



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

Année 2024

Thèse N° 463

Etude épidémiologique et anatomopathologique du cancer de la vésicule biliaire (À propos de 17 cas)

THÈSE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27/11/2024

PAR

M. Mohamed Mohcine HMIMI

Né le 10 Août 1999 à Errachidia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Cancer – Vésicule biliaire – Diagnostic histologique – Anatomie pathologique

JURY

M. M. LAHKIM

Professeur de Chirurgie générale

PRESIDENT

M. I. RHARRASSI

Professeur d'Anatomie Pathologique

RAPPORTEUR

M. N. HAMMOUNE

Professeur de Radiologie

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ٣٢

صَدِّقَ وَاللَّهُ الْعَظِيمِ

(سورة البقرة)



﴿رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ
وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي
بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ﴾



سورة النمل الاية 19

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 de 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
: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Said ZOUHAIR
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. Oualid ZIRAOU
Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Liste nominative du personnel enseignants chercheurs permanent

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	ZOUHAIR Said (Doyen)	P.E.S	Microbiologie
02	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
03	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
04	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
05	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
06	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
07	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
08	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
09	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
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	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
18	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
19	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
20	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
21	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
22	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
23	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
24	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
25	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
26	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
27	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
28	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
29	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
30	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
31	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
32	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
33	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
34	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
35	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
36	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
37	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
38	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
39	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
40	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
41	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
42	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
43	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
44	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
45	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
46	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
47	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
48	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
49	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
50	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
51	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie

52	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
53	KHOUCANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
54	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
55	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
56	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
57	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
58	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
59	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
60	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
61	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
62	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
63	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
64	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
65	ABOUSSAIR Nistrine	P.E.S	Génétique
66	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
67	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
68	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
72	LAKMICH Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
73	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
74	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
75	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
76	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
77	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
78	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
79	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
80	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
81	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
82	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
83	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
84	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
85	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
86	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
87	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
88	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
89	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
90	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie

91	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
92	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
93	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
94	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
95	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
96	BOURRAHOUEAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
97	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
98	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
99	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
100	TAZI Mohamed Ilias	P.E.S	Hématologie clinique
101	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
102	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
103	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
104	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
105	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
106	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
107	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
108	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
110	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
111	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
112	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
113	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
114	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
115	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
116	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
117	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
118	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
119	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
120	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
121	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
122	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
123	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
124	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
125	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
126	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
127	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
128	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
129	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie

130	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie–embyologie cytogénétique
131	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
132	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
133	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie–réanimation
134	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo–phtisiologie
135	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
136	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
137	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie–embyologie cytogénétique
138	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie–virologie
139	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie–réanimation
140	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
141	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
142	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
143	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
144	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
145	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
146	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
147	BELHADJ Ayoub	P.E.S	Anesthésie–réanimation
148	BOUZERDA Abdelmajid	P.E.S	Cardiologie
149	ARABI Hafid	P.E.S	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
150	ARSALANE Adil	P.E.S	Chirurgie thoracique
151	ABDELFETTAH Youness	P.E.S	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
152	REBAHI Houssam	P.E.S	Anesthésie–réanimation
153	BENNAOUI Fatiha	P.E.S	Pédiatrie
154	ZOUIZRA Zahira	P.E.S	Chirurgie Cardio–vasculaire
155	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie–réanimation
156	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
157	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio–vasculaire
158	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
159	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
160	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
161	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto–rhino–laryngologie
162	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
163	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie–patologique

164	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
165	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
166	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
167	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
168	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
169	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
170	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
171	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique
172	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
173	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
174	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
175	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
176	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
177	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
178	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
179	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
180	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
181	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
182	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
183	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
184	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
185	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
186	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
187	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
188	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
189	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
190	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
191	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
192	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
193	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
194	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
195	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
196	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
197	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
198	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
199	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
200	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
201	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie

202	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
203	EL-QADIRY Rabiy	Pr Ag	Pédiatrie
204	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
205	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
206	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
207	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
208	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
209	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ag	Biochimie
210	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
211	HAJHOUI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
212	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
213	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
214	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
215	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
216	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
217	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
218	WARDA Karima	MC	Microbiologie
219	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organique
220	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
221	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
222	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
223	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
224	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
225	FASSI FIIHRI Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
226	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
227	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
228	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
229	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
230	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
231	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
232	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
233	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
234	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
235	SBAI Asma	MC	Informatique
236	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
237	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
238	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
239	ZOUIA Btissam	Pr Ass	Radiologie
240	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie

241	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
242	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
243	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
244	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
245	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
246	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
247	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
248	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
249	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
250	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
251	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
252	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
253	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
254	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
255	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
256	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
257	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
258	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
259	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
260	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
261	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
262	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
263	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
264	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
265	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
266	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale
267	AHMANNA Hussein-choukri	Pr Ass	Radiologie
268	AIT M'BAREK Yassine	Pr Ass	Neurochirurgie
269	ELMASRIOUI Joumana	Pr Ass	Physiologie
270	FOURA Salma	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
271	LASRI Najat	Pr Ass	Hématologie clinique
272	BOUKTIB Youssef	Pr Ass	Radiologie
273	MOUROUTH Hanane	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
274	BOUZID Fatima zahrae	Pr Ass	Génétique
275	MRHAR Soumia	Pr Ass	Pédiatrie
276	QUIDDI Wafa	Pr Ass	Hématologie
277	BEN HOUMICH Taoufik	Pr Ass	Microbiologie-virologie
278	FETOUI Imane	Pr Ass	Pédiatrie
279	FATH EL KHIR Yassine	Pr Ass	Traumato-orthopédie

280	NASSIRI Mohamed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
281	AIT-DRISS Wiam	Pr Ass	Maladies infectieuses
282	AIT YAHYA Abdelkarim	Pr Ass	Cardiologie
283	DIANI Abdelwahed	Pr Ass	Radiologie
284	AIT BELAID Wafae	Pr Ass	Chirurgie générale
285	ZTATI Mohamed	Pr Ass	Cardiologie
286	HAMOUCHE Nabil	Pr Ass	Néphrologie
287	ELMARDOULI Mouhcine	Pr Ass	Chirurgie Cardio-vasculaire
288	BENNIS Lamiae	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
289	BENDAOUZ Layla	Pr Ass	Dermatologie
290	HABBAB Adil	Pr Ass	Chirurgie générale
291	CHATAR Achraf	Pr Ass	Urologie
292	OUMGHAR Nezha	Pr Ass	Biophysique
293	HOUMAID Hanane	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
294	YOUSFI Jaouad	Pr Ass	Gériatrie
295	NACIR Oussama	Pr Ass	Gastro-entérologie
296	BABACHEIKH Safia	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
297	ABDOURAFIQ Hasna	Pr Ass	Anatomie
298	TAMOUR Hicham	Pr Ass	Anatomie
299	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
300	EL FAHIRI Fatima Zahrae	Pr Ass	Psychiatrie
301	BOUKIND Samira	Pr Ass	Anatomie
302	LOUKHNATI Mehdi	Pr Ass	Hématologie clinique
303	ZAHROU Farid	Pr Ass	Neurochirurgie
304	MAAROUFI Fathillah Elkarim	Pr Ass	Chirurgie générale
305	EL MOUSSAOUI Soufiane	Pr Ass	Pédiatrie
306	BARKICHE Samir	Pr Ass	Radiothérapie
307	ABI EL AALA Khalid	Pr Ass	Pédiatrie
308	AFANI Leila	Pr Ass	Oncologie médicale
309	EL MOULOUA Ahmed	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
310	LAGRINE Mariam	Pr Ass	Pédiatrie
311	OULGHOUL Omar	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
312	AMOCH Abdelaziz	Pr Ass	Urologie
313	ZAHLAN Safaa	Pr Ass	Neurologie
314	EL MAHFOUDI Aziz	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
315	CHEHBOUNI Mohamed	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
316	LAIRANI Fatima ezzahra	Pr Ass	Gastro-entérologie
317	SAADI Khadija	Pr Ass	Pédiatrie
318	DAFIR Kenza	Pr Ass	Génétique

319	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	Pr Ass	Neurologie
320	ABAINOU Lahoussaine	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
321	BENCHANNA Rachid	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
322	TITOU Hicham	Pr Ass	Dermatologie
323	EL GHOUL Naoufal	Pr Ass	Traumato-orthopédie
324	BAHI Mohammed	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
325	RAITEB Mohammed	Pr Ass	Maladies infectieuses
326	DREF Maria	Pr Ass	Anatomie pathologique
327	ENNACIRI Zainab	Pr Ass	Psychiatrie
328	BOUSSAIDANE Mohammed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
329	JENDOUI Omar	Pr Ass	Urologie
330	MANSOURI Maria	Pr Ass	Génétique
331	ERRIFAIY Hayate	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
332	BOUKOUB Naila	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
333	OUACHAOU Jamal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
334	EL FARGANI Rania	Pr Ass	Maladies infectieuses
335	IJIM Mohamed	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
336	AKANOUR Adil	Pr Ass	Psychiatrie
337	ELHANAFI Fatima Ezzohra	Pr Ass	Pédiatrie
338	MERBOUH Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
339	BOUROUMANE Mohamed Rida	Pr Ass	Anatomie
340	IJDDA Sara	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
341	GHARBI Khalid	Pr Ass	Gastro-entérologie
342	ATBIB Yassine	Pr Ass	Pharmacie clinique
343	EL GUAZZAR Ahmed (Militaire)	Pr Ass	Chirurgie générale
344	MOURAFIQ Omar	Pr Ass	Traumato-orthopédie
345	HENDY Iliass	Pr Ass	Cardiologie
346	HATTAB Mohamed Salah Koussay	Pr Ass	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale

LISTE ARRETEE LE 04/10/2024



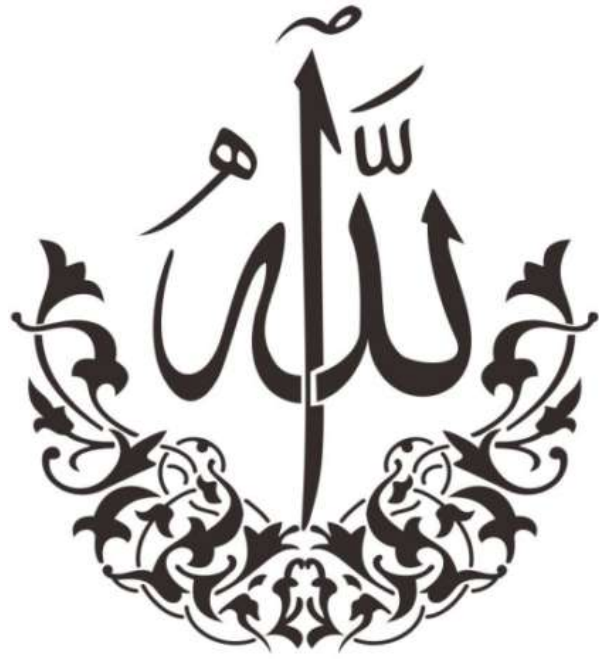
DEDICACES



Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance envers toutes les personnes qui m'ont soutenu tout au long de mon parcours et qui ont contribué à m'élever pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que



Je dédie cette thèse...



Tout d'abord à Allah,

اللهم لك الحمد حمداً كثيراً طيباً مباركاً فيه عند خلقك ورضى نفسك ووزنة عرشك
ومداد كلماتك اللهم لك الحمد ولك الشكر حتى ترضى ولك الحمد ولك الشكر
عند الرضى ولك الحمد ولك الشكر دائماً وأبداً على نعمتك



A mes chers parents

*A qui je dois tout, puisse dieu vous garder toujours à mes côtés
en bonne santé...*

وَأَخْفِضْ لَهُمَا جَنَاحَ الذُّلِّ مِنَ الرَّحْمَةِ وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْهُمَا كَمَا رَبَّيَانِي صَغِيرًا ﴿٢٤﴾

Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers des parents aussi merveilleux dont je suis fier d'être le fils. Vous avez toujours été là pour moi, veillant à ce que je ne manque de rien, m'encourageant à surmonter tout obstacle et à aller toujours vers l'avant. Rien au monde ne pourrait compenser tous les sacrifices, que vous avez consentis pour mon bien être et pour mon éducation. Merci pour votre amour inconditionnel, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour vos prières et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir. En ce jour, je vous rends un grand hommage et j'espère être à la hauteur de vos espérances. Ce modeste travail, qui est avant tout le vôtre, n'est que la consécration de vos grands efforts. Qu'Allah tout puissant vous protège, vous procure longue vie en bonne santé et bonheur afin que vous demeuriez le flambeau illuminant mon chemin. Je vous aime très fort.



A mes chers frère et sœur Yassine et Manal

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et de ma gratitude, je vous souhaite une vie remplie de bonheur et de réussite. Que Dieu, le Tout-Puissant, veille sur vous et vous accorde sa protection.

A mes amis et collègues

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

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

A tout le personnel du service d'anatomie pathologique Hôpital militaire Avicenne Marrakech,

A toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce travail.

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



REMERCIEMENTS



A mon maître et président de thèse

Monsieur le professeur : Mohamed LAHKIM

*Professeur de l'enseignement supérieur de Chirurgie générale hôpital
militaire Avicenne de Marrakech*

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre
présence, et d'avoir accepté aimablement de présider
cette thèse.*

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à
vous exprimer notre profonde reconnaissance.*

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail
l'assurance de notre estime et de notre profond respect.*

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur le professeur : Issam RHARRASSI

*Professeur agrégé en Anatomie pathologique et Chef de service d'anatomie
pathologique à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech*

*C'est un grand honneur que vous nous avez fait en
acceptant d'être le rapporteur de notre thèse.*

*Vous nous avez inspiré le sujet de ce travail et vous
avez su nous guider avec simplicité et gentillesse jusqu'à
sa réalisation.*

*Votre bonté et votre rigueur de travail resteront pour le
meilleur exemple.*

*Veillez accepter cher Maître nos vifs remerciements
pour l'aide et la compréhension que vous nous avez
apportées durant l'élaboration de ce travail.*

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur : Nabil HAMMOUNE

Professeur agrégé de radiologie Hôpital militaire Avicenne de Marrakech

*Veillez accepter Professeur, mes vifs remerciements
pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en
acceptant de faire partie de mon jury de thèse.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'assurance de mes
sentiments les plus respectueux.*



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

ACE	:	Antigène carcino-embryonnaire
ADK	:	Adénocarcinome
ADP	:	Adénopathie
AEG	:	Altération de l'état général
AFP	:	Alpha-foetoprotéine
AJBP	:	Anomalies de la jonction bilio-pancréatique
AJCC	:	American Joint Committee on Cancer
CA19-9	:	Antigène Carbo-hydrate 19-9
CPRE	:	Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique
CSP	:	Cholangite sclérosante primitive
CVB	:	Cancer de la vésicule biliaire
HCD	:	Hypochondre droit
IHC	:	Immunohistochimie
IRM	:	Imagerie par résonance magnétique
NFS	:	Numération de la formule sanguine
OMS	:	Organisation mondiale de la santé
TDM	:	Tomodensitométrie
UICC	:	International Union Against Cancer
VB	:	Vésicule biliaire
VBIH	:	Voies biliaires intra-hépatique
VBP	:	Voie biliaire principale



PLAN



INTRODUCTION	01
MATERIELS ET METHIODES	04
RESULTATS	07
I. Etude épidémiologique	08
1. Fréquence	08
2. L'âge	09
3. Le sexe	10
4. Facteurs de risque et antécédents	11
II. Etude clinique :	12
1. Circonstances de découverte	12
2. Signes fonctionnels	13
3. Examen clinique	14
III. Etude anatomo-pathologique	15
1. Type de prélèvements	15
2. Aspect macroscopique	16
3. Siège	17
4. La taille tumorale	17
5. Type histologique selon l'OMS	18
6. Différenciation tumorale	20
7. Emboles vasculaires et engainements péri-nerveux	21
8. Limite de résection	22
9. Degré d'envahissement pariétal	23
10. Envahissement hépatique	23
11. Atteinte ganglionnaire	23
12. Etude immunohistochimique	24
13. Classification	25
DISCUSSION	28
I. Rappel	29
1. Rappel anatomique	29
2. Rappel histologique	37
II. Carcinogénèse	40
1. L'histoire naturelle du cancer de la vésicule	40

2. Biologie moléculaire	40
III. Données épidémiologiques	46
1. Incidence	46
2. Répartition selon l'âge	48
3. Répartition selon le sexe	49
4. Facteurs de risque	50
IV. Etude clinique	54
1. Signes fonctionnels	54
2. Signes physiques	56
3. Signes généraux	56
V. Examens complémentaires	57
1. Biologie	57
2. Imagerie	58
VI. Etude anatomopathologique du cancer de la vésicule biliaire	64
1. Classification histologique des cancers de la vésicule biliaire	64
2. Les lésions précancéreuses de la vésicule biliaire	66
3. Macroscopie	73
4. Microscopie	76
5. Immunohistochimie	87
VII. Stadification TNM	89
VIII. Facteurs pronostiques	93
1. Age	93
2. Anatomopathologique	93
3. Métastase	94
CONCLUSION	95
RESUMES	97
ANNEXES	101
BIBLIOGRAPHIE	105



INTRODUCTION



La pathologie tumorale de la vésicule biliaire est relativement rare en comparaison avec la maladie lithiasique, qui constitue la majorité des affections vésiculaires. Néanmoins, sa prévalence dans la population générale est estimée entre 3 et 7% [1]. Le cancer de la vésicule biliaire se classe au cinquième rang des cancers digestifs et représente environ 3% de l'ensemble des tumeurs malignes.

Divers facteurs de risque ont été identifiés dans l'étiologie de cette néoplasie maligne, le principal étant la pathologie lithiasique [1]. Ce type de cancer pose un défi en matière de diagnostic précoce en raison de sa symptomatologie souvent vague et non spécifique, se manifestant principalement par des douleurs dans l'hypochondre droit. Il se présente fréquemment à un stade avancé, rendant ainsi le traitement curatif difficile, voire impossible [2].

De plus, la symptomatologie peut parfois être confondue avec celle de certaines affections biliaires bénignes, telles que la cholécystite aiguë ou chronique, pour lesquelles une cholécystectomie peut être envisagée. Le développement des moyens d'imagerie, l'amélioration de la résolution spatiale et la possibilité de réalisation de coupes fines (TDM et IRM) ont permis le diagnostic positif, l'étude de l'extension et la classification des tumeurs de la vésicule biliaire et même la planification du traitement. L'échographie reste le premier examen radiologique utilisé en raison de son caractère non invasif et de son accessibilité ; cependant, elle présente des limites pour détecter les petites lésions. Bien que les techniques radiologiques soient utiles, l'examen anatomopathologique demeure le seul moyen fiable de confirmer le diagnostic de cancer de la vésicule biliaire, l'adénocarcinome étant le type histologique le plus fréquemment observé [3].

Le pronostic de cette pathologie dépend principalement du stade histologique, tel que défini par la classification TNM. La survie des cas découverts de manière fortuite, généralement à un stade moins avancé, est supérieure à celle des cas diagnostiqués en préopératoire, atteignant jusqu'à 35% à cinq ans [4].

À travers cette étude, qui s'étend sur une période de neuf ans, nous visons à déterminer le profil épidémiologique du cancer de la vésicule biliaire ainsi que ses caractéristiques anatomopathologiques au sein du service d'Anatomie Pathologique de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.



MATERIELS ET METHODES



I. Type d'étude :

Notre travail est une étude rétrospective étalée sur une période de 9 ans, allant du mois Janvier 2015 jusqu'au mois Décembre 2023, portant sur 17 cas de cancers de la vésicule Biliaire, diagnostiqués au service d'Anatomie Pathologique à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

II. Population cible :

1. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans notre étude, tous les patients présentant un cancer de la vésicule Biliaire, confirmé histologiquement au service d'Anatomie-pathologique de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech. Selon la classification histologique proposée par l'organisation mondiale de la santé (OMS 2019).

2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre étude tous les patients présentant une :

- Tumeur maligne de localisation secondaire au niveau de la vésicule biliaire.
- Cancer de la vésicule Biliaire confirmé en dehors du service d'Anatomie-pathologique de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.
- Tumeur bénigne.
- Les dossiers incomplets.

III. Collecte des données :

Nous avons retiré les informations nécessaires à partir des :

- Registres de service d'anatomie-pathologique à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.
- Fiches des renseignements cliniques dans les dossiers des malades opérés au service de chirurgie générale à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.
- Comptes rendus anatomopathologiques des pièces opératoires ou des biopsies.

IV. Les paramètres recueillis :

Une fiche d'exploitation a été mise au point. Celle-ci comportait les paramètres suivants :
(voir l'annexe)

- Profil épidémiologique des patients
- Profil clinique
- Type histologique
- L'aspect macroscopique.
- L'aspect microscopique.
- Résultats de l'immunohistochimie.

V. L'analyse statistique :

L'ensemble des données recueillies ont été saisies et analysées au moyen du logiciel Excel. Les variables qualitatives ont été décrites par les moyennes alors que les variables quantitatives ont été décrites par les effectifs et les pourcentages.

VI. Considérations éthiques :

Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.



RESULTATS



I. Etude épidémiologique :

1. Fréquence :

Entre Janvier 2015 et Décembre 2023, 17 patients ont été diagnostiqués au sein du service d'anatomie-pathologique de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, pour un cancer de la vésicule biliaire.

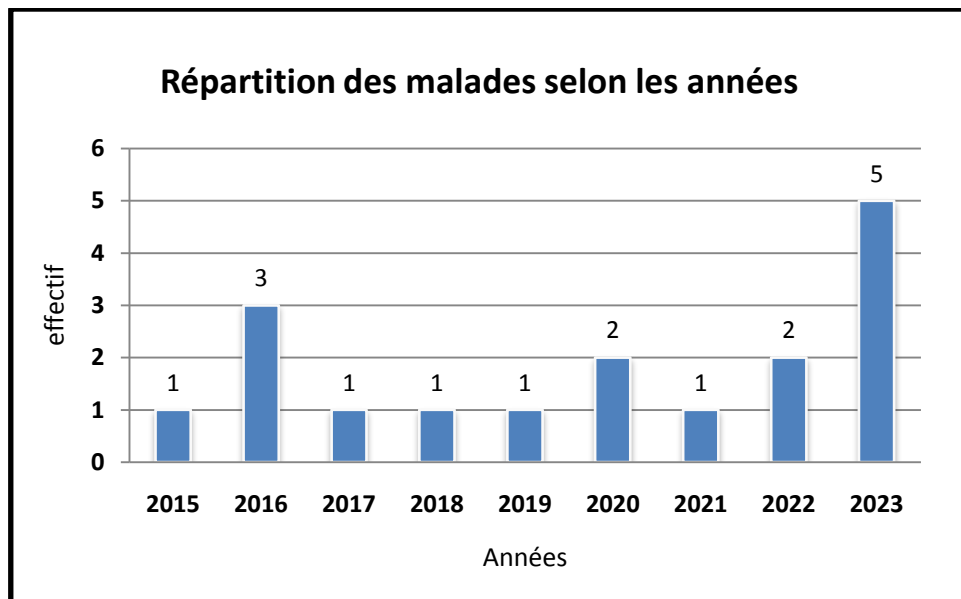


Figure 1 : Répartition des malades selon les années.

2. L'âge:

L'âge moyen de notre population d'étude était de 67,65 ans, avec des extrêmes allant de 48 à 92 ans.

On a noté un pic dans la tranche d'âge entre 60-69 ans représentant 47,06% des malades.

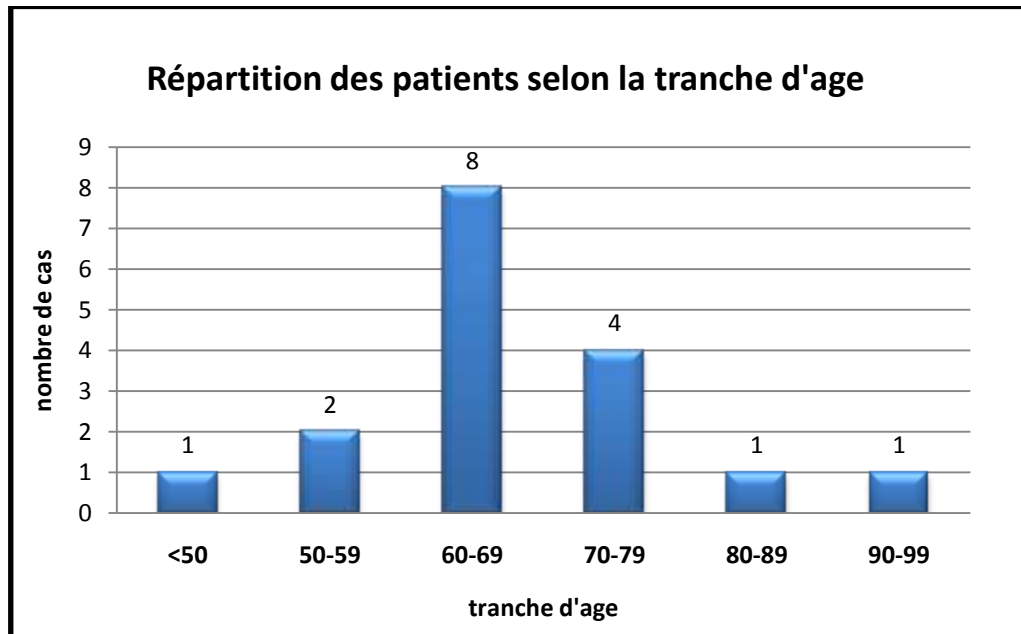


Figure 2 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

3. Le sexe :

Sur les 17 patients nous avons retrouvé 64,71% de femmes (11) et 35,29% d'hommes (6) ; on a noté donc une prédominance féminine, avec un sex-ratio F/H=1.83 (Tableau 1, Figure 3).

Tableau I : Répartition selon le sexe.

Sexe	Nbr de cas	Pourcentage(%)
Hommes	6	35,29%
Femmes	11	64,71%
TOTAL	17	100%

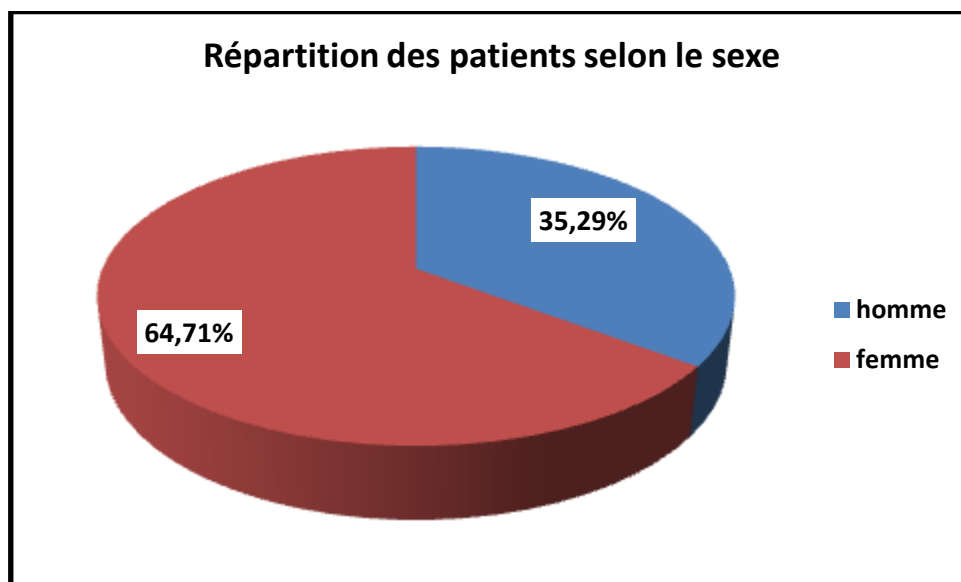


Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe.

4. Facteurs de risque et antécédents :

4.1. Facteurs de risque :

La lithiase vésiculaire était présente chez 11 patients soit 64,71% des cas dont 47,06% (soit 8 cas) étaient des femmes (Tableau 2).

Deux cas d'infection bactérienne chronique sous forme de cholécystite chronique étaient notés sans identification du germe en cause.

