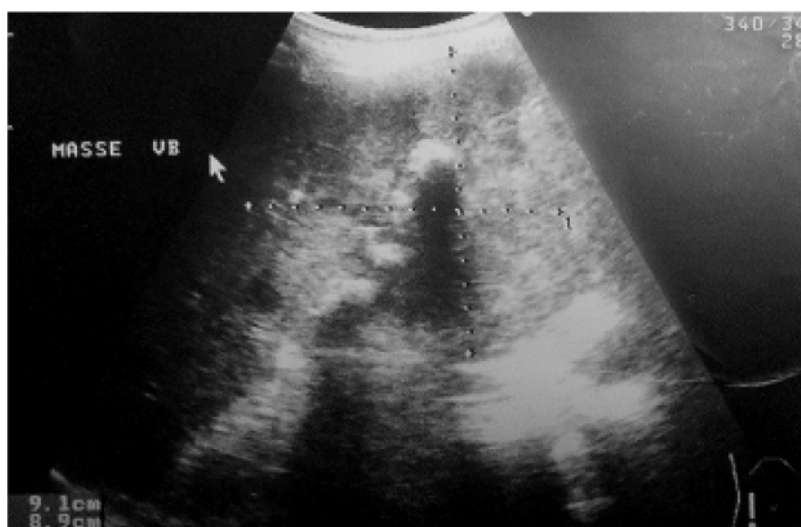
##### **Echographie abdominale :**

En raison du caractère non spécifique des symptômes cliniques des cancers de la vésicule biliaire, la détection précoce des signes de malignité reste un défi pour les radiologues. Les différentes techniques d'imagerie sont complémentaires et visent à identifier les lésions suspectes, à déterminer l'étendue de la tumeur et à évaluer son extension. L'échographie et la tomodensitométrie (TDM) sont généralement les examens radiologiques les plus utilisés.

L'échographie est l'examen de première intention pour le diagnostic des pathologies de la vésicule biliaire. Pour les stades avancés, l'échographie présente une sensibilité de 85% [90]. Cependant, la détection des cancers précoces est plus difficile. Ces cancers sont classés en deux types : protubérants et plats, et ne sont diagnostiqués que dans 21% des cas selon WAGHOLIKAR et al. [91]. Ce taux s'élève à 34% dans la série d'ONOHAMA et al. [92], ainsi que dans d'autres séries japonaises. Ce meilleur résultat rapporté par les Japonais s'explique par la prédominance des lésions de type protubérant, qui sont mieux identifiées par l'échographie, ainsi que par une prévalence plus faible de la lithiase biliaire, qui peut interférer avec la précision de l'examen. En effet, la lithiase biliaire est présente dans 53-72% des cas dans les séries japonaises, contre 85-99% dans les séries européennes [70] et sud-américaines [93].

**Tableau XXIII: Répartition selon les résultats de l'échographie selon les données de la littérature**

Auteur (Ref)	Diagnostic fait (%)	Lithiase (%)	Envahissement hépatique (%)	DVBIH
Zouaoui [73]	64,1	84,6	25,6	46,1
Goubraim [94]	61,7	65,7	24,7	37
Tahir [95]	28	96	-	-
Loukili [96]	70	70	11	44,4
Notre série	38,23	47,04	38,23	20,58



**Figure 16: Coupe échographique montrant une masse tumorale prenant toute la vésicule biliaire, hypoéchogène hétérogène, mal limitée de 9cmx 8 cm de diamètre, contenant des calculs [97]**

Bien que l'échographie soit l'examen le plus utilisé en raison de son accessibilité et de son coût abordable, nos résultats sont en accord avec la description échographique du cancer de la vésicule biliaire dans la littérature, mais semblent être inférieurs à ceux rapportés dans d'autres séries. Cela soulève des questions quant à sa dépendance à l'opérateur et remet en question son véritable rôle dans la prise en charge de ces affections.

D'autres publications [98,99] mettent en évidence l'intérêt de l'échographie Doppler couleur dans le diagnostic différentiel entre les carcinomes vésiculaires et les autres lésions bénignes grâce à l'étude dynamique des flux vasculaires.

La tomodensitométrie (TDM) est généralement utilisée comme examen de deuxième intention dans le diagnostic du cancer de la vésicule biliaire. Son intérêt réside dans l'évaluation de l'extension locorégionale et générale.

Des études récentes démontrent l'utilité de la tomodensitométrie hélicoïdale pour évaluer l'extension locorégionale du cancer vésiculaire, en particulier l'extension en profondeur de la paroi vésiculaire, permettant ainsi d'évaluer la possibilité de résection tumorale [24,100,101]

Dans notre série, 29 patients ont bénéficié d'une TDM, qui a permis de poser le diagnostic et d'étudier l'extension locorégionale chez 75,86% des patients.

Les résultats des examens scanner dans certaines séries sont présentés dans le tableau suivant, exprimés en pourcentage.

**Tableau XXIV : Répartition selon les résultats scannographiques d'après les données de la littérature**

Auteur (Ref) Résultats TDM (%)	Zouaoui [73]	Hiroual [33]	Aderkaoui [75]	Goubraim [94]	Notre série
Masse tumorale	-	62	40	75	68,96
Epaississement irrégulier	28	22	27	-	58,62
Infiltration segment IV	71	37	-	-	34,48
Segment V	-	34	-	-	20,68
Dilatation des VBIH	78	28	-	41	20,68
Thrombose portale	5	2	-	-	-
Infiltration de la plaque hilaire	-	17	-	-	-
Carcinose	15	31	-	-	31
Envahissement des organes de voisinage	45	2	-	21	37,93
Infiltration du pancréas	15	1	-	-	6,89
Angle colique droit	15	-	-	-	13,79
Duodénum	-	1	-	-	17,24
ADP pédiculaires et coeliaques	-	18	20,8	21	34,48
Métastases hépatiques	-	34	41	50	65,51
Métastases extra-hépatiques	-	4	-	-	37,93

La tomodensitométrie (TDM) semble présenter une meilleure performance que l'échographie dans l'évaluation de l'extension directe aux organes adjacents, ainsi que dans la détection des adénopathies (extension aux ganglions du hile, du pédicule hépatique, de la loge pancréatique et de la région cœliaque) et des métastases hépatiques ou péritonéales. Cependant, en comparant nos résultats avec les autres études présentées dans le tableau, il semble qu'ils soient inférieurs. Cela peut s'expliquer par l'utilisation d'appareils plus sensibles et de techniques plus sophistiquées et mieux calibrées, telles que les systèmes hybrides PET/scan, qui fournissent simultanément des informations structurelles et fonctionnelles, ainsi qu'une imagerie tridimensionnelle. D'autres techniques, telles que la tomodensitométrie hélicoïdale ou spiralée, ont également été utilisées pour améliorer la précision diagnostique.

Dans les stades avancés de la maladie et en présence d'un ictère, la cholango-IRM permet une étude détaillée des voies biliaires. Dans notre étude, nous avons réalisé des bilans par imagerie par résonance magnétique (IRM) chez 4 patients, ce qui a permis une meilleure évaluation de l'extension locorégionale. Cependant, il convient de noter que les performances diagnostiques de la bili-IRM et ses limites sont similaires à celles de la TDM.

Il est important de souligner que l'utilisation de techniques d'imagerie plus avancées peut fournir des informations supplémentaires et améliorer la précision diagnostique dans le cancer de la vésicule biliaire. Cependant, la disponibilité et les ressources nécessaires pour ces techniques peuvent relever un défi.

## **VIII. Facteurs pronostiques**

Tous stades confondus, la survie globale à cinq ans du cancer vésiculaire est inférieure à 10 %. Elle est corrélée au stade TNM. Pour les cancers de découverte fortuite, qui sont généralement à un stade moins avancé, la survie peut atteindre 35 % à cinq ans, avec un meilleur taux de résécabilité (85 %, contre 35 à 60 % des cancers non fortuits). L'âge, le stade pTNM, une résection curative (chirurgie adaptée et absence de résidu tumoral final) et l'écoulement peropératoire de bile sont des facteurs pronostiques consensuels [102].

## **1. Facteurs pronostiques cliniques :**

### **1.1. 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.

### **1.2. 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.

### **1.3. 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.

## **2. Facteurs pronostiques thérapeutiques :**

### **2.1. Type de chirurgie :**

Dans les stades I et II, la chirurgie radicale est généralement satisfaisante et de bon pronostic. Les stades III et IV sont classiquement considérés comme dépassés et bénéficient généralement d'un traitement palliatif. Cependant, les études récentes proposent des traitements plus agressifs qui permettent un gain de survie (10% à 2 ans pour les T3) [34].

### **2.2. Résidu tumoral :**

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

Certaines études estiment que la survie à 5 ans est de 32-50% lorsque les marges sont saines (R0) et de 5,8-10% lorsqu'elles sont envahies (R1 ou R2) [102].

### **3. Facteurs pronostiques anatomopathologiques :**

#### **3.1. Aspect macroscopique :**

Les tumeurs polyploïdes (qui s'avèrent histologiquement des carcinomes papillaires) sont de bon pronostic. Leur survie à long terme est plus longue que pour les formes infiltrantes.

#### **3.2. Type histologique :**

Les adénocarcinomes de la VB sont généralement de mauvais pronostic.

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

Les 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 [103].

Le pronostic des CVB dépend essentiellement du stade tumoral. Il reste généralement mauvais à cause de leur potentiel invasif précoce et du retard du diagnostic. La survie à 5 ans pour tous stades confondus est de 5% [102].

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

D'après les données de la littérature [103], 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. [28], tous les patients T4 sont décédés après quelques mois à l'exception d'un seul patient qui a survécu pendant 16 mois

**Tableau XXV: Taux de survie à 5 ans en fonction du stade histologique (%) [102].**

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

## IX. Traitement

### 1. Buts

Le traitement du CVB vise dans les formes localisées, à assurer une exérèse chirurgicale radicale dans un but curatif afin d'améliorer la survie globale et la survie sans récurrence. Ces cancers ont un mauvais pronostic vu la précocité de l'envahissement du parenchyme hépatique et de l'extension ganglionnaire. Dans les formes localement avancées ou métastatiques, on préconise des gestes palliatifs dans le but d'améliorer la survie globale ainsi que la qualité de vie.

## **2. Moyens**

### **2.1. Chirurgie :**

#### **a. Voies d'abord :**

Après la laparotomie médiane qui a été l'abord privilégié depuis 2 à 3 décennies, l'abord centré sur l'hypochondre droit est devenu prioritaire.

Effectivement, une incision sous-costale donne, à l'aide de rétracteurs costaux, une excellente exposition [104].

La découverte d'un CVB au cours d'une cholécystectomie laparoscopique constitue l'un des problèmes majeurs soulevés par cette technique.

