

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Abderrahmane MIRA de BEJAIA
Faculté de Médecine



Thèse de doctorat en sciences médicales

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

Chirurgie Générale

Thème

**Critères de non-résécabilité (ou résécabilité)
d'un cancer de la vésicule biliaire de
découverte histologique**

Service de Chirurgie Générale

Centre Hospitalo-universitaire de Bejaia

Candidat :

Dr Salim Belkherchi

Maitre-assistant en Chirurgie Générale

Professeur Djamel Benaibouche -----président

Professeur Salah Berkane ----- Directeur de thèse

Professeur Khelifa Bendjebbar ----- Examineur

Professeur Sonia Ait Younes ----- Examinatrice

Professeur Chafik Bouzid ----- Examineur

Soutenue le 08 Décembre 2021

Dédicaces

Je dédie le fruit de ce modeste travail,

À mon père, à ma mère que je ne pourrais jamais assez remercier
pour leur sacrifice

À ma chère épouse pour son soutien, son encouragement et sa
patience

À mes deux adorables enfants Samy et Sidrah-Sarah

À mes frères, leurs conjointes et leurs enfants.

À mon collègue et ami le Dr Mustapha Kheder

À tous mes amis et collègues, en particulier les sœurs Bitout, ainsi
que ceux qui ne font pas partie du domaine médical et qui malgré
cela m'ont été d'un soutien énorme.

À tous mes patients

Remerciements

*« Louange à Dieu de nous avoir guidés
sur la voie de la science »*

Mes remerciements s'adressent particulièrement à :

A mon Maitre et Directeur de thèse : le professeur **Salah Berkane**, Médecin Chef de service de chirurgie générale et oncologique EPH Bologhine.

Au professeur **Benaibouche Djamel** chef de service de chirurgie du CHU de la faculté de Médecine de Bejaia qui me fait l'honneur de présider le jury de ma soutenance et qui m'a aidé et conseillé.

Au professeur **Bendjebbar Khelifa** Chef de Service de Chirurgie du CAC de Blida. Faculté de Médecine de Blida.

À la professeure **Ait Younes Sonia** Chef de Service d'anatomie-Pathologie du CHU de Parnet. Faculté de Médecine d'Alger.

Au professeur **Bouzid Chafik**, Service de Chirurgie du CAC CPMC d'Alger Faculté de Médecine d'Alger

A tout le personnel du CHU de Bejaia

Liste des abréviations

ACE : Antigène carcinoembryonnaire.

ACHBT : Association de chirurgie hépatobiliaire et de transplantation hépatique

ADK : Adénocarcinome.

ADKBD : Adénocarcinome bien différencié

ADKMD : Adénocarcinome moyennement différencié.

ADKPD : Adénocarcinome peu différencié

ADP : Adénopathie.

AFP : Alpha foeto-protéine.

AJBP : Anomalie de la jonction biliopancréatique.

AI : Collaborateurs.

AMS : Artère mésentérique supérieur.

ANOVA: Analysis of variance

ASA: American society of anesthesiology

ATB: Antibiotique.

AVC : Accident vasculaire cérébral.

BMI : Indice de masse corporelle.

CA 19-9 : Carbohydre-antigen 19-9.

CAL : Cholécystite aiguë lithiasique.

CCL : Cholécystite chronique lithiasique.

CE : Carcinome épidermoïde.

CHC : Carcinome hépatocellulaire.

CHU : Centre hospitalo-universitaire.

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée.

Coll : Collaborateurs.

CP : Carcinose péritonéale.

CPMC : Centre de Pierre et Marie Curie.

CSP : Cholangite sclérosante primitive.

CVB : Cancer de la vésicule biliaire.

CVBDH : Cancer de la vésicule biliaire de découverte histologique.

D : Douleur

DNID : Diabète non insulino-dépendant.

DSM : Décédé de sa maladie.

EPH: Etablissement hospitalier populaire.

F:femme

GBRS (Score): Genetic Bleeding Risk Score.