Tableau II : Répartition des facteurs de risques

Facteurs de risque	Nombre de cas	Pourcentage
Lithiase vésiculaire	11	64,71%
Infection bactérienne chronique	2	11,76%

4.2. Antécédents :

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

Nous avons noté comme antécédents médicaux :

- Un diabète chez 4 patientes.
- Une HTA chez 5 patientes.
- Une hépatite chronique chez une patiente.
- Fibrome utérin chez une patiente.
- Une HBP chez 2 patients.
- Tabagisme chronique chez 4 patients.
- Une patiente opérée pour KHF.

II. Etude clinique :

1. Circonstances de découverte :

Dans 70,59% des cas, le diagnostic a été posé en post opératoire. Ces patients ont été opérés pour une lithiase vésiculaire simple ou compliquée. Et dans 29,41% des cas le diagnostic a été suspecté en préopératoire.

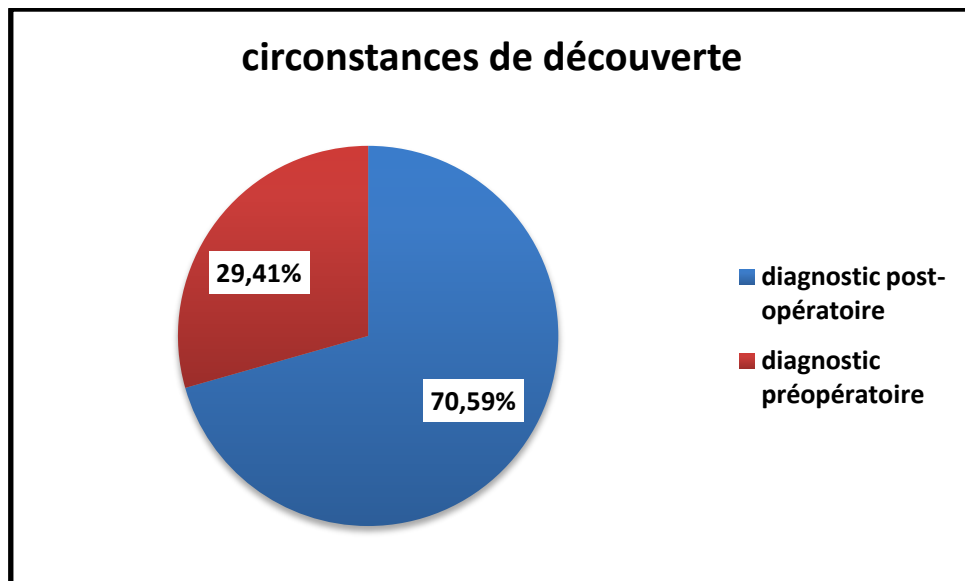


Figure 4 : Circonstances de Diagnostic.

2. Signes fonctionnels :

Dans cette étude, la douleur abdominale de type colique hépatique a constitué le principal symptôme, observé chez 70,58% des patients. Ce symptôme était suivi de l'ictère, présent dans 58,82% des cas, ainsi que d'une altération de l'état général, notée dans 47,06% des cas, et de vomissements, observés dans 35,29% des cas. Les autres signes, peu ou non spécifiques, identifiés dans notre série sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau III : Répartition des signes fonctionnels

Symptômes	Nombre de patients	Pourcentage
Colique hépatique	12	70,58%
Ictère	10	58,82%
Altération de l'état général	8	47,06%
Nausées et Vomissements	6	35,29%
Prurit	4	23,53%
Constipation	1	5,88%
Fièvre	1	5,88%

3. Examen clinique :

Les principaux signes cliniques objectivés à l'examen sont : une sensibilité de l'HCDt dans 41,18% des cas, une hépatomégalie dans 23,53% des cas, une masse de l'HCDt dans 11,76% des cas et une ascite dans 5,88% des cas (Tableau 4).

Tableau IV : Les signes objectivés à l'examen clinique

Signes cliniques	Nombre des patients	Pourcentage
Sensibilité de l'HCDt	7	41,18%
Hépatomégalie	4	23,53%
Masse de l'HCDt	2	11,76%
Ascite	1	5,88%
Défense	1	5,88%

III. Etude anatomo-pathologique :

1. Type de prélèvements :

L'étude anatomopathologique a été conduite sur un échantillon comprenant :

- Seize pièces de cholécystectomie, représentant 94,12% des cas, dont 10 pièces de cholécystectomie simple et 6 pièces de cholécystectomie élargie incluant le tissu hépatique adjacent.
- Une cholécystectomie partielle, soit 5,88% des cas.
- Trois ganglions du pédicule hépatique et un ganglion rétro péritonéal.
- Une biopsie péritonéale.
- Une biopsie hépatique.
- Une biopsie colique droite.

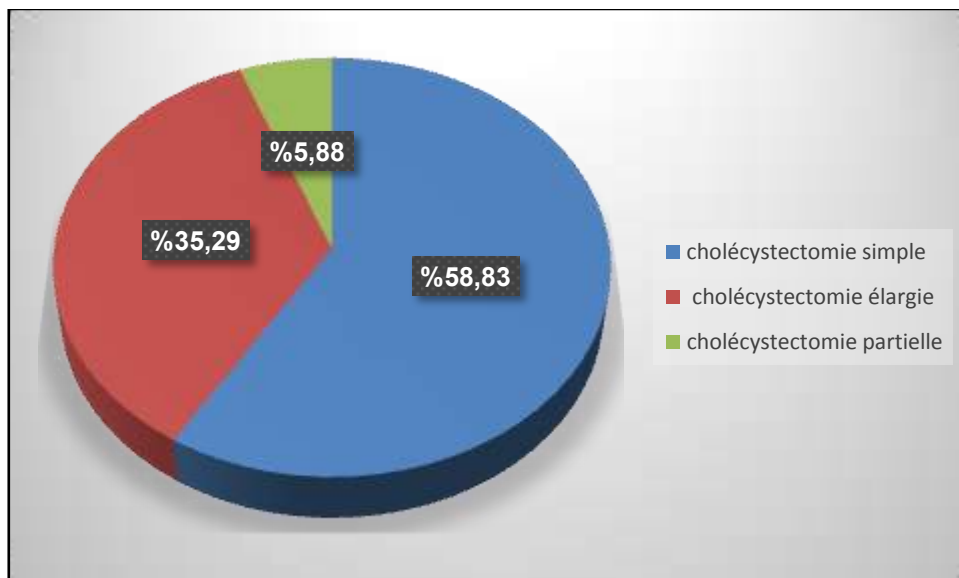


Figure 5 : Répartition des cas en fonction du type de prélèvement.

2. Aspect macroscopique :

- La forme infiltrante a été observée chez 14 patients, représentant 82,35% des cas.
- La forme bourgeonnante a été identifiée chez 3 patients, soit 17,65% des cas.
- Des ulcérations ont été documentées dans 2 cas, correspondant à 11,76% des patients.
- Des polypes étaient présents chez un seul cas, soit 5,88% des patients.
- Un épaissement de la paroi a été noté chez 14 patients, soit 82,35% des cas.
- Des calculs vésiculaires ont été constatés chez 11 patients, soit 64,71% des cas.

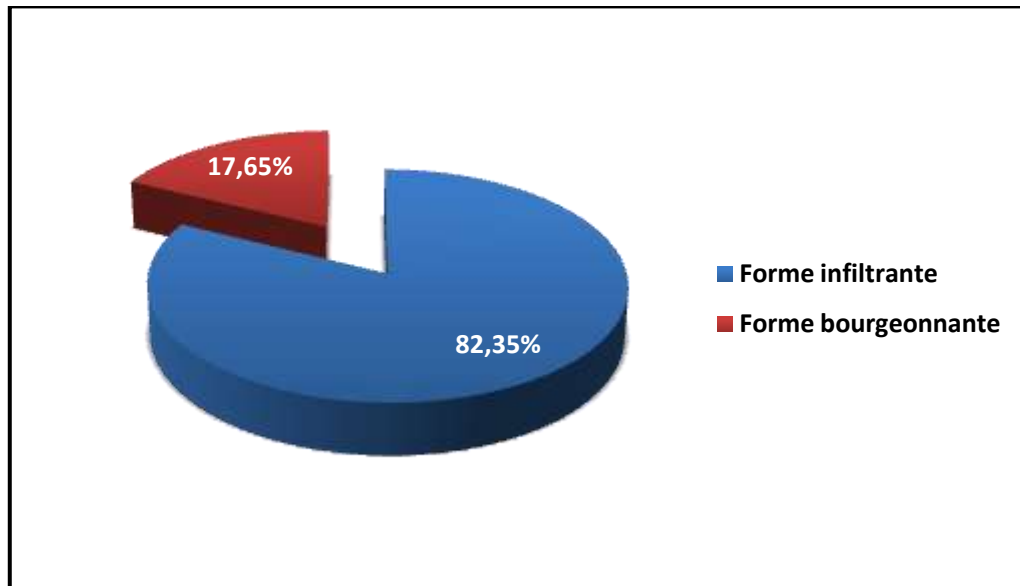


Figure 6 : Répartition des patientes en fonction de l'aspect macroscopique.

3. Siège :

Pour le siège de la tumeur :

- Dans 4 cas, le processus tumoral était localisé au collet de la vésicule biliaire.
- Dans 4 cas, il était limité au fond de la vésicule biliaire.
- Dans 15 cas, un envahissement diffus de la vésicule biliaire a été observé.
- Le processus était localisé dans le corps vésiculaire dans un seul cas

Siège	Nombre de cas	Pourcentage
Collet vésiculaire	4	23,53%
Fond vésiculaire	4	23,53%
Corps vésiculaire	1	5,88%
Atteinte diffuse	8	47,06%

4. La taille tumorale :

La taille tumorale présente une variabilité significative :

Pour les formes bourgeonnantes, les dimensions varient entre 3 et 5,5 cm de grand axe avec une moyenne de 4cm.

Pour les formes infiltrantes, la taille s'étend de 2 à 9 cm de grand axe avec une moyenne de 3,6 cm.

5. Type histologique selon l’OMS :

- Le type histologique le plus fréquent était l’adénocarcinome retrouvé dans 15 cas soit 88,24% des cas, répartis de façon suivante :
 - Adénocarcinome de type biliaire dans 13 cas soit 86,66% des cas d’adénocarcinome.
 - Adénocarcinome de type intestinal dans 1 cas soit 6,67% des cas d’adénocarcinome.
 - Adénocarcinome mucineux dans 1 cas soit 6,67% des cas d’adénocarcinome.
- Un carcinome à cellules peu cohésives a été noté chez 2 cas, soit 11,76% des cas.
- Des lésions de néoplasie biliaire intra-épithéliale ont été retrouvées dans 2 cas, soit 11,76% de cas, les deux étaient de haut grade.

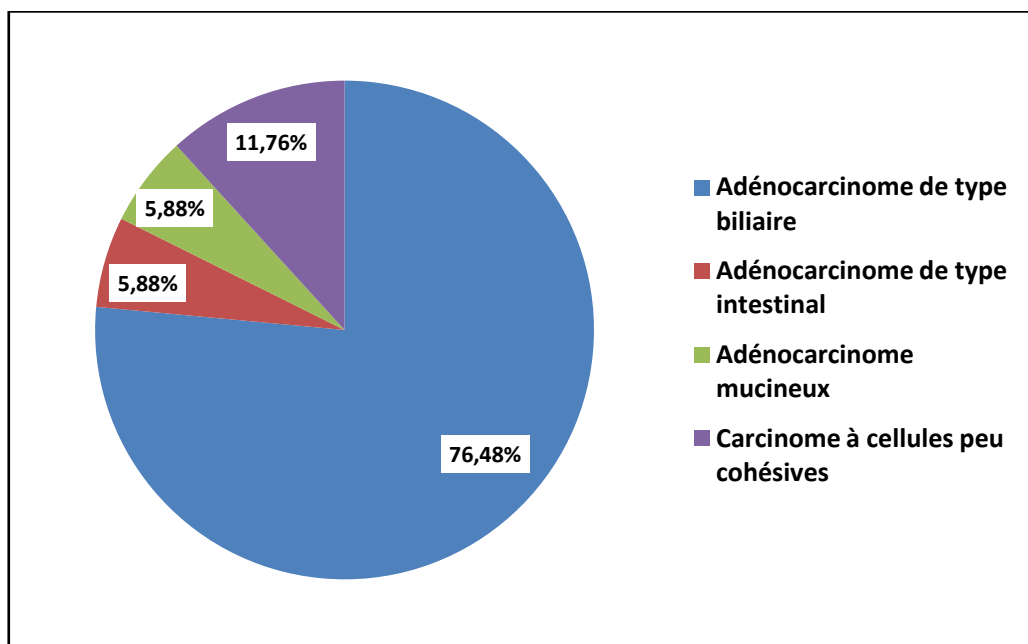


Figure 7 : Répartition des tumeurs selon le type histologique.

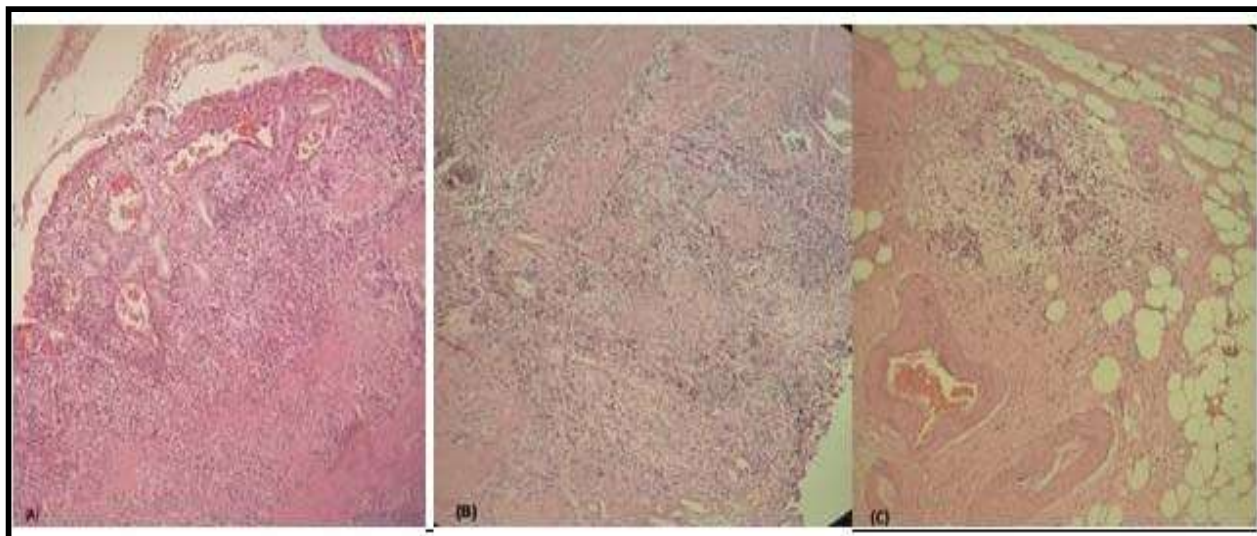


Figure 8 : Adénocarcinome de type biliaire infiltrant de la vésicule biliaire (A : HE x4 ; B : x20 ; C x 20) [62].

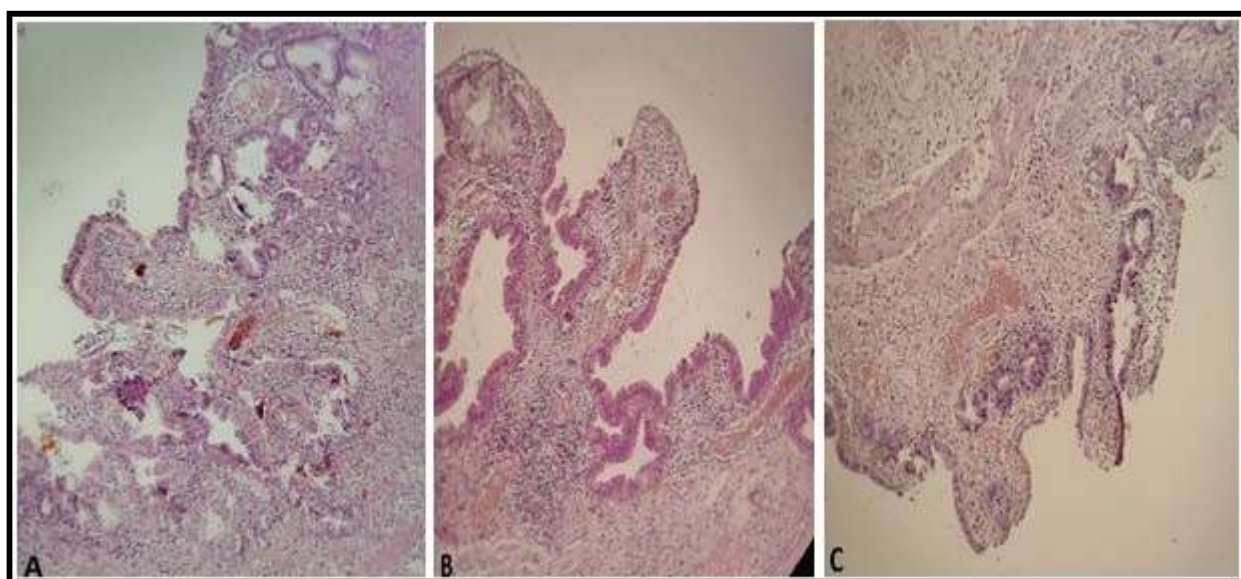


Figure 9 : Lésions de néoplasie biliaire intra épithéliale de bas grade (BILIN) avec foyers de haut grade (A ; B ; C) (HE x10) [62].

6. Différenciation tumorale :

Les comptes-rendus anatomopathologiques ont précisé le degré de différenciation tumorale. La tumeur était :

- Bien différenciée dans 7 cas (41,18%).
- Moyennement différenciée dans 5 cas (29,41%).
- Peu différenciée dans 5 cas (29,41%).

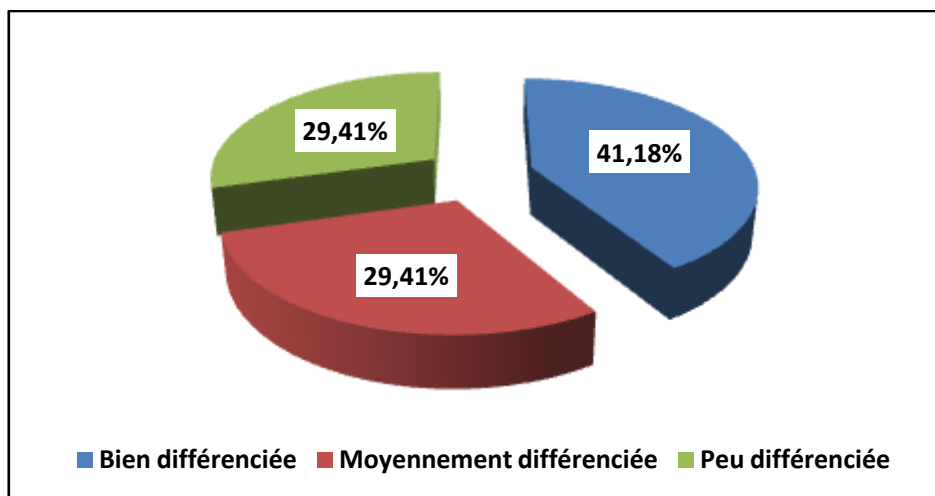


Figure 10 : Répartition des patients selon la différenciation tumorale.

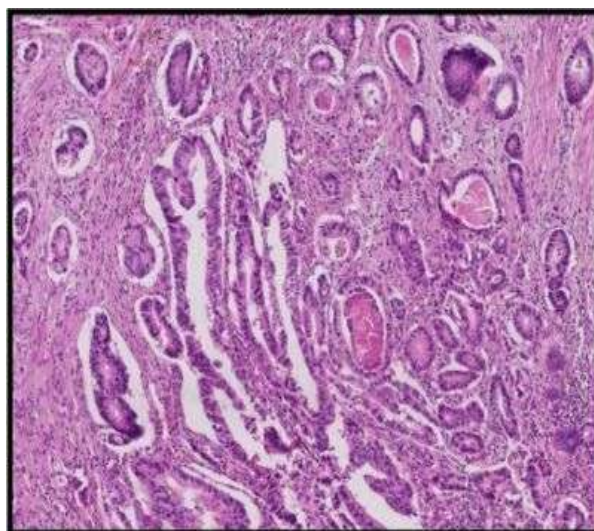


Figure 11 : Adénocarcinome bien différencié de la vésicule biliaire [62].

7. Emboles vasculaires et engainements péri-nerveux :

Les emboles vasculaires ont été retrouvés chez 7 patients, soit 41,18% de cas étudiés (Figure 12).

Les engainements péri-nerveux ont été retrouvés chez 13 cas, soit 76,47% de cas étudiés (Figure 13).

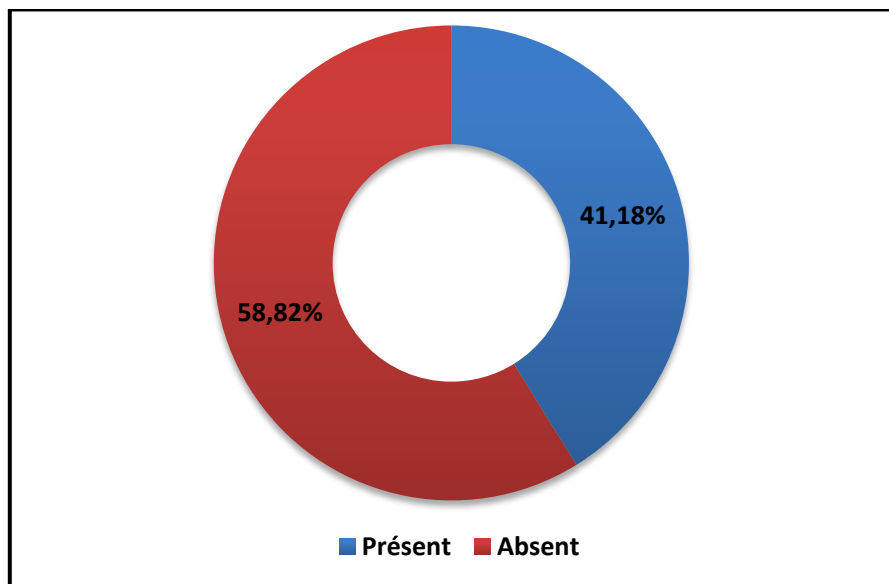


Figure 12 : Répartition des patients selon la présence des emboles vasculaires.

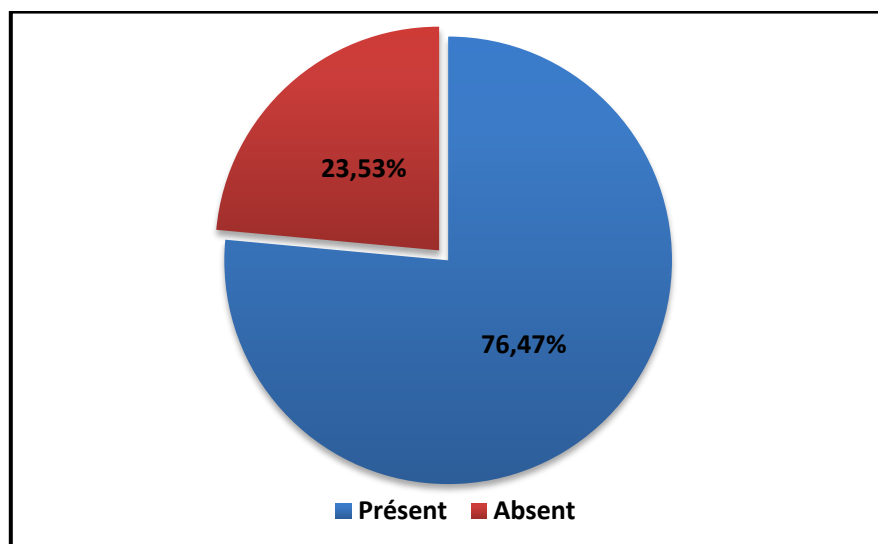


Figure 13 : Répartition des patients selon la présence des engainements péri-nerveux.

8. Limite de résection :

Les limites de résection chirurgicale étaient tumorales dans 9 cas, représentant 52,94% des cas, tandis qu'elles étaient saines dans 8 cas, soit 47,06% des cas.

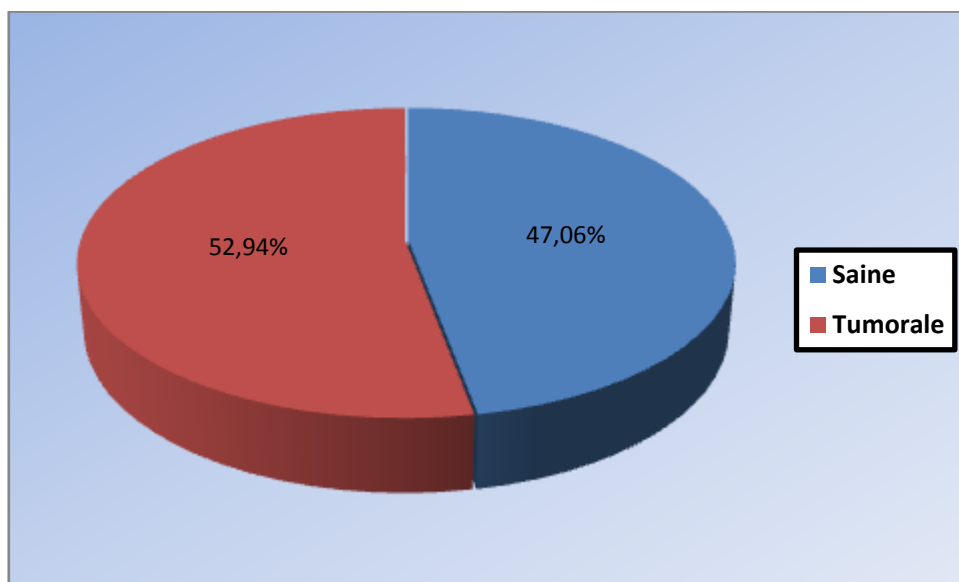


Figure 14 : Limites de la résection chirurgicale.

9. Degré d'envahissement pariétal :

Le degré d'envahissement pariétal a été déterminé pour tous les cas révélant :

- 64,71% des tumeurs présentaient un envahissement pan-pariétal ;
- Dans 35,29% des cas, l'envahissement tumoral était limité à la couche musculieuse.

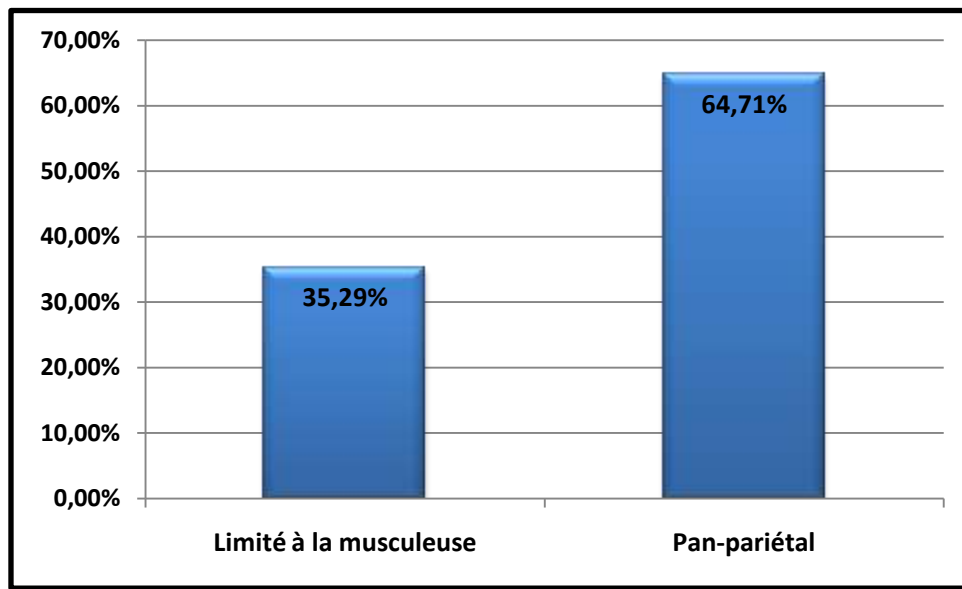


Figure 15 : Répartition des tumeurs selon le Degré d'envahissement pariétal.

10. Envahissement hépatique :

L'étude anatomopathologique a objectivé un envahissement hépatique par contiguïté chez 1 patient, soit 5,88% des cas.

11. Atteinte ganglionnaire :

L'envahissement des ganglions du pédicule hépatique a été présent dans 17,65% des cas (3cas).