La voie laparoscopique semble majorer le risque de dissémination péritonéale et d'envahissement pariétal au niveau des orifices des trocarts. Ces métastases seraient précoces, certaines ayant été diagnostiquées 47 jours après la cholécystectomie.

L'incidence des récives tumorales au niveau des orifices des trocarts a été évaluée à 14%. L'effraction de la paroi vésiculaire constitue un facteur favorisant la récive pariétale, pouvant atteindre jusqu'à 40% versus 9% en absence d'ouverture de la vésicule biliaire. En revanche, le stade histologique des tumeurs ne semble pas être un facteur favorisant. Les récives s'étant produites avec la même fréquence pour les tumeurs T1 et T2 que pour les tumeurs T3 et T4.

#### **b. Techniques chirurgicales :**

##### ***b.1. Chirurgie curative:***

La chirurgie est le seul traitement curatif du CVB, elle associe à l'exérèse tumorale, un curage ganglionnaire. Le but est d'effectuer une résection de type R0, c'est -à-dire sans résidu tumoral macro- (type R2) ou microscopique (type R1). Il est conditionné par l'extension locale et la dissémination à distance de la tumeur [105].

✚ Types de résection :

➤ Cholécystectomie simple :

Elle ne constitue pas le traitement spécifique du CVB. Elle est le plus souvent réalisée pour lithiase vésiculaire, la découverte du cancer jusque-là ignoré se fait secondairement par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

Au cours de toute 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 CVB.

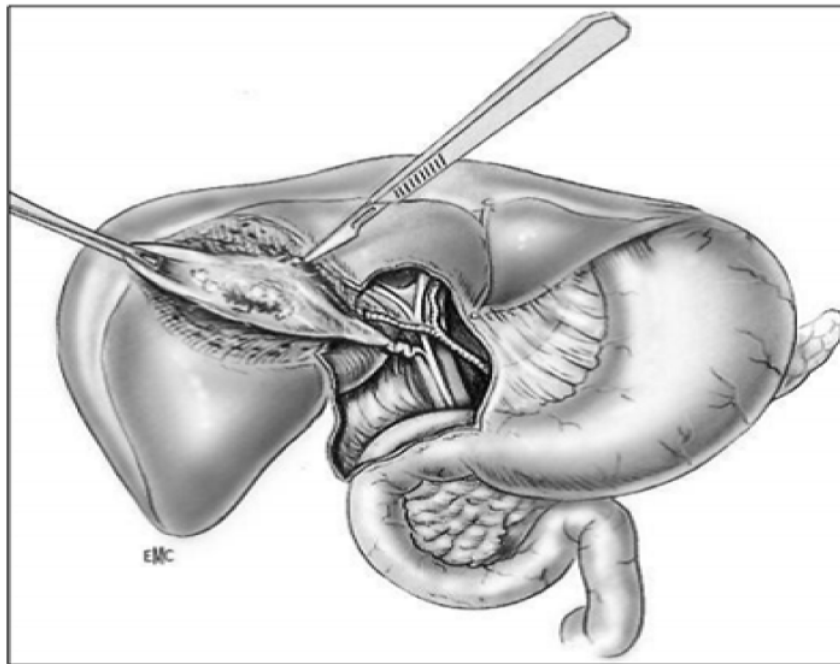
Elle est efficace pour les stades précoces où la tumeur est encore localisée ou confinée à la vésicule biliaire.

➤ Cholécystectomie élargie au parenchyme hépatique péri-vésiculaire :

Appelée aussi cholécystectomie élargie au lit vésiculaire (figure 17). 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 3cm. Un curage de type N1 lui est associé (exérèse en bloc du tissu cellulolympatique du ligament hépatoduodéal).

La veine porte, l'artère hépatique et le cholédoque sont squelettisées.

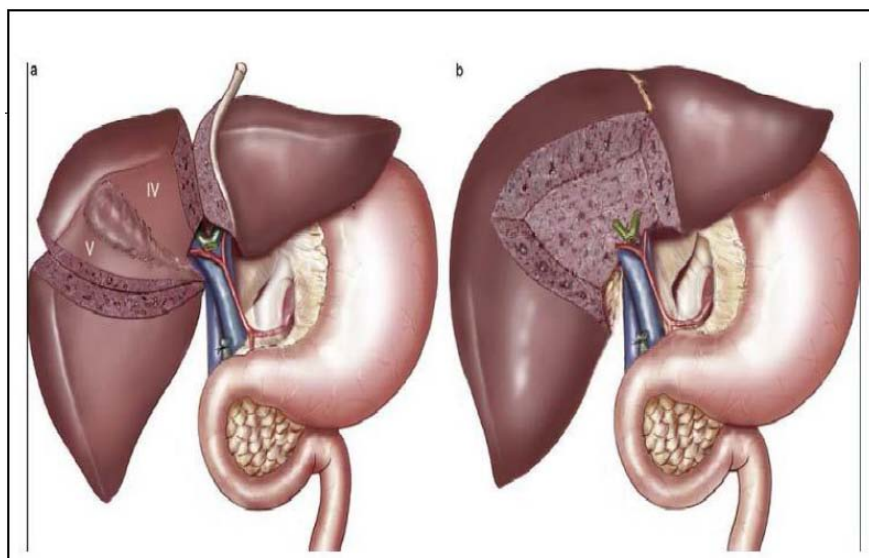
L'épaisseur du parenchyme hépatique réséqué dépend en fait de la distance séparant la vésicule des éléments glissoniens, les distances les plus courtes se situant au niveau du collet :  $1,6 \pm 0,7$  mm du collet au canal hépatique droit,  $5,9 \pm 1,3$  mm du collet à la convergence des canaux sectoriels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



**Figure 17 :** cholécystectomie selon Glenn [105].

➤ Cholécystectomie avec bi-segmentectomie IVb-V :

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 per-opératoire qui permet de reconnaître les éléments glissoniens et veines sus-hépatiques (figure 18)



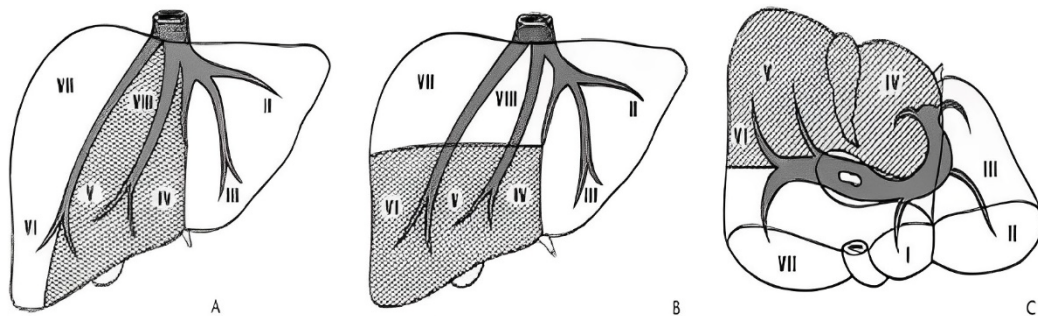
**Figure 18 :** Cholécystectomie avec bi-segmentectomie antérieure IVb-V [95].

➤ Cholécystectomie avec pluri-segmentectomies :

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 19).

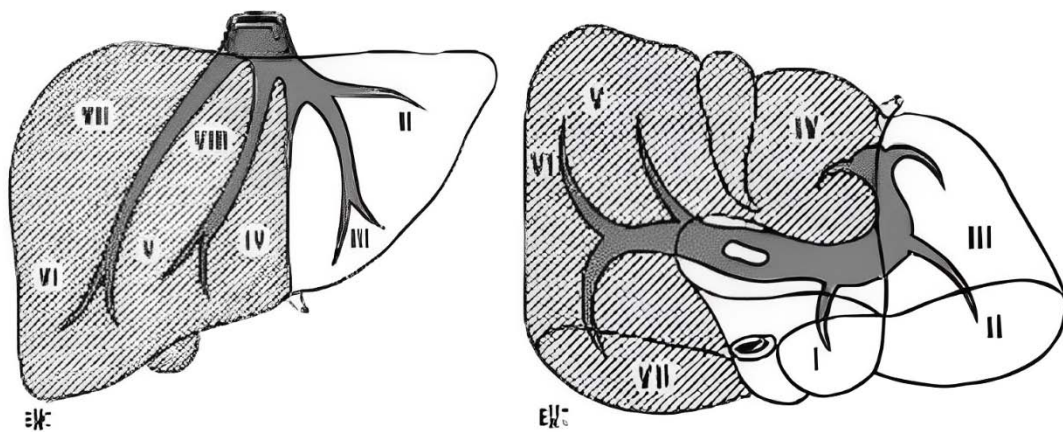


**Figure 19 : Cholécystectomie avec plurisegmentaires [105] Selon Couinaud : A. Selon Pack et Stalport : B et C.**

➤ Cholécystectomie avec hépatectomie droite élargie au segment IV (lobectomie droite) :

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.

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 20).



**Figure 20 :** Cholécystectomie avec hépatectomie droite élargie au segment IV.

- 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'antra gastrique.

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

✚ Curage ganglionnaire :

Il débute par un curage N1 : exérèse en bloc du tissu cellulo-lymphatique du ligament hépatoduodéal. 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 manoeuvre 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, coeliaques puis les relais rétroduodéno-pancréatiques et péri-cholédociens.

Certains auteurs tels Shimada et Shirai [105] proposent d'effectuer ce curage, des relais pré-aortiques au ganglion cystique, en systématisant chaque groupe ganglionnaire.

✚ Résection de la voie biliaire principale :

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

Elle a l'avantage théorique d'une meilleure lymphadénectomie et l'absence de risque de nécrose de la VBP. Mais elle n'apporte pas d'avantages en termes de suites postopératoires et de survie à distance. Une extension de l'exérèse ne semble donc justifiée que par une extension de la tumeur au canal cystique ou à la voie biliaire principale elle-même [106].