GEA: Gastro-entéro-anastomose.

GG: Ganglions

H : Homme

HEP : Hépatique

HTA : Hypertension artérielle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV-V+Lym : Bisegmentectomie IVb/V avec lymphadénectomie

LE : Laparotomie exploratrice.

Lit V : Lit vésiculaire

LV : Lithiase vésiculaire.

LYM : Lymphadénectomie.

N : Nombre.

M : Masse

MALT : Tissu lymphoïde associé aux muqueuses.

MANEC : Carcinome mixte adéno-neuro-endocrine.

MG : Métastases ganglionnaires.

MH : Masse hépatique.

MH : Métastase hépatique.

MP : Métastase pulmonaire.

NEC : Carcinome neuro-endocrine.

NET : Tumeur neuro-endocrine.

N : Nombre.

NF : Nodule du foie.

NOP : Non opéré.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PAS : Acide périodique shiff.

PCI : Indexe de la carcinose péritonéale

RAS : Rien à signaler.

REA : Réanimation.

RT : Résidu tumoral.

SFCD : Société française de chirurgie digestive.

SG: Survie globale.

TDM: Tomodensitométrie

TNM: Tumor-Node-Metastasis.

USA: United States of America.

VB: Vésicule biliaire.

VBP : Voie biliaire principale.

VME : Vivant avec récurrence.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Regroupement par Stades : Stadification de l'UICC/AJCC des cancers de la vésicule biliaire. (8ème édition, 2017).

Tableau 2 : Répartition selon les tranches d'âge.

Tableau 3 : Répartition selon le sexe.

Tableau 4 : Répartition selon la structure de prise en charge.

Tableau 5 : Répartition selon la classification ASA.

Tableau 6 : Répartition selon les comorbidités.

Tableau 7 : Répartition selon le motif de la cholécystectomie.

Tableau 8 : Répartition selon le geste réalisé lors de la première intervention.

Tableau 9 : Répartition selon l'ouverture ou non en peropératoire de la vésicule biliaire

Tableau 10 : Répartition selon l'ouverture ou non de la vésicule biliaire en salle opératoire.

Tableau 11 : Répartition selon la douleur.

Tableau 12 : Répartition selon la présence ou non d'une masse à la palpation.

Tableau 13 : Répartition selon la présence ou non d'un ictère.

Tableau 14 : Répartition selon la présence ou non d'une ascite.

Tableau 15 : Répartition selon l'échographie abdominale.

Tableau 16 : Images retrouvées à l'échographie.

Tableau 17 : Répartition selon le scanner thoraco-abdomino-pelvien-pelvien.

Tableau 18 : Images retrouvées au scanner abdominal.

Tableau 19 : Répartition selon l'IRM abdominale.

Tableau 20 : Images retrouvées à l'IRM.

Tableau 21 : Répartition selon le profil du CA19.9.

Tableau 22 : Répartition selon les intervalles du CA19.9.

Tableau 23 : Répartition selon le profil de l'ACE.

Tableau 24 : Répartition selon les intervalles de l'ACE.

Tableau 25 : Répartition selon le profil du bilan hépatique.

Tableau 26 : Répartition selon la macroscopie.

Tableau 27 : Répartition selon le type histologique de la tumeur.

Tableau 28 : Répartition selon l'infiltration pariétale.

Tableau 29 : Répartition selon l'infiltration ganglionnaire.

Tableau 30 : Répartition selon l'engainement périnerveux.

Tableau 31 : Répartition selon l'embole vasculaire.

Tableau 32 : Répartition selon l'état de la tranche de section du canal cystique.

Tableau 33 : Répartition selon la résécabilité.

Tableau 34 : Répartition selon le geste réalisé durant de la reprise chirurgicale.

Tableau 35 : Répartition selon le type de clampage.

Tableau 36 : Complications postopératoires précoces.

Tableau 37 : Tableau récapitulatif des complications postopératoires, leurs types et leurs traitements.