L'envahissement d'un ganglion rétro péritonéal a été identifié dans 5,88% des cas (1cas).

12. Etude immunohistochimique :

Réalisée chez trois patients objectivant :

Patient 1 : Une forte expression cytoplasmique des cellules tumorales infiltrantes des anticorps anti-CK :

CK7+ et CK19+ et un immunomarquage par la CK20 focal et hétérogène.

Profil immunohistochimique en faveur d'un adénocarcinome de la vésicule biliaire.

Patient 2 : Une forte expression cytoplasmique des cellules tumorales infiltrantes des anticorps anti-CK :

- CK (AE1 /AE3) : positif
- CK7 : positif (focale)
- CK19 : positif
- Le profile immunohistochimique est compatible avec l'adénocarcinome d'origine biliaire (vésicule biliaire) déjà diagnostiqué.

Patient 3 : Le complément immunohistochimique réalisée sur le bloc :

- **CK7** : Positif.
- **CK19** : Positif.
- **CK20** : Négatif.
- **Chromogranine** : Négatif.
- **Synaptophysine** : Négatif.

Une expression cytoplasmique intense des cellules tumorales infiltrantes des anticorps anti-CK : CK7 et CK19, le profil immunohistochimique oriente vers une origine biliaire de l'adénocarcinome.

13. Classification :

13.1. Classification TNM :

L'évaluation de l'extension tumorale repose sur la classification TNM de la vésicule biliaire proposée par l'UICC (International Union Against Cancer) édition 2017 et la stadification de la AJCC (American Joint Committee on Cancer).

❖ Le paramètre T :

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

- ✓ T2 dans 10 cas (58,82%)
- ✓ T3 dans 7 cas (41,18%)
- ✓ Aucun patient n'était en stade T1, T4 ou Tis.

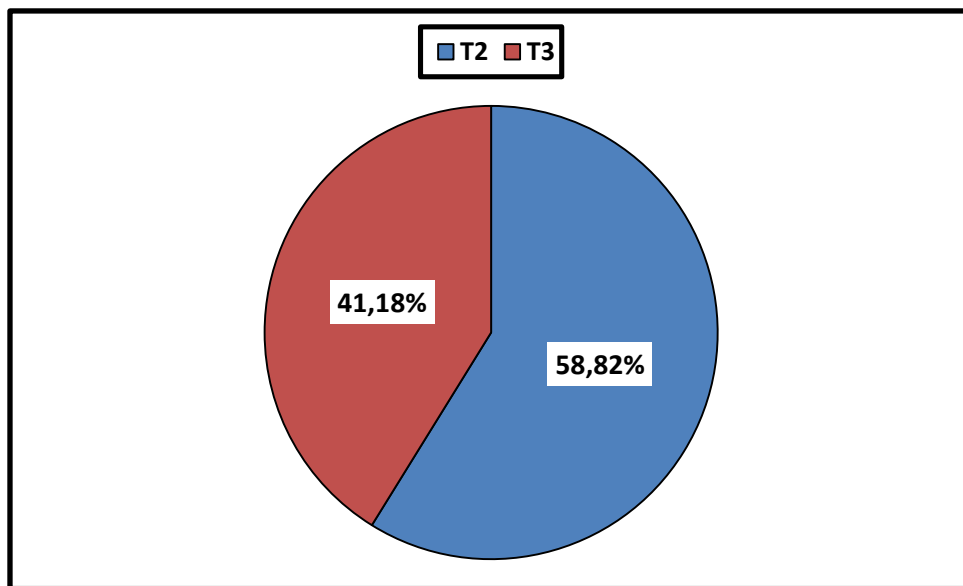


Figure 16 : Répartition des cas selon le paramètre T.

❖ **Le paramètre N :**

Il convient de noter que 23,53% des patients inclus dans notre étude ont été classés comme N1, tandis que le reste a été classé comme Nx.

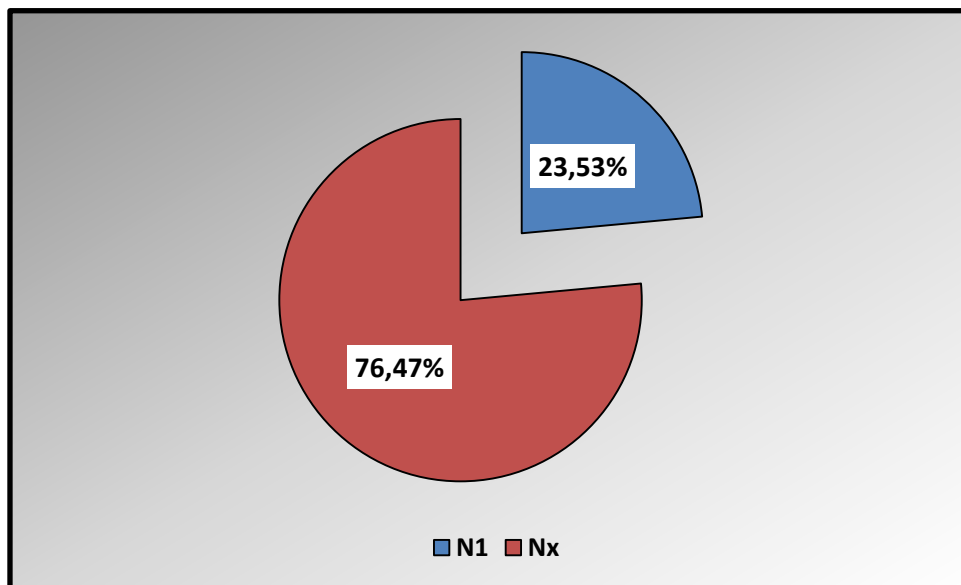


Figure17 : Répartition des cas selon l'envahissement ganglionnaire.

❖ **Le paramètre M :**

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

- Métastase hépatique dans 1 cas
- Carcinose péritonéale dans 1 cas
- Métastase colique droite dans 1 cas.

13.2. Stadification TNM :

❖ **Classification selon le stade :**

- Stade IIA dans 2 cas (11,76%) ;
- Stade IIB dans 2 cas (11,76%) ;
- Stade IIIA dans 7 cas (41,18%) ;
- Stade IIIB dans 3 cas (17,65%) ;
- Stade IVB dans 3 cas (17,65%).

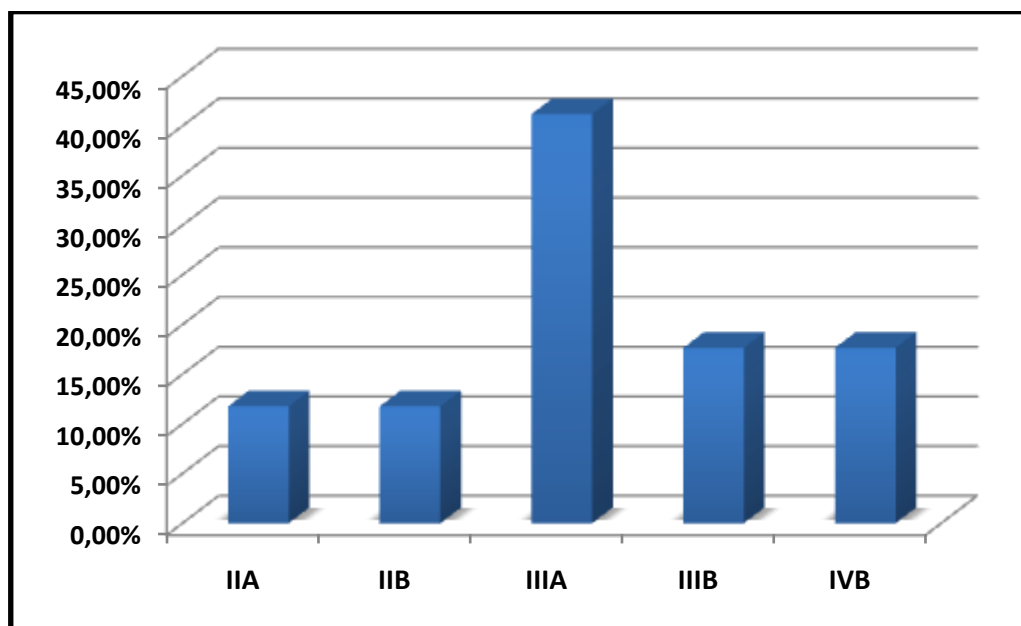


Figure 18 : Répartition des cas selon la stadification de « l’American joint committee on cancer » (AJCC).



DISCUSSION



I. Rappel :

1. Rappel anatomique:

La vésicule biliaire est un organe en forme de poire située au niveau de l'hypochondre droit, impliqué dans le stockage et concentration de la bile. Ses rapports étroits avec les voies biliaires le foie et le cadre duodénal ne peuvent que témoigner du caractère délicat de la chirurgie d'exérèse tumorale.

1.1. Anatomie descriptive :

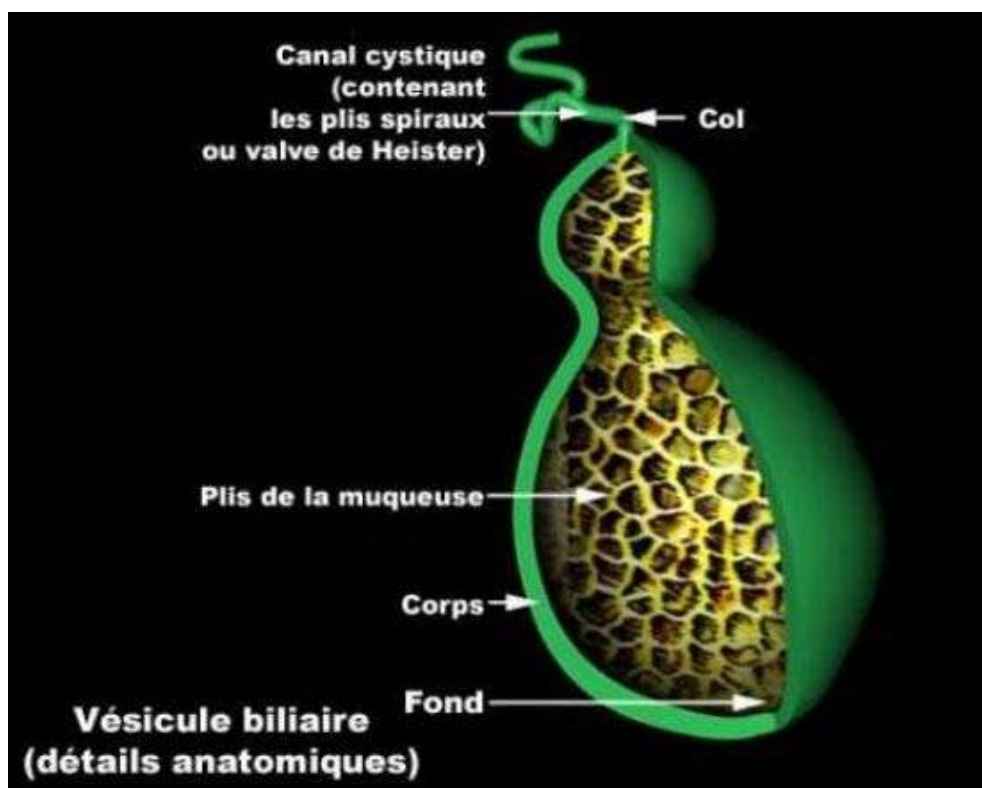


Figure 19 : anatomie de la vésicule biliaire [5].

La vésicule biliaire est piriforme située dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen. Elle mesure environ 7 cm à 10 cm de longueur et 4 cm de largeur. Elle est située en avant sur la surface inférieure des segments hépatiques IV et V, La vésicule biliaire a une surface péritonéale inférieure et une surface hépatique supérieure. Dans la loge cystique, elle est, à droite le foie droit, et à gauche le lobe carré, le sillon transverse en arrière et le bord antérieur du foie en avant. Elle est fixée au foie par des adhérences solides [6].

Le fond large, est situé à la partie antéro-externe, fait suite au corps en répondant au bord antérieur du foie.

Le corps, de forme cylindrique, se rétrécit dans l'infundibulum, qui se connecte ensuite au cou et au canal cystique et entre en rapport avec la face inférieure du foie. Sa face inférieure est tapissée de péritoine et répond à l'angle colique droit, le côlon transverse et le duodénum.

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

Le canal cystique, qui fait suite au collet vésiculaire, se dirige obliquement en bas, à gauche et en arrière en formant un angle ouvert en arrière pour aller rejoindre la voie biliaire principale. La terminaison du canal cystique dans la voie biliaire principale se fait généralement au niveau du bord supérieur du premier duodénum, quelque soit le niveau entre le hile du foie et l'ampoule de Vater [7].

La zone anatomique comprise entre le canal cystique à droite, la voie biliaire principale à gauche et le foie en haut définit le triangle de Calot. Dans l'aire de ce triangle naît le plus souvent l'artère cystique. Sa muqueuse porte une valve en spirale : valve de Heister. Sa paroi comporte un sphincter : sphincter de Lutkens. Il a souvent un trajet long, intra-péritonéal.

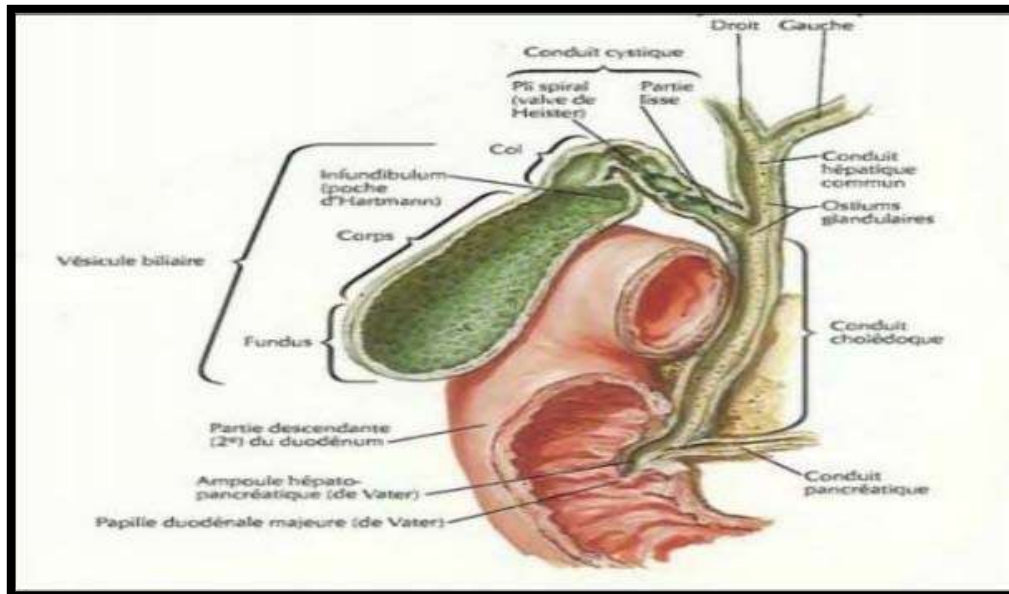


Figure 20 : Anatomie générale de la vésicule biliaire et des voies biliaires extra-hépatiques [8].

1.2. Les rapports de la vésicule biliaire :

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

Le fond de la vésicule biliaire répond :

- ✓ En avant : à la paroi abdominale antérieure.
- ✓ En bas : à la partie droite du côlon transverse et au genu supérieur duodénal.
- ✓ En haut : à la face inférieure du foie.
- ✓ Le corps répond :
- ✓ En haut : à la face inférieure du foie.
- ✓ En bas : à la partie droite du côlon et au deuxième duodénum.
- ✓ Le col et le canal cystique logés dans le bord droit du petit épiploon, répondent :
- ✓ En haut : à la branche droite de l'artère hépatique et de la veine porte ainsi que le canal hépatique droit.

- ✓ En dedans : à la voie biliaire principale.
- ✓ En bas : à la région pyloro-duodénale.
- ✓ En dehors : au bord droit du petit épiploon.
- ✓ En arrière : à l'hiatus de Winslow et à la veine cave inférieure. Ceci explique la multiplicité de dissémination aux organes de voisinage.

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

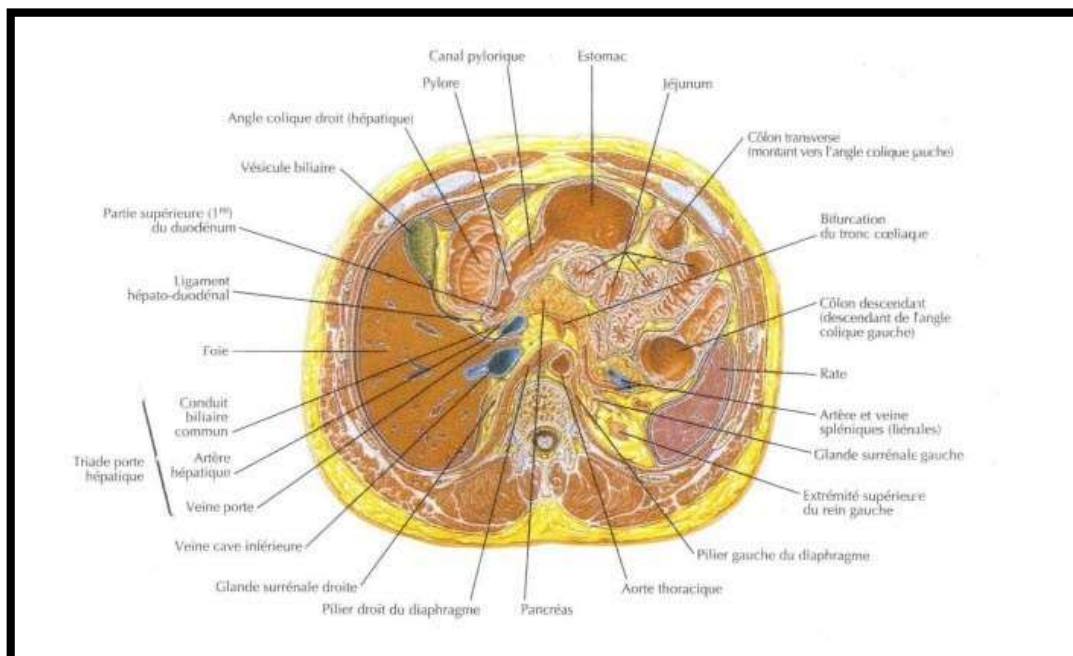


Figure 21 : Coupe transversale de l'abdomen au niveau T12 passant par la vésicule biliaire [8].

1.3. Vascularisation de la vésicule biliaire :

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

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

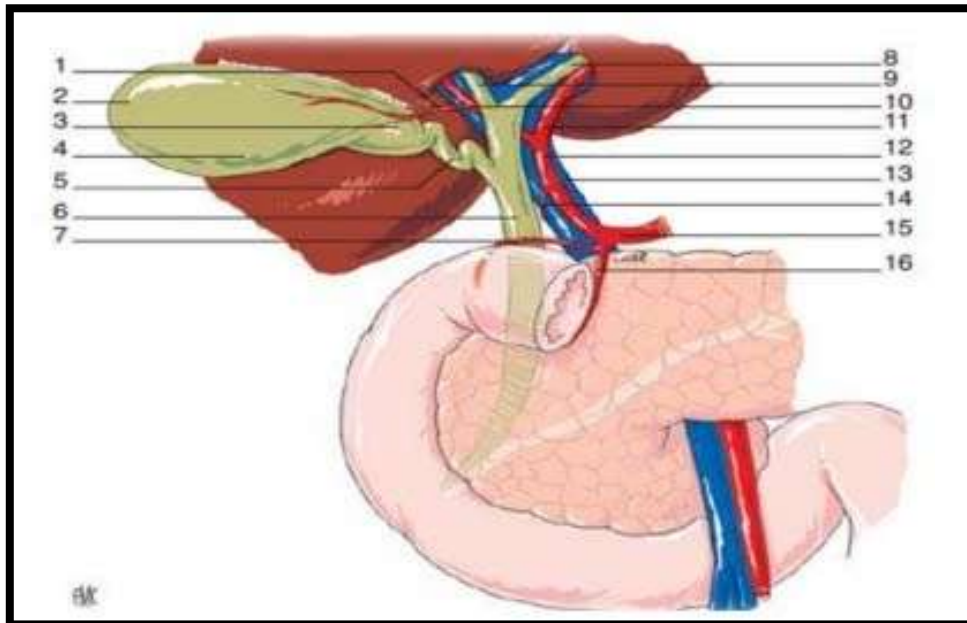


Figure 22 : Vascularisation artérielle de la vésicule biliaire [10].

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

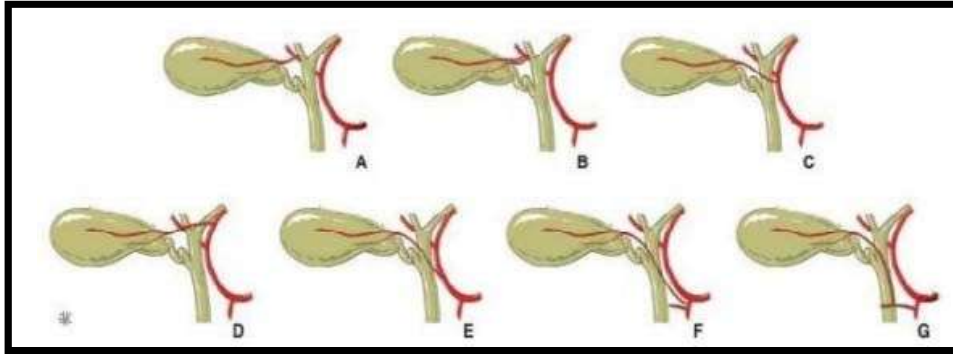


Figure 23 : Variations de l'artère cystique [10].

A–Artère cystique « courte », disposition habituelle. B–Naissance séparée de deux branches cystiques.

C–Artère cystique « longue », naissant à l'origine de la branche droite.

D–Artère cystique « longue », naissant de la branche gauche.

E–Artère cystique « longue », naissant de l'artère hépatique propre.

F–Artère cystique « longue », naissant de la gastroduodénale.

G–Artère cystique « longue », naissant de la pancréatico–duodénale supéro–postérieure.

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

1.4. Drainage lymphatique :

Le drainage lymphatique de la vésicule biliaire suit deux réseaux :

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

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

- ✓ l'une, droite, est satellite de la voie biliaire, formant successivement la chaîne cystique puis la chaîne cholédocienne. À partir du ganglion cystique, elle passe par l'inconstant ganglion de Quenu inter-cystico-hépatique, puis par les ganglions rétro-duodéno-pancréatiques supérieurs, avant de se drainer dans les ganglions péri-aortiques.
- ✓ l'autre, gauche, est satellite de l'artère hépatique. Deux à trois ganglions jalonnent son trajet latéro-artériel jusqu'aux ganglions cœliaques.
- ✓ Au terme de cette étude du drainage lymphatique de la vésicule biliaire, se dégagent deux notions importantes :
- ✓ Certains collecteurs de la vésicule biliaire traversent le parenchyme hépatique au niveau des segments IV et V.
- ✓ D'autres aboutissent aux ganglions aortico-cœliaques d'une part et aux ganglions rétro-duodéno-pancréatiques puis aortico-lombaires d'autre part.

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

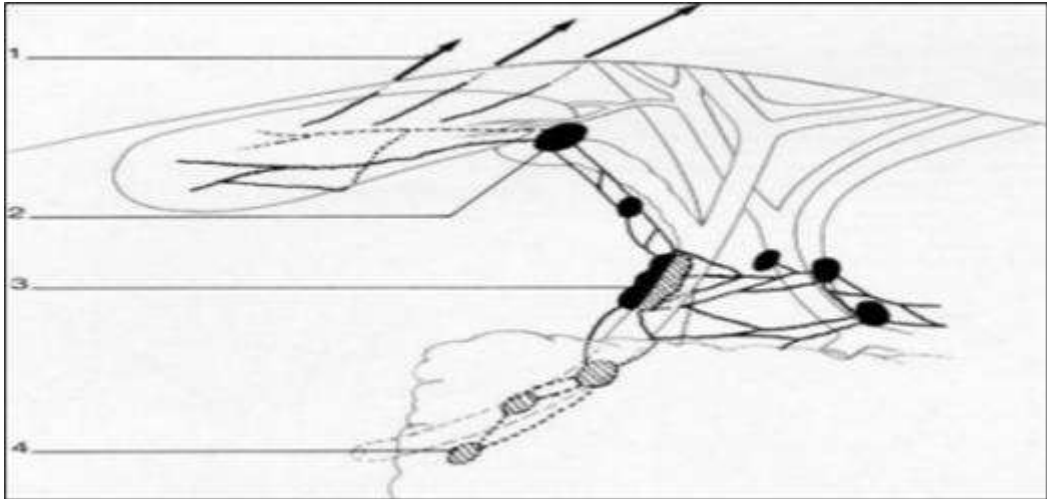


Figure 24 : Drainage lymphatique des voies biliaires [9].

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

1.5. Innervation :

Le plexus cœliaque pour la plus grande part assure l'innervation de la vésicule biliaire. Les plexus nerveux cheminent par le pédicule hépatique et le pédicule cystique [11].

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

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

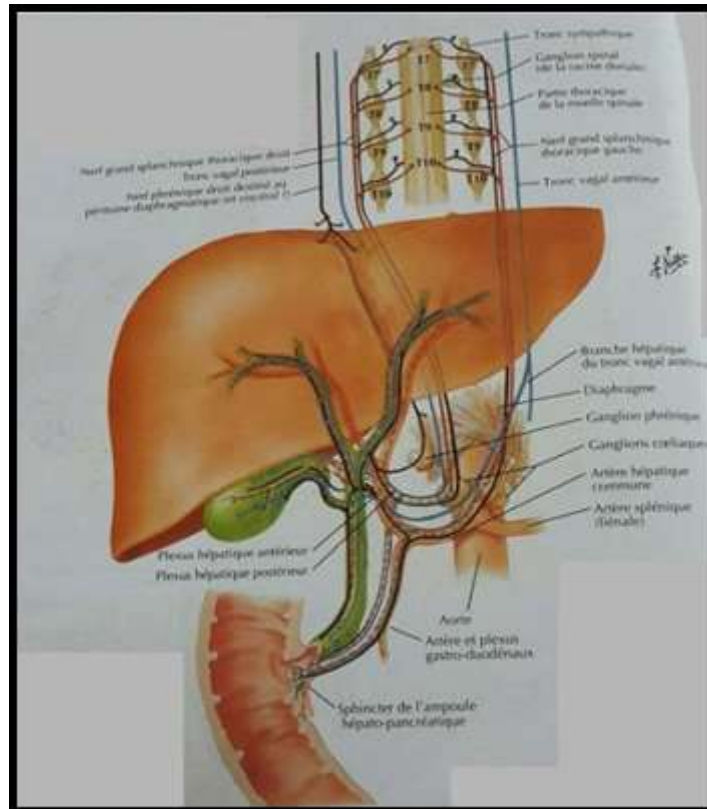


Figure 25: Innervation autonome de la vésicule biliaire [8].

2. Rappel histologique :

La vésicule biliaire est formée de 3 couches [12-13]:

- ❖ **La muqueuse** : est composée de 2 zones bien différentes :
 - ✓ L'épithélium : formé d'une simple couche de cellules prismatiques à noyaux ovales et possédant un pôle apical bombé et recouvert de microvillosités. Le cytoplasme est riche en vésicules de taille variable. Ces cellules sont unies les unes aux autres par des interdigitations et des complexes de jonction apicaux, mais ménagent entre elles de larges espaces intercellulaires dans leur partie basale.
 - ✓ Le chorion : appelé également lamina propria. Il est fait d'un tissu conjonctif lâche, fortement vascularisé et présentant des glandes muqueuses tubulo-alvéolaires au niveau de la région du col.

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

La muqueuse possède de nombreuses villosités d'une hauteur variable, séparées par des cryptes ou sinus de ROKITANSKY-ASCHOFF qui s'invaginent profondément jusqu'à la sous-séreuse et forment les poches diverticulaires de LUSCHKA.

- ❖ **La musculuse** : est plexiforme, faite de faisceaux de cellules musculaires lisses orientés dans plusieurs plans au milieu d'un tissu conjonctif riche en fibres élastiques. Au niveau du collet, elle s'organise en 2 couches.
- ❖ **La séreuse** : répond à la séreuse péritonéale, on y retrouve :
 - ✓ Un tissu sous séreux : lieu de passage de nombreux filets nerveux et vaisseaux lymphatiques,
 - ✓ Un mésothélium : qui recouvre ce tissu lâche.