*b.2. Chirurgie à visée palliative :*

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

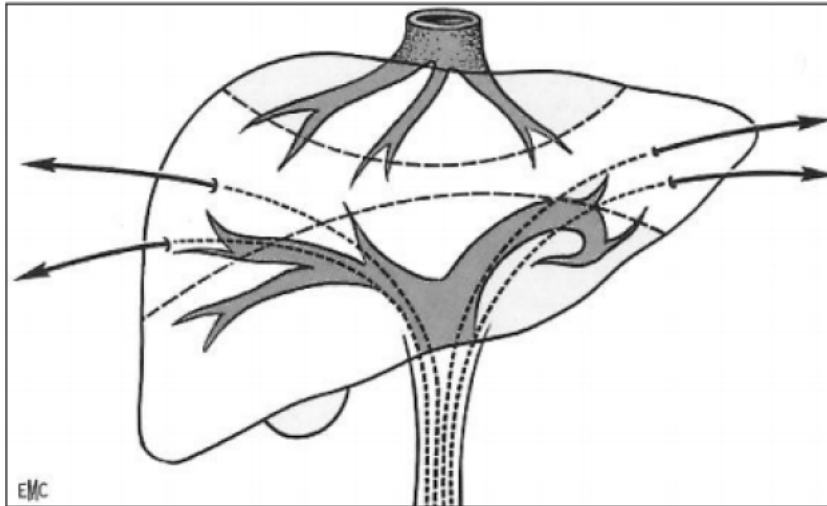
Elles sont identiques aux techniques de dérivations proposées pour les cancers de la portion supérieure des canaux biliaires. Elles sont employées si l'envahissement loco-régional contre-indique l'exérèse de la lésion au cours d'une laparotomie ou s'il existe une contre-indication d'ordre local ou général à une méthode endoscopique ou de radiologie interventionnelle.

❖ **Drainages prothétiques :**

- Drainage interne-externe par intubation trans-tumorale (technique de Praderi) :

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 intrahépatiques 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 biliodigestive 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 21).

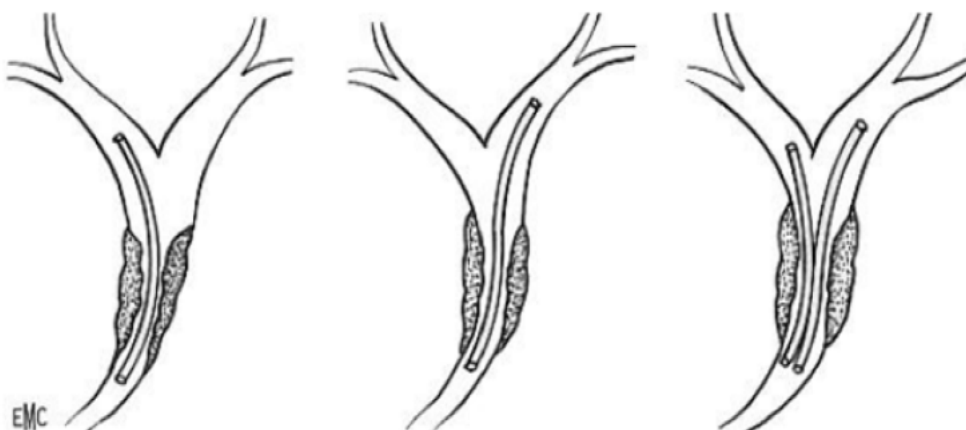


**Figure 21 : Intubation transtumorale selon Praderi**

➤ Intubation trans-tumorale à drain perdu :

Après cholécotomie sous-sténotique, la zone tumorale intracanalair est forée par l'intermédiaire d'une pince de Bengolé ou d'un dilatateur. L'issue d'un flot de bile blanche signe le franchissement de l'obstacle. Un drain de Redon (diamètre 5 ou 6mm) est introduit en trans-tumoral ; la cholécotomie est refermée sur celui-ci (figure 22).

Dans la mesure du possible, il est préférable de drainer les deux foies.



**Figure 22 : Intubation trans-tumorale à drain perdu selon Huguet [105]**

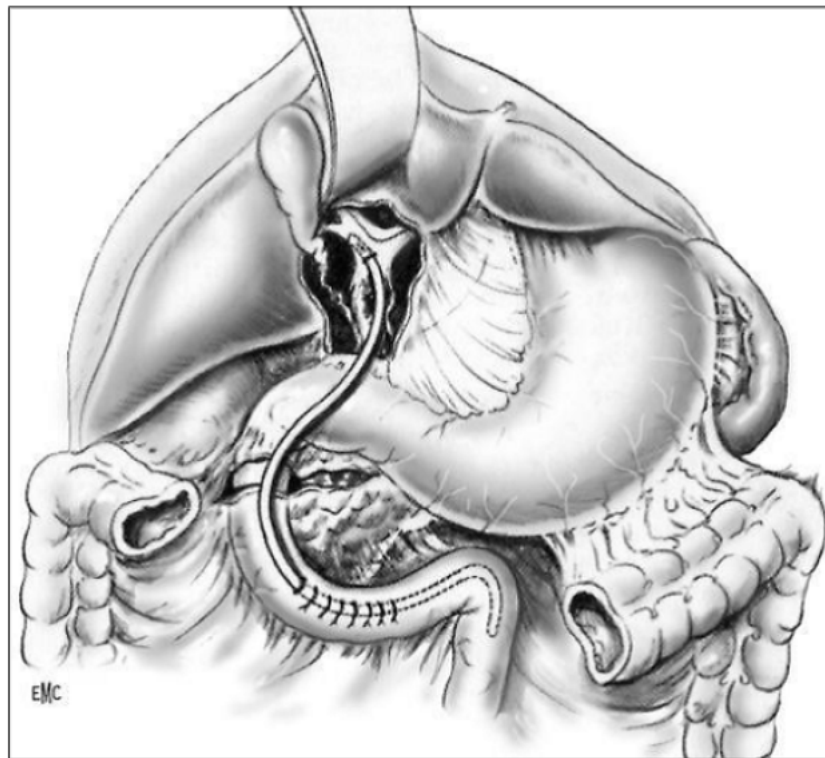


➤ Prothèse de Kron:

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

Lors d'intubation trans-tumorale et réimplantation cholédocienne l'étanchéité est assurée par des ligatures circulaires sans chercher à refermer la cholédocotomie.

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 23).



**Figure 23 : Prothèse de Kron.**

➤ 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.

❖ **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».

➤ **Anastomose extra-hépatique :**

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

➤ **Anastomose intra-hépatique :**

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

- Anastomose intra-hépatique gauche : c'est la plus utilisée. Le canal biliaire du segment III, situé au-dessus et en avant du bord supérieur de la veine porte du segment III, est abordé par ouverture de la scissure ombilicale. Ayant été repéré par ponction à l'aiguille fine, il est ouvert longitudinalement sur 1 à 2 cm

L'anastomose sur anse en «Y» est en général 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.

## **2.2. Traitement radiologique :**

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 transhépatique percutané :**

Le drainage biliaire percutané consiste à ponctionner les voies biliaires par voie trans-hépatique sous contrôle le plus souvent scannographique 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 24). Les différents types de drainages sont le drainage externe, le drainage interne-externe et l'endoprothèse.

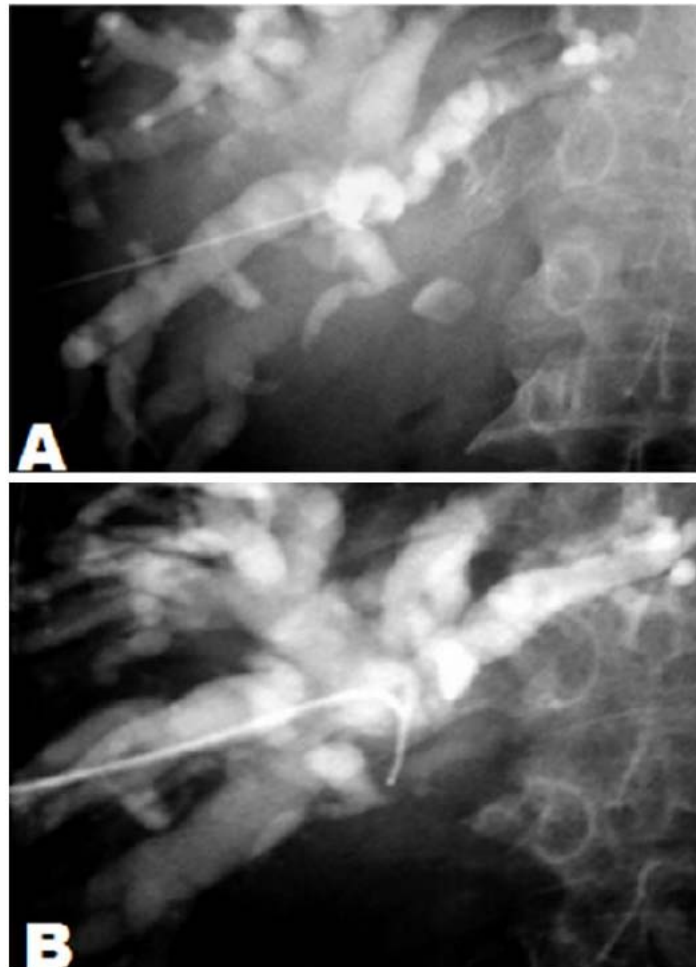
Le drainage externe : où le cathéter est placé en amont de l'obstacle, permet de drainer la bile vers l'extérieur. Ce type de drainage est indiqué lorsqu'il s'agit d'un contexte d'urgence avec angiocholite, où on préfère limiter les manipulations et drainer vers l'extérieur la bile infectée.

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 endoscopique car bien que rapidement obstruées, leur emplacement est facile. Leur calibre important les rend difficiles à manipuler par voie trans-hépatique.

Les prothèses métalliques auto expansibles (figure 25) 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 couteuses. Elles sont associées à une morbidité plus faible, mais il n'y a pas de différence avec les prothèses en plastique en termes de survie [107].



**Figure 24:** A: Drainage externe : la-ponction des voies biliaires par une aiguille fine et opacification des voies biliaires dilatées [108].  
B: Introduction d'un guide métallique avant la mise en place du drain [107].



**Figure 25:** Endoprothèse métallique dans la voie biliaire principale [107].

**b. 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 [109].

Elle a pour but d'hypertrophier le futur foie restant lorsque le volume de celui-ci est inférieur à 30% à la volumétrie TDM. Associé 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 post-opératoire liée à l'insuffisance hépatocellulaire [110]

**2.3. Traitement endoscopique :**

Le drainage biliaire endoscopique transpapillaire est réalisé grâce au développement des duodénoscopes à large canal opérateur, permettant la mise en place d'une endoprothèse après opacification des voies biliaires et la 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 [111]. 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 [28,112] 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 réintervention 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.

#### **2.4. Chimiothérapie :**

Elle est généralement réservée au traitement palliatif des CVB en complément postopératoire ou pour des formes dépassées chirurgicalement [113].

##### **a. Chimiothérapie dans les stades non résecables ou métastatiques :**

Plusieurs molécules sont actives sur ce type de cancer : 5-FU, Gemcitabine (GEM), Sels de platine (Cisplatine, Carboplatine, Oxaliplatine, Capécitabine, Mitomycine C) [114] [115].