Tableau 38 : Répartition selon le résidu tumoral.

Tableau 39 : Répartition du résidu tumoral selon son siège.

Tableau 40 : Répartition selon la classification TNM définitive.

Tableau 41 : Répartition selon le stade définitif de la tumeur.

Tableau 42 : Répartition selon la résécabilité et le sexe.

Tableau 43 : Répartition selon la résécabilité et l'âge.

Tableau 44 : Répartition selon la résécabilité et la douleur.

Tableau 45 : Répartition selon la résécabilité et la masse palpable.

Tableau 46 : Répartition selon la résécabilité et l'ictère.

Tableau 47 : Répartition selon la résécabilité et l'ascite.

Tableau 48: Répartition selon la résécabilité et le caractère de la morphologie

Tableau 49 : Répartition selon la résécabilité et le CA19,9.

Tableau 50 : Répartition selon la résécabilité et les intervalles du CA19,9.

Tableau 51 : Répartition selon la résécabilité et l'ACE

Tableau 52 : Répartition selon la résécabilité et les intervalles de l'ACE.

Tableau 53 : Répartition selon la résécabilité et le type histologique de la tumeur.

Tableau 54 : Répartition selon la résécabilité et T1 vs T2.

Tableau 55 : Répartition selon la résécabilité et T1 vs T3.

Tableau 56 : Répartition selon la résécabilité et T2 vs T3.

Tableau 57 : Répartition selon la résécabilité et T1 vs T2 vs T3.

Tableau 58 : Répartition selon la résécabilité et l'infiltration du Mascagni.

Tableau 59 : Répartition selon la résécabilité et l'engainement périnerveux.

Tableau 60 : Répartition selon la résécabilité et l'embolie vasculaire.

Tableau 61 : Répartition selon la résécabilité et l'infiltration de la marge du canal cystique.

Tableau 62 : Répartition selon la résécabilité et le résidu tumoral.

Tableau 63: Répartition selon la résécabilité et le délai entre les deux interventions.

Tableau 64 : Répartition selon la résécabilité et le délai de reprise (tranches de 3 mois).

Tableau 65 : Score clinique.

Tableau 66 : Score clinique et résécabilité.

Tableau 67 : Score de l'exploration morphologique.

Tableau 68 : Score du CA19.9.

Tableau 69 : Score de l'ACE.

Tableau 70 : Score biologique complet.

Tableau 71 : Score du type histologique et degré de différenciation.

Tableau 72 : Score du degré d'infiltration pariétale (T).

Tableau 73 : Score de l'engainement périnerveux.

Tableau 74 : Score de l'embolie vasculaire.

Tableau 75 : Score histologique complet.

Tableau 76 : Score final.

Tableau 77 : Répartition selon le score final obtenu dans notre travail.

Tableau 78 : Détail des dix patients du score intermédiaire non réséqués.

Tableau 79 : Répartition selon le score et la résécabilité.

Tableau 80 : Répartition selon le score, le résidu tumoral et la résécabilité.

Tableau 81 : Sex-ratio et âge dans les séries mondiales.

Tableau 82 : Comorbidités dans la littérature.

Tableau 83 : Voies d'abord dans les séries mondiales.

Tableau 84 : Difficultés opératoires selon les différentes séries.

Tableau 85 : Ouverture de la vésicule biliaire en fin d'intervention.

Tableau 86 : Type et grade histologique selon la littérature.

Tableau 87 : L'infiltration pariétale dans les différentes séries.

Tableau 88 : L'infiltration du Mascagni dans la littérature.

Tableau 89 : L'engainement périnerveux dans la littérature.

Tableau 90 : Les embolies vasculaires dans la littérature.

Tableau 91 : L'infiltration de la tranche du canal cystique dans la littérature.

Tableau 92 : La résécabilité du RT dans la littérature.

Tableau 93 : Comparaison du délai de reprise, du RT et de sa résécabilité.