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

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

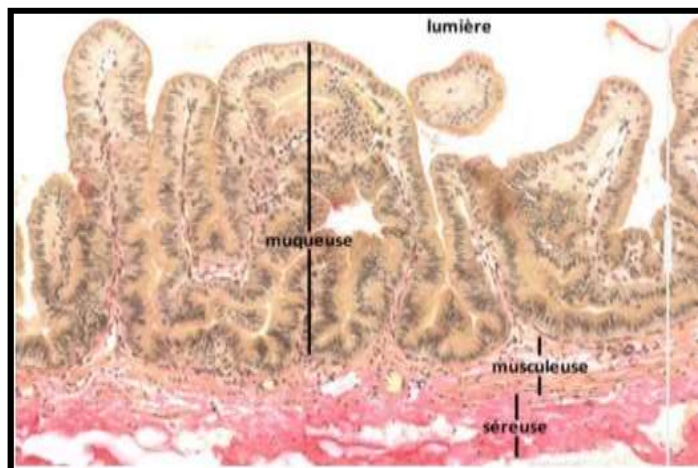


Figure 26 : Les différentes couches de la paroi de la vésicule biliaire [14].

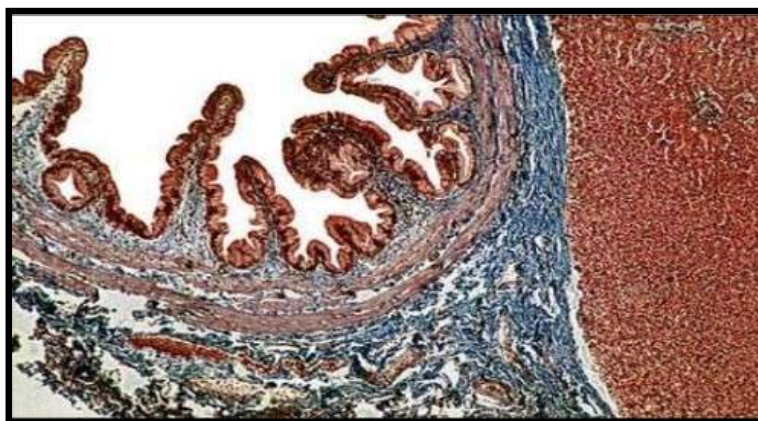


Figure 27 : Muqueuse vésiculaire faite de projections papillaires bordées par un épithélium simple prismatique [15].

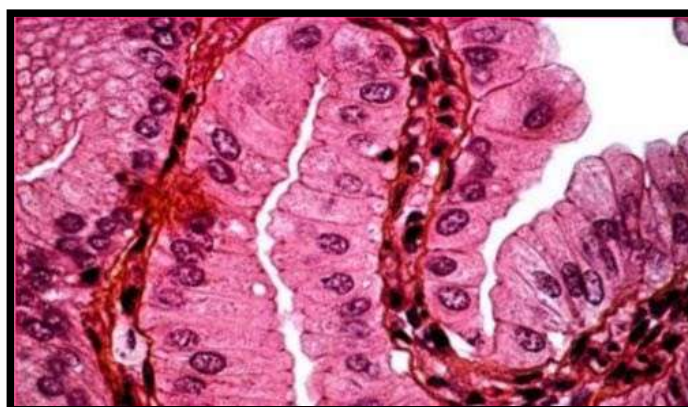


Figure 28 : Épithélium vésiculaire fait de cellules cylindriques à cytoplasme mucineux [15].

II. Carcinogenèse :

1. L'histoire naturelle du cancer de la vésicule :

L'histoire naturelle du cancer de la vésicule biliaire n'est pas clairement élucidée, en effet il est impossible d'observer l'évolution spontanée des lésions supposées précancéreuses, dans la mesure où celles-ci ne sont diagnostiquées que ex-vivo sur pièce de cholécystectomie. Seuls des arguments indirects peuvent donc être proposés [16].

L'inflammation chronique de la muqueuse est le facteur le plus souvent incriminé, qui s'observe lors de cholécystite lithiasique chronique, le portage chronique des germes dans la bile ou l'existence d'un reflux bilio-pancréatique chronique. Cette inflammation-agression chronique de la vésicule biliaire est à l'origine de lésions métaplasiques, souvent de type intestinal, puis néoplasique intra-épithéliale favorisant la dégénérescence de la muqueuse biliaire [17].

L'estimation de la durée du passage dysplasie-CIS-cancer invasif a été prédite à partir de l'âge où le diagnostic de ces lésions a été fait. L'âge moyen des patients présentant une dysplasie est de 51 ans, celui d'un CIS est de 56 ans et d'un carcinome infiltrant est de 62 ans ce qui suggère que l'évolution des dysplasies vers les carcinomes invasifs se fait pendant 10 à 15 ans [16,18].

2. Biologie moléculaire :

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

Les altérations les plus étudiées intéressent [16,17]:

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

2.1. Gène K-ras :

Le gène k-ras fait partie de la famille des pro-oncogènes -Ras- qui jouent un rôle important dans la régulation de la croissance cellulaire et l'oncogenèse. Il se localise sur le bras court du chromosome 12 et code pour les protéines k-ras [19].

Ces protéines sont ancrées à la surface interne de la membrane cellulaire. Elles sont activées par des signaux via des récepteurs membranaires et fonctionnent comme des interrupteurs passant successivement d'un état à l'autre : actif et passif.

Lorsqu'elles sont actives, les protéines k-ras déclenchent plusieurs cascades de protéines

- ✓ La voie des MAP kinases qui régule essentiellement la prolifération.
- ✓ La voie des PI3 kinase dont une des fonctions est d'inhiber l'apoptose.
- ✓ La voie Ral qui intervient principalement dans l'exocytose et l'endocytose. Les mutations du gène k-ras sont retrouvées dans 0-73% des cas selon les études.

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

La fréquence des mutations du gène k-ras dans les CVB est plus élevée chez les sujets porteurs d'une anomalie de la jonction bilio-pancréatique. Sa prévalence est de 50 à 83% des cas [19]. D'après une étude génétique sur les cancers et les lésions précancéreuses de la vésicule biliaire, les mutations du gène K-ras ont été retrouvées dans 50% des cancers associés à une anomalie de la jonction bilio-pancréatique et seulement 6% des cas sans cette anomalie. Cette étude a suggéré que le reflux biliaire est un facteur considérable influençant l'apparition des mutations de gène K-ras [20].

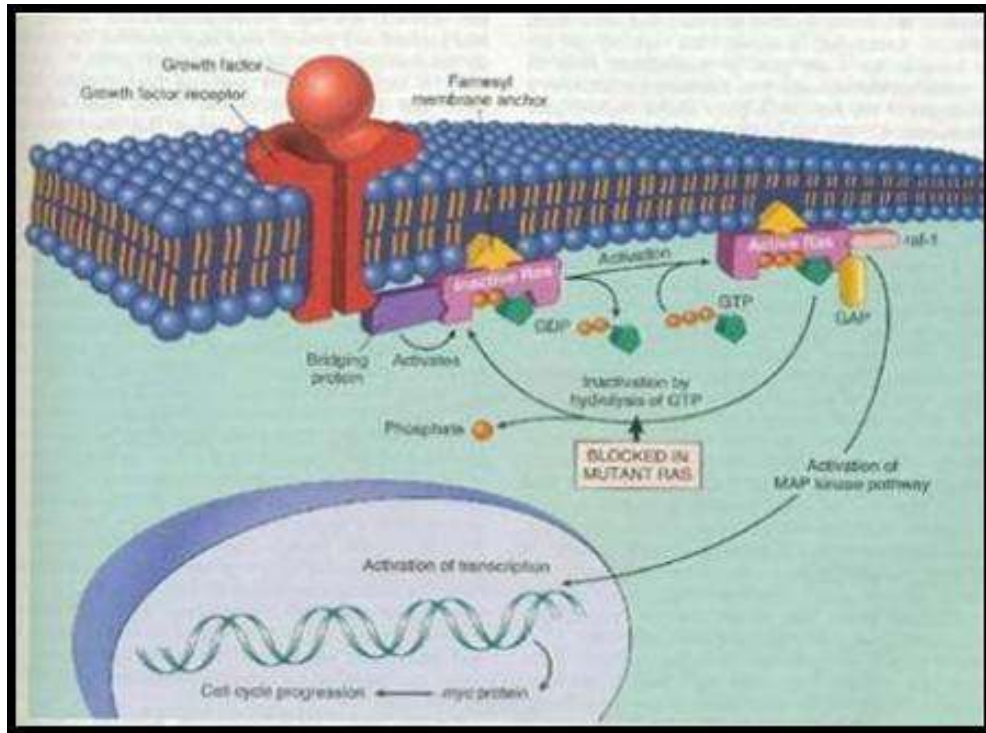


Figure 29 : Les mécanismes d'activation de la protéine k-ras

2.2. Gène TP53 :

Gardien du génome, le gène TP53 est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le bras court du chromosome 17 (17p). Il code pour la protéine p53 qui règle de façon négative le cycle cellulaire et de façon positive l'apoptose empêchant ainsi la prolifération des cellules porteuses de dommage et de remaniement génétique susceptible d'induire un cancer. La protéine p53 est un facteur de transcription de localisation nucléaire. Suite à un endommagement de l'ADN cellulaire, la protéine p53 est stimulée et son taux augmente considérablement. Elle se fixe alors sur les séquences de l'ADN régulatrice permettant ainsi l'expression ou la répression de nombreux gènes (p21, mdm2, bax, gadd 45). Ces gènes permettent de bloquer la prolifération de la cellule de façon transitoire en bloquant l'interphase en phase G1-S. Durant cet arrêt, des mécanismes réparateurs de l'ADN sont activés évitant ainsi la fixation des mutations qui surviendraient s'il y avait une réplication de l'ADN endommagée. En absence d'une réparation complète, la protéine p53 oriente la cellule vers l'apoptose.

Plusieurs études concernant les altérations du gène p53 ont été réalisées [21]. Cependant, la plupart de ces études reposent sur des méthodes immunohistochimiques qui sont moins précises pour apprécier les différentes mutations de ce gène par rapport aux méthodes de séquençage génétique. La fréquence des mutations du gène p53 varie entre 0%, 30% et 50%, cependant, les études immunohistochimiques rapportent des taux plus importants variant entre 35 et 93%. Dans les 2/3 des études, la fréquence est supérieure à 50% des cas [22].

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

- Les mutations ponctuelles sur les exons 5 à 8 sont retrouvées dans 31 à 70% des CVB. Cependant, aucun point chaud n'a été identifié.
- La perte d'hétérozygotie (LOH) du locus 17p13 est le type de mutation le plus fréquemment retrouvé dans les CVB (58 à 92% des cas), prouvant que l'inactivation du gène TP53 joue un rôle important dans la pathogénie de ces néoplasmes. Yokoma et al [23] ont étudié les différentes mutations du gène TP53 retrouvées dans les carcinomes de la vésicule biliaire au Japon et au Chili (2 pays où la prévalence de ces cancers est très élevées). Ils ont constaté que la fréquence des mutations retrouvées est la même dans les deux pays, mais le type de mutations n'était pas le même.

Toujours au Chili, une étude immunohistochimique a évalué l'expression de la protéine p53 dans les lésions précancéreuses et les cancers invasifs de la vésicule biliaire [22]; une surexpression de cette protéine a été retrouvée dans 65,4% des carcinomes, 44,7% des CIS, 32,4% des dysplasies et absente au niveau de l'épithélium normal ou métaplasique. Pour les adénocarcinomes, aucune corrélation n'a été trouvée entre l'expression de la p53, le sous type histologique, le degré de différenciation et le niveau d'envahissement. L'incidence élevée de la surexpression de la p53 dans les carcinomes et sa présence également dans les dysplasies suggèrent que cette anomalie est un événement précoce et important dans la pathogénie des CVB.

Cependant, d'autres travaux ne sont pas en accord avec ces résultats. Les études de séquençage génétique ont rapporté une absence des mutations du gène

TP53 dans les dysplasies et les adénomes de la vésicule biliaire malgré l'existence d'une surexpression à l'immunohistochimie. Elles ont également noté la présence d'une corrélation significative entre le taux de mutation du gène TP53 et l'agressivité des CVB ce qui suggère que ces mutations interviennent tardivement dans le processus de carcinogenèse, après l'installation de la dysplasie ou lorsque la tumeur devient agressive.

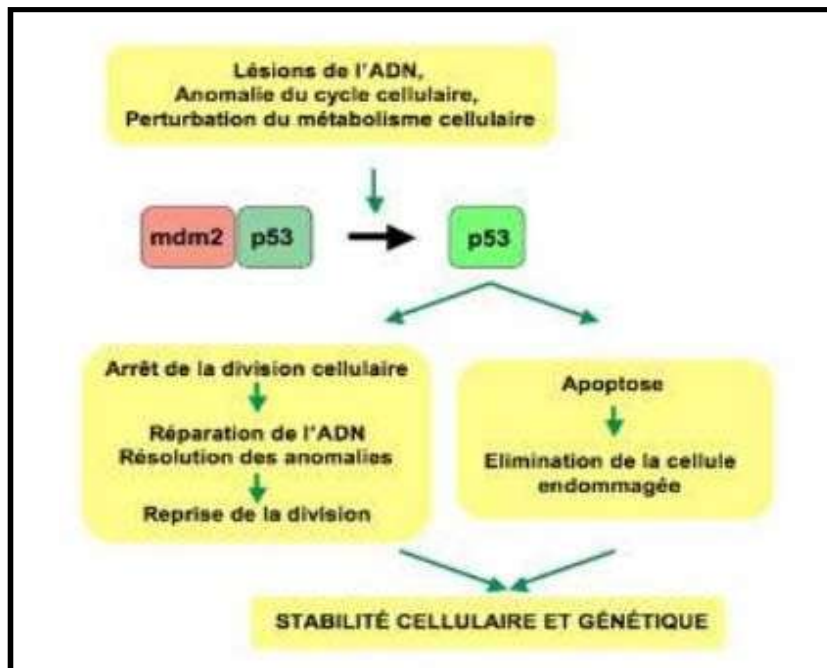


Figure 30 : Schéma montrant les mécanismes enclenchés par p53 en cas de lésions de l'ADN [22].

2.3. Gène CDKN2 :

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

L'inactivation du gène p16/INK4 α (par délétion ou mutation) est fréquemment incriminé dans la carcinogenèse de multiples cancers notamment celui de la vésicule biliaire (80% des cas). L'altération du gène p16 est responsable de l'incapacité de la protéine p16 à inhiber l'association des CDK4–CDK6 à la cycline D au cours de la transition G1–S du cycle cellulaire ce qui entraîne une désinhibition de la progression cellulaire.

D'après les études, les mutations du gène p16/INK4 α ont été retrouvées dans 80% des CVB, les pertes d'hétérozygoties (LOH) dans 68% des cas [24].

2.4. Autres anomalies :

- ✓ Les pertes d'hétérozygoties (LOH) : Les pertes d'hétérozygoties (LOH) sont retrouvées dans au moins 21 régions chromosomiques au cours des cancers et des dysplasies de la vésicule biliaire. Les chercheurs rapportent que ces altérations surviennent précocement et seraient responsables de l'inactivation de multiples gènes suppresseurs de tumeur[15].
- ✓ Les instabilités génomiques ou micro-satellitaires(MI) : Les études sur les instabilités micro-satellitaires intervenant dans la carcinogenèse de la vésicule biliaire sont très rares. D'après une étude aucune MI significative n'a été trouvée sur un échantillon de 15 carcinomes de la vésicule biliaire et seulement 20% des dysplasies étaient MI+. Cette étude suggère que le rôle des instabilités micro-satellitaires (MI) n'est pas significatif dans le processus de carcinogenèse de la VB [24].

Devant les difficultés du diagnostic précoce et du pronostic sévère des CVB, la connaissance du profil génétique de ces tumeurs ainsi que celui des lésions précancéreuses de la vésicule biliaire permettrait d'améliorer les moyens du dépistage précoce chez les sujets à risque en faisant appel à des interventions facilement réalisables comme l'aspiration endoscopique ou la ponction échoguidée associé à des études immuno-histochimiques.

La connaissance des différents gènes intervenant dans la carcinogenèse de la vésicule biliaire permettrait également de développer de nouveaux agents anticancéreux à cible moléculaire conçus pour surmonter les anomalies génétiques des cellules cancéreuses en les bloquant ou les réparant.

III. Données épidémiologiques :

1. Incidence :

Les cancers des voies biliaires sont rares. Leur incidence a été estimée à 2 000 nouveaux cas par an en France, soit 3% des cancers digestifs [25], il se place au 5ème rang des cancers digestifs après le cancer du côlon, du rectum, de l'estomac et du pancréas.

Le cancer de la vésicule biliaire présente une grande disparité d'incidence, d'une part, l'Europe de l'Ouest et les États-Unis où l'incidence est la plus faible (< 2/100000 habitants), et d'autre part, l'Amérique Latine (Chili et Équateur plus particulièrement), l'Inde, le Pakistan et l'Europe de l'Est (République Tchèque, Pologne) où l'incidence est 5 à 10 fois plus élevée (jusqu'à 25/100 000 habitants) [3].

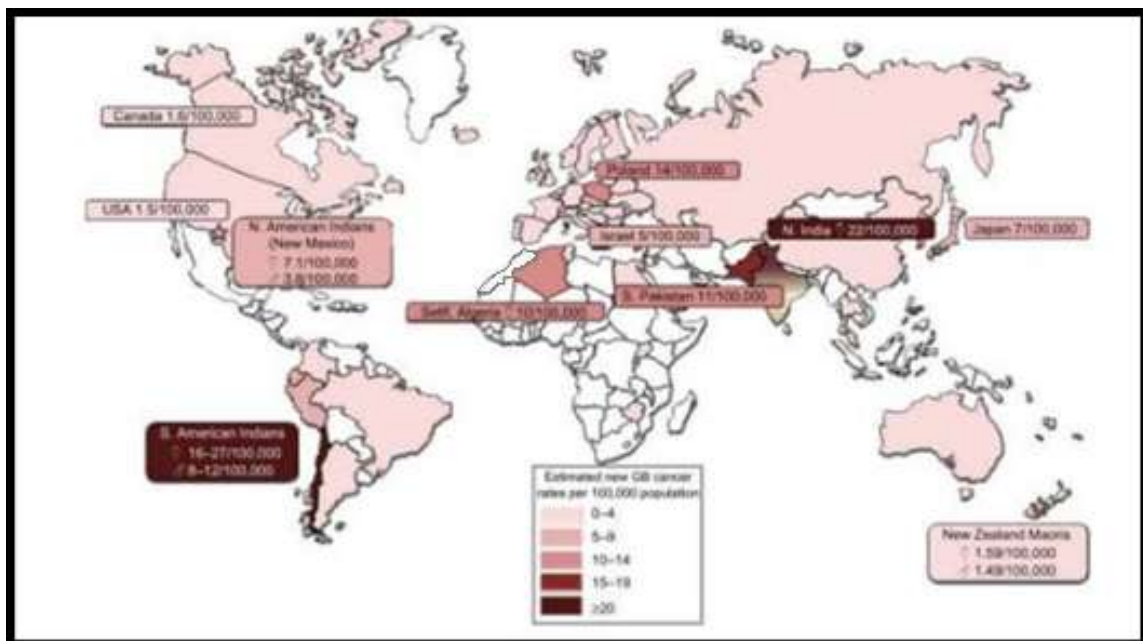


Figure 31: Incidence du cancer de la vésicule biliaire dans le monde [26].

Avec l'avènement de la coelioscopie, l'augmentation massive du nombre de cholécystectomie est probablement responsable d'une tendance à l'augmentation de l'incidence du CVB, sans que cette tendance soit statistiquement significative [2].

Pour le continent africain, il n'existe pas de statistique concernant l'incidence des cancers de la vésicule biliaire, néanmoins on note une très grande fréquence de ces cancers en Algérie [27].

Au Maroc, l'incidence exacte 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 CVB enregistrée entre 2008 et 2012, était de 0,9/100 000 habitants (avec 0,5/100 000 hommes et 1,3/100 000 femmes) [28]. Quant au registre de Rabat publié en 2009, le CVB 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 [29].

Dans notre étude, 17 cas de cancer de la vésicule biliaire ont été diagnostiqués sur une durée de 9 ans avec une moyenne de 2 cas par an.

2. Répartition selon l'âge :

Le cancer de la VB est une pathologie du sujet âgé, il est rare avant 50 ans [30]. Son incidence augmente progressivement avec l'âge, tant chez les hommes que chez les femmes pour atteindre un maximum à la 8ème décennie [123].

Dans notre étude, l'âge moyen de survenue était de 67,64 ans avec des extrêmes allant de 48 ans à 92 ans.

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

Auteurs [Réf]	Moyenne d'âge (ans)	Extrêmes (ans)
Hamdani [32]	55	28-82
Christina [33]	65,3	-
Hondt [34]	65,3	-
Chassagne [35]	62	32-95
Arnaud [36]	69	36-89
Glehen [37]	72	37-86
Aderkaoui [38]	64	37-88
Notre Série	67,64	48-92

3. Répartition selon le sexe :

Le cancer de la vésicule biliaire est le seul cancer digestif à prédominance féminine [3]. Il est significativement plus fréquent chez les femmes. Le sexe-ratio femme/homme varie entre 2 : 1 et 2,7 :1 selon la littérature [126,127]. Cette fréquence est probablement en corrélation avec la forte prévalence de la lithiase vésiculaire chez les femmes.

Dans notre série, la prédominance féminine a été observée puisque 64,71% des patients étaient des femmes avec un sexe-ratio femme/homme de 1,83 :1.

Tableau VI : Répartition des malades en fonction du sexe d'après les données de la littérature

Auteurs [Réf]	Femmes (%)	Hommes (%)	Sex-ratio
Hamdani [32]	75,5	25	3
Christina [33]	78,6	21,4	3,66
Hondt [34]	67,6	32,4	2,09
Chassagne [35]	64,7	35,3	1,8
Lundberg [41]	75,2	24,7	3
Manfredi [2]	77,7	23,3	3,3
Elmalki [42]	80	20	4
Klinger [43]	83	17	5
Notre Série	64,71	35,29	1,83

4. Facteurs de risque :

4.1 La lithiase vésiculaire :

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

C'est le facteur de risque le plus important avec un risque relatif trois fois plus élevé. En effet, il a été décrit une lithiase vésiculaire dans 69 à 100% des cas de cancers vésiculaires [124].

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

Notre série a révélé que 11 patients (64,71%), dont 8 femmes, présentaient une lithiase vésiculaire. Ce chiffre rejoint la plupart des autres séries.

Tableau VII : Répartition des malades en fonction de la présence de lithiase vésiculaire selon la littérature

Auteurs [Réf]	Lithiase vésiculaire (%)
Hamdani [32]	80,3
Sandeep [45]	19,6
Aderkaoui [38]	22,2
Goubraim [46]	65,4
Pandey et al [47]	70
Hiroual [48]	38
Ben Farhat [49]	60
Rawla [123]	85
Notre Série	64,71

Bien que l'association soit fréquente, le lien de causalité n'est toujours pas clair, des études épidémiologiques prospectives [39, 52, 53] ont été réalisées pour évaluer le risque de survenue du cancer de la VB chez les patients porteurs de LV, ont trouvé que l'incidence annuelle des cancers de la vésicule biliaire n'est que 0,2% chez les porteurs de lithiase.

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

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

Auteurs [Réf]	Nombre de cas de LV	Survenue de cancer N (%)
G.Gurleyik [125]	3119	33 (1)
Vietta [126]	439	14 (3,2)

4.2 Anomalies de la jonction bilio-pancréatique :

Les AJBP sont des malformations congénitales dans lesquelles les voies pancréatiques et biliaires se rejoignent anatomiquement à l'extérieur de la paroi duodénale [54].

Dans les AJBP, le canal commun est si long que l'action du sphincter n'affecte pas la jonction pancréatico-biliaire, et le suc pancréatique reflue fréquemment dans les voies biliaires. La persistance du suc pancréatique reflué endommage l'épithélium des voies biliaires et favorise le développement du cancer, entraînant des taux plus élevés de carcinogénèse dans les voies biliaires [55].

Les conditions physiopathologiques dues au reflux pancréatobiliaire surviennent chez les patients présentant une confluence élevée des canaux pancréaticobiliaires, un canal commun ≥ 6 mm de long et une occlusion de la communication lors de la contraction du sphincter [54].

Dans notre série, aucun patient n'avait d'anomalie de jonction bilio-pancréatique.



Figure 32 : Cholangio-pancréatographie montrant une AIBP avec une dilatation fusiforme de la voie biliaire. La jonction est de type P-B : (le canal pancréatique rentre dans le cholédoque) [50].

4.3 La Cholangite sclérosante primitive (CSP) :

Il s'agit d'une maladie chronique cholestatique du foie, de cause inconnue, probablement d'origine immunitaire [56] dont 50 à 80% des CSP sont associées à une rectocolite hémorragique. Inversement, sur 100 malades ayant une rectocolite hémorragique environ 5 ont une CSP [57].

La cholangio-IRM est l'examen-clé pour le diagnostic de CSP. En plus de mettre en évidence les lésions radiologiques typiques des voies biliaires, elle apprécie le retentissement sur le parenchyme hépatique.

La biopsie hépatique est indispensable pour le diagnostic de CSP lorsque la cholangio-

IRM est non diagnostique (CSP des petits canaux) ou pour le diagnostic de syndrome de chevauchement (CSP + hépatite auto-immune). La CSP expose aux risques d'angiocholites et de cirrhose biliaire secondaire. En dehors de toute cirrhose, la CSP expose au risque de cholangiocarcinome et de carcinome de la vésicule biliaire. Alors que sa prise en charge diagnostique a nettement été améliorée par les progrès de l'imagerie (notamment de la cholangio-IRM), la prise en charge thérapeutique de la CSP n'a que peu progressé.[58]

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

4.4 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 [59, 18,60].

Dans notre étude, l'infection bactérienne chronique sous forme de cholécystite chronique a été notée chez 2 patients sans identification du germe en cause.

4.5 Sexe féminin :

L'incidence des lithiases vésiculaires et des CVB est plus élevée chez la femme. Ceci peut être lié à une exposition prolongée aux œstrogènes qui augmentent la sécrétion du cholestérol et des métabolites toxiques dans la bile, favorisant ainsi la lithogenèse et les modifications dysplasiques au niveau de la muqueuse vésiculaire [61].

La multiparité et la grossesse représentent également un autre facteur de risque des calculs et des CVB.

Le sexe ratio F/H de notre étude était de 1,83 et 81% des femmes étaient multipares.

4.6 Autres facteurs :

- ✓ **L'âge** : est à considérer comme un facteur de risque de malignité à partir de 60 ans, l'incidence des cancers vésiculaires augmentant progressivement avec l'âge [62].
- ✓ **L'origine ethnique** : importante car il existe une grande disparité mondiale de l'adénocarcinome vésiculaire [63].
- ✓ **L'obésité** : L'obésité et le syndrome métabolique posent également d'autres problèmes de santé, dont certains pourraient prédisposer au cancer de la vésicule de la vésicule biliaire [62].
- ✓ **Facteurs familiaux et génétiques** : le risque d'ADK est multiplié par la descendance, surtout chez les femmes. D'autre part, Le cancer de la vésicule biliaire serait associé au cancer du pancréas parental [64].

IV. Etude clinique :

1. Signes fonctionnels :

1.1 La douleur :

Elle siège le plus souvent au niveau de l'HCDt [43], réalisant fréquemment des coliques hépatiques, parfois des douleurs abdominales diffuses ou des épigastralgies résistant aux antalgiques habituels.

Parfois, le patient se présente dans un tableau non douloureux mais avec d'autres signes évoquant une pathologie biliaire [65].

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 [66].

Dans notre série, la douleur de l'HCDt a été retrouvée dans 70,58% des cas.

Tableau IX : Fréquence de la douleur dans le cancer de la VB

Auteurs [Réf]	Douleur (%)
Elmalki [42]	46%
Sauterau [67]	77%
Misra [60]	82%
Ricardo MS [68]	96,6%
Notre série	70,58%

1.2 L'ictère :

Il constitue avec la douleur de l'HCDt les deux principaux symptômes révélant le cancer [43]. Il est observé dans 33 à 58,6% des cas [69], (58,82% dans notre série). Sa présence correspond à :

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

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

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

1.3 Les troubles digestifs :

Les vomissements et les nausées sont retrouvés dans 20 à 49% des cas [64], aggravant souvent l'état nutritionnel des patients.