Il existe quatre essais qui ont évalué la place de la chimiothérapie dans les cancers de la vésicule exclusivement dont un seul est une phase III randomisée [116]:

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

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

**Tableau XXVI : Étude phase III de chimiothérapie chez les patients avec cancer des voies biliaires incluant la vésicule biliaire [116]**

Auteur/année	Traitement	Nombre de cas	Taux de réponse (%)	Médiane de survie globale	Médiane de survie sans progression
Valle JW 2009 [122]	Gemcitabine	204	-	8,3 mois	6,5 mois
	Gemcitabine +cisplatine	206	-	11,7 mois	8,4 mois

Plus récemment, un essai de phase III randomisé monocentrique indien de Sharma et al, chez 81 patients avec carcinome vésiculaire avancé a montré un bénéfice de survie globale d'une chimiothérapie par Gemcitabine et Oxaliplatine (schéma GEMOX) par rapport aux soins de support exclusifs, mais aussi par rapport à une chimiothérapie par 5FU et acide Folinique [26] (Tableau XXVII).

**Tableau XXVI : Étude phase III de chimiothérapie chez les patients atteints de cancer de la vésicule biliaire [26].**

	Soins support	5FU + AF	GEM+ OXALIPLATINE	Valeur de p
Nombre de cas	27	28	26	6
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

En deuxième ligne ou au-delà, aucun essai randomisé n'est disponible dans la littérature. Le bien-fondé même d'une deuxième ligne n'est pas formellement établi, y compris chez les patients dont l'état général permet encore de la discuter. Sur la base d'une revue systématique de 104 essais de chimiothérapie de première ligne, une chimiothérapie à base de Fluoropyrimidines pourrait donc être proposée en deuxième ligne [116].

En résumé:

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



- ❖ Aucune donnée ne permet de définir actuellement de standard au-delà de la première ligne [117].

Dans notre étude, 29 patients ont reçu une chimiothérapie de 1ère ligne :

GEMCIS (n=11), GEMOX (n=10) et Gemcitabine en monothérapie (n=8), tandis que 2 malades ont reçu une chimiothérapie 2ème ligne à base de Capécitabine.

La toxicité de la chimiothérapie dans le CVB était dominée dans notre étude par la toxicité hématologique essentiellement l'anémie (n=13) et la neutropénie (n= 12), suivie de la toxicité digestive (n=10) puis enfin la neuropathie (n=5).

#### **b. Chimiothérapie dans les stades opérables :**

Un seul essai randomisé, méthodologiquement critiquable (inclusion de cancers ampullaires et pancréatiques, nombreux patients exclus de l'analyse, critères d'éligibilité non respectés), a suggéré un bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante (5FU continu-mitomycine C puis 5FU oral) en terme de survie à 5 ans dans le groupe des patients opérés d'un CVB (26% vs 14%,  $p = 0,04$ ) [118].

Une méta-analyse sur les données de 20 études rétrospectives entre octobre 1967 et octobre 2014 (3191 patients) a montré une amélioration non significative de la survie globale avec un traitement adjuvant par rapport à la chirurgie à visée curative seule dans le CVB (HR : 0,76 ; IC 95% = 0,56 -1,43). Cette amélioration de la survie globale devenait significative lorsque le traitement adjuvant est la chimiothérapie (HR, 0,42; IC à 95%, 0,22-0,80). Le plus grand bénéfice des traitements adjuvants était également observé en cas de statut N+ (HR, 0,71; IC 95%, 0,63-0,81), chirurgie R1 (HR, 0,33; IC 95%, 0,19-0,59) et dans les stades II ou plus (HR, 0,45; IC 95%, 0,26-0,79) [119].

Les résultats de deux essais de phase III de Chimiothérapie adjuvante viennent tout juste d'être présentés en cette année de 2017 :

1 / l'essai britannique BILCAP (capécitabine vs surveillance seule) [ASCO 2017]:

Dans cet essai, 447 patients atteints de cancer des voies biliaires et de vésicule biliaire ont été enrôlés après une résection tumorale pour recevoir soit de la capécitabine pendant 6 mois, soit une surveillance active (stratégie classique). Plus de 80 % des patients ont été suivis pendant au moins 3 ans et ont bénéficié d'examen cliniques réguliers, de scanners et de divers tests sanguins pour la recherche de biomarqueurs tumoraux.

Au final, dans le groupe n'ayant bénéficié que de la surveillance active, la survie moyenne était de 36 mois versus 51 mois dans le groupe capécitabine

RR=0,81, p=0,097). Dans le sous-groupe de patients qui n'avait pas arrêté le traitement trop précocement (n=430), la capécitabine était associée à une réduction de 25 % de la mortalité par rapport à la surveillance active (différence statistiquement significative).

Enfin, la durée moyenne avant récurrence était de 25 mois chez les patients qui avaient reçu la capécitabine et de 18 mois dans le groupe contrôle.

Concernant les effets secondaires associés à la chimiothérapie, le plus fréquent était l'érythème palmo-plantaire (20,7 %), suivi de la fatigue (7,5 %) et de la diarrhée (7,5 %). Les scores de qualité de vie différaient peu. Aucun décès n'a été déploré dans le groupe capécitabine. l'essai français PRODIGE 12 ACCORD 18 (GEMOX85 vs surveillance seule) [JFHOD 2017]:

Cette étude multicentrique financée par le PHRC (programme hospitalier de recherche clinique) a inclus 196 patients dans 33 centres français entre 2009 et 2014. Après chirurgie d'un cancer localisé des voies biliaires et de la vésicule biliaire, ils étaient randomisés dans les 3 mois entre Gemox 85 (gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> J1, oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> J2, toutes les 2 semaines) pendant six mois et une surveillance.

Les deux bras étaient équilibrés en termes de sites primitifs, de type de résection et d'invasion lymphatique.

Environ un tiers des patients présentaient un envahissement ganglionnaire.

Deux critères principaux avaient été choisis : la survie sans récurrence et la qualité de vie liée à la santé. Il n'a pas été observé de différence significative de survie sans récurrence entre les

deux groupes. Elle était en médiane de 30,4 mois avec le Gemox, contre 22 mois dans le groupe surveillance. Dans aucun sous-groupe de patients le Gemox augmentait significativement la survie sans récurrence. De même, la qualité de vie à 12 mois n'était pas différente dans les deux groupes.

## **2.5. Thérapies ciblées :**

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

La famille des récepteurs tyrosine kinase comprend l'EGFR, human epidermal growth factor receptor HER2, HER3, HER4 [118,119]

L'EGFR et HER2/neu sont dérégulés dans les cancers des voies biliaires. La fréquence de la surexpression de l'EGFR par immunohistochimie (IHC) varie entre 21 et 100% [120,121]. 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) [122].

Le Transforming Growth Factor (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- $\alpha$  [123]. Sur la base de ces résultats, les essais évaluant les anti-EGFR ont été lancés.

L'Erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>) [124] en monothérapie avait montré un taux de survie sans progression (SSP) à 6 mois de 17% chez 42 patients avec un cancer des voies biliaires avancé dans une étude phase II, 16 patients avaient un cancer vésiculaire.

La mutation de l'EGFR n'a pas été cherchée.

Le Lapatinib (Tyverb<sup>®</sup>), 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 [125].

Le Cétuximab (Erbix<sup>®</sup>) 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 les cas associant le Cétuximab (44% versus 61%, respectivement) [126].

#### **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 [127].

Le Bévacicumab (Avastin®), un anti-VEGF, a été testé dans une étude phase II en association avec Gemcitabine et Oxaliplatine chez 35 patients avec un cancer des voies biliaires. Le taux de réponse partielle était de 40%, la médiane de survie globale était de 12,7 mois (IC à 95%, 7,3-18,1 mois) et la médiane de survie sans progression était de 7 mois (IC à 95%-5,3-10,3 mois) [128].

Le Sorafénib (Nexavar®) inhibe la tyrosine kinase qui cible le c-Raf/b-Raf, le récepteur du VEGF 2/3 et le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) [129]. Des mutations activatrices de Ras [130,131] et Raf [132,133] 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 survie sans progression était de 2 mois (IC à 95%, 2-4 mois) et la médiane de survie était de 6 mois (IC à 95%, 4-10 mois) [134,135].

#### **2.6. Radiothérapie :**

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

biliaire sont décevants, les résultats sont contradictoires et la plupart des séries ont un petit nombre de patients [136].

**a. Radiothérapie externe :**

Elle est associée à une résection tumorale ou à un des différents procédés de décompression biliaire, seule ou combinée à une chimiothérapie.

La radiothérapie peropératoire (RPO) est délivrée immédiatement après la résection tumorale et avant la fermeture de la cavité abdominale. Elle permet un gain significatif de survie avec une bonne tolérance par rapport à une résection curative seule. La radiothérapie post-opératoire externe semble également apporter un gain de survie après une exérèse incomplète de la tumeur [66].

La radiothérapie externe permet également de réduire l'ictère (20 à 80% des cas) et d'atténuer les douleurs secondaires aux métastases osseuses ou des parties molles ainsi que de réduire le saignement des tumeurs localement avancées [28,93].

**b. Radiothérapie localisée par voie endoscopique :**

Cette technique permet de mieux protéger les tissus normaux adjacents en réduisant la dose irradiante sur plusieurs centimètres de la source de rayonnement.

Cependant, les irradiations qu'elle délivre ne sont pas homogènes sur l'ensemble de la tumeur et elle expose à un risque plus important de surinfection comparé aux autres techniques [45].

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

### **3. Indications**

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

définissant l'étendue de la résection peuvent être basés sur : le stade T de la maladie selon la classification TNM, le siège de la tumeur, et son mode de croissance [137] [138].

### **3.1. Patient opérable et tumeur résécable :**

#### **a. Carcinomes Tis, T1a :**

- Cholécystectomie suffisante (si vésicule biliaire retirée intacte)
- Curage ganglionnaire non recommandé

#### **b. Carcinomes $\geq$ T1b :**

- Cholécystectomie, plus :
  - o Tumeurs T1b, tumeurs T2 limitées de la vésicule biliaire envahissant uniquement le lit vésiculaire et  $< 20$  mm : résection du lit vésiculaire (segment IVb-V).
  - o Tumeurs  $\geq$  T2 ou N+ : résection de la voie biliaire principale et des segments hépatiques envahis
  - o +/- résection/reconstruction vasculaire
- Curage ganglionnaire :
  - o Pédiculaire systémique (N.B. : la présence de ganglions pédiculaires positifs n'est pas une contre-indication à la résection)
  - o Para-aortique : non recommandé (N.B. : en cas de ganglions paraaortiques positifs, résection étendue non recommandée)

#### **c. Traitement néo-adjuvant ou adjuvant :**

A l'heure actuelle, il n'y a pas d'indication franche à une chimiothérapie, radiothérapie ou radiochimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante.