Liste des figures

Figure 1 : Incidence du cancer de la vésicule biliaire dans le monde.

Figure 2 : Incidence du cancer de la vésicule biliaire par wilayas du réseau Est et Sud-Est pour l'année 2015.

Figure 3 : Incidence du cancer de la vésicule biliaire par tranche d'âge du réseau Est et Sud-Est pour l'année 2015.

Figure 4. Morphologie hépatique : vues antérieure et inférieure.

Figure 5. Moyens de fixité du foie (vue postérieure).

Figure 6. Division des pédicules glissoniens au moment de la pénétration dans le parenchyme hépatique.

Figure 7 : Représentation des veines sus- hépatiques.

Figure 8 : Le pédicule hépatique.

Figure 9 : Variations d'origine des Branches portes segmentaires.

Figure 10 : Variations anatomiques de l'artère hépatique.

Figure 11 : Variations anatomiques de la convergence biliaire.

Figure 12 : Vascularisation de la VBP.

Figure 13 : Variations de l'abouchement du canal cystique.

Figure 14 : Artère cystique.

Figure 15 : Veine vésiculaire opacifiée.

Figure 16 : Drainage lymphatique de la vésicule biliaire.

Figure 17 : Extension lymphatique du CVB.

Figure 18 : Rapports de la vésicule biliaire et voies d'extension des cancers.

Figure 19 : Classification japonaise du drainage lymphatique du cancer de la vésicule biliaire.

Figure 20 : Les modes d'extension du cancer de la vésicule biliaire.

Figure 21 : Histologie normale de la vésicule biliaire.

Figure 22 : Adénocarcinome bien différencié de la vésicule biliaire.

Figure 23 : Paroi vésiculaire siège d'un adénocarcinome bien différencié infiltrant.

Figure 24 : Curage du pédicule hépatique.

Figure 25 : Curage inter Aorto-cave.

Figure 26 : Tranche de section hépatique.

Figure 27 : Pièce de bisegmentectomie.

Figure 28 : Répartition selon l'origine géographique des patients.

Figure 29 : Délai de reprise en jours.

Figure 30 : Répartition selon les intervalles du Ca19.9 et la résécabilité.

Figure 31 : Répartition selon les intervalles de l'ACE et la résécabilité.

Figure 32 : Répartition selon les tranches de score et le taux de résécabilité.

Liste des annexes

- 1- Classification des Cirrhoses (Child).
- 2- Classification ASA.
- 3- Indice de Karnofsky.
- 4- Indice de performance OMS.
- 5- Fiche d'exploitation.
- 6- Signes morphologiques pathologiques en faveur de la tumeur.
- 7- Examens biologiques à réaliser.
- 8- Bilan d'opérabilité.
- 9- Situation de non résécabilité après un bilan de pré-réintervention.
- 10- Index de Sugarbaker (PCI).
- 11- Paramètres à étudier.
- 12- Classification de Clavien-Dindo des complications chirurgicales.

Table des matières

Dédicaces	I
Remerciements.....	II
Liste des abréviations	III
Liste des tableaux	VI
Liste des figures.....	X
Liste des annexes	XII
Table des matières.....	XIII
I. Introduction.....	18
I.1 Introduction.....	19
I.2 Historique :.....	21
II. Epidémiologie	22
II.1 Epidémiologie descriptive :	23
II.2 Epidémiologie causale :.....	26
III. Rappels anatomiques.....	29
III.1 Le Foie :.....	30
III.1.1 Morphologie externe :.....	30
III.1.2 Moyens de fixité :	31
III.1.3 Anatomie fonctionnelle vasculaire :.....	32
III.1.3.1 Division des pédicules glissoniens :	33
III.1.3.2 Les veines sus-hépatiques :	34
III.1.3.3 Eléments du pédicule hépatique :.....	35
III.1.3.3.1 La veine porte et ses branches :.....	35
III.1.3.3.2 Les artères hépatiques :	36
III.1.3.3.3 Les voies biliaires :.....	38
III.1.3.3.3.1 La convergence biliaire supérieure et variations anatomiques :	38
III.1.3.3.3.2 La voie biliaire principale :.....	39
III.1.3.3.3.3 La voie biliaire accessoire :.....	40
IV. Rappels histologiques et Anatomopathologiques :.....	46
IV.1 Histologie de la vésicule biliaire :	47
IV.2 Anatomie pathologique :.....	49
IV.2.1 Le siège du cancer vésiculaire :	49