Les troubles du transit sont parfois retrouvés chez les patients, souvent à type de constipation. La littérature rapporte un chiffre de 18,6% [69].

Dans notre série, les vomissements sont retrouvés dans 35,29% des cas et la constipation est retrouvée dans 5,88% des cas.

2. Signes physiques :

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

- ✓ Masse de l'HCDt : c'est le signe le plus spécifique. Il est présent dans 15 à 50% des cas [70], ce qui rejoint nos résultats (11,76% des cas). On palpe une masse dure de l'HCDt, sous le bord inférieur et c'est un facteur de mauvais pronostic car signe une pathologie avancée.
- ✓ Hépatomégalie : dure irrégulière d'allure tumorale ou ferme régulière d'allure choléstatique [70]. Elle est observée dans 37,5 à 46% des cas (23,53% dans notre série)
- ✓ Sensibilité de l'HCDt : signe inconstant, on le retrouve dans 29% des cas (41,18% dans notre série)
- ✓ Ascite : signe tardif. Elle est liée à l'extension péritonéale (carcinose) du cancer. (5,88% des cas dans notre série)

3. Signes généraux :

3.1 Fièvre :

La fièvre est retrouvée dans le CVB dans 3 à 30% des cas selon les auteurs, mais reste non spécifique. Elle est soit modérée (38°– 38,5°c) régulière et prolongée, soit élevée (39–40°c), évoquant une cholécystite aigüe ou une angiocholite. Cette fièvre ne diminuera que partiellement sous antibiothérapie [59,60].

Dans notre étude, elle était présente chez 5,88% des malades.

3.2 Altération de l'état général :

Un amaigrissement est retrouvé dans 28,1% à 58,6% dans les séries [69]. Il est souvent associé à une asthénie et à une anorexie. La constatation d'un amaigrissement chez un patient lithiasique doit faire évoquer le cancer de la vésicule biliaire [71].

Dans notre série, l'altération de l'état général a été retrouvée dans 47,06% des cas.

V. Examens complémentaires :

1. Biologie :

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

Les tests hépatiques sont normaux en cas de cancer limité à la vésicule biliaire. Une cytolyse peut se voir en cas d'envahissement hépatique direct ou métastatique :

1.1 Hématologie :

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

La baisse du taux de prothrombine évoque une insuffisance hépatocellulaire et compatible avec un envahissement hépatique important [72].

1.2 Bilan hépatique :

Il peut être perturbé :

- ✓ Un syndrome de choléstase en cas d'obstruction des voies biliaires.
- ✓ Une cytolyse : reflet de l'atteinte hépatique. Elle est de mauvais pronostic car témoignant, dans ce contexte, de l'envahissement du parenchyme hépatique, direct ou métastatique [72].

En cas de cancer in situ du bas fond vésiculaire, le bilan hépatique est normal. En cas d'envahissement de la voie biliaire principale, on observera les signes biologiques habituels d'un ictère cholestatique avec une augmentation du taux de la bilirubine à prédominance conjuguée, des phosphatases alcalines et du gamma glutamyl-transpeptidase (GT) [67,72]

Ces signes biologiques peuvent témoigner aussi soit d'une extension intrahépatique soit d'une lithiase cholédocienne souvent associée [67].

1.3 Marqueurs tumoraux :

Il n'existe pas de marqueur spécifique des tumeurs malignes des voies biliaires.

L'ACE et CA19-9 [73] sont des marqueurs souvent positifs dans les cancers du tube digestif surtout ceux des voies biliaires. Ils orientent vers le caractère malin et sont utiles dans le suivi de la maladie [74]. Les dosages de CA242, CA15-3, CA19-9 et CA 125 sont d'assez bons marqueurs pour discriminer les patients atteints d'un carcinome de la vésicule biliaire de la lithiase biliaire. L'association du CA242 et du CA125 est sensible et spécifique [75].

2. Imagerie :

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

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

2.1. L'échographie :

L'échographie est le premier examen à réaliser devant un patient présentant une symptomatologie biliaire ou pour l'étude préopératoire d'une tumeur vésiculaire.

Elle a une sensibilité de 85% et une spécificité de 80% dans le diagnostic des tumeurs de la vésicule biliaire [76].

Elle peut montrer des signes directs et indirects [77] :

- **Signes directs :**

- ✓ Un épaissement supérieur à 1 cm et irrégulier de la paroi vésiculaire.
- ✓ Une masse tissulaire hétérogène de la région vésiculaire de taille supérieure à 20mm avec envahissement hépatique.

- **Signes indirects :**

- ✓ Une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques due à une compression du cholédoque.
- ✓ Des calculs vésiculaires (parfois visibles) puisque le cancer vésiculaire se développe le plus souvent sur une vésicule lithiasique.

L'échographie est moins performante pour apprécier l'extension tumorale, particulièrement dans le diagnostic des envahissements ganglionnaires et l'extension aux organes de voisinages.

L'écho-doppler couleur semble être plus spécifique pour le diagnostic des CVB. Une élévation anormale du flux sanguin artériel dans une masse vésiculaire ou dans la paroi vésiculaire semble caractéristique du cancer primitif de la VB [70].

L'écho-doppler couleur permet également de différencier les lésions métastatiques et les lésions vésiculaires bénignes.

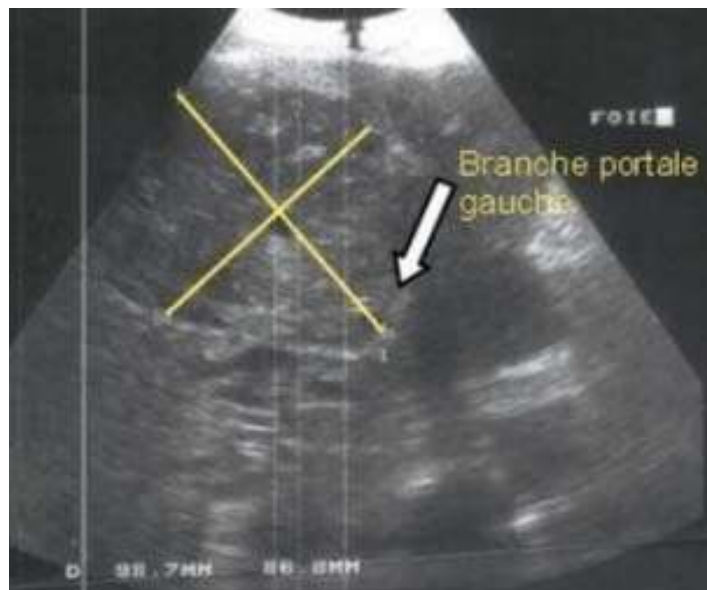


Figure 33 : Volumineuse masse tumorale de contenu hétérogène de 9 cm au dépend de la vésicule biliaire et débordant sur les segments IV et V du foie et comprimant la voie biliaire principale [70].



Figure 34 : Une image échographique montrant une formation tissulaire endoluminale de 35x25mm d'aspect hétérogène associée à une lithiase vésiculaire de 22,6mm [70].

2.2. Tomodensitométrie :

La TDM doit être effectuée en seconde intention après l'échographie. Elle permet le diagnostic du CVB dans 60 à 74% des cas. Cependant, son intérêt principal réside dans l'établissement du bilan d'extension tumorale locorégionale et à distance.

Les aspects du scanner sont similaires à ceux détectés par l'échographie [78]. On peut retrouver :

- ✓ Une tumeur bourgeonnante se présentant comme une lésion hypodense (avant et après injection de PDC) et hétérogène contenant des zones hypodenses et d'autres hyperdenses secondaires à une nécrose tumorale. Le rehaussement par la tumeur peut être diffus ou partiel, préférentiellement périphérique en cas de nécrose centrale.
- ✓ Un épaississement focal ou diffus de la paroi vésiculaire.

La tomodensitométrie multidétecteur peut être utilisée pour mieux distinguer l'épaississement malin et l'épaississement bénin de la paroi de la vésicule biliaire, avec une spécificité de 75,9% et une sensibilité de 82,5% [79].

La sensibilité du scanner dans l'évaluation de l'envahissement loco-régional est supérieure à celle de l'échographie, il permet de détecter les extensions :

- ✓ Vers le foie : sa sensibilité pour la détection de l'envahissement hépatique est excellente (100%) si les lésions hépatiques sont de plus de 2 cm de diamètre alors qu'elle est de 65% si le diamètre est inférieur à 2 cm [70].
- ✓ Vers les voies biliaires : se traduisant par une dilatation des voies biliaires intra hépatiques ou par une masse biliaire.
- ✓ Vers les organes digestifs : se manifestant par un épaissement de leurs parois au contact de la tumeur vésiculaire. Les organes les plus fréquemment concernés sont : l'estomac, le duodénum et le colon. L'étude de l'envahissement gastrique par la TDM semble être peu satisfaisante et doit être complétée en cas de doute par une fibroscopie ou mieux, une écho-endoscopie [80].

La sensibilité de la TDM pour la détection des adénopathies serait de 36% pour les ganglions N1 (ganglions cystiques et tissu cellulo-lymphatique du ligament hépato-duodéal) et de 47% pour les ganglions N2 (ganglions péri-cholédociens, rétro-duodéno-pancréatiques, cœliaques, mésentériques, para-aortiques).

La TDM semble également être sensible pour la détection des lésions de carcinose péritonéale évoluées qui se manifestent par des nodules hypo-denses et/ou un épanchement intra péritonéal très dense. Elle est par contre peu performante dans les stades de début où l'épanchement est minime et les nodules de carcinose sont de petite taille (inférieur au centimètre).

2.3. L'imagerie par résonance magnétique IRM :

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

Dans les formes évoluées infiltrantes, la lésion est mieux visualisée qu'au scanner. Sur les coupes parenchymateuses, le processus tumoral se présente comme une lésion sessile bourgeonnante ou infiltrante hypo intense en T1 et hyper intense en T2. L'inflammation péri lésionnelle en hyper T2 et les calculs sont en hypo signal [81].

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

L'extension au petit épiploon et la présence d'adénopathies para-aortiques est bien mise en évidence par la séquence pondérée en SE T1. La BILI IRM peut montrer une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques ou extra hépatiques [82].

2.4. L'écho-endoscopie (EE) :

Elle a un intérêt dans le diagnostic et l'évaluation de l'extension de la tumeur en profondeur dans la paroi vésiculaire, dans le parenchyme hépatique et les voies biliaires surtout dans les formes peu évoluées. Elle permet ainsi de différencier entre un cancer précoce et avancé. Sa réalisation peut être discutée dans le cadre du bilan d'extension d'un cancer vésiculaire [72].

L'EE avec cytoponction écho guidée a récemment été proposée dans le diagnostic des cancers vésiculaires et cette indication demande à présent à être mieux évaluée [70].

2.5. Cholangiographie transhépatique :

Largement suppléé par la Bili-IRM, elle était réalisée en cas d'ictère et d'atteinte des voies biliaires si un geste chirurgical était envisagé. Elle permet de déterminer le niveau et la nature de l'obstacle, montre également son extension proximale, précise l'état de la convergence biliaire supérieure et évalue la longueur de la voie biliaire principale saine en vue d'une anastomose. Le plus souvent, la sténose est serrée et circonférentielle, avec importante dilatation des voies biliaires d'amonts. Une sténose excentrée, à contours plus lisses, doit faire évoquer une compression extrinsèque par des adénopathies. La CTH permet par ailleurs de réaliser un geste palliatif de décompression biliaire lorsqu'il est nécessaire (drainage biliaire interne et externe) [83].

2.6. Cholangiographie par voie rétrograde endoscopique CPRE :

Elle peut également être utilisée. Comme la Cholangiographie tranhépatique, elle permet de mettre en évidence l'obstacle s'il existe. Elle visualise la limite inférieure de l'obstacle, mais son inconvénient est de ne pas toujours permettre de franchir celui-ci et donc de ne pas étudier l'obstacle sur toute sa hauteur.

Cependant si l'obstacle est franchi, l'apport de la CPRE est le même que celui de la Cholangiographie directe et permet la pose d'une prothèse biliaire palliative à l'ictère.

2.7. Angiographie hépatique :

Elle est réalisée dans le cadre du bilan préopératoire et permet de rechercher une atteinte portale ou artérielle qui contre-indiquerait la chirurgie. L'atteinte de l'artère hépatique se traduit par une sténose de celle-ci ou d'une de ses branches. L'atteinte portale, se traduit par une sténose, une irrégularité de contours ou encore une amputation d'une de ses branches [72].

Actuellement cette technique est de moins en moins utilisée au profit de l'angio-IRM et de la TDM hélicoïdale.

2.8. Imagerie fonctionnelle :

La tomographie par émission de positon (PET) au 18 fluor-désoxyglucose(FDG) est utilisée pour détecter les tumeurs de la vésicule biliaire lorsque l'imagerie conventionnelle est suspecte ou douteuse. La lésion tumorale se manifeste par une zone de forte concentration de traceur. Il semble que le PET a une sensibilité de 78%, pour l'évaluation des cancers de la vésicule biliaire localisés ou métastatiques. Koh et al. [84] rapportent que cette technique permet d'identifier un cancer de la vésicule biliaire avec une sensibilité de 75%, une spécificité de 87,5% et une exactitude de 81,3%.

L'association PET/Scanner a une valeur diagnostic plus importante car elle permet d'éviter les limitations de chacune des deux techniques. Ce couplage est également utile pour la détection des métastases à distance insoupçonnées par les techniques d'imagerie conventionnelle. Néanmoins son intérêt est très limité pour la mise en évidence des métastases lymphatiques [85].

En résumé :

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

VI. Etude anatomopathologique du cancer de la vésicule biliaire :

1. Classification histologique des cancers de la vésicule biliaire :

La classification actuellement utilisée est celle de l'OMS 2019 [86]. La majorité des tumeurs malignes de la vésicule biliaire est représentée par des carcinomes. Les tumeurs malignes non épithéliales (Sarcomes, lymphomes, ...) sont rares.

❖ Tumeurs épithéliales :

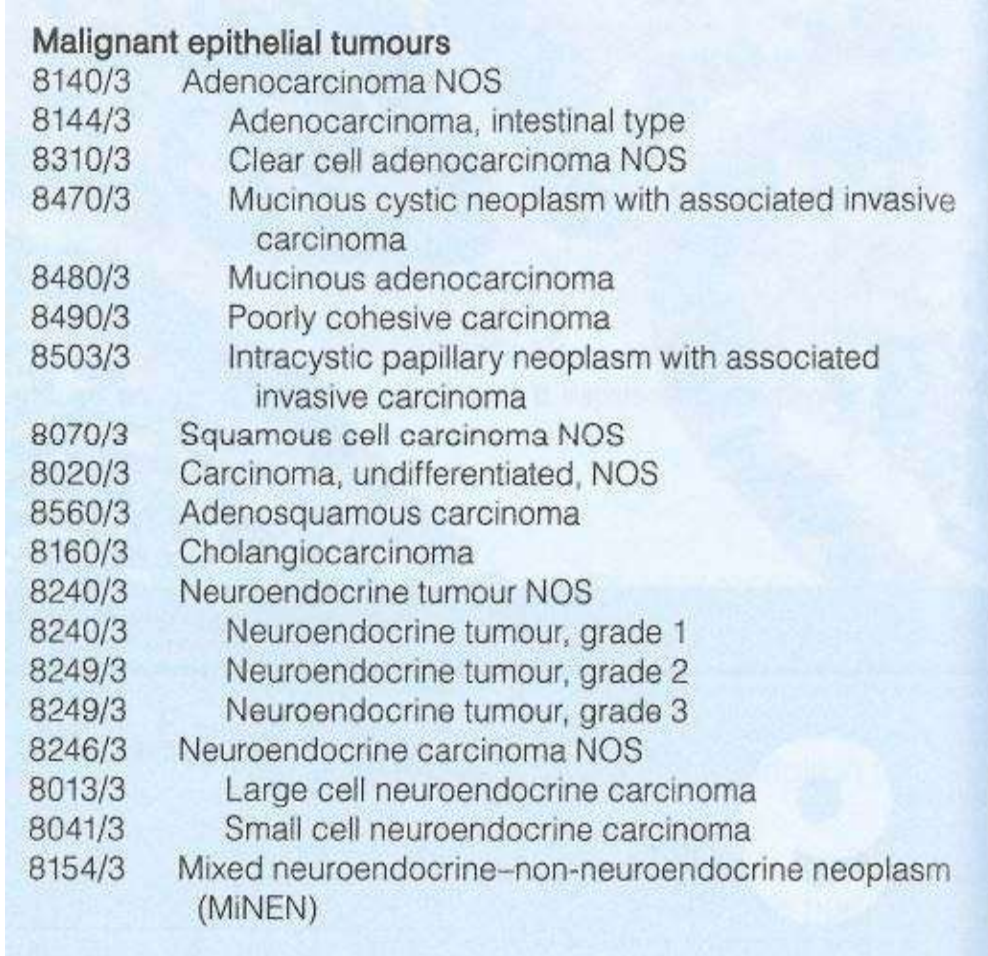
- ✓ Carcinome :
 - Adénocarcinome de type biliaire
 - Adénocarcinome de type intestinal
 - Adénocarcinome à cellules claires
 - Adénocarcinome mucineux
 - Carcinome à cellules peu cohésives
 - Carcinome adéno-squameux
 - Carcinome épidermoïde
- ✓ Tumeur neuroendocrine
- ✓ Néoplasme mixte neuroendocrine-non neuroendocrine

❖ Tumeurs non épithéliales :

- ✓ Leiomyosarcomes
- ✓ Sarcomes de Kaposi
- ✓ Lymphomes malins
- ✓ Autre.

❖ **Métastases :**

- ✓ Les métastases de mélanome
- ✓ Les métastases d'un carcinome mammaire
- ✓ Les métastases d'un carcinome rénal
- ✓ Autres.



Malignant epithelial tumours	
8140/3	Adenocarcinoma NOS
8144/3	Adenocarcinoma, intestinal type
8310/3	Clear cell adenocarcinoma NOS
8470/3	Mucinous cystic neoplasm with associated invasive carcinoma
8480/3	Mucinous adenocarcinoma
8490/3	Poorly cohesive carcinoma
8503/3	Intracystic papillary neoplasm with associated invasive carcinoma
8070/3	Squamous cell carcinoma NOS
8020/3	Carcinoma, undifferentiated, NOS
8560/3	Adenosquamous carcinoma
8160/3	Cholangiocarcinoma
8240/3	Neuroendocrine tumour NOS
8240/3	Neuroendocrine tumour, grade 1
8249/3	Neuroendocrine tumour, grade 2
8249/3	Neuroendocrine tumour, grade 3
8246/3	Neuroendocrine carcinoma NOS
8013/3	Large cell neuroendocrine carcinoma
8041/3	Small cell neuroendocrine carcinoma
8154/3	Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm (MINEN)

Figure 35 : Type histologique selon la classification OMS 2019 [86].

2. Les lésions précancéreuses de la vésicule biliaire :

Comme dans la plupart des cancers épithéliaux, le développement de l'adénocarcinome de la vésicule biliaire est précédé par une variété de changements précancéreux. Cependant, par rapport à d'autres organes, tels que le côlon, l'utérus, la prostate et le pancréas, la connaissance des lésions précurseurs du carcinome de la vésicule biliaire est limitée, et leurs caractéristiques clinico-pathologiques sont insuffisamment caractérisées. Cela est dû en partie à la rareté de ces lésions, aux controverses sur les critères de diagnostic et à l'utilisation de plusieurs termes unifiés pour désigner ces lésions [87–88]. La cinquième édition de la classification des tumeurs de l'appareil digestif de l'Organisation mondiale de la santé (OMS 2019) a proposé trois types de néoplasmes préinvasifs (précurseurs néoplasiques) de la vésicule biliaire et a unifié la terminologie : adénome de type glandulaire pylorique (AGP), néoplasme intraépithélial biliaire (BillN) et néoplasme papillaire intracholécystique (NPIC) [89].

2.1 Adénome de type glandulaire pylorique :

L'AGP est un néoplasme non invasif visible à l'œil nu, composé de glandes mucineuses uniformes, disposées selon une configuration tubulaire [90].

Dans la quatrième édition de la classification des tumeurs de l'appareil digestif de l'OMS (OMS 2010) et dans plusieurs manuels, les adénomes de la vésicule biliaire ont été classés comme tubulaires, papillaires (villosités) et tubulopapillaires (tubulovillosités) en fonction de leur mode de croissance, et classés cytologiquement comme étant de type glande pylorique, intestinal, fovéolaire et biliaire [87–88]. Par conséquent, l'adénome tubulaire de type intestinal, l'adénome papillaire de type biliaire et l'adénome tubulaire de type glande pylorique (AGP) ont été regroupés en une seule catégorie "adénome" dans la classification OMS 2010 [87]. Au contraire, dans l'édition 2019 de l'OMS, les adénomes autres qu'AGP ont été regroupés dans la catégorie NPIC, et seul AGP a été classé indépendamment comme l'une des trois lésions néoplasiques précurseur de la vésicule biliaire [90]. Aucun détail n'est donné sur la raison pour laquelle, parmi les lésions préneoplasiques macroscopiques de la vésicule biliaire, seul l'AGP a été placé en dehors de la catégorie des NPIC dans l'OMS 2019.

Cependant, une raison possible est que l'AGP est relativement bien caractérisé en tant que lésion néoplasique précurseur de la vésicule biliaire et que son comportement est plus inoffensif par rapport aux autres tumeurs classées dans les NPIC [91].

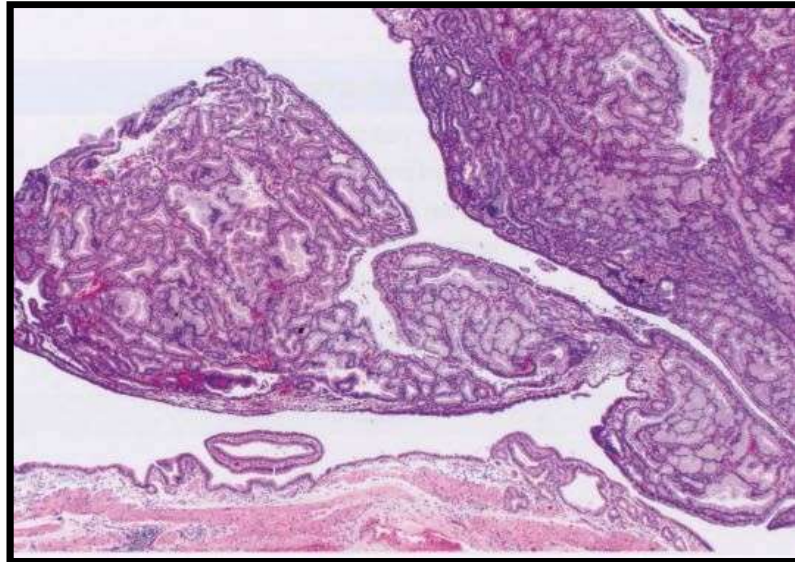


Figure 36 : Adénome tubulaire de type glandulaire pylorique [WHO2019].

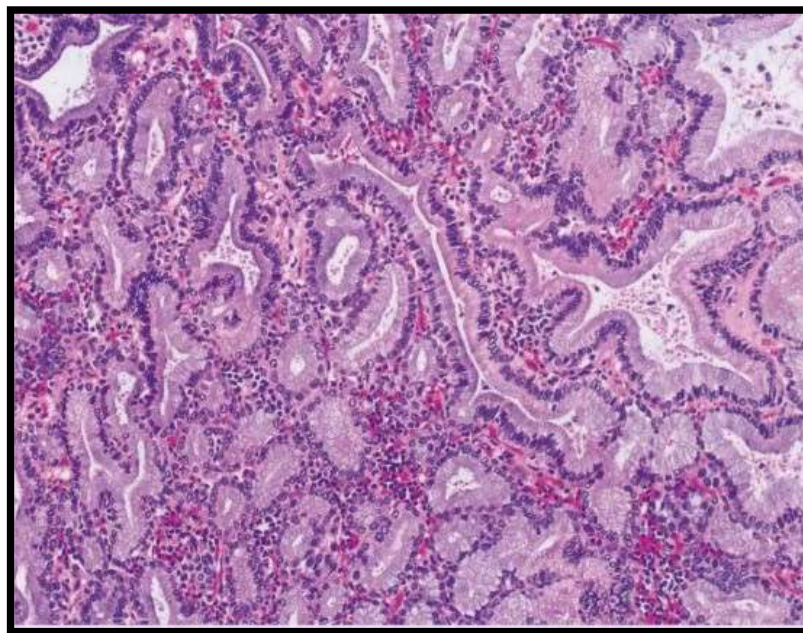


Figure 37 : Adénome de type glandulaire pylorique de la vésicule biliaire. Les cellules ont un cytoplasme mucineux apical abondant, des noyaux périphériques [WHO2019].

2.2 Néoplasme papillaire intracholécystique NPIC :

Le NPIC est un néoplasme de la vésicule biliaire récemment proposé, qui se caractérise par un néoplasme épithélial non invasif, visible à l'œil nu, formant une masse apparaissant dans la muqueuse et faisant saillie dans la vésicule biliaire [92]. Comme le NPIC n'a été introduit que récemment et qu'il est relativement rare, la connaissance de ses caractéristiques clinicopathologiques est limitée à ce jour, comparée à celle du néoplasme intracanaire papillaire et mucineux du pancréas et du néoplasme papillaire intraductal du canal biliaire (IPNB).

Bien que Le NPIC ait été initialement présenté comme un néoplasme tubulaire papillaire intracholécystique (un terme générique, selon Pehlivanoglu et al. [93]), afin de traiter toutes les masses intramuqueuses exophytiques, papillaires ou polypoïdes de la vésicule biliaire, y compris tous les adénomes de 1.0 cm qui sont composés de cellules néoplasiques (dysplasiques) préinvasives, l'OMS 2019 a défini différemment le NPIC ; le terme complet a été donné comme "néoplasme papillaire intracholécystique" (sans "tubulaire"). L'AGP a été exclu de l'NPIC et décrit comme une entité indépendante.



Figure 38 : Néoplasme papillaire intracholécystique (NPIC) macroscopiquement visible et formant une masse dans la muqueuse de la vésicule biliaire, dans le corps et le fond de la vésicule biliaire

[92].

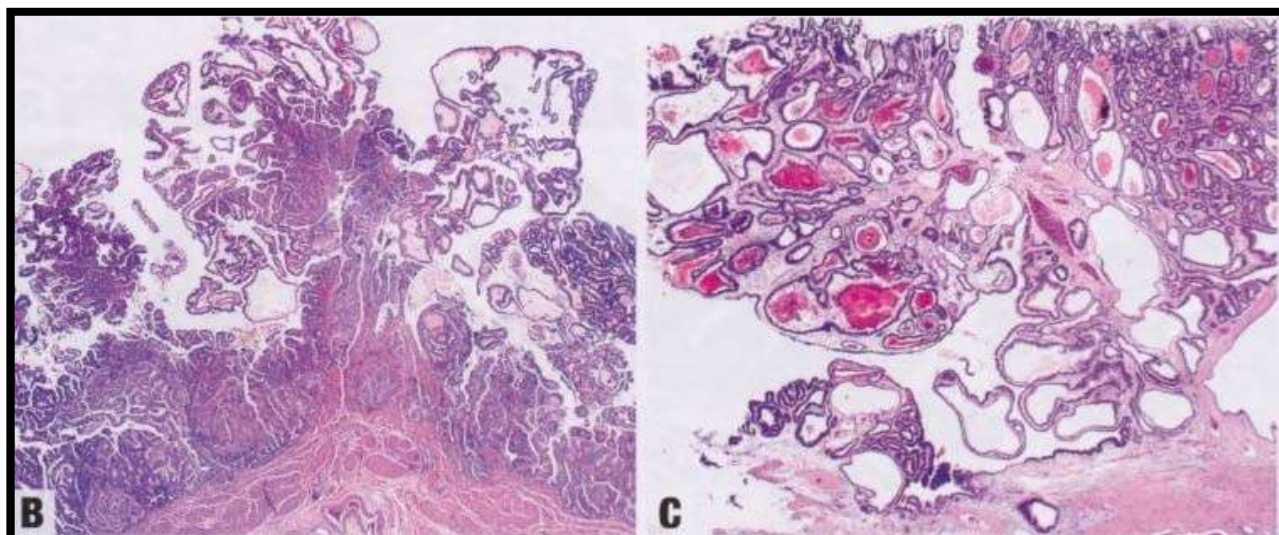


Figure 39 : Néoplasme papillaire intracholécystique (NPIC) [WHO2019].