Les résultats de l'essai britannique BILCAP présentés au mois juin 2017 au congrès de la société américaine d'oncologie clinique (ASCO) suggèrent un bénéfice de la capécitabine en adjuvant.

**3.2. Tumeur non résécable et/ou patient inopérable :**

- Si ictère : drainage biliaire endoscopique et/ou percutané, ou chirurgical en cas d'échec chez les patients à bonne espérance de vie, ou si tumeur trouvée non résécable lors d'une laparoscopie ou laparotomie.
- Puis traitement à discuter en fonction de l'état général (PS) :
  - o PS supérieur à 2 : soins de support exclusifs ;
  - o PS entre 0 et 2 :
    - § En 1re ligne :
      - Gemcitabine-cisplatine (schéma GEMCIS)
      - GEMOX si cisplatine contre-indiqué ;
      - Gemcitabine seule si platines contre-indiqués ;
      - Fluoropyrimidine (seule ou associée à un platine) si gemcitabine contre-indiquée ;
    - § En 2e ligne : Chimiothérapie à base de fluoropyrimidine après 1re ligne à base de gemcitabine.



*CONCLUSION*





Au terme de cette étude rétrospective sur le cancer de la vésicule biliaire et à la lumière des données de la littérature nous pouvons déduire les constatations suivantes :

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

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

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

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

La chimiothérapie de 1ère ligne repose sur l'association Gemcitabine-Sels de platine, reconnu comme le schéma de référence chez les patients en bon état général avec un bilan hépatique normal. La Gemcitabine en monothérapie reste une option.

En 2ème ligne, il n'existe pas de standard. La Capécitabine ou le 5 fluorouracil restent les molécules de référence.

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

Enfin, le pronostic du cancer vésiculaire dépend du stade TNM et de l'état général du patient. La prise en charge est de ce fait multidisciplinaire.



*ANNEXES*



## Fiche d'exploitation

Cancer de la vésicule biliaire

Nom :

Prénom :

Age:

Sexe :

IP :

Origine géographique :

Antécédents et facteurs de risque :

Médicaux :

Chirurgicaux :

Toxico-allergiques :

- Lithiase biliaire                       Cholécystite                       Obésité  
 Lésions précancéreuses            Ménopause                       Anomalie de jonction bilio pancréatique

Clinique :

Délai de consultation :

Signes cliniques :

- Coliques hépatiques                       Ictère                       Prurit                       AEG  
 Nausées ou vomissements               Troubles du transit               Hépatomégalie               Fièvre  
 Ascite                       Ganglion de Troisier               Masse de l'HCDt               Autres

Découverte fortuite :

- Radiologique                       Histologique

Paraclinique :

Biologie :

NFS :

\*Hb = g/dl

\*GB= /mm<sup>3</sup>

\*Plq= /mm<sup>3</sup>

Bilan hépatique :

\*ALAT= UI/l

\*ASAT= UI/l

\*GGT= UI/l

\*PAL= UI/l

\*BT= UI/l

Bilan de crase :

\*TP=

\*TCA= Normal

Marqueurs tumoraux :

\*CA19-9

Elevé

Normal

\*ACE

Elevé

Normal

\*CA 125

Elevé

Normal

\*AFP

Elevé

Normal

Radiologie :

Echographie abdominale: - Faite :  Oui                       Non

-Diagnostic suspecté :  Oui                       Non

-Lithiase vésiculaire :  Oui                       Non

-Epaississement vésiculaire :  Oui                       Non

-Dilatation des voies biliaires :  Oui                       Non

-Polype vésiculaire :  Oui                       Non

-Taille de la tumeur :

-Envahissement hépatique :  Oui  Non  
 -Siège :  Droit  Gauche  Diffuse  
 -Adénopathies :  Oui  Non  
 -Topographie des adénopathies :  Cystiques  Cœliaques  Para-cholédociennes  
  Mésentériques  Pancréatico-duodénales  
 -Ascite :  Oui  Non

TDM abdominale :  - Faite :  Oui  Non  
 -Suspecte le diagnostic :  Oui  Non  
 -Taille de la tumeur :  
 -Dilatation des voies biliaires :  Oui  Non  
 -Envahissement hépatique :  Oui  Non  
 -Siège :  Droit  Gauche  Diffuse  
 -Envahissement vasculaire :  Porte  Sus hépatique  
 -Adénopathies :  Oui  Non  
 -Topographie des adénopathies :  Cystiques  Cœliaques  Para-cholédociennes  
  Mésentériques  Pancréatico-duodénales  
 -Envahissement extra-hépatique :  Duodéal  Pancréatique  
  Autre  Colique  
 -Ascite :  Oui  Non  
 -Carcinose :  Oui  Non

Bili-IRM :  -Faite :  Oui  Non  
 -Suspecte le diagnostic :  Oui  Non  
 -Taille de la tumeur :  
 -Dilatation des voies biliaires :  Oui  Non  
 -Lithiase vésiculaire :  Oui  Non  
 -Envahissement hépatique :  Hile hépatique  Voie biliaire principale  Autre

Traitement :  
 -Opérabilité :  Oui  Non  
 -Récabilité :  Oui  Non  
 -Voie d'abord :  Sous costale droite  Coelioscopique  
 -Exploration opératoire :  
 \*Taille de la tumeur :  
 \*Métastase hépatique :  Oui  Non  
 \*Envahissement vasculaire :  Oui  Non  
 \*Adénopathies :  Oui  Non  
 \*Ascite :  Oui  Non  
 \*Carcinose :  Oui  Non

Traitement à visée curative :  
 \*Cholécystectomie simple   
 \*Cholécystectomie élargie au lit vasculaire type Glenn   Curage ganglionnaire

- \*Bi-segmentectomie IV et V
- \*Hépatectomie droite
- \*Cholécystectomie et bi-segmentectomie élargie aux organes de voisinage
- Curage ganglionnaire
- Curage ganglionnaire
- Curage ganglionnaire

Traitement à visée palliative :

- \*Drainage biliaire percutané
- \*Anastomose bilio-digestive
- Laparotomie exploratrice +biopsies :  Oui  Non
- Chimiothérapie :  Oui  Non
- \*Protocole :
- \*Nombre de cures :
- \*Complications :
- Radiothérapie :  Oui  Non
- \*Champs
- \*Dose totale :
- \*Fractionnement :
- \*Durée :
- \*Complications :

Anatomopathologie:

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

**Evolution :**

Suites immédiates :

Suites lointaines :

- Durée de suivi :
- Récidive locale :  Oui  Non
- Quand :
- Récidive à distance (métastase) :  Oui  Non
- Quand :
- Décès  Oui  Non
- Quand :
- Cause du décès:
- Perdu de vue :  Oui  Non



*RESUMES*



## Résumé

### INTRODUCTION

Le cancer de la vésicule biliaire est relativement rare, classé 6eme parmi les cancers digestifs. Il est principalement associé à la pathologie lithiasique et à l'inflammation biliaire chronique. Le diagnostic précoce de ce cancer est difficile en raison de symptômes vagues et il est souvent découvert de façon fortuite. L'examen anatomopathologique confirme le diagnostic de cancer de la vésicule biliaire, avec l'adénocarcinome étant le type histologique le plus fréquent. Ce cancer a un mauvais pronostic en raison d'une détection tardive et d'une propagation précoce aux ganglions et au foie, avec une survie à 5 ans allant de 0 à 10%.

### OBJECTIF

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

### MATÉRIEL ET MÉTHODE

Il s'agit d'une étude Rétrospective portant sur 34 cas de Cancer de la Vésicule biliaire, pris en charge au sein des services de chirurgie viscérale et d'oncologie médicale de l'hôpital Hassan II d'Agadir, durant une période de 5 ans s'étendant de Janvier 2018 à Décembre 2022.

### RESULTATS :

34 patients ont été inclus dont l'âge moyen est de 62,7 ans avec une prédominance féminine de 64,7%.

La symptomatologie clinique est dominée par les douleurs abdominales de type colique hépatique retrouvée dans 70,58 % des cas.

Au bilan radiologique, l'échographie et le scanner ont été réalisés initialement chez 100 % et 85 % de nos patients respectivement.

Les adénocarcinomes étaient le type histologique prédominant (97%) avec un seul cas de carcinome épidermoïde (2,9%).

Sur le plan thérapeutique, le traitement chirurgical à visée curative a été réalisé chez seulement 14,7 % des patients. Dans les stades non résecables ou métastatiques, La chimiothérapie palliative était le traitement de base d'une association Gemcitabine + Cisplatine chez 32,35% des cas ou Gemcitabine + Oxaliplatine chez 29,41% des cas, et de Gemcitabine en monothérapie chez 23,52% des cas. En deuxième intention, 5,8% des patients ont reçu la Capécitabine en monothérapie.

### **CONCLUSION**

Le cancer de la vésicule biliaire est souvent diagnostiqué à un stade tardif, le traitement y est alors seulement palliatif. La chirurgie est le seul traitement curatif mais uniquement dans les stades localisés d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce particulièrement chez les populations à risque.



## **Abstract**

### **INTRODUCTION :**

Gallbladder cancer is relatively rare, ranking 6th among digestive cancers. It is primarily associated with lithiasic pathology and chronic biliary inflammation. Early diagnosis of this cancer is challenging due to vague symptoms, and it is often incidentally discovered. An anatomopathological examination confirms the diagnosis of gallbladder cancer, with adenocarcinoma being the most frequent histological type. This cancer has a poor prognosis due to late detection and early spread to the lymph nodes and liver, resulting in a 5-year survival rate ranging from 0 to 10%.

### **OBJECTIVE:**

The objective of this study is to describe the epidemiological, clinical, paraclinical, anatomopathological, and therapeutic aspects of gallbladder cancer.

### **MATERIALS AND METHODS**

This is a retrospective study involving 34 cases of Gallbladder Cancer, managed within the departments of visceral surgery and medical oncology at Hassan II Hospital in Agadir, over a period of 5 years from January 2018 to December 2022.

### **RESULTS**

34 patients were included, with a mean age of 62.7 years and a female predominance of 64.7%. The clinical symptomatology was mainly characterized by abdominal colicky pain, found in 70.58% of cases. Radiological assessments included ultrasound and CT scans, initially performed in 100% and 85% of our patients, respectively.

Histologically, adenocarcinomas were the predominant type (97%), with only one case of squamous cell carcinoma (2.9%). In terms of therapeutic management, curative surgical treatment was performed in only 14.7% of patients. For unresectable or metastatic stages, palliative chemotherapy consisted of a combination of Gemcitabine + Cisplatin in 32.35% of

cases, Gemcitabine + Oxaliplatin in 29.41% of cases, and monotherapy with Gemcitabine in 23.52% of cases. As a second-line treatment, 5.8% of patients received monotherapy with Capecitabine.