IV.2.2	Aspect macroscopique du cancer de la vésicule biliaire :	49
IV.2.3	Aspect microscopique des cancers de la vésicule biliaire :	50
IV.2.3.1	Les cancers primitifs :	50
IV.2.3.2	Les cancers secondaires :	53
IV.2.4	La cytologie de la bile :	53
IV.2.5	Modes d'extension du cancer de la vésicule biliaire :	54
IV.2.6	Classifications :	55
V.	Problématique :	62
V.1	Problématique	63
V.2	Objectifs de l'étude :	66
VI.	Matériels et méthodes :	67
VI.1	Matériel d'étude :	68
VI.1.1	La population à étudier :	68
VI.1.2	Lieux d'étude :	68
VI.1.3	Critères d'inclusion :	68
VI.1.4	Critères d'exclusion :	68
VI.1.5	Méthodes :	69
VI.1.5.1	Type d'étude	69
VI.1.5.2	Déontologie et éthique :	69
VI.1.5.3	Le protocole de prise en charge :	70
VI.1.5.3.1	Modalités de recrutement :	70
VI.1.5.3.2	Déroulement de l'étude :	70
VI.1.6	Techniques statistiques employées :	78
VII.	Résultats	79
VII.1	Résultats globaux :	80
VII.1.1	Caractéristiques générales des patients	80
VII.1.1.1	L'Âge :	80
VII.1.1.2	Le Sexe :	81
VII.1.1.3	Structure de prise en charge :	81
VII.1.1.4	Origine géographique :	81
VII.1.1.5	Comorbidités :	83
VII.1.2	Caractéristiques de la 1 ^{ère} intervention :	83
VII.1.2.1	Contexte et motifs de la cholécystectomie :	83
VII.1.2.2	Voies d'abord et gestes réalisés lors de la première intervention :	84

VII.1.2.3	Ouverture peropératoire de la vésicule biliaire :	85
VII.1.2.4	Ouverture en fin d'intervention de la vésicule biliaire :.....	85
VII.1.3	Evaluation pré thérapeutique des patients :.....	86
VII.1.3.1	Caractéristiques cliniques des patients :.....	86
VII.1.3.1.1	Douleur:	86
VII.1.3.1.2	Masse palpable:	86
VII.1.3.1.3	Ictère:	87
VII.1.3.1.4	Ascite :.....	87
VII.1.3.2	Caractéristiques morphologiques des patients :.....	88
VII.1.3.2.1	Echographie abdominale :	88
VII.1.3.2.2	Scanner thoraco-abdomino-pelvien(TAP) :.....	89
VII.1.3.2.3	Imagerie par résonance magnétique :.....	90
VII.1.3.3	Caractéristiques biologiques :	91
VII.1.3.3.1	L'antigène carbohydrate (CA19.9) :.....	91
VII.1.3.3.2	L'antigène carcinoembryonnaire (ACE) :	92
VII.1.3.3.3	Le bilan hépatique (cholestase):	93
VII.1.3.4	Caractéristiques anatomopathologique (1 ^{ère} intervention) :.....	93
VII.1.3.4.1	Macroscopie :.....	93
VII.1.3.4.2	Type histologique :.....	94
VII.1.3.4.3	Infiltration de la paroi de la vésicule biliaire :.....	94
VII.1.3.4.4	Infiltration ganglionnaire :	95
VII.1.3.4.5	Engainement périnerveux :.....	95
VII.1.3.4.6	Emboles vasculaires :	96
VII.1.3.4.7	Marge du canal cystique :.....	96
VII.1.4	La reprise :	96
VII.1.4.1	Le délai de la reprise :.....	97
VII.1.4.2	Complément de geste :	97
VII.1.4.3	Gestes réalisés durant la reprise chirurgicale :	98
VII.1.4.4	Le clampage vasculaire :.....	99
VII.1.4.5	Les suites opératoires :.....	100
VII.1.4.5.1	Type de complications :	100
VII.1.4.5.2	Traitement des complications :.....	101
VII.1.4.5.3	La mortalité opératoire :.....	103
VII.1.5	Caractéristiques anatomopathologiques de la reprise :	103