2.3 Néoplasie biliaire intra-épithéliale :

La néoplasie biliaire intra-épithéliale est définie comme une lésion microscopique, non invasive, plate ou (micro)papillaire confinée à la lumière du canal biliaire [94]. Les études clinico-pathologiques sur la néoplasie biliaire intra-épithéliale ont été menées principalement sur les voies biliaires intrahépatiques, rarement sur le canal biliaire distal, et très rarement sur la vésicule biliaire. En outre, la plupart des connaissances sur les caractéristiques moléculaires ont été obtenues à partir de BillN du canal biliaire intrahépatique, et les preuves de BillN de la vésicule biliaire sont limitées.

Avant 2005, les lésions néoplasiques non invasives des voies biliaires intrahépatiques et extra hépatiques étaient désignées par plusieurs termes, tels que dysplasie biliaire, hyperplasie atypique et épithélium biliaire atypique. En 2005, un cadre conceptuel et des critères diagnostiques pour la BillN ont été proposés à partir de lésions hépatiques obtenues chez des patients atteints d'hépatolithiase [95]. En 2007, une étude internationale de concordance sur le diagnostic des lésions néoplasiques non invasives biliaires a été menée afin d'obtenir un consensus sur la terminologie et le classement [96].

À l'examen macroscopique, les lésions BillN sont généralement visibles mais peuvent être associées à des changements subtils, tels qu'un épaissement de la muqueuse, des changements granulaires [94,97].

Sur le plan histologique, les BillN sont des lésions épithéliales plates ou (micro)papillaires qui sont classées en fonction des atypies cytoarchitecturales. Dans la version 2010 de l'OMS, les lésions BillN étaient classées selon un système à trois niveaux (BillN-1, -2 et -3) ; toutefois, un système à deux niveaux a remplacé le système à trois niveaux, les anciennes BillN-1 et -2 étant classées comme étant de bas grade et la BillN-3 comme étant de haut grade ou un carcinome in situ [94]. En ce qui concerne la carcinogenèse de la vésicule biliaire On ne sait pas si tous les cancers de la vésicule biliaire se développent par le biais de BillN de bas grade et de haut grade. Cependant, nous observent parfois une transition morphologique d'un BillN de bas grade à un BillN de haut grade, puis à un carcinome invasif, ce qui suggère qu'au moins certains cancers de la vésicule biliaire suivent une telle carcinogenèse par étapes.

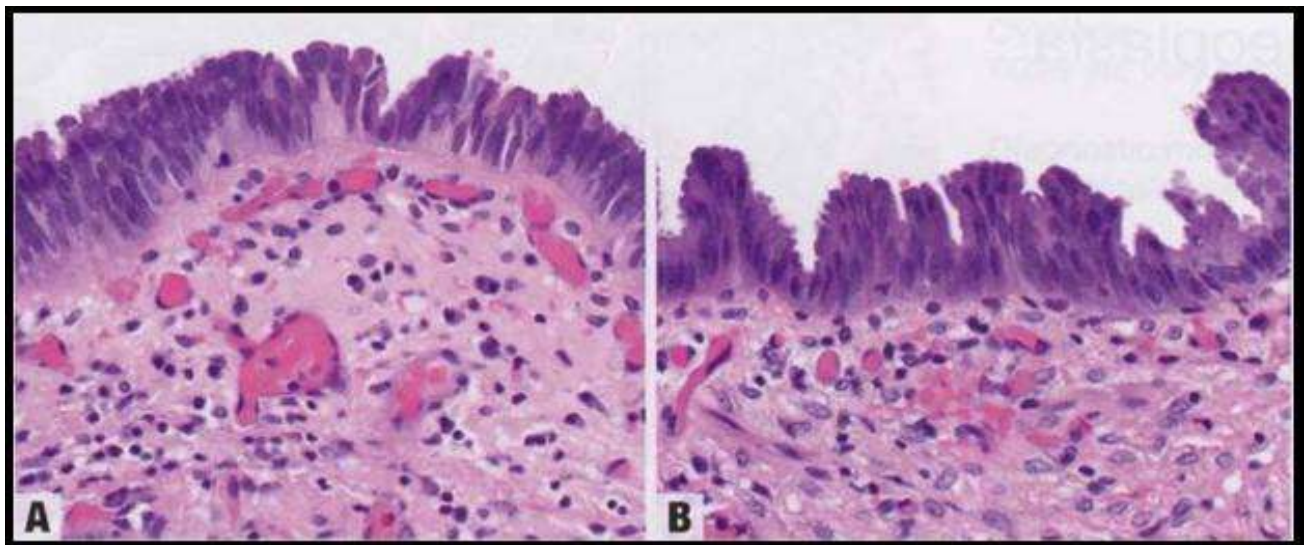


Figure 40 : Néoplasie biliaire intra-épithéliale de bas grade caractérisée par une pseudo stratification des noyaux [WHO2019].

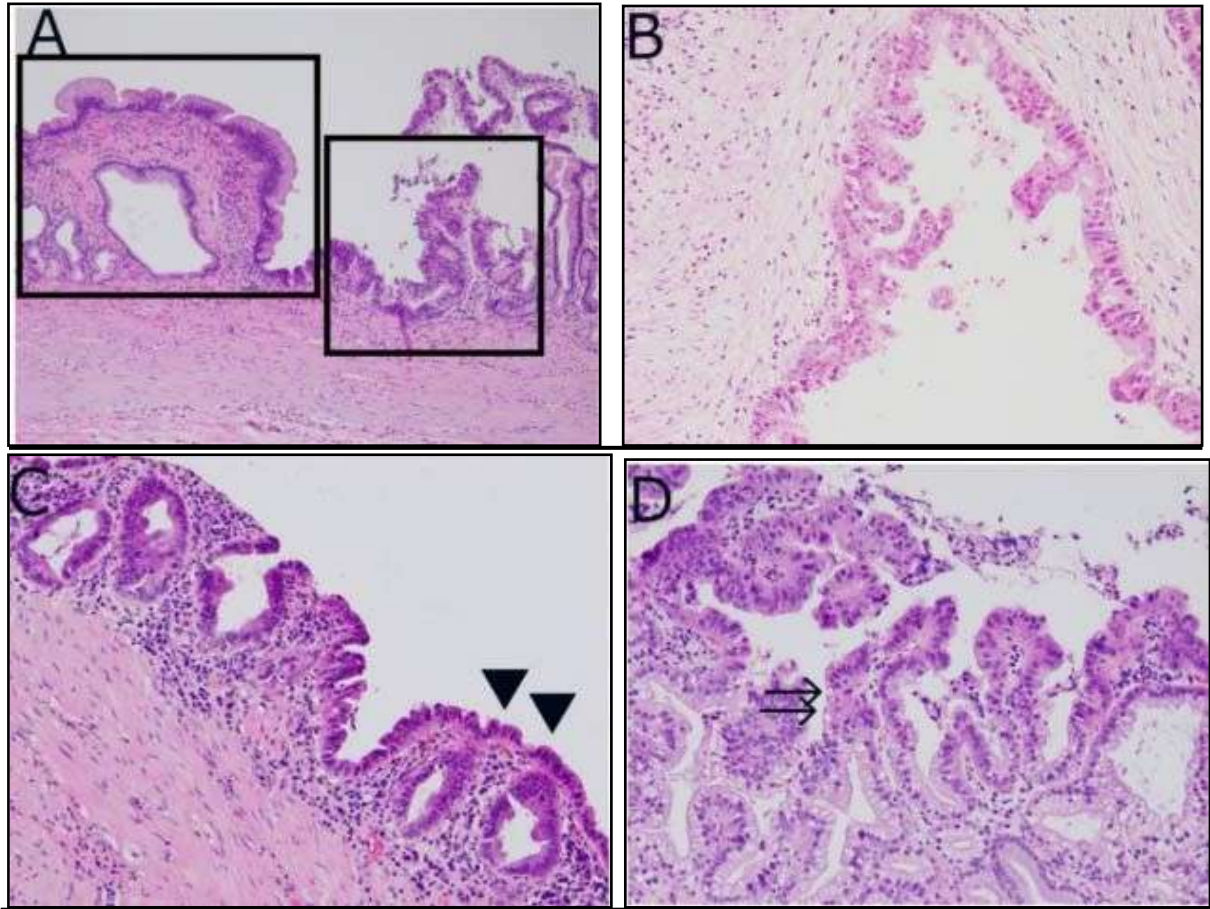


Figure 41 : Néoplasie biliaire intraépithéliale (BillN) par coloration à l'HE.

- (A) BillN de bas grade (à gauche) vue à côté de la composante BillN de haut grade (à droite).
- (B) Lésion BillN de haut grade avec épithélium éosinophile pseudo-papillaire.
- (C) BillN de haut grade avec un aspect de type adénome (pointes de flèches).
- (D) BillN de haut grade avec aspect micropapillaire [92].

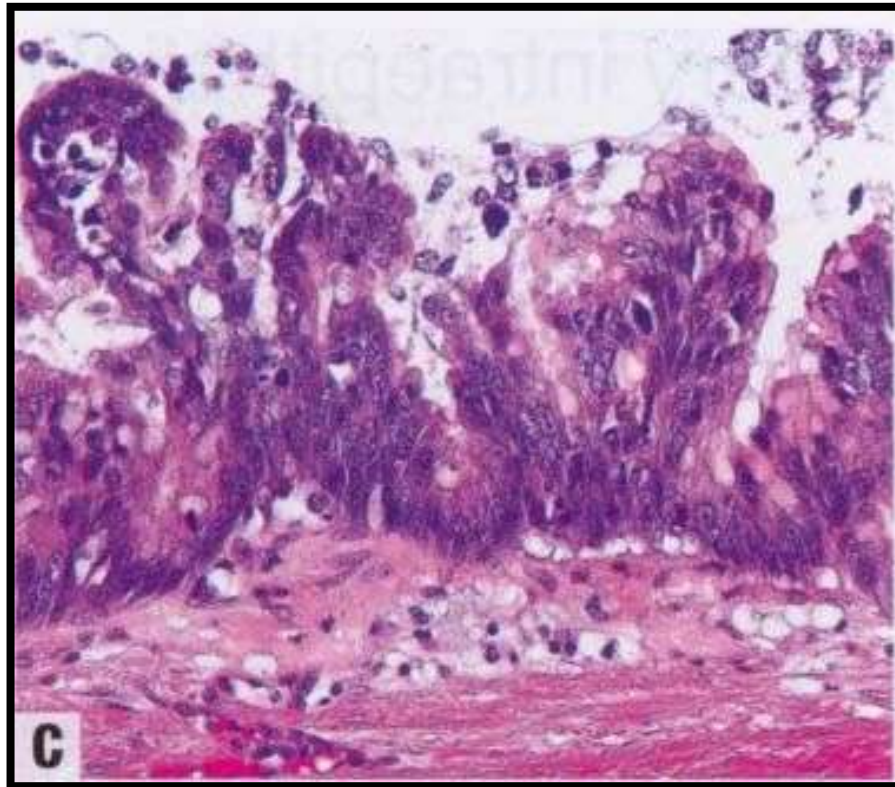


Figure 42 : Néoplasie biliaire intraépithéliale de haut grade [WHO2019].

Features	Low-grade BILIIN (BILIIN-1/2)	High-grade BILIIN (BILIIN-3)
Histology	Flat pseudopapillary/micropapillary	Flat pseudopapillary/micropapillary
	Hyperchromatic nuclei	Hyperchromatic and irregular nuclei
	Increased N:C ratio	Pleomorphic, bizarre nuclei, increased N:C ratio
	Nuclear stratification	Complex nuclear stratification
	Preserved nuclear polarity	Loss of nuclear polarity
Biliary mucosa involvement	Relatively small foci or areas	Relatively extensive area
Involvement of peribiliary glands	Infrequent	Frequent
Ki-67 proliferation index	Mildly to moderately increased	Markedly increased
Immunostaining*		
S100	Mildly to moderately increased	Diffuse and strongly positive
p53	Usually negative	Frequently positive
p16	Relatively preserved	Decreased

Figure 43 : Caractéristiques morphologiques de la néoplasie biliaire intraépithéliale [86].

3. Macroscopie :

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 [98].

La plupart des Cancers de la vésicule biliaire (70%) apparaissent dans le fond de la vésicule biliaire. Il s'agit généralement de tumeurs mal définies qui se développent de manière diffuse [86].

Les CVB réalisent des lésions diffuses et multifocales retrouvées jusqu'à dans 80% des cas [32]. Lorsque la tumeur est localisée, elle intéresse volontiers le fond de la VB puis le corps (30%) et enfin le collet (10%) [86-99]. La forme bourgeonnante est décrite jusqu'à dans 80% des cas [32]. Dans de rares situations (7% des cas), la tumeur ne peut être vue et décrite à l'examen macroscopique [32].

D'après une étude réalisée en Uruguay sur un petit échantillon de 5 cas de CVB [100], l'examen macroscopique des pièces de cholécystectomie a trouvé une infiltration focale ou diffuse de la paroi vésiculaire dans 60% des cas. Tous les cas présentaient une tumeur localisée au niveau du corps vésiculaire.

Dans la série de Glehen [101] portant sur 12 cas de CVB, L'examen macroscopique a trouvé une infiltration diffuse de la paroi vésiculaire dans tous les cas.

Dans l'étude de Ben Slama [64] portant sur 30 cas de CVB, la taille tumorale moyenne des était de 2,2cm (extrêmes de 2 à 2,5cm). Une atteinte du corps vésiculaire était retrouvée dans 29,4% des cas. La tumeur était limitée au collet dans 23,5% des cas et au fond vésical dans 6% des cas. L'atteinte multifocale de la VB était retrouvée dans 41,1%. Une modification de la muqueuse était notée dans tous les cas.

La forme infiltrante était présente dans 86% des cas avec des ulcérations associées retrouvées dans 23% des cas. La forme bourgeonnante était retrouvée dans 11% des cas.

Dans notre étude, les résultats de l'analyse macroscopique concordent dans certains points avec les données de la littérature. Les formes diffuses ont représenté 47% des cas et ont été légèrement moins fréquentes que dans les études publiées. Il s'agissait dans 82,35% des cas d'une forme infiltrante et dans 17,65% des cas d'une forme bourgeonnante.

La taille était variable ; entre 3 et 5,5 cm pour les tumeurs bourgeonnantes et 2 à 9 cm pour les tumeurs infiltrantes.

Concernant la localisation des CVB, les tumeurs siégeant au niveau du fond vésiculaire représentaient 23,53% des cas, tout comme celles situées au collet vésiculaire (23,53%). En revanche, les localisations au niveau du corps vésiculaire étaient moins fréquentes, représentant 5,88% des cas.



Figure 44 : Section macroscopique d'une pièce opératoire d'un calculocancer vésiculaire [102].



Figure 45 : Pièce opératoire de cholécystectomie avec tumeur plane, paraissant peu infiltrante [102].



Figure 46 : Aspect macroscopique d'un Carcinome de la vésicule biliaire. Epaissement blanchâtre de la paroi. Présence de fragments de calculs biliaires [WHO2019].

4. Microscopie :

4.1. Les carcinomes :

a. Les tumeurs épithéliales :

Tous les types histologiques de tumeur peuvent se développer dans la vésicule biliaire. Cependant, certaines tumeurs comme les tumeurs endocrines, carcinomes épidermoïdes, les tumeurs stromales, autres tumeurs mésoenchymateuses et les lymphomes restent rares. Plus de 98% des tumeurs malignes de la vésicule biliaire sont des carcinomes [103].

4.2. L'adénocarcinome :

L'adénocarcinome est la tumeur épithéliale la plus fréquente de la VB. Plusieurs types d'adénocarcinomes sont distingués dans la classification OMS 2019 [86].

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%. Il peut s'agir d'adénocarcinome bien différencié, moyennement différencié, peu différencié ou anaplasique. On retrouve les adénocarcinomes de type biliaire (les plus fréquents), de type intestinal, mucineux, et à cellules claires [86].

Les résultats de notre étude histologique sont en accord avec ceux de la littérature, 88,24% des cas décrits étaient des adénocarcinomes.

Tableau X : La fréquence de l'adénocarcinome dans les différentes séries

Auteur [Réf]	ADK (%)
Hamdani [32]	87,7
Samuel [104]	88
Tahir [105]	90
Loukili [62]	96,6
Goubraim [46]	83,9
Notre série	88,24

Dans notre série, en fonction de la différenciation cellulaire et de l'architecture tumorale on distingue :

- ✓ Les ADK bien différenciés retrouvés dans 41,18% des cas dans notre série.
- ✓ Les ADK moyennement différenciés dans 29,41% des cas.
- ✓ Les ADK peu différenciée dans 29,41% des cas.

Tableau XI : Degré de différenciation des adénocarcinomes dans les différentes séries (en%)

Auteur [Réf] Degré De différenciation	Aouhar [106]	Goubraim [46]	Loukili [62]	Hamdani [32]	Notre série
Bien différencié	26	45	78	7	41,18
Moyennement différencié	50	47	21,4	52	29,41
Peu différencié	7	8	0,6	7	29,41

- **Les types de l'adénocarcinome :**
 - **Adénocarcinome de type biliaire :**

Le plus fréquent, constitué de tubes et glandes bordées de cellules plus ou moins hautes rappelant l'épithélium biliaire. Selon la proportion de glandes constituant ces adénocarcinomes, 4 types de différenciation sont décrits : bien, moyennement et peu différenciés correspondant à 95%, 40– 94% et 5–39% de structures glandulaires présentes. De la mucine est souvent retrouvée. Quelques formes particulières d'adénocarcinomes méritent d'être connus ou reconnus du fait de leurs aspects particuliers et de leur pronostic parfois différent de l'adénocarcinome de type biliaire [102].

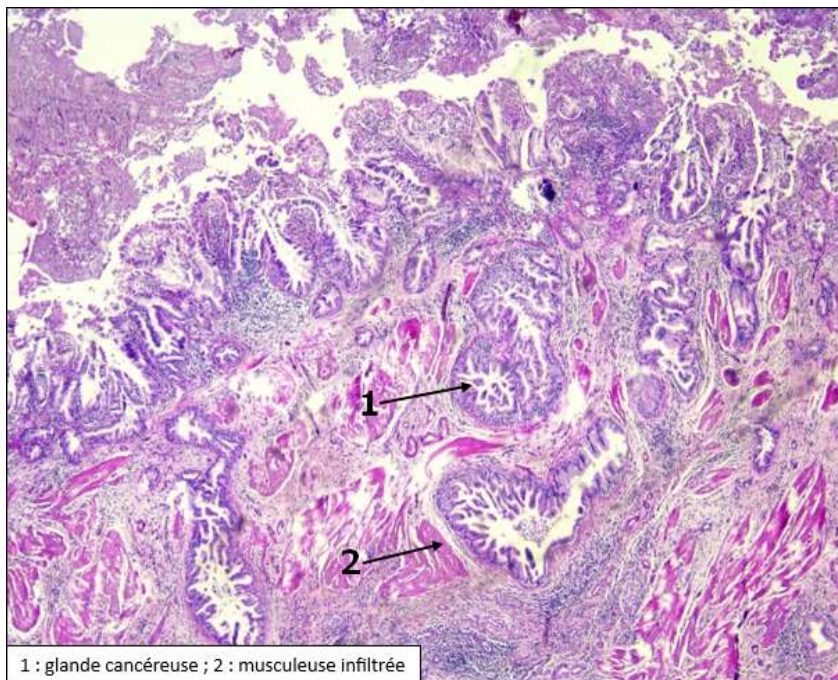


Figure 47 : Coupe histologique d'un adénocarcinome de type biliaire montrant une prolifération carcinomateuse d'architecture glandulaire (HEx100) [Image du service d'anatomie pathologique hôpital militaire Avicenne de Marrakech].



Figure 48 : Adénocarcinome de type biliaire bien différencié montrant une infiltration la couche musculaire de la vésicule biliaire (GX20) [Image du service d'anatomie pathologique hôpital militaire Avicenne de Marrakech].

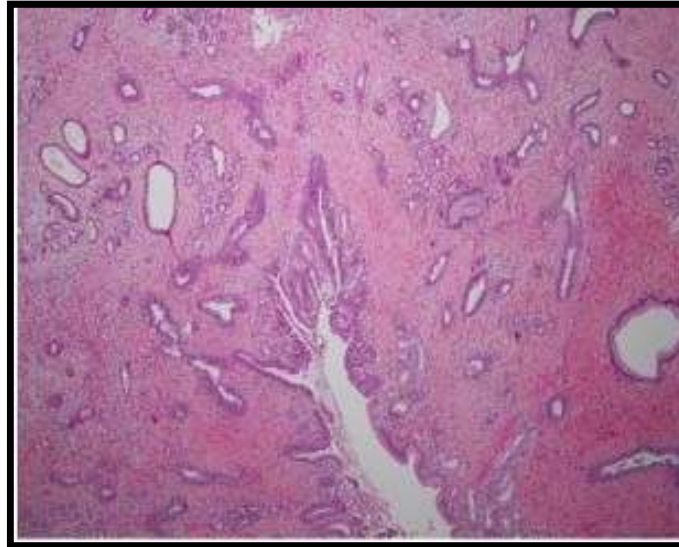


Figure 49 : Adénocarcinome de type biliaire de la vésicule Biliaire. Multiples petites glandes bien différenciées infiltrant la paroi, entre les récessus de Rokitanski Aschoff normaux (HES × 40) [3].

➤ **Adénocarcinome de type intestinal :**

L'adénocarcinome de type intestinal est une variante assez rare caractérisée par une architecture tubuleuse ou papillaire bordée de cellules de type intestinal (cellules caliciformes et intestinales en proportion variable pouvant s'associer ou non à des cellules de Paneth ou endocrines) [102].

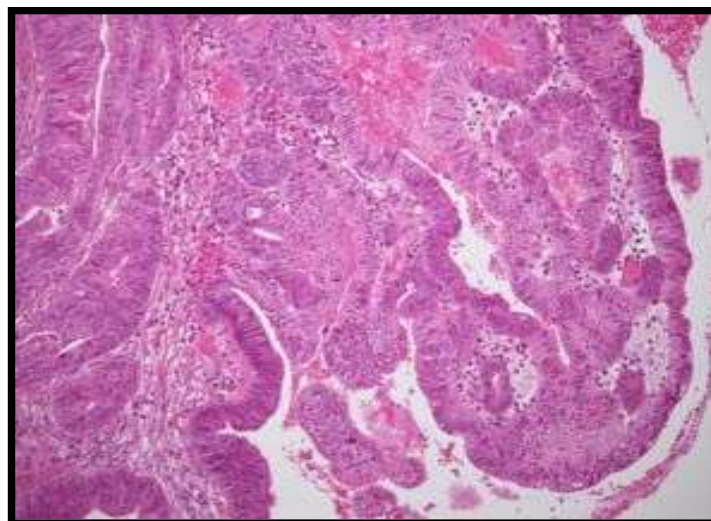


Figure 50 : Adénocarcinome de la vésicule biliaire de type intestinal (HES × 20) [102].

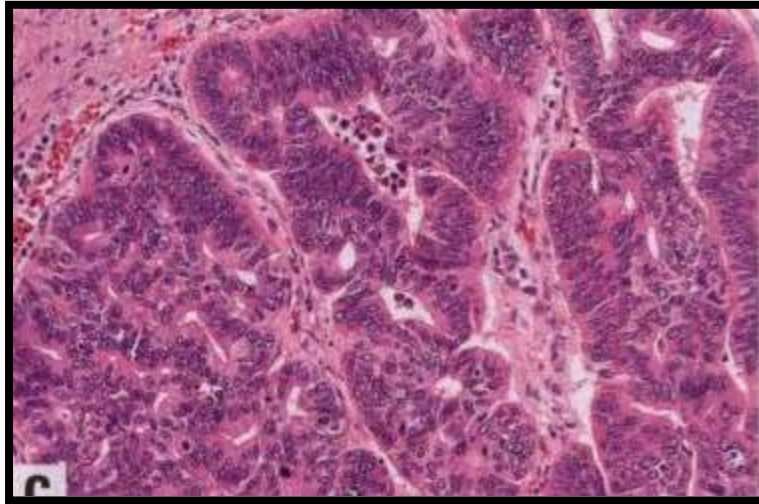


Figure 51 : Adénocarcinome de la vésicule biliaire de type intestinal ressemblant à un adénocarcinome colique (HESx40) [WHO 2019].

➤ **Adénocarcinome à cellules claires :**

L'adénocarcinome à cellules claires de la vésicule biliaire est une entité rare. Elle se compose essentiellement de cellules claires aux limites cellulaires nettes et au noyau hyperchromatique.

Leur cytoplasme est souvent riche en glycogène. Il s'y associe quelques cellules au cytoplasme éosinophile granuleux. Ces cellules s'organisent en tubes, amas, cordons, travées ou papilles. Des foyers d'adénocarcinome conventionnel peuvent coexister et sont à rechercher pour confirmer l'origine biliaire et non métastatique de la prolifération. Des foyers de différenciation hépatoïde avec parfois production d'alpha-fœtoprotéine, ainsi que des aspects rappelant la phase sécrétoire de l'endomètre (vacuoles claires sus ou sous nucléaire) ont été rapportés [3].

Les cellules tumorales d'origine vésiculaire expriment fortement le KL-1 et l'ACE et plus faiblement l'EMA. La vimentine et le CD10 sont des marqueurs tumoraux spécifiques des carcinomes rénaux, ils sont négatifs en cas de carcinome à cellules claires d'origine biliaire [107].

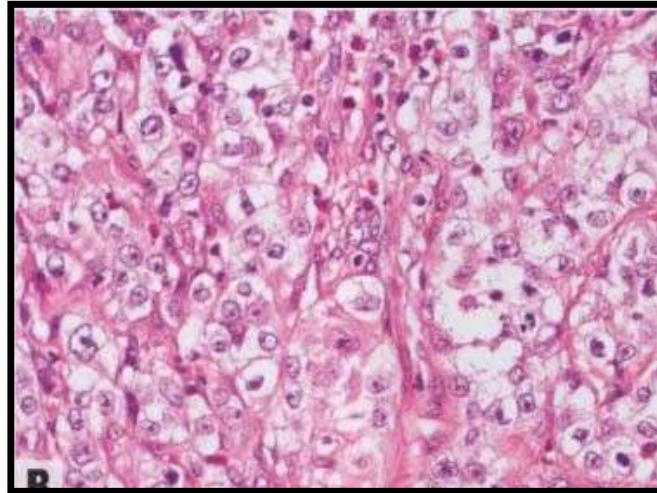


Figure 52 : Carcinome à cellules claires. La tumeur est constituée de cellules au cytoplasme clair (HEx40) [WHO 2019].

➤ **Adénocarcinome mucineux :**

Il est caractérisé par une mucosécrétion extracellulaire qui occupe au moins 50% de la tumeur [86]. Il existe deux variantes histologiques de l'adénocarcinome mucineux :

- La première variante est caractérisée par la présence de glandes néoplasiques dilatées contenant de la mucine, bordées par des cellules prismatiques avec des atypies cytonucléaires faibles à modérées.
- La deuxième variante est constituée par des petits îlots ou des travées de cellules entourées par un mucus abondant. Certaines tumeurs peuvent regrouper les caractéristiques des deux variantes. Lorsque le mucus est très abondant, l'examen microscopique peut être difficile et la tumeur peut apparaître hypocellulaire.

➤ **Carcinome à cellules peu cohésives :**

Il comporte au moins 50% des cellules tumorales possédant une mucosécrétion intracellulaire qui repousse le noyau à la périphérie de la cellule. Cependant, une quantité variable de mucine extracellulaire peut être présente. L'extension latérale à travers la lamina propria est très caractéristique de ce type de carcinome.

Dans certains cas, la tumeur entraîne une infiltration diffuse de la VB donnant un aspect similaire à celui d'une linité plastique de l'estomac [86].

Elles sont plus fréquentes chez les femmes et présentent cliniquement un comportement plus agressif que celui des CVB ordinaires [108].