### **Conclusion**

Gallbladder cancer is often diagnosed at a late stage, and the treatment becomes purely palliative. Surgery is the only curative treatment, but it is effective only in localized stages, highlighting the importance of early diagnosis, especially in high-risk populations

## ص خ لم

### مقدمة

سرطان المرارة نادر نسبياً ويصنف في المرتبة السادسة بين سرطانات الجهاز الهضمي. يرتبط بشكل رئيسي بالمشاكل حصى المرارة والتهاب المرارة المزمن. يعتبر التشخيص المبكر لهذا السرطان صعباً بسبب الأعراض الغامضة وغالباً ما يتم اكتشافه بطريقة عرضية. يؤكد الفحص النسيجي التشريحي التشخيص ويعتبر الغدة الحرقفية هي النوع الأكثر شيوعاً من الأنواع النسيجية. يعاني هذا السرطان من توقعات سيئة بسبب التشخيص المتأخر والانتشار المبكر إلى الغدد الليمفاوية والكبد، مع نسبة بقاء لمدة خمس سنوات تتراوح بين 0 و 10%.

### هدف الدراسة:

هدف هذا العمل هو وصف الجوانب الوبائية والسريرية والشاهدية والنسجية والعلاجية لسرطان المرارة. المواد والطرق : هذه دراسة استعادية تشمل 34 حالة من سرطان المرارة تمت متابعتها في قسمي الجراحة الجهاز الهضمي والأورام الداخلية بمستشفى الحسن الثاني بأكادير، على مدى فترة خمس سنوات من يناير 2018 حتى ديسمبر 2022

### النتيجة

تم تضمين 34 مريضاً تتراوح أعمارهم بمتوسط قدره 62.7 عاماً، وتسود نسبة الإناث بنسبة 64.7%. تهيمن الأعراض السريرية على آلام البطن من نوع الكوليك الكبدي التي تم اكتشافها في 70.58% من الحالات. في التقييم الإشعاعي، تم إجراء الأشعة التصويرية والمسح المقطعي في البداية على نسبة 100% و 85% من المرضى على التوالي. كانت الأورام الغدية هي النوع النسيجي السائد (97%) مع حالة واحدة فقط من السرطان الظاهري (2.9%). فيما يتعلق بالعلاج، تم إجراء العملية الجراحية الهادفة إلى الشفاء على نسبة 14.7% فقط من المرضى. في المراحل التي لا يمكن استئصالها أو العدوى بالأورام عن بعد، كان العلاج الكيميائي التخفيفي هو العلاج الأساسي، وتضمن توصيفات للجمسيتابين + السيسبلاتين في 32.35% من الحالات، أو جمسيتابين + أوكساليلاتين في 29.41% من الحالات، وجمسيتابين بمفرده في 23.52% من الحالات. بالنسبة للخطة الثانوية، تلقى 5.8% من المرضى الكابيسيتابين كعلاج بمفرده

## الخلاصة

سرطان المرارة غالبًا ما يتم تشخيصه في مراحل متأخرة، وفي هذه الحالة يكون العلاج تخفيفيًا فقط. الجراحة هي العلاج الوحيد الذي يمكن أن يكون شافيًا، ولكن ذلك يحدث فقط في المراحل المحدودة، ومن هنا يكمن أهمية التشخيص المبكر بشكل خاص في السكان ذوي المخاطر المرتفعة



***BIBLIOGRAPHIE***



1. **Hundal R, Shaffer EA.**  
Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. CLEP. 7 mars 2014;6:99-109.
2. **Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Barsouk A.**  
Epidemiology of gallbladder cancer. Clin Exp HEPATOL. 2019;5(2):93-102.
3. **Lazcano-Ponce EC, Miquel JF**  
Epidemiology and Molecular Pathology of Gallbladder Cancer. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2001;51(6):349-64.
4. **Misra S, Chaturvedi A,**  
Carcinoma of the gallbladder. The Lancet Oncology. 1 mars 2003;4(3):167-76.
5. **Castaing, L.-A. Veilhan**  
Anatomie du foie et des voies biliaires – L'anatomie morphologique « – Studocu. [cité 1 mars 2023].
6. **Henson DE, Albores-Saavedra J,**  
Carcinoma of the gallbladder. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. Cancer. 1992;70(6):1493-7.
7. **Kelly TR, Chamberlain TR.**  
Carcinoma of the gallbladder. The American Journal of Surgery. 1 juin 1982;143(6):737-41.
8. **Treadwell TA, Hardin WJ.**  
Primary carcinoma of the gallbladder: The role of adjunctive therapy in its treatment. The American Journal of Surgery. 1 déc 1976;132(6):703-6.
9. **Postal A.**  
Anatomie et physiologie de la vésicule biliaire – Espace médico-chirurgical du centre EMC2. 2022 [cité 6 mars 2023].
10. **Chow W, Johansen C,**  
cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas. British journal of cancer. 1 mars 1999;79:640-4.

11. **Renard Y, Sommacale D, Kianmanesh R**  
Anatomie Chirurgicale Des Voies Biliaires Extrahépatiques Et de La Jonction Biliopancréatique. Scribd. [cité 6 mars 2023].
12. **Lafortune M, Denys A,**  
Anatomie du foie : ce qu'il faut savoir. Journal de Radiologie. 1 juill 2007;88(7, Part 2):1020-35.
13. **Keplinger KM, Bloomston M.**  
Anatomy and Embryology of the Biliary Tract. Surgical Clinics of North America. 1 avr 2014;94(2):203-17.
14. **CASTING D, VEILHAN LA.**  
Anatomie du foie et des voies biliaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie,7-001-A-10,2008.
15. **Almas T, Murad MF, Khan MK,**  
The Spectrum of Gallbladder Histopathology at a Tertiary Hospital in a Developing Country: A Retrospective Study. 9 août 2020 [cité 7 mars 2023];12(8).
16. **Cancer today [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>**
17. **Arroyo GF, Gentile A, Parada LA.**  
Gallbladder cancer: South American experience. Chin Clin Oncol. oct 2016;5(5):67.
18. **Yang JD, Kim B, Sanderson SO,**  
Biliary tract cancers in Olmsted County, Minnesota, 1976–2008. Am J Gastroenterol. août 2012;107(8):1256-62.
19. **Alberts SR, Kelly JJ,**  
Occurrence of pancreatic, biliary tract, and gallbladder cancers in Alaska Native people, 1973–2007. Int J Circumpolar Health. 20 mars 2012;71:17521.
20. **Nemunaitis JM, Brown–Glabeman**  
Gallbladder cancer: review of a rare orphan gastrointestinal cancer with a focus on populations of New Mexico. BMC Cancer. 18 juin 2018;18(1):665.
21. **REGISTRE DES CANCERS — de la Région du Grand Casablanca pour la période 2008 – 2012 RCRGC.**  
pdf. Disponible sur:  
[https://www.contrelecancer.ma/site\\_media/uploaded\\_files/RCRGC.pdf](https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRGC.pdf)

22. **Registre des cancers de Rabat 2005**  
RECRAB\_2005.pdf [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur:  
[http://biblio.medramo.ac.ma/bib/RECRAB\\_2005.pdf](http://biblio.medramo.ac.ma/bib/RECRAB_2005.pdf)
23. **Hamdani NH, Qadri SK, Aggarwalla R,**  
Clinicopathological study of gall bladder carcinoma with special reference to gallstones: our 8-year experience from eastern India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(11):5613-7.
24. **Yoshimitsu K, Honda H,**  
Helical CT of the Local Spread of Carcinoma of the Gallbladder: Evaluation According to the TNM System in Patients Who Underwent Surgical Resection. *American Journal of Roentgenology.* août 2002;179(2):423-8.
25. **Nouikh L, Oualla K, Berrad S, Erraichi H,**  
Management of gallbladder cancer – experience of medical oncology department about 140 cases. *Annals of Oncology.* juill 2019;30:iv96-7.
26. **Malka D, Boige V, Ducreux M.**  
Chimiothérapie systémique des cancers avancés des voies biliaires: actualités et perspectives. *Oncologie.* oct 2010;12(10):623-8.
27. **El Machkour Z, Mouaqit O**  
CANCER DE LA VESICULE BILIAIRE (A propos de 53 cas) – Centre Hospitalier Universitaire Hassan II [Internet].
28. **Lai CHE, Lau WY.**  
Gallbladder cancer — A comprehensive review. *The Surgeon.* avr 2008;6(2):101-10.
29. **Shrikhande SV, Barreto SG, Singh S,**  
Cholelithiasis in gallbladder cancer: Coincidence, cofactor, or cause! *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* juin 2010;36(6):514-9.
29. **Khan I, Panda N, Banerjee M,**  
Epidemiological Factors in Gall Bladder Cancer in Eastern India–A Single Centre Study. *Indian J Surg Oncol.* mars 2013;4(1):67-72.
30. **Sachidananda S, Krishnan A, Janani K,**  
Characteristics of gallbladder cancer in South India. *Indian J Surg Oncol.* sept 2012;3(3):228-30.



31. **Pandey M.**  
Risk factors for gallbladder cancer: a reappraisal. *European Journal of Cancer Prevention*. 2003;12(1):15-24.
32. **Hiroual MR, Zougarhi A,**  
ONCO-WS-17 L'apport du scanner spirale dans le bilan d'extension du cancer vesiculaire : a propos de 70 cas. *Journal de Radiologie*. oct 2008;89(10):1591.
33. **Vialle R, Velasco S, Milin S, Bricot V,**  
Place de l'imagerie dans le diagnostic et le bilan des tumeurs de la vésicule biliaire. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. nov 2008;32(11):931-41.
34. **Randi G, Franceschi S, La Vecchia C.**  
Gallbladder cancer worldwide: Geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer*. 1 avr 2006;118(7):1591-602.
35. **Csendes A.**  
Number and size of stones in patients with asymptomatic and symptomatic gallstones and gallbladder carcinoma: A prospective study of 592 cases. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. oct 2000;4(5):481-5.
36. **Kianmanesh R, Scaringi S, Castel B,**  
Lésions précancéreuses de la vésicule biliaire. *Journal de Chirurgie*. août 2007;144(4):278-86.
37. **Hu B, Gong B, Zhou D yun.**  
Association of anomalous pancreaticobiliary ductal junction with gallbladder carcinoma in Chinese patients: an ERCP study. *Gastrointestinal Endoscopy*. avr 2003;57(4):541-5.
38. **Dutta U.**  
Gallbladder cancer: Can newer insights improve the outcome?: Gallbladder cancer: Newer insights. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. avr 2012;27(4):642-53.
39. **Winston C, Teitcher J.**  
Computed tomography of the liver, biliary tract, and pancreas. In: *Blumgart's Surgery of the Liver, Pancreas and Biliary Tract*. Elsevier; 2012 [cité 7 mars 2023]. p. 272-312.e4.
40. **Yoshida T, Shibata K, Matsumoto T,**  
Carcinoma of the gallbladder associated with anomalous junction of the pancreaticobiliary duct in adults11No competing interests declared. *Journal of the American College of Surgeons*. juill 1999;189(1):57-62.