VII.1.5.1	Le résidu tumoral :.....	103
VII.1.5.2	Classification TNM définitive :.....	104
VII.2	Les facteurs prédictifs de la résécabilité :	107
VII.2.1	Sexe :	107
VII.2.2	Âge :.....	107
VII.2.3	Douleur :.....	108
VII.2.4	Masse palpable :.....	109
VII.2.5	Ictère :.....	109
VII.2.6	Ascite :	110
VII.2.7	Morphologie :.....	111
VII.2.8	L'antigène carbohydate (CA19.9) :.....	111
VII.2.9	L'antigène carcinoembryonnaire (ACE) :.....	113
VII.2.10	Type histologique et degré de différenciation :	115
VII.2.11	Le degré d'infiltration pariétale (pT) :	116
VII.2.12	Infiltration du ganglion de Mascagni:.....	118
VII.2.13	Engainement périnerveux :	119
VII.2.14	Emboles vasculaires :.....	120
VII.2.15	L'infiltration de la marge du canal cystique :	120
VII.2.16	Le résidu tumoral :.....	121
VII.2.17	Le délai de reprise :	122
VII.2.18	Calcul du score :.....	123
VII.2.19	Clinique :.....	123
VII.2.20	Morphologie :.....	124
VII.2.21	Biologie (marqueurs tumoraux) :	125
VII.2.22	L'antigène carbohydate (CA19.9) :.....	125
VII.2.23	L'antigène carcinoembryonnaire (ACE) :.....	126
VII.2.23.1	Score biologique complet :.....	126
VII.2.24	Histologie :.....	127
VII.2.24.1	Type histologique et degré de différenciation :	127
VII.2.24.2	Infiltration pariétale :	128
VII.2.24.3	Engainement périnerveux :	129
VII.2.24.4	Embole vasculaire :.....	129
VII.2.24.5	Score histologique complet :.....	130
VII.2.25	Score final :	130

VIII. Discussion :	137
VIII.1.1 Résultats globaux :	138
VIII.1.2 Age :	138
VIII.1.3 Sexe :	139
VIII.1.4 Comorbidités :	140
VIII.2 Caractéristiques de la première intervention :	142
VIII.2.1 Motifs et voie d'abord de la cholécystectomie:	142
VIII.2.2 Difficultés opératoires et ouverture peropératoire de la vésicule biliaire :	143
VIII.2.3 Ouverture de la vésicule biliaire en fin d'intervention :	145
VIII.3 Histologie de la pièce de cholécystectomie :	145
VIII.3.1 Type et grade histologique	145
VIII.3.2 Le degré d'infiltration pariétale :	147
VIII.3.3 Le profil du ganglion de Mascagni	148
VIII.3.4 Engainement périnerveux :	149
VIII.3.5 Emboles vasculaires :	150
VIII.3.6 Cystique :	151
VIII.3.7 La réévaluation des patients :	153
VIII.3.7.1 La clinique :	153
VIII.3.7.2 La biologie :	154
VIII.3.7.3 La morphologie	154
VIII.3.8 La reprise :	156
VIII.3.9 Le résidu tumoral (RT) :	160
VIII.4 Les critères de résécabilité:	165
VIII.5 Le score :	175
IX. Perspectives et recommandations :	182
IX.1.1 Perspectives :	183
IX.1.2 Recommandations :	184
X. Conclusion	187
XI. Références	189
XII. Annexes	207