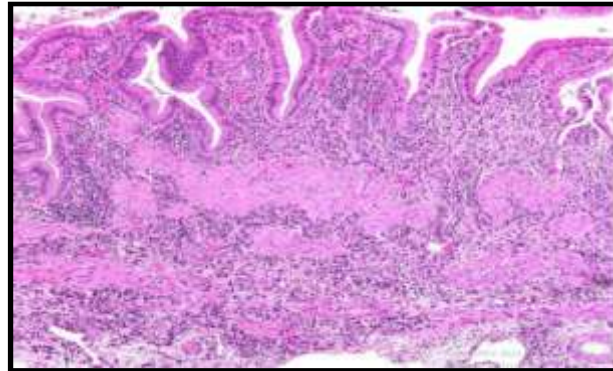


Figure 53 : Aspect microscopique d'un Carcinome à cellules peu cohésives (HEx10) [108].

➤ **Carcinome adéno-squameux :**

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. On trouve une différenciation squameuse focale dans environ 5% des carcinomes de la vésicule biliaire [109]. Si les éléments squameux constituent une partie substantielle de la tumeur (>25%), le néoplasme est mieux classé comme un carcinome adéno-squameux [86].

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.

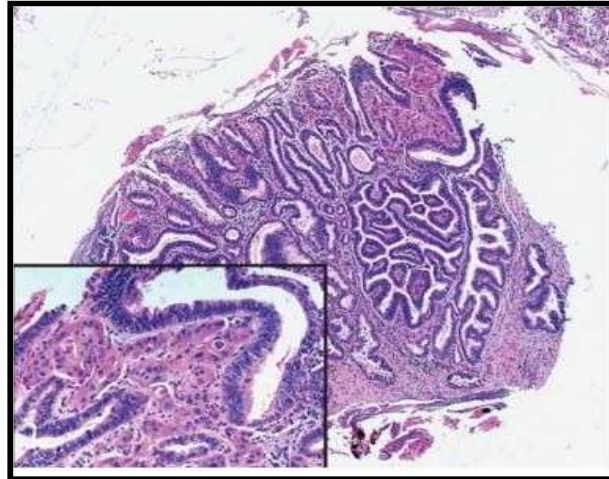


Figure 54 : Aspect microscopique d'un Carcinome adéno-squameux [109].

➤ **Carcinome épidermoïde :**

Il s'agit d'une tumeur épithéliale maligne composée entièrement de cellules malpighiennes plus ou moins matures. Le degré de différenciation varie considérablement. L'épithélium peut être kératinisant ou non kératinisant [86].

Dans certains cancers peu différenciés, il peut exister une prédominance des cellules fusiformes pouvant prêter confusion avec un sarcome. Dans ces cas, l'immunomarquage des cytokératines permet de redresser le diagnostic. Le carcinome épidermoïde peut se développer à partir d'une métaplasie malpighienne de l'épithélium biliaire.

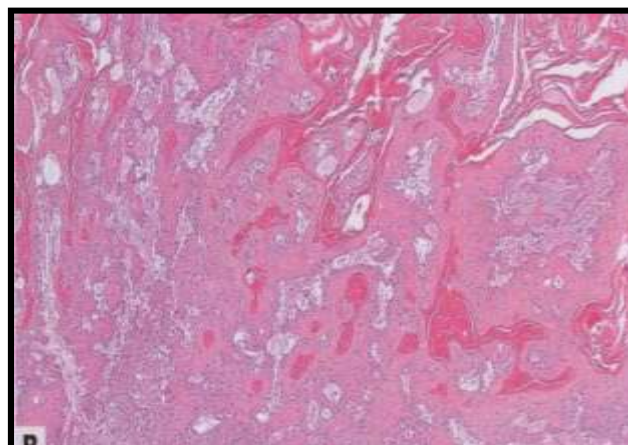


Figure 55 : Carcinome épidermoïde avec kératinisation étendue (HEx10) [WHO 2019].

➤ **Le Carcinome indifférencié :**

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

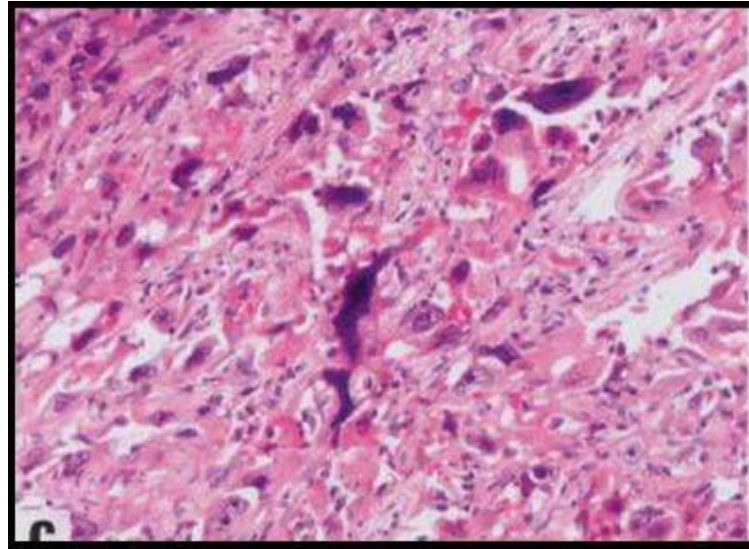


Figure 56 : Carcinome indifférencié. Des cellules géantes tumorales pléomorphes sont parfois identifiées (HEx40) [WHO 2019].

Dans l'étude de Ben Slama [64], 86,6% des cas étaient des adénocarcinomes dont 56,6% étaient des adénocarcinomes de type biliaire, 26,6% étaient des adénocarcinomes de type intestinal, et 3,3% étaient des adénocarcinomes mucineux caractérisés par une mucosécrétion extracellulaire abondante avec la présence à la fois de cordons cellulaires entourés de mucus et de glandes remplies de mucus.

Dans la série de Fong [110], 91% des cas étaient des adénocarcinomes, 3,3% étaient des adénocarcinomes mucineux, 5% étaient des carcinomes adéno-squameux et 2% étaient des carcinomes épidermoïde.

Dans l'étude menée en Uruguay [100], 4 cas sur 5 (80%) étaient des adénocarcinomes moyennement à peu différenciés, le 5ème cas était un adénocarcinome mucineux.

Les résultats de notre étude histologique sont en accord avec ceux de la littérature. 88,24% des cas décrits étaient des adénocarcinomes dont 86,66% étaient des adénocarcinomes de type biliaires, 6,67% étaient des adénocarcinomes de type intestinal, et 6,67% étaient des adénocarcinomes mucineux.

Un Carcinome à cellules peu cohésives a été retrouvé chez 2 patients soit 11,76% des cas.

b. Les Tumeurs non épithéliales :

Les tumeurs primitives non épithéliales sont exceptionnelles. Elles sont représentées par les sarcomes (1 à 2% des cancers) et les lymphomes avec en majorité des lymphomes de MALT et des lymphomes diffus à grande cellule B [1-111].

➤ **Les sarcomes :**

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

Le rhabdomyosarcome embryonnaire, le sarcome de Kaposi, le leiomyosarcome, le rhabdomyosarcome, l'angiosarcome, le sarcome à différenciation osseuse ou cartilagineuse, et le neurofibrosarcome.

- Le rhabdomyosarcome embryonnaire : Il est le plus fréquent des tumeurs malignes des voies biliaires chez l'enfant et l'adolescent.
- Le sarcome de Kaposi : Dans la majorité des cas, cette tumeur est découverte de façon fortuite lors d'une autopsie. Il est associé au syndrome d'immunodéficience acquise. Des lésions hémorragiques sont habituellement retrouvées au niveau de la sous-séreuse ou la musculuse.

➤ **Les lymphomes malins :**

Les lymphomes primitifs de la vésicule biliaire sont extrêmement rares. Ils doivent avant tout faire rechercher une autre localisation primitive.

○ Lymphome de MALT :

Le lymphome de MALT de la VB peut se développer sur un tissu MALT acquis, secondaire à une stimulation prolongée, le plus souvent par une inflammation chronique.

L'aspect histologique du lymphome de MALT ressemble à celui du tractus digestif. Il s'agit d'un infiltrat lymphoïde dense intra-épithélial refermant des follicules lymphoïdes et des petites nappes de cellules centrocytes-like (CCL) réalisant des lésions lympho-épithéliales très caractéristiques. L'étude immunohistochimique démontre le phénotype B (CD20+, CD79+) des cellules tumorales. Il existe souvent une forte expression de la protéine bcl-2. Les cellules lymphomateuses sont habituellement négatives aux marqueurs CD5, CD10 mais peuvent exprimer le CD43.

○ Lymphome B diffus à grandes cellules :

La tumeur est constituée de cellules de grande taille, de type centroblastique ou rarement immunoblastique avec de nombreuses mitoses.

➤ Les mélanomes malins primitifs :

Les mélanomes primitifs de la vésicule biliaire sont exceptionnels. Il s'agit le plus souvent d'une métastase vésiculaire d'un mélanome. L'activité jonctionnelle sur l'épithélium adjacent, l'absence d'un mélanome cutané et la durée de survie à long terme sont des critères importants pour faire la distinction.

Sur le plan histologique, l'aspect du mélanome est pareil à celui observé dans les autres organes. L'étude immunohistochimique permet de confirmer la présence des mélanocytes en utilisant le melan A, l'HMB45 et la PS100.

5. Immunohistochimie :

L'étude immunohistochimique est un complément du diagnostic morphologique des CVB. Son intérêt réside essentiellement dans le diagnostic différentiel des cancers indifférenciés.

Elle consiste à mettre en évidence divers constituants cellulaires et tissulaires ayant les propriétés d'un antigène, grâce à des anticorps spécifiques.

Il s'agit alors d'anticorps polyclonaux-, soit par technique des hybridomes (fusion de plasmocytes tumoraux et de cellules sensibilisées contre un antigène). Ces hybrides produisent un seul type d'anticorps monoclonal.

Les anticorps polyclonaux et monoclonaux sont couplés à des molécules fluorescentes (isothiocyanate de fluorescéine, rhodamine), ou des enzymes (peroxydase), pouvant être révélés par un substrat spécifique. Ces techniques d'immunomarquage peuvent se faire sur des coupes de tissu fixé et inclus en paraffine.

Les mêmes techniques d'immunomarquage peuvent être utilisées sur des préparations cytologiques.

Les principaux marqueurs IHC utilisés pour les cancers de la vésicule biliaire sont :

- ✓ Cytokératines : Ces protéines cytoplasmiques sont exprimées par les cellules épithéliales normales et leur expression est maintenue par les cellules qui ont effectué une transformation cancéreuse.
- ✓ ACE (antigène carcino-embryonnaire) : est une glycoprotéine de surface cellulaire à poids moléculaire élevé que l'on retrouve principalement dans les adénocarcinomes de l'épithélium à dérivation entérodermique du système digestif et dans le côlon fœtal.
- ✓ EMA (antigène de membrane épithéliale) : exprimé par les carcinomes.
- ✓ Chromogranine A : est considérée actuellement comme le meilleur marqueur général des tumeurs neuroendocrines.

- ✓ ENS (énolase neurone spécifique) : est exprimée par les tumeurs neuroendocrines.
- ✓ CD45 : exprimé par les lymphomes.
- ✓ Protéine p53 : à l'état normal, la protéine p53 dite sauvage a une demi-vie très brève et ne peut être détectée en immunohistochimie. En cas de mutation du gène p53, la protéine p53 a une demi-vie plus longue et devient détectable par immunohistochimie : la protéine est surexprimée.

Dans notre étude l'Etude immunohistochimique a été Réalisée chez trois patients objectivant :

Patient 1 : Une forte expression cytoplasmique des cellules tumorales infiltrantes des anticorps anti-CK :

CK7+ et CK19+ et un immunomarquage par la CK20 focal et hétérogène.

Profil immunohistochimique en faveur d'un adénocarcinome de la vésicule biliaire.

Patient 2 : Une forte expression cytoplasmique des cellules tumorales infiltrantes des anticorps anti-CK : – CK (AE1 /AE3) : positif

- CK7 : positif (focale)
- CK19 : positif
- LE profile immunohistochimique est compatible avec l'adénocarcinome d'origine biliaire (vésicule biliaire) déjà diagnostiqué.

Patient 3 : Le complément immunohistochimique réalisée sur le bloc :

- CK7 : Positif.
- CK19 : Positif.
- CK20 : Négatif.
- Chromogranine : Négatif.
- Synaptophysine : Négatif.

Une expression cytoplasmique intense des cellules tumorales infiltrantes des anticorps anti-CK : CK7 et CK19, le profil immunohistochimique oriente vers une origine biliaire de l'adénocarcinome.

VII. Stadification TNM :

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

La classification TNM prend en compte :

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

Tableau XII : Classification TNM-UICC-AJCC (8e édition 2017) des cancers de la VB [112].

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

Tableau XIII : Stades pronostiques de l'AJCC : cancers de la vésicule biliaire [112].

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

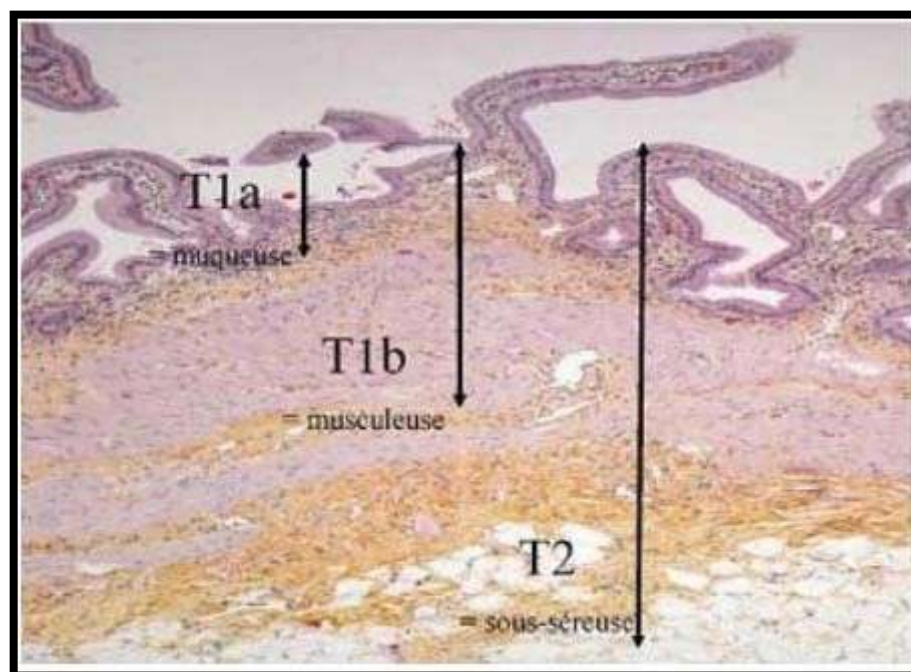


Figure 57 : Coupe histologique : Représentation des stades T sur une paroi vésiculaire normale [113].

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

Tableau XIV : Différentes classes T selon la littérature

Stades (%) Auteur [Réf]	Tis	T1	T2	T3	T4
Zevallos [114]	26,6	6,7	40	20	6,7
Sarli [115]	5	30	20	45	-
Tahir [105]	-	-	1	9	61
Notre série	-	-	58,82	41,18	-

La présence d'un envahissement lymphatique est un facteur de mauvais pronostic pour les CVB. Il est souvent corrélé au degré d'envahissement pariétal, l'envahissement ganglionnaire a été retrouvé dans 23,53% des cas.

D'après la stadification de l'AJCC, notre étude comporte 23,52% des cancers stade II, 58,83% des stades III, 17,65% des stades IV.

Tableau XV : Stadification TNM dans les différentes séries

Auteur [Réf]Stades (%)	Loukili [62]	Samuel [104]	Wang [116]	Notre série
Stade I	29,7	12	0	0
Stade II	51,8	50	8,9	23,52
Stade III	8,7	15	55,2	58,83
Stade IV	14,8	22	35,9	17,65

VIII. Facteurs pronostiques :

1. Age :

L'âge est un critère à prendre en considération pour la prise en charge thérapeutique. Le grand risque de morbidité et 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 [117].

2. Anatomopathologique :

➤ **Aspect macroscopique :**

Les tumeurs polypoïdes (qui s'avèrent histologiquement des carcinomes papillaires) sont un critère de bon pronostic. La survie à long terme est plus significative que pour les formes infiltrantes [89].

➤ **Type histologique :**

Les adénocarcinomes de la VB sont généralement de mauvais pronostic. Cependant, les adénocarcinomes papillaires non invasifs ont un bon pronostic par rapport aux autres types histologiques vu qu'ils se développent au début au dépend de la lumière vésiculaire avant d'envahir le mur vésiculaire. Ils sont moins invasifs que les autres types de cancers. Les tumeurs carcinoïdes sont de moins bon pronostic. Ils présentent un risque de métastases régionales et distales de 44% et 11% respectivement. Lorsque la tumeur dépasse 2cm, le risque d'envahissement hépatique et ganglionnaire est très élevé. Cependant, lorsque ces tumeurs sont de petite taille, une résection complète est souvent curable [89]. Les carcinomes à petites cellules sont de très mauvais pronostic.

➤ **Degré d'envahissement pariétal :**

Le degré d'envahissement tumoral est un facteur pronostic majeur des CVB. La survie relative à 5 ans est de 60 à 100% chez les sujets atteints d'un cancer T1 limité à la muqueuse ou à la musculuse. 60 à 80% pour les cancers T2, ayant bénéficié d'une résection radicale d'emblée ou après une réintervention et 10 à 22% lorsqu'il existe un résidu tumoral. Pour les cancers T3 et T4 dont le traitement a été radical, la survie à 5ans est de 8 à 63% [118].

➤ **Engainements nerveux et les embolies vasculaires :**

Ils favorisent les récives et les métastases hématogènes et lymphatiques [3].

➤ **Envahissement ganglionnaire :**

L'envahissement ganglionnaire aggrave le pronostic. Il est corrélé au degré de l'extension pariétal de la tumeur. Le taux de survie à 5ans en présence d'une atteinte ganglionnaire est de 45% contre 85% en son absence. Les micro-métastases ganglionnaires sont un facteur indépendant de mauvais pronostic [119]. Ils représentent un bon indicateur de l'extension de la maladie tumorale. Leur présence est liée au degré d'envahissement pariétal (T), à l'extension lymphatique (N) et nerveuse ainsi que le type histologique. Le diagnostic des micro-métastases est basé essentiellement sur l'immunohistochimie utilisant un anticorps anti-cytokératine (CAM5.2). La découverte de ces lésions doit emmener le chirurgien à prévoir un traitement adjuvant à la chirurgie à base de chimio ou radiothérapie locale [120].

3. Métastase :

Les métastases à distance sont des éléments péjoratifs. Leur présence témoigne d'un stade très avancé de la tumeur notamment en présence de métastases hépatiques, d'un envahissement de la VBP ou d'une carcinose péritonéale. Ils représentent une contre-indication au traitement chirurgical [121,122].



CONCLUSION



Le cancer de la vésicule biliaire demeure une pathologie rare, survenant principalement chez des patients d'âge avancé, avec une prédominance féminine.

Plusieurs facteurs de risque sont incriminés dans l'apparition de cette tumeur maligne, dont le principal est la lithiase vésiculaire. Sa symptomatologie est variée et non spécifique, dominée principalement par la douleur de l'hypocondre droit.

L'imagerie joue un rôle essentiel dans le diagnostic positif et différentiel du cancer de la vésicule biliaire, avec l'échographie comme premier examen radiologique privilégié pour son accessibilité et son caractère non invasif.

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 plus que seul l'examen histologique permet de confirmer et d'identifier le stade TNM.

Les adénomes et les néoplasies intraépithéliales sont les principales lésions précancéreuses de la vésicule biliaire. Leur présence nécessite la pratique de plusieurs coupes et reprélèvements à la recherche d'un cancer infiltrant.

L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent. Il représente plus de 80% des CVB. Les autres types histologiques sont rares. Le degré d'envahissement pariétal et la présence d'une atteinte ganglionnaire sont les principaux facteurs histologiques déterminants dans le choix du traitement chirurgical.

Enfin, le pronostic du cancer vésiculaire dépend du stade histologique. La prise en charge nécessite un travail multidisciplinaire.



RÉSUMÉS



Résumé

Le cancer de la vésicule biliaire est le plus fréquent des cancers des voies biliaires. Il est classé au 5ème rang des cancers digestifs. Son diagnostic est souvent fait à un stade avancé vu l'expression tardive des symptômes rendant son pronostic très péjoratif.

L'objectif de notre travail est de déterminer le profil épidémiologique du cancer de la vésicule biliaire ainsi que ses aspects anatomopathologiques.

Il s'agit d'une étude rétrospective, étalée sur une période de 9 ans, allant du Janvier 2015 jusqu'au Décembre 2023, portant sur 17 cas de cancer de la vésicule biliaire, diagnostiqués au service d'Anatomie Pathologique, Hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

L'âge moyen de nos patients est de 67,64 ans avec une prédominance féminine (64,71%). La lithiase vésiculaire est le principal facteur de risque des cancers de la vésicule biliaire. La symptomatologie clinique n'est pas spécifique. Elle est dominée par la douleur de l'hypochondre droit (70,58%) et l'ictère rétionnel (58,82%).

Les adénocarcinomes représentent 88,24% des cas de notre étude dont 86,66% sont de type biliaire, 6,67% sont de type intestinal et 6,67% des cas sont des adénocarcinomes mucineux. Les carcinomes à cellules peu cohésives représentent 11,76% des cas de cette étude. Les tumeurs sont classées T2 dans 58,82% des cas, T3 dans 41,18% des cas. Un envahissement ganglionnaire est présent dans 23,53% des cas.

Dans 70% des cas, le cancer de la vésicule biliaire est découvert de façon fortuite après examen anatomopathologique.

Notre étude attire l'attention sur l'intérêt de l'examen histologique systématique de toutes les pièces de cholécystectomie pour des pathologies biliaires bénignes et malignes. L'étude anatomopathologique reste le seul moyen qui permet de confirmer le diagnostic du cancer de la vésicule biliaire, d'établir la stadification et d'orienter la démarche thérapeutique.

Abstract

The cancer of gallbladder is the most common cancer of the bile ducts. It is ranked 5th among digestive cancers. Its diagnosis is often made at an advanced stage due to the late expression of symptoms making its prognosis very pejorative.

The objective of our work is to determine the epidemiological profile of gallbladder cancer and its anatomopathological aspects.

This is a retrospective study, spread over a period of 9 years, from January 2015 until December 2023, on 17 cases of gallbladder cancer, diagnosed in the Department of Pathological Anatomy, Avicenna military hospital in Marrakech.

The average age of our patients is 67,64 years with a female predominance (64,71%). Vesicular lithiasis is the main risk factor for gallbladder cancer. The clinical symptoms are not specific. It is dominated by pain in the right hypochondrium (70,58%) and retentional jaundice (58,82%).

Adenocarcinomas represent 88,24% of the cases in our study of which 86,66% are biliary type, 6,67% are intestinal type and 6, 67% of the cases are mucinous adenocarcinomas. Carcinomas with poorly cohesive cells represent 11,76% of the cases in this study. Tumors were classified as T2 in 58,82% of cases, T3 in 41,18% of cases. Node invasion was present in 23,53% of cases.

In 70% of cases, gallbladder cancer is discovered incidentally after pathological examination.

Our study draws attention to the interest of systematic histological examination of all cholecystectomy parts for benign and malignant biliary pathologies. Anatomopathological study remains the only means to confirm the diagnosis of gallbladder cancer, to establish the staging and to orient the therapeutic approach.

ملخص

سرطان المرارة هو السرطان الأكثر شيوعاً في القنوات الصفراوية. ويحتل المرتبة الخامسة بين سرطانات الجهاز الهضمي. غالباً ما يتم تشخيصه في مرحلة متقدمة نظراً لتأخر ظهور الأعراض مما يجعل تشخيصه سيئاً للغاية.

الهدف من عملنا هو تحديد المظهر الوبائي لسرطان المرارة بالإضافة إلى جوانبه التشريحية المرضية.

هذه دراسة استرجاعية، تمتد على مدى 9 سنوات، من يناير 2015 إلى ديسمبر 2023، وتغطي 17 حالة من سرطان المرارة، تم تشخيصها بقسم التشريح المرضي بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش.

يبلغ متوسط عمر مرضانا 67.64 سنة، وأغلبهم من الإناث (64.71%). حصوات المرارة هو عامل الخطر الرئيسي لسرطان المرارة. الأعراض السريرية ليست محددة. ويهيمن عليه الألم في المراق الأيمن (70.58%) واليرقان المتقطع (58.82%).

تمثل الأورام السرطانية الغدية 88.24% من الحالات في دراستنا، منها 86.66% من النوع الصفراوي، و 6.67% من النوع المعوي، و 6.67% من الحالات سرطانات غدية مخاطية. تمثل سرطانات الخلايا ضعيفة التماسك 11.76% من الحالات في هذه الدراسة. تصنف الأورام T2 في 58.82% من الحالات، T3 في 41.18% من الحالات. يحدث غزو العقدة الليمفاوية في 23.53% من الحالات.

في 70% من الحالات، يتم اكتشاف سرطان المرارة بالصدفة بعد الفحص المرضي.

تلقت دراستنا الانتباه إلى قيمة الفحص النسيجي المنهجي لجميع عينات استئصال المرارة

للأمراض الصفراوية الحميدة والخبيثة. تظل الدراسة التشريحية المرضية هي الطريقة الوحيدة لتأكيد تشخيص سرطان المرارة وتحديد المراحل وتوجيه النهج العلاجي.



ANNEXES



Symptomatologie clinique :

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

Données anatomopathologiques :

➤ Données macroscopiques :

- Taille de la tumeur :
- Siège : Fond vésiculaire Corps vésiculaire Collet
- Epaisseur de la paroi : Présent Absent
- Aspect de la tumeur : Bourgeonnante polypoïde Infiltrante Autre
- Tumeur : Localisée Diffuse
- Contenu de la lumière vésiculaire : Calculs Polypes

➤ Données microscopiques :

A) Type Histologique :

- Adénocarcinome de type biliaire
- Adénocarcinome de type intestinal
- Adénocarcinome à cellules claires
- Adénocarcinome mucineux
- Carcinome à cellules peu cohésives
- Carcinome adéno-squameux
- Carcinome épidermoïde
- Autres types : Sarcome Lymphome Mélanome

B) Degré de différenciation:

Bien différencié Moyennement différencié

Peu différencié Carcinome indifférencié

C) Facteurs histo-pronostiques :

- | | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| ➤ Degré d'envahissement pariétal: | Muqueuse <input type="checkbox"/> | Muscleuse <input type="checkbox"/> | Séreuse <input type="checkbox"/> |
| ➤ Engainements péri-nerveux: | Présents <input type="checkbox"/> | Absents <input type="checkbox"/> | |
| ➤ Emboles vasculaires : | Présents <input type="checkbox"/> | Absents <input type="checkbox"/> | |
| ➤ Limite cystique : | Saine <input type="checkbox"/> | Tumorale <input type="checkbox"/> | |
| ➤ Envahissement ganglionnaire : | Présent <input type="checkbox"/> | Absent <input type="checkbox"/> | |
| ➤ Envahissement VBP : | Présent <input type="checkbox"/> | Absent <input type="checkbox"/> | |
| ➤ Métastase hépatique : | Présente <input type="checkbox"/> | Absente <input type="checkbox"/> | |

Immunohistochimie :

Réalisée : Oui Non

Si oui : quels anticorps :

Résultat:

- Classification :

-TNM :

Tis T1 (T1a, T1b) T2 (T2a, T2b) T3 T4 N0 N1 N2 Nx M0 M1 Mx

-Stadification TNM :

Stade IA Stade IB Stade IIA StadelIB Stade III StadelIIB Stade IVA

StadelVB



BIBLIOGRAPHIE



1. **Zemoura J, Martyb M, Lapuyadec B, Collet D, Chichea L. Et Al.**
Vésicules tumorales et pseudo-tumorales : diagnostic et conduite à tenir
J Chir Visc (2014) ;151 : 295-306.
2. **Ferrareseag, Solej M, Enrico S**
Diagnosis of incidental gallbladder cancer
after laparoscopic cholecystectomy: Our experience.
BMC Surg. 2013;13:20.
3. **Rullier A.**
Pathologie de la vésicule biliaire et des voies biliaires extra-hépatiques.
Annpath (2014) ; 34:296-308.
4. **Boutros C., Gary M., K. Baldwin, Somasundar P.**
Gallbladder cancer: Past, present and an uncertain future.
Surgical Oncology 21 2012;183-91.
5. **« Cancer De La Vésicule Biliaire – Vulgaris Médical ».**
<https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/cancer-de-la-vesicule-biliaire>
6. **M. W. Jones, S. Hannoodee, Et M. Young,**
« Anatomy, Abdomen and Pelvis, Gallbladder »,in StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls
Publishing, 2021.
7. **D. Castaing Et L.-A. Veilhan,**
« Anatomie du foie et des voies biliaires »,
EMC – Hépatologie, vol. 3, no 4, p. 1-14, janv. 2008.
8. **Netter F.H.**
Atlas d'anatomie humaine, 5ème édition, planche 276.
9. **Bouchet Y., Passagia J.G., Lopez J.F.**
Anatomie des voies biliaires extrahépatiques,
Encycl Med Chir App.digestif 40900.