41. **Gourgiotis S, Kocher HM, Solaini L, Yarollahi A, Tsiambas E, Salemis NS.**  
Gallbladder cancer. The American Journal of Surgery. août 2008;196(2):252-64.
42. **Misra S, Chaturvedi A, Misra NC,**  
Carcinoma of the gallbladder. The Lancet Oncology. mars 2003;4(3):167-76.
43. **Boutros C, Gary M, Baldwin K,**  
Gallbladder cancer: past, present and an uncertain future. Surg Oncol. déc 2012;21(4):e183-191.
44. **Miller G, Jarnagin WR.**  
Gallbladder carcinoma. Eur J Surg Oncol. mars 2008;34(3):306-12 .
45. **Li Y, Zhang J, Ma H.**  
Chronic inflammation and gallbladder cancer. Cancer Lett. 10 avr 2014;345(2):242-8.
46. **Aldouri AQ, Malik HZ, Waytt J.**  
The risk of gallbladder cancer from polyps in a large multiethnic series. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). janv 2009;35(1):48-51.
47. **Wistuba II, Gazdar AF.**  
Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour. Nat Rev Cancer. sept 2004;4(9):695-706.
49. **Hanada K, Itoh M, Fujii K, Tsuchida A.**  
K-ras and p53 mutations in stage I gallbladder carcinoma with an anomalous junction of the pancreaticobiliary duct. Cancer. 1 févr 1996;77(3):452-8.
48. **Pandey M, Pathak AK.**  
Carcinoma of the gallbladder: a retrospective review of 99 cases. Dig Dis Sci. juin 2001;46(6):1145-51.
49. **Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M.**  
Application of modern imaging methods in diagnosis of gallbladder cancer. J Surg Oncol. 15 juin 2006;93(8):650-64.
50. **Sadamoto Y, Kubo H, Harada N,**  
Preoperative diagnosis and staging of gallbladder carcinoma by EUS. Gastrointest Endosc. oct 2003;58(4):536-41.

51. **Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K.**  
Diagnosis of the depth of invasion of gallbladder carcinoma by EUS. *Gastrointest Endosc.* nov 1999;50(5):659-63.
52. **De Gaetano AM, Calcagni ML.**  
Imaging of peritoneal carcinomatosis with FDG PET-CT: diagnostic patterns, case examples and pitfalls. *Abdom Imaging.* 2009;34(3):391-402.
53. **Wolin KY, Carson K.**  
Obesity and cancer. *Oncologist.* 2010;15(6):556-65.
54. **Albores-Saavedra J, Alcántra-Vazquez A.**  
The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma. Hyperplasia, atypical hyperplasia and carcinoma in situ. *Cancer.* 1 mars 1980;45(5):919-27.
55. **Nagtegaal ID, Odze RD.**  
The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* janv 2020;76(2):182-8.
56. **Ono T, Komatsu M, Hoshino T.**  
Alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 19-9-producing gallbladder cancer. *J Gastroenterol.* oct 1996;31(5):742-6.
57. **St Laurent M, Esterl RM, Halff GA.**  
Gallbladder carcinoma producing alpha-fetoprotein. *J Clin Gastroenterol.* mars 1999;28(2):155-8.
58. **Muratore A, Polastri R, Capussotti L.**  
Radical surgery for gallbladder cancer: current options. *Eur J Surg Oncol.* août 2000;26(5):438-43.
59. **Boerma EJ.**  
Towards an oncological resection of gall bladder cancer. *Eur J Surg Oncol.* oct 1994;20(5):537-44.
60. **Kim SJ, Lee JM, Lee JY.**  
Accuracy of preoperative T-staging of gallbladder carcinoma using MDCT. *AJR Am J Roentgenol.* janv 2008;190(1):74-80.

61. **Kim SJ, Lee JM, Lee ES.**  
Preoperative staging of gallbladder carcinoma using biliary MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* févr 2015;41(2):314-21.
62. **Jang JY, Kim SW, Lee SE, Hwang DW.**  
Differential Diagnostic and Staging Accuracies of High-Resolution Ultrasonography, Endoscopic Ultrasonography, and Multidetector Computed Tomography for Gallbladder Polypoid Lesions and Gallbladder Cancer. *Annals of Surgery.* déc 2009;250(6):943-9.
63. **Kaushik SP, Kapoor VK.**  
The challenge of gallbladder cancer. *Hepatogastroenterology.* 1999;46(27):1527-8.
64. **Eguchi H, Ishikawa O, Ohigashi H.**  
Surgical significance of superficial cancer spread in early gallbladder cancer. *Jpn J Clin Oncol.* mars 2005;35(3):134-8.
65. **Pradeep R, Kaushik SP, Sikora SS.**  
Predictors of survival in patients with carcinoma of the gallbladder. *Cancer.* 1 oct 1995;76(7):1145-9.
66. **Bloechle C, Izbicki JR, Passlick B.**  
Is radical surgery in locally advanced gallbladder carcinoma justified? *Am J Gastroenterol.* déc 1995;90(12):2195-200.
67. **Ka I, Faye M, Diop PS.**  
Clinical, epidemiological and therapeutic features of biliary tract cancers: about 20 cases. *Pan Afr Med J.* 2018;29:13.
68. **Cubertafond P, Gainant A.**  
Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder. Results of the French Surgical Association Survey. *Ann Surg.* mars 1994;219(3):275-80.
69. **Perpetuo MD, Valdivieso M.**  
Natural history study of gallbladder cancer: a review of 36 years experience at M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute. *Cancer.* juill 1978;42(1):330-5.
70. **Shukla VK, Chauhan VS, Mishra RN.**  
Lifestyle, reproductive factors and risk of gallbladder cancer. *Singapore Med J.* nov 2008;49(11):912-5.

71. **Zouaoui W, Mormeche Y, Khlifi S.**  
DIG-WS-25 Aspect en imagerie du cancer de la vesicule biliaire : a propos de 40 cas.  
Journal de Radiologie. oct 2007;88(10):1535.
72. **BITOUT F, YAICHE N.**  
CANCER DE LA VESICULE BILIAIRE : ETUDE RETROSPECTIVE SUR 40 CAS – Université  
Abderrahmane MIRA-BEJAIA; Faculté de médecine, Algérie.
73. **ADERKAOUI S, ZENTAR A.**  
ACTUALITES THERAPEUTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA VESICULE  
BILIAIRE. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat (2011)
74. **Shih SP, Schulick RD, Cameron JL.**  
Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. Ann Surg. juin  
2007;245(6):893-901.
75. **Grobmyer SR, Lieberman MD.**  
Gallbladder cancer in the twentieth century: single institution's experience. World J Surg.  
janv 2004;28(1):47-9.
76. **de Aretxabala X, Riedeman JP.**  
CAA 19-9 and carcinoembryonic antigen in gallbladder cancer. Rev Med Chil. janv  
1996;124(1):11-20.
77. **Chen Y, Gao SG, Chen JM, Wang GP, Wang ZF.**  
Serum CA242, CA199, CA125, CEA, and TSGF are Biomarkers for the Efficacy and  
Prognosis of Cryoablation in Pancreatic Cancer Patients. Cell Biochem Biophys. avr  
2015;71(3):1287-91.
78. **Stefanović D, Novaković R, Perisić-Savić M.**  
The evaluation of tumor markers levels in determination of surgical procedure in patients  
with gallbladder carcinoma. Med Pregl. 1993;46 Suppl 1:58-9.
79. **Vij U, Baskaran V.**  
Value of serum CEA and AFP in the diagnosis and prognosis of carcinoma gallbladder.  
Trop Gastroenterol. 2001;22(4):227-9.
80. **Wang YF, Feng FL, Zhao XH.**  
Combined detection tumor markers for diagnosis and prognosis of gallbladder cancer.  
World J Gastroenterol. 14 avr 2014;20(14):4085-92.

- 81. Roa I, Araya JC, Shiraisch T.**  
Gallbladder cancer: immunohistochemical expression of CA-19-9, epithelial membrane antigen, dupan-2 and carcinoembryonic antigen. *Rev Med Chil.* nov 1992;120(11):1218-26.
- 82. Ritts RE, Nagorney DM, Jacobsen DJ.**  
Comparison of preoperative serum CA19-9 levels with results of diagnostic imaging modalities in patients undergoing laparotomy for suspected pancreatic or gallbladder disease. *Pancreas.* nov 1994;9(6):707-16.
- 83. Strom BL, Maislin G, West SL, Atkinson B.**  
Serum CEA and CA 19-9: potential future diagnostic or screening tests for gallbladder cancer? *Int J Cancer.* 15 mai 1990;45(5):821-4.
- 84. Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG.**  
Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. *Ann Surg.* nov 1996;224(5):639-46.
- 85. Yu Hong, Yu Tu-nan, Cai Xiu-Jun**  
Tumor biomarkers: help or mislead in the diagnosis of xanthogranulomatous cholecystitis? – analysis of serum CA 19-9, carcinoembryonic antigen, and CA 12-5 (2013)
- 86. Chaube A, Tewari M, Singh U.**  
CA 125: a potential tumor marker for gallbladder cancer. *J Surg Oncol.* 15 juin 2006;93(8):665-9.
- 87. Li HY, Zhou SJ, Li M, Xiong D.**  
Diagnosis and cure experience of hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma in 66 patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(2):725-9.
- 88. Hawkins WG, DeMatteo RP.**  
Jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol.* mars 2004;11(3):310-5.
- 91. Waghlikar GD, Behari A, Krishnani N.**  
Early gallbladder cancer. *J Am Coll Surg.* févr 2002;194(2):137-41.
- 89. Onoyama H, Yamamoto M, Takada M.**  
Diagnostic imaging of early gallbladder cancer: retrospective study of 53 cases. *World J Surg.* juill 1999;23(7):708-12.