I. Introduction

I.1 Introduction

Le cancer constitue un problème de santé publique dans toutes les sociétés du monde [1]. En effet, selon GLOBOCAN environ 19.3 millions de nouveaux cas de cancer et 10 millions de décès sont survenus dans le monde entier en 2020 [2]. Parmi les localisations cancéreuses, le cancer de la vésicule biliaire reste très problématique dans notre pays de par sa fréquence et son mauvais pronostic [3–7].

Il a été décrit pour la première fois en 1777 par Maximilian de STOLL [4,5,8–11]. Le cancer de la vésicule biliaire (CVB) est une tumeur maligne développée au dépend de l'un des constituants de la paroi de cet organe [4]. C'est un adénocarcinome dans 90% [5,12–16].

Il occupe la cinquième place parmi les cancers digestifs [4,12,17–26]. C'est la plus fréquente des tumeurs des voies biliaires (80% à 95% des tumeurs des voies biliaires) [8,9,17,20,21,26–29]. L'Algérie est un pays d'incidence élevée [7,27,30,31]

Le CVB est une pathologie grave [4,9,26,29,32–35]. C'est l'un des cancers les plus létaux [18,26,36–38]. En effet, la survie globale à 5 ans ne dépasse pas 5% tous stades confondus (les formes évoluées sont les plus fréquentes) [4,8,10,11,26,34,39]. Ce pronostic sombre est en fait dû à un diagnostic tardif (stade localement avancé et stade métastatique) [4,40,41]. Ce retard diagnostic peut être expliqué par la latence clinique caractéristique de ce cancer au stade utile [10,35,40,42–44]. Cette symptomatologie est atypique, elle est représentée essentiellement par la douleur de l'hypocondre droit, l'ictère et la masse palpable qui peuvent prêter à confusion avec certaines maladies biliaires bénignes, telle que la lithiase biliaire [34,43–45]. Son diagnostic est donc difficile et la présence de ces symptômes est déjà le signe d'une maladie avancée [9,24,32,33,43,44,46–48]. Du fait de ce retard diagnostic tout geste de résécabilité est impossible dans 75% à 85% des cas [4,32,35,44,49]. Cet état de fait limite ainsi les options thérapeutiques [4,5,32,33,43,44]. Il est classiquement décrit que dès le diagnostic établi, le décès survient dans les 3 à 4 mois [10].

Dans environ 50 à 70 % des cas, ce cancer est découvert sur pièce de cholécystectomie réalisée pour une affection bénigne et le plus souvent la lithiase biliaire [12,25,26,43,44,50–54]. C'est ce qui est appelé une découverte histologique (CVBDH). Elle est définie par la découverte de l'anatomopathologiste d'un cancer sur la vésicule biliaire réséquée pour une

affection bénigne représenté comme relaté plus haut par la lithiase biliaire [4,11,43,44,49]. La survie à 5ans de cette forme était de 13 à 22% après cholécystectomie simple dans les années 70 et 80 [55]. À partir des années 90, certains auteurs ont démontré que pour le CVBDH un complément thérapeutique est indispensable pour améliorer encore cette survie à 5ans [35,43,44,50,53,56]. Le pronostic s'est donc amélioré dans cette forme. En effet, selon Byung Hyo Cha et al [10] dans une étude où ils comparent le taux de survie entre deux groupes de patients: ceux porteurs d'un cancer de la vésicule biliaire suspecté en préopératoire et ceux diagnostiqués sur découverte histologique, la survie passe de 36,2% à 3 ans dans la situation de découverte histologique à 0% dans le groupe opéré d'emblée pour cancer de la vésicule biliaire. En réalité, la survie dans les deux groupes varie selon le stade de la tumeur, cette dernière dépasse 75% et peut atteindre 100 % dans les stades précoces (pT1) de découverte histologique [11,38,44] et elle diminue avec le degré d'infiltration pariétale et ganglionnaire.