10. **Y.Renard, D.Sommacale, C.Avisse, J.-P.Palot, R.Kianmanesh., Et Al.**
« Anatomie chirurgicale des voies biliaires extrahépatiques et de la jonction biliopancréatique.
» *p. 1-21, 2014.*
11. **Perlemuter L., Waligora L.**
Cahier d'anatomie-Abdomen I,
3 ème édition 63-68
12. **Jean-Pierre Dadoune**
Histologie, 2è édition. « Médecine-science ».
Flammarion André Delmas, Henri Rouvière
13. **Pr Martin Catala, Dr Jean Michel André Et Pr Jacques Poirier.**
CHU Pitié Salpêtrière. Histologie : organes, systèmes et appareils.
14. **P. Nicolas-L,**
« La vésicule biliaire - LABORATOIRE D'HISTOLOGIE et D'EMBRYOLOGIE ».
<https://histologie.univ-nantes.fr/la-vesicule-biliaire/> .
15. **Farah-Klibi F., Ben Rejeb M.**
Carcinome adénosquameux primitif de la vésicule biliaire. Gastroentérologie Clinique et
Biologique (2008) 32, 632—634
16. **Roa JC, Anabalón L, Tapia O, Melo A, De A, X, Roa I. Et Al.**
Frequency of K-ras mutation in biliary and pancreatic tumors.
Rev Med Chil 2005; 133:14341440.
17. **R. Kianmanesh, S. Scaringi, B. Castel, Y. Flamant, S. Msika. Et Al.**
Lésions précancéreuses de la vésicule biliaire.
Journal of Chir 2007, 144, N°4. Elsevier Masson.
18. **S. Cleary, L. Dawson, J. Knox, S. Gallinger.**
Cancer Of The Gallbladder And Extrahepatic Bile Ducts.
Current Problems in Surgery, Volume 44, Issue7, Pages 396-482.

19. **Eduardo C**
Epidemiology and Molecular Pathology of Gallbladder Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2001; 51:349-364.
20. **Yong-Tae Kim**
Genetic alterations in gallbladder adenoma, dysplasia and carcinoma. *Cancer Letters* 169 (2001) 59- 68.
21. **Yong-Tae Kim**
Genetic alterations in gallbladder adenoma, dysplasia and carcinoma. *Cancer Letters* 169 (2001) 59-68.
22. **D.Chergui.**
Expression de la protéine p53 dans le cancer de la vésicule biliaire diagnostiquée au niveau du Centre Pierre et Marie Curie (CPMC) Alger. (2014)
23. **N. Yokoyama, J. Hitomi, H. Watanabe**
Mutations of p53 in gallbladder carcinomas in high-incidence areas of Japan and Chile, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 7 297-301
24. **Y-T Kim, Jk Ryu,**
Mutations of p53 and p16 are frequent in gallbladder cancers but not in dysplasias of gallbladder *Gastroenterology*, Volume 114, Supplement 1, 15 April 1998, Page A624.
25. **Regimbeau Jm, Fuks D, Robert B, Yzet T.**
Prise en charge du cholangiocarcinome intra hépatique, hilaire et de la vésicule biliaire. *HepatoGastro* 2013 ; 20 : 186-196.
26. **Stinton, Laura M., And Eldon A. Shaffer.**
"Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer." *Gut and liver* 6.2 (2012): 172.

27. **L. Abid, S. Berkane, F. Ali. Benamara.**
Cancer de la vésicule biliaire et coelioscopie. Hospital Bologhine Alger. Journées Nationales de Chirurgie. Tlemsan. Mars 2004.
28. **« Registre Des Cancers De La Région Du Grand Casablanca.**
Disponible à partir de :URL
:http://contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRGC.pdf ».Edition 2016.
29. **« Registre Des Cancers De Rabat Édition 2009. Disponible À Partir De :URL :**
http://biblio.medramo.ac.ma/bib/RECRAB_2005.pdf ».
30. **Hamza, Samia, Jean–Marc Phelip, And Côme Lepage.**
"Epidémiologie des cancers des voies biliaires." Cancéro digest (2012).
31. **Duffy, A., Capanu, M., Abou-Alfa, G. K., Huitzil, D., Jarnagin, W., Fong, Y., Et Al.**
"Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at memorial Sloan-Kettering cancer centre (MSKCC)."
Journal of surgical oncology 98.7 (2008): 485–489.
32. **Hamdani, N. H., Qadri, S. K., Aggarwalla, R., Bhartia, V. K., Chaudhuri, S., Debakshi, S., Et Al.,**
« Clinicopathological study of gall bladder carcinoma with special reference to gallstones: our 8–year experience from eastern India.Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 13.11 (2012): 5613–5617. »
33. **Koh, C. Y., Demirjian, A. N., Chen, W. P., McLaren, C. E., & Imagawa, D. K., Et Al.**
« Validation of revised American Joint Committee on Cancer staging for gallbladder cancer based on a single institution experience.*The American Surgeon 79.10 (2013): 1045–1049.* »
34. **D'hondt, M., Lapointe, R., Benamira, Z., Pottel, H., Plasse, M., Letourneau, R., Et Al.,**
« "Carcinoma of the gallbladder: patterns of presentation, prognostic factors and survival rate. An 11–year single centre experience." *European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 39.6 (2013): 548–553.* »

35. **Chassagne, P., Michel, J., Pageaux, G., Blanc, P., & Veyrac, M., Et Al.**
« "Le cancer de la vésicule biliaire dans un service d'Hépatogastroentérologie." *Médecine et chirurgie digestives (Paris) 25.6 (1996): 293-295.* »
36. **Arnaud JP, Casa C, Jacob JP, Ronceray J, Becouarn G, Bergamaschi R., Et Al.**
« Cancer de la vésicule biliaire. Expérience chirurgicale à propos de 143 cas. *J Chir 1996;133 : 155-58* »
37. **E. Masson,**
«Cancers vésiculaires de découverte fortuite»,
EM-Consulte.<https://www.em-consulte.com/article/5294/cancers-vesiculaires-de-decouverte-fortuite>
38. **Aderkaoui.S, M. Amraoui, A. Zentar, M. Mahi, H. Azendour., Et Al.**
« Actualités thérapeutiques dans la prise en charge de la vésicule biliaire. *Thèse N84, 2011.* »
39. **G. Randi, S. Franceschi, And C. La Vecchia,**
"Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors."
International journal of cancer 118.7 (2006): 1591-1602.
40. **Lau, C. S., Zywtot, A., Mahendraraj, K., & Chamberlain, R. S. Et Al.**
"Gallbladder Carcinoma in the United States: A Population Based Clinical Outcomes Study Involving 22,343 Patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Result Database (1973-2013)." *HPB surgery: a world journal of hepatic, pancreatic and biliary surgery 2017 (2017).*
41. **Lundberg, O., And Kristoffersson, A.,**
« "Wound recurrence from gallbladder cancer after open cholecystectomy." *Surgery 127.3 (2000): 296-300.*
42. **El Malki, H. O., Ait Taleb, K., Mohsine, R., Charif Chefchaoui, M., & Ifrine, L., Et Al.**
« "Quelle attitude chirurgicale devant un cancer de la vesicule biliaire? A propos de 50cas." *Maghreb médical 357 (2001): 200-201.* »

43. **Klinger Rj, Delafuente Bh, Olivares Tp, Torres Fc.,**
« Carcinome de la vésicule biliaire : expérience chilienne de 10 ans.
Ann Chir 1994;48(7) :656-57 ».
44. **Michaud D.S.**
The epidemiology of pancreatic, gallbladder, and other biliary tract cancers. *Gastro in test Endosc 2002;56:5195-201*
45. **Sachidananda, S., Krishnan, A., Janani, K., Alexander, P. C., Velayutham, V., Rajagopal, S., Et Al.,**
« "Characteristics of gallbladder cancer in South India."
Indian journal of surgical oncology 3.3 (2012): 228-230. »
46. **R. Goubraim , A. Belkouchi, A. Azzouzi, L.Ifrine, M. Benazzouz, Et Al.**
« Le traitement chirurgical du cancer de la vésicule biliaire, à propos de 86 cas, expérience de la clinique chirurgicale A.
Thèse N278, 2007.
47. **Pandey, M., Pathak, A. K., Gautam, A., Aryya, N. C., & Shukla, V. K., Et Al.**
« Carcinoma of the Gallbladder. *Digestive diseases and sciences 46.6 (2001): 1145-1151. »*
48. **Mr. Hiroual, A.Zougari, N.Charif Idrissi , Ma. Benhmidoune, O.Essadiki, Et Al.**
« L'apport du scanner spiral dans le bilan d'extension du cancer vésiculaire, à propos de 70 cas. *Onco-WS-17 Marrakech, 2012. »*
49. **L.Ben Farhat, A. Askri, R. Jeribi, N.Daly, L.Hendaoui.,**
« "Évaluation de l'extension locorégionale des tumeurs de la vésicule biliaire par la tomodensitométrie."
Journal de Chirurgie 146.1 (2009): 34-39. »
50. **Imran Khan & Nilanjan Panda & Manju Banerjee & Ruchira Das. Et Al.**
Epidemiological Factors in Gall Bladder Cancer in Eastern India-A
Single Centre Study. Indian J Surg Oncol (March 2013) 4(1):67 721245 ;2010 Elsevier Masson SAS.

51. **Cleary S, Dawson L, Knox Jj, Gallinger S.**
Cancer of the Gallbladder and Extrahepatic Bile Ducts.
Curr Probl Surg (2007);44(7):396–482.
52. **Sheth, S., Bedford, A., & Chopra, S.,**
« “Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy.”
The American journal of gastroenterology 95.6 (2000): 1402–1410. »
53. **Chow. Wh, Jonshon. C, Gridly. G.,**
« “Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas.”
British journal of cancer 79.3 (1999): 640–644 »
54. **K. T**
« Pancreaticobiliary maljunction and biliary cancer »,
J.Gastroenterol., vol. 50, n° 3, mars 2015.
55. **Y. Renard Et Al.,**
« Anatomie Des Anomalies De Jonction Bilio– Pancréatiques : Intérêt pratique des critères japonais et européens »,
Morphologie, vol. 100, n°330, p. 123-124, sept. 2016.
56. **Charatcharoenwitthaya P., Lindor K.D.**
Primary sclerosing cholangitis: diagnosis and management.
Cur Gastroenterol Rep (2006);8(1):75–82
57. **Broome U., Bergquist A.**
Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer.Semin LiverDis
(2006); 26:31–41
58. **Sara Lemoine ,Marine Camus ,Edouard Chambenois ,Dominique Wendum. Et Al.**
La cholangite sclérosante primitive. Hépatogastro & Oncologie Digestive.
2018 ; 912–21(2018).

59. **Eric C. H., Lai, W. Y. Lau**
Gallbladder cancer – a comprehensive review. Surgeon, 2008, 1:101–110.
60. **Winston C., Teitcher J.**
Chapter 16–Computed tomography of the liver, biliary tract, and pancreas
Blumgart's Surgery of the Liver, Pancreas and Biliary Tract (Fifth Edition), Volume
1, 2012; 272–12. (2012)
61. **A. Venniyoor,**
« Cholesterol gallstones and cancer of gallbladder (CAGB): molecular links »,
MedHypotheses, vol. 70, n °61. Wistuba, Ignacio I., and Adi F. Gazdar., 3, p. 646-653, 2008.
62. **Loukili M.**
Aspects anatomopathologiques des cancers de la vésicule biliaire (à propos de 30 cas)
Thèse de doctorat en médecine 61/09.
63. **Kai Qu., Nan Liu Si. Et Al**
Gallbladder cancer: a subtype of biliary tract cancer which is a current challenge in China.
Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, volume 13, 1317–1320
64. **Ben Slama.S, Et Al**
incidental gallbladder cancer diagnosed on cholecystectomy specimens: a study of 30 cases.
La Tunisie Medicale, 94(6):167–171, 01 Jun 2016.
65. **Laura Hickman, Carlo Contreras.**
Gallbladder Cancer Diagnosis, Surgical Management, and Adjuvant Therapies
2018.
66. **« Gallbladder Cancer – The American Journal Of Surgery ».**
[https://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610\(08\)00169-4/abstract](https://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610(08)00169-4/abstract)
67. **Sautereau. D, Czssot F., Letard J.C., Paraf F., Pillegand B., Gainant A.**
Cancers des voies biliaires extra hépatiques.
Encycl.méd.chir, hépatologie, 1998; 16 : 7–10.

68. **Ricardo Mondragon–Sanchez, Md, Elvira Gomez–Gomez, Md, Maria Nancy Martinez–Gonzalez, Md, Alejandro Mondragon– Sanchez, Md, Rigoberto Bernal–Maldonado, Md, Juan Manuel Ruiz–Molina, MD. et al.**
Epidemiology and prognostic factors of gallbladder cancer in Mexico.
Journal of Gastrointestinal Surgery 592. 2006.
69. **Barbier J, Dano Y, Kraimps JI.,**
« *Cancers primitifs de la vésicule biliaire. J Chir;124(5) : 311–14* ».
70. **Zouaoui, W., Mormeche, Y., Khlifi, S., Jemli, C. C., Baccar, A., Maaoui, H., Et Al.** "Aspect en imagerie du cancer de la vésicule biliaire : à propos de 40 cas." *Feuillets de radiologie* 49.1 (2009) : 15–23.
71. **Belkheir Mohammed.,**
« Le cancer de la vésicule biliaire.
Thèse de médecine. N° 92. Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca.92/97 ». .
72. **Sanjeev Misra, Arun Chaturvedi, Naresh C Misra, And Indra D Sharma Et Al.**
Carcinoma of the gallbladder.
Lancet Oncol 2004; 4:167–76
73. « **Bile Duct Cancer (Cholangiocarcinoma) Treatment (PdQ®)–PatientVersion** – National Cancer Institute », *Févr. 10, 2020..*
74. **J. Ezenfis,**
« *Cancers des voies biliaires* », *in Les cancers digestifs, Paris: Springer–Verlag, 2006, p. 179-194.*
75. **Å. Andrén–Sandberg,**
« *Diagnosis and Management of Gallbladder Cancer* », *North Am. J. Med. Sci., vol. 4, no7, p. 293-299, juill. 2012.*
76. **Stavros Gourgiotis, Hemant M. Kocher Et Al.**
Gallbladder cancer.
The American Journal of Surgery (2008) 196, 252 264

77. **Berrebi W.**
Hépatologie gastro-entérologie : cancer de la vésicule biliaire 423
78. **Maldjian Pd, Ghesani N, Ahmed S, Liu Y.**
"Adenomyomatosis of the gallbladder: another cause for a "hot" gallbladder on 18F-FDG PET." *American Journal of Roentgenology 189.1 (2007): W36-W38.*
79. **Vijayakumar A., Vijayakumar A., Patil V., Mallikarjuna M. N., Shivaswamy B. S. Et Al.**
"Early diagnosis of gallbladder carcinoma: an algorithm approach."
ISRN radiology 2013 (2013).
80. **Zins, M., Boulay-Coletta, I., Molinié, V., Mercier-Pageyral, B., Jullès, M. C., Rodallec, M., Et Al.**
"Imagerie Des Épaississements De La Paroi Vésiculaire."
Journal de Radiologie 87.4 (2006): 479-492.
81. **Miller, George, Lawrence H. Schwartz, And Michael D'Angelica., Et Al.**
« "The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies."
Surgical oncology clinics of North America 16.2 (2007): 343-368 ».
82. **E. Masson,**
« DIG-WS-25 Aspect en imagerie du cancer de la vesicule biliaire : a propos de 40 cas »,
EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/235352/dig-ws-25-aspect-en-imagerie-du-cancer-de-la-vesic>
83. **Valette Pj, Fouque P, Genin G.**
Athologie des voies biliaires. Hôpital Edouard Herriot - Lyon.
84. **Koh T, Taniguchi H, Yamaguchi A,**
Differential diagnosis of gallbladder cancer using positron emission tomography with fluorine-18-labeled fluoro-deoxyglucose (FDG-PET). *JSurg Oncol 2003; 84:74-81.*
85. **Henrik Petrowsky ; Peer Wildbrett**
Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology 45 (2006) 43-50.*

86. **WHO Classification Of Tumours. Digestive System Tumours.5th Edition Et Al**
International Agency for Research on Cancer, 2019.
87. **Bosman, F.T. ; Carneiro, F. ; Hruban, R.H. ; Theise, N.D. Et Al.**
Classification OMS des tumeurs. Dans Digestive System Tumours, 4^e édition ; Centre international de recherche sur le cancer : Lyon, France, 2010.
88. **Adsay, N.V. ; Klimstra, D.S.**
Benign and malignant tumors of the gallbladder and extrahepatic biliary tract. In Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas, 3rd ed ; Odze, R., Goldblum, J., Eds; Elsevier : Philadelphia, PA, USA, 2014 ;pp. 1021–1054.
89. **Comité De Rédaction De La Classification Des Tumeurs De L'OMS.**
Classification Des tumeurs de l'OMS. Dans Tumeurs de l'appareil digestif, 5e éd. ; Centre international de recherche sur le cancer. : Lyon, France, 2019.
90. **Basturk, O. ; Aishima, S. ; Esposito, I.**
Adénome de la glande pylorique de la vésicule biliaire. Dans Classification OMS des tumeurs.Tumeurs de l'appareil digestif . Comité de rédaction de la classification OMS des tumeurs, 5e édition ; IARC Press : Lyon, France, 2019.
91. **Roa, J.C. ; Basturk, O. ; Adsay, V.**
Dysplasie et carcinome de la vésicule biliaire : Évaluation pathologique, échantillonnage, diagnostic différentiel et implications cliniques. *Histopathologie* 2021, 79, 2–19.
92. **Fukumura, Y. ; Rong, L. ; Maimaitiaili, Y. ; Fujisawa, T. ; Isayama, H. ; Nakahodo, J. ; Kikuyama, M. ; Yao, T. Et Al.**
Precursor Lesions of Gallbladder Carcinoma: Disease Concept, Pathology, and Genetics. *Diagnostics* 2022, 12, 341
93. **Pehlivanoglu, B.; Balci, S.; Basturk, O.; Bagci, P.; Seven, I.E.; Memis, B.; Dursun, N.; Jang, K.-T.;Saka, B.; Ohike, N.; Et Al.**
Intracholecystic tubular non–mucinous neoplasm (ICTN) of the gallbladder: A clinicopathologically distinct, invasion–resistant entity. *Virchows Arch.* 2020, 478, 435–447.

94. **Basturk, O. ; Aishima, S. ; Esposito, I.**
Néoplasie intraépithéliale biliaire. Dans Classification OMS des tumeurs. Tumeurs de l'appareildigestif. Comité de rédaction de la classification OMS des tumeurs, 5e édition ; *IARC Press : Lyon, France, 2019.*
95. **Zen, Y. ; Aishima, S. ; Ajioka, Y. ; Haratake, J. ; Kage, M. ; Kondo, F. ; Nimura, Y. ; Et al. Sakamoto, M. ; Sasaki, M. ; Shimamatsu, K. ; et al.**
Proposal of histological criteria for intraepithelial atypical/proliferative biliary epithelial lesions of the bile duct in hepatolithiasis with respect to cholangiocarcinoma: Preliminary report based on interobserver agreement.
Cathol. Int. 2005, 55, 180-188.
96. **Zen, Y. ; Adsay, V. ; Bardadin, K. ; Colombari, R. ; Ferrell, L. ; Haga, H. ; Hong, S.-M. ; Hytioglou, P. ; Klöppel, G. ; Lauwers, G.Y. ; Et Al.**
Biliary intraepithelial neoplasia : An international interobserver agreement study and proposalfor diagnostic criteria.
Mod. Catholic. 2007, 20, 701-709.
97. **Nakanuma, Y. ; Sugino, T. ; Okamura, Y. ; Nomura, Y. ; Watanabe, H. ; Terada, T. ; Sato, Y. Et Al.**
Characterization Of High-Grade Biliary Intraepithelial Neoplasm Of The gallbladder in comparisonwith intracholecystic papillary neoplasm.
Hum. Pathol. 2021, 116, 22-30.
98. **Reid K.M., Ramos-De La Medina A., Donohue J.H. Et Al.**
Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a review.
GastrointestSurg2007;11(5):671-81.
99. **Kalita D, Pant L, Singh S**
Impact of routine of histopathological examination of gallbladder specimens on early detectionof malignancy- a study of 4,115 cholecystectomy specimens.
Asian Pac J Cancer Prev.2013;14:3315-8.
100. **Juan Jose Barcia, Ana Rodriguez.**
Gallbladder Carcinoma in the "Hospital de Clinicas" of Uruguay: 1998-2002. A Clinicopathologic Study of Five Cases in 802 Cholecystectomies.
Ann Diagn Pathol 8: 1-5,2004. Elsevier

- 101. O. Glehen Et Al.**
Cancers vésiculaires de découverte fortuite.
Annales de Chirurgie ;125 : 137-43 , February2000.
- 102. Anne Rullier**
«Pathologie de la vésicule biliaire et des voies biliaires extra-hépatiques. Cas n o
5. Adénocarcinome vésiculaire, à cellules claires, stade pT1bNx (TNM, 7 e édition) –EM
consulte
- 103. Henson De, Albores-Saavedra J, Compton Cc.**
Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the gallbladder,
including those showing focal endocrine differentiation: a basis for checklists. *Cancer
Committee of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 2000;124:37–40.*
- 104. Shih, S. P., Schulick, R. D., Cameron, J. L., Lillemoe, K. D., Pitt, H. A., Choti, M. A., Et Al.**
« "Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection." *Annals of surgery
245.6(2007): 893. »*
- 105. Tahir F.Z.,**
« Cancer de la vésicule biliaire, à propos de 92 cas. Thèse N° 345,2003, Casablanca.»
- 106. Aouhar. N.**
Aspects anatomopathologiques du cancer de la vésicule biliaire, à propos de 88 cas. Thèse
N°268,2000, Rabat.
- 107. Sartelet H. Simon M. Alowanou A. Khaddam Y. Pinteaux A.**
Une tumeur bourgeonnante de la vésicule biliaire : le carcinome à cellules claires. *Ann Pathol
2004 ; 24 :58-61.*
- 108. Tuncel D, Roa JC, Araya JC, Et Al.**
Poorly cohesive cell (diffuse-infiltrative/signet ring cell) carcinomas of the gallbladder:
clinicopathological analysis of 24 cases identified in 628 gallbladder carcinomas. *Hum
Pathol.2017 Feb;60:24–31.*

109. **Roa JC, Tapia O, Cakir A, Et Al.**
Squamous cell and adenosquamous carcinomas of the gallbladder: clinicopathological analysis of 34 cases identified in 606 carcinomas. *Mod Pathol.* 2011 Aug;24(8): 1069–78.
110. **Fong Y, Jarnagin W, Blumgart Lh.**
Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention.
Ann Surg 2000; 232:557-569.
111. **S. R. Viswanathan, Z. Khalpey, Et S. W. Ashley**
« Gallbladder lymphoma », *Med. Oncol.*, vol. 28, no 3, p. 810-812, sept. 20 11.
112. **Dr David Malka,**
« Service d'Oncologie Digestive, Département de Médecine Oncologique, Gustave Roussy, Villejuif Chap. : Cancer des voies biliaires (mise à jour le 16/09/2019)
113. **Isambert, M., Leux, C., Métairie, S., & Paineau, J.,**
« "Cancer de la vésicule de découverte fortuite: quand, pourquoi, comment réopérer." *Journal de Chirurgie Viscérale* 148.2 (2011): 89–97. »
114. **Maldonado, C. Z., Lopez, M. J. R., Valverde, F. M. G., Soldevilla, F. A., Quirante, F. P., & Medina, V. G, et al.**
« "Hallazgos ecográficos asociados al cáncer de vesícula biliar." *Cirugía Española* 92.5(2014): 348–355. »
115. **Sarli, L., Contini, S., Sansebastiano, G., Gobbi, S., Costi, R., & Roncoroni, L. Et Al.**
« "Does laparoscopic cholecystectomy worsen the prognosis of unsuspected gallbladder cancer?." *Archives of Surgery* 135.11 (2000): 1340–1344. »
116. **Wang, Y. F., Feng, F. L., Zhao, X. H., Ye, Z. X., Zeng, H. P., Li, Z., Et Al.,**
« Combined detection tumor markers for diagnosis and prognosis of gallbladder cancer. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 20.14 (2014): 4085. »
117. **Buettner S, Margonis Ga, Kim Y,**
Modification des chances de survie au fil du temps chez les patients subissant une résection chirurgicale d'un carcinome de la vésicule biliaire.
Ann Surg Oncol 2016;23(13):4401–9.

118. **Lee Aj, Chiang Yj, Lee Je,**
Validation du huitième système de classification du cancer de la vésicule biliaire de l'American Joint Committee on Cancer et de ses lignes directrices sur la lymphadénectomie. *J Surg Res* 2018;230:148-54.
119. **Cariati, Andreaa; Piromalli, Elisaa; Cetta, Francescob.**
Gallbladder cancers associated conditions, histological types, prognosis, and prevention. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 26(5):p 562-569, May 2014.
120. **Samuel S, Mukherjee S, Ammannagari N, Pokuri VK, Kuvshinoff B, Groman A, Et Al.**
Clinicopathological characteristics and outcomes of rare histologic subtypes of gallbladder cancer over two decades: A population-based study.
PLoS ONE
13(6): e0198809. (2018)
121. **Jeong Ys, Han Hs, Lim Sn.**
Gallbladder metastasis of non-small cell lung cancer presenting as acute cholecystitis. *Chin J Cancer Res* 20 12;24:249-52.
122. **Bilici A, Seker M, Oven U.**
Gallbladder metastasis secondary to gastric cancer as a first site of recurrence presented with acute cholecystitis: case report and literature review.
Turk J Gastroenterol 2012;23:764-8.
123. **Rawla, P., Sunkara, T., Thandra, K. C., & Barsouk, A. (2019).**
Epidemiology of gallbladder cancer.
Clinical and Experimental Hepatology, 5(2), 93-102.
124. **Shrikhande, S. V., Barreto, S. G., Singh, S., Udwadia, T. E., & Agarwal, A. K. (2010).**
Cholelithiasis in gallbladder cancer: Coincidence, cofactor, or cause! *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 36(6), 514-519.
125. **Gürleyik, G., Gürleyik, E., Öztürk, A., & Ünal miser, S. (2002).**
Gallbladder Carcinoma Associated with Gallstones.
Acta Chirurgica Belgica, 102(3), 203-206.

126. Vitetta, L., Sali, A., Little, P., & Mrazek, L. (2000).

Gallstones and Gall Bladder Carcinoma.

ANZ Journal of Surgery, 70(9), 667-673.

127. Henson, D. E., Albores-Saavedra, J., & Code, D. (1992).

Carcinoma of the gallbladder.

Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. Cancer, 70(6), 1493-1497.



قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

و الأثم والقتل.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، و أكتم

سرهم.

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

والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين على

البر والتقوى.

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

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد





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

أطروحة رقم 463

سنة 2024

دراسة وبائية وتشريحية لسرطان الحويصلة الصفراوية حول 17 حالة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2024/11/27

من طرف

السيد محمد محسن احيمي

المزاداد في 10 غشت 1999 بالراشدية

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان - حويصلة صفراوية - تشخيص نسيجي - تشريح مرضي

اللجنة

الرئيس

م. الحكيم

السيد

أستاذ في الجراحة العامة

المشرف

ع. غراسي

السيد

أستاذ في علم التشريح المرضي

الحكم

ن. همون

السيد

أستاذ في الفحص بالأشعة