90. **de Aretxabala XA, Roa IS.**  
Laparoscopic cholecystectomy: its effect on the prognosis of patients with gallbladder cancer. *World J Surg.* juin 2004;28(6):544-7.
91. **GOUBRAIM R, BELKOUCHI A**  
LE TRAITEMENT CHIRURGICAL DU CANCER DE LA VESICULE BILIAIRE A PROPOS DE 86 CAS EXPERIENCE DE LA CLINIQUE CHIRURGICALE. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat (2007)
92. **Berkane S, Ali Benamara F, Abid L.**  
La résection de la voie biliaire principale au cours de la chirurgie du cancer de la vésicule biliaire n'améliore pas la survie (59). *Journal de Chirurgie Viscérale.* sept 2010;147(4):9.
93. **Loukili M, Amarti Riffi A.**  
Aspects anatomopathologiques des cancers de la vésicule biliaire (à propos de 30 cas) – Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fes (2009).
94. **Chu R, Bi W, Tian B, Liu L.**  
The role of ultrasonography in the diagnosis of gallbladder cancer. *Ann Ital Chir.* 2021; 92:372-6.
95. **Ueno N, Tomiyama T, Tano S.**  
Diagnosis of gallbladder carcinoma with color Doppler ultrasonography. *Am J Gastroenterol.* août 1996;91(8):1647-9.
96. **Komatsuda T, Ishida H, Konno K.**  
Gallbladder carcinoma: color Doppler sonography. *Abdom Imaging.* 2000;25(2):194-7.
97. **Kumaran V, Gulati S, Paul B, Pande K.**  
The role of dual-phase helical CT in assessing resectability of carcinoma of the gallbladder. *Eur Radiol.* août 2002;12(8):1993-9.
98. **Kim BS, Ha HK, Lee IJ, Kim JH, Eun HW.**  
Accuracy of CT in local staging of gallbladder carcinoma. *Acta Radiol.* janv 2002;43(1):71-6.
99. **Chijiwa K, Sumiyoshi K, Nakayama F.**  
Impact of recent advances in hepatobiliary imaging techniques on the preoperative diagnosis of carcinoma of the gallbladder. *World J Surg.* 1991;15(3):322-7.

100. **Gaujoux S, Goéré D.**  
Voie d'abord des hépatectomies. Journal de Chirurgie Viscérale. déc 2011;148(6):47785.
101. **Cubertafond P, Mathonnet M, Gainant A.**  
Radical surgery for gallbladder cancer. Results of the French Surgical Association Survey. Hepatogastroenterology. 1999;46(27):1567-71 .
102. **Isambert M, Chiche L.**  
Bisegmentectomie IVb-V avec curage pour cancer de la vésicule biliaire. Journal de Chirurgie Viscérale. févr 2010;147(1):33-7.
103. **Ben Farhat L, Ben Aicha A, Askri A, Dridi L.**  
DRAINAGE BILIAIRE PERCUTANÉ : EFFICACITÉ ET COMPLICATIONS À COURT ET À MOYEN TERME À TRAVERS UNE SÉRIE DE 50 CAS. La tunisie médicale. Vol. 87 No 1 (2009): Revue janv. 2009
104. **Nagino M, Kamiya J, Nishio H, Ebata T.**  
Two Hundred Forty Consecutive Portal Vein Embolizations Before Extended Hepatectomy for Biliary Cancer: Surgical Outcome and Long-term Follow-Up. Annals of Surgery. mars 2006;243(3):364-72.
105. **Numata K, Oka H, Morimoto M, Sugimori K.**  
Differential Diagnosis of Gallbladder Diseases With Contrast-Enhanced Harmonic Gray Scale Ultrasonography. Journal of Ultrasound in Medicine. juin 2007;26(6):763-74.
106. **Seyama Y, Kubota K, Sano K.**  
Long-Term Outcome of Extended Hemihepatectomy for Hilar Bile Duct Cancer With No Mortality and High Survival Rate. Annals of Surgery. juill 2003;238(1):73-83.
107. **Speer AG, Cotton PB, Russell RC.**  
Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. Lancet. 11 juill 1987;2(8550):57-62.
108. **Davids PH, Groen AK, Rauws EA.**  
Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. Lancet. 19 déc 1992;340(8834-8835):1488-92.
109. **Prat F, Chapat O, Ducot B.**  
A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. Gastrointest Endosc. janv 1998;47(1):1-7.



110. **Alberts SR, Al-Khatib H.**  
Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *Cancer*. 1 janv 2005;103(1):111-8.
111. **Yoneto T, Yoshikawa K, Fujii Y.**  
A patient with recurrent gallbladder cancer responding to chemotherapy with CDDP/CPT-11 and gemcitabine. *Gan To Kagaku Ryoho*. janv 2005;32(1):99-102.
112. **Valle J, Wasan H, Palmer DH.**  
Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 8 avr 2010;362(14):1273-81.
113. **Dwary AD, Sharma A, Mohanti BK.**  
A randomized controlled trial (RCT) comparing best supportive care (BSC), 5-FU plus folinic acid (FUFA) and, gemcitabine plus oxaliplatin (Gem-Ox) in management of unresectable gallbladder cancer (GBC). *JCO*. 20 mai 2009;27(15\_suppl):4521-4521.
114. **Okamoto A, Tsuruta K, Ishiwata J, Isawa T.**  
Treatment of T3 and T4 carcinomas of the gallbladder. *Int Surg*. 1996;81(2):130-5.
115. **Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y.**  
Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer*. 15 oct 2002;95(8):1685-95.
116. **Ma N, Cheng H, Qin B.**  
Adjuvant therapy in the treatment of gallbladder cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 3 sept 2015;15:615.
117. **Olayioye MA, Neve RM, Lane HA.**  
The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J*. 3 juill 2000;19(13):3159-67.
118. **Yarden Y, Sliwkowski MX.**  
Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. févr 2001;2(2):127-37.
119. **Yagi S, Wakatsuki T, Yamamoto N.**  
Clinical significance of intratumoral HER2 heterogeneity on trastuzumab efficacy using endoscopic biopsy specimens in patients with advanced HER2 positive gastric cancer. *Gastric Cancer*. mai 2019;22(3):518-25.

120. **Nakazawa K, Dobashi Y.**  
Amplification and overexpression of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, and c-met in biliary tract cancers. *J Pathol.* juill 2005;206(3):356-65.
121. **Werneburg NW, Yoon JH, Higuchi H.**  
Bile acids activate EGF receptor via a TGF- $\alpha$ -dependent mechanism in human cholangiocyte cell lines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* juill 2003;285(1):G31-36.
122. **Philip PA, Mahoney MR, Allmer C.**  
Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol.* 1 juill 2006;24(19):3069-74.
123. **Ramanathan RK, Belani CP.**  
A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* sept 2009;64(4):777-83.
124. **Malka D, Trarbach T, Fartoux L.**  
A multicenter, randomized phase II trial of gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) alone or in combination with biweekly cetuximab in the first-line treatment of advanced biliary cancer: Interim analysis of the BINGO trial. *JCO.* 20 mai 2009;27(15\_suppl):4520-4520.
125. **Abahssain H, Afchain P, Melas N.**  
Chimiothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire. *La Presse Médicale.* déc 2010;39(12):1238-45.
126. **Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS.**  
Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study. *Lancet Oncol.* janv 2010;11(1):48-54.
127. **Takimoto CH, Awada A.**  
Safety and anti-tumor activity of sorafenib (Nexavar®) in combination with other anti-cancer agents: a review of clinical trials. *Cancer Chemother Pharmacol.* avr 2008;61(4):535-48.
128. **Yamaguchi K, Nakano K, Nagai E.**  
Ki-ras mutations in codon 12 and p53 mutations (biomarkers) and cytology in bile in patients with hepatobiliary-pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2005;52(63):713-8.

129. **Saetta AA.**  
K-ras, p53 mutations, and microsatellite instability (MSI) in gallbladder cancer. *J Surg Oncol.* 15 juin 2006;93(8):644-9.
130. **Saetta AA, Papanastasiou P.**  
Mutational analysis of BRAF in gallbladder carcinomas in association with K-ras and p53 mutations and microsatellite instability. *Virchows Arch.* août 2004;445(2):179-82.
131. **Tannapfel A, Sommerer F.**  
Mutations of the BRAF gene in cholangiocarcinoma but not in hepatocellular carcinoma. *Gut.* mai 2003;52(5):706-12.
132. **El-Khoueiry AB, Rankin C, Lenz HJ.**  
SWOG 0514: A phase II study of sorafenib (BAY 43-9006) as single agent in patients (pts) with unresectable or metastatic gallbladder cancer or cholangiocarcinomas. *JCO.* 20 juin 2007;25(18\_suppl):4639-4639.
133. **Cleary SP, Dawson LA, Knox JJ, Gallinger S.**  
Cancer of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Curr Probl Surg.* juill 2007;44(7):396-482.
134. **MALKA D, Blanc J.-F, BOUDJEMA K, BRETAGNE-BIGNON A.-L.**  
Cancer des voies biliaires. Thésaurus National de cancérologie digestive 15/07/2022.  
[https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd\\_chap-08-cancer-voies-biliaires\\_2022-07-15.pdf](https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-08-cancer-voies-biliaires_2022-07-15.pdf)
135. **SAYF-RASSOUL O, ACHOUR A.**  
Cancer de la vésicule biliaire, état des lieux au service de chirurgie générale à l'hôpital militaire Avicenne. FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH (2015).

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
قَلَمُ الطَّيِّبِ

أَقْسَمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ  
أَنْ أَرَأَيْتَ اللَّهُ فِي مَهْنَتِي  
وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَعْوَابِهَا؛ فِي  
كُلِّ الضُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ، بِإِعْلَافٍ وَسُعْرِ فِي اسْتِنْقَافِهَا  
مِنَ الْفَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ  
وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ  
سِرَّهُمْ،

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الْخَوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِعْلَافٍ  
رِعَايَتِي الْكُصْيَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالصَّالِحِ،  
وَالصَّادِقِ وَالْعَدُوِّ

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى كَلْبِ الْعِلْمِ أَسْحَرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا  
لِأَعْمَالِهِ

وَأَنْ أَوْقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأَعْلَمَ مَنْ يَصَغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخًا  
لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمَهْنَةِ الْكُصْيَةِ، مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ  
وَالتَّقْوَى

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مُصَدِّقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي،  
نُقْبَةً مِمَّا يُشِينُهَا أَجْمَلَهُ اللَّهُ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنِينَ  
وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



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

أطروحة رقم 297

سنة 2023

# علاج سرطان المرارة في مستشفى الحسن الثاني بأكادير

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2023/07/07

من طرف

السيد علي غانم

المزداد في 01 فبراير 1997 ببني ملال

طبيب داخلي بالمستشفى الجامعي سوس ماسة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان- الحويصلة الصفراء - علم الأوبئة - الجراحة - العلاج.

اللجنة

الرئيس

ي.نرجس

السيد

المشرف

أستاذ في الجراحة العامة

م.صوفي

السيد

الحكام

أستاذ في الجراحة العامة

خ.رباني

السيد

أستاذ في الجراحة العامة