I.2 Historique :

Il a été décrit pour la première fois en 1777 par un professeur de médecine Viennois Maximilian de STOLL à l'occasion de constatations autopsiques publiées dans *Ratio Medendi* [4,5,8–11,57].

Repart et Frédieriks suggèrent entre 1849 et 1861 la possibilité d'une relation entre les facteurs existant dans la vésicule biliaire et le cancer et ils ont retenu comme principal facteur la lithiase biliaire. En 1928 Carnot a proposé le terme de Calculo-cancer pour désigner cette localisation cancéreuse [4].

La cholécystectomie prophylactique a été proposée en 1931 par Graham comme la seule approche logique de ce cancer [4].

En 1947, Sheinfeld a colligé à travers la littérature 36 cas de cancer de la vésicule biliaire traités par une exérèse étendue au parenchyme hépatique avec un taux de survie de 2.7% à 5ans [4].

En 1954, Glenn et coll considèrent que toute lithiase vésiculaire symptomatique doit être réséquée. Glenn propose la cholécystectomie élargie au lit vésiculaire avec curage ganglionnaire [(4)].

En 1957, Couinaud a proposé une trisegmentectomie hépatique emportant les segments IV, V et VI. Pack proposât en 1961 une trisegmentectomie emportant les segments IV, V et VIII [4,58].

En 1962, Fahim publie ces travaux sur 151 cas opérés à la Mayo Clinic entre 1909 et 1950. Ces travaux ont permis de comprendre les voies de dissémination de ce cancer [4,5,59].

Nevin et Moran ont proposé en 1976 une classification du cancer de la vésicule biliaire. Leurs travaux leur ont permis de conclure que la cholécystectomie peut guérir le cancer aux stades précoces ne dépassant pas la musculuse [4]. Isman va dans le même sens et montre que le cancer dépassant la musculuse nécessite une cholécystectomie élargie [4,60].

Dès les années 80 et grâce à l'avènement d'exams d'explorations de plus en plus performants, le diagnostic de ce cancer se fait de plus en plus précocement ce qui améliore le taux de survie [4].

A partir des années 90, il y a eu apparition de la cholécystectomie laparoscopique et sa généralisation a fait augmenter le nombre de découverte histologique du cancer de la vésicule biliaire. Dans la même période, il a été démontré qu'un complément thérapeutique était indispensable pour améliorer encore cette survie à 5ans [4,5].

II. Epidémiologie

II.1 Epidémiologie descriptive :

Le cancer de la vésicule biliaire est une entité relativement rare dans le monde [61]. Il occupe la cinquième place parmi les cancers digestifs [11,17,18,21–24,29,35,49,52,62,63]. C'est la plus fréquente des tumeurs des voies biliaires (80% à 95% des tumeurs des voies biliaires) [4,8,9,17,21,26–29,35,63,64]. Il a une incidence différente en fonction des régions du monde [4,5,35,42,57,65,66]. Randi et coll [65] ont trouvé des différences selon l'ethnie et la région géographique. En effet, son incidence est faible dans les pays occidentaux (Europe du nord et USA) avec 1 à 3/10⁵ habitants [4,5,65,67]. Elle est élevée dans d'autres régions telles que les pays de l'Europe de l'est et le Japon où elle atteint 8 à 10/10⁵ habitants [4,5,42,57,65]. Cette dernière est très élevée dans d'autres parties du monde. L'Inde, le Pakistan et la Corée sont parmi les pays ayant l'incidence la plus élevée du cancer de la vésicule biliaire où elle atteint 20 à 23 / 10⁵habitants [4,5,65]. les Indiens Mapuche de Valdivia au Chili ont le plus haut taux de cancer de la vésicule biliaire dans le monde, ce dernier atteint 12.3/100000 chez les hommes et 27.3/100000 chez les femmes [4,5,57,65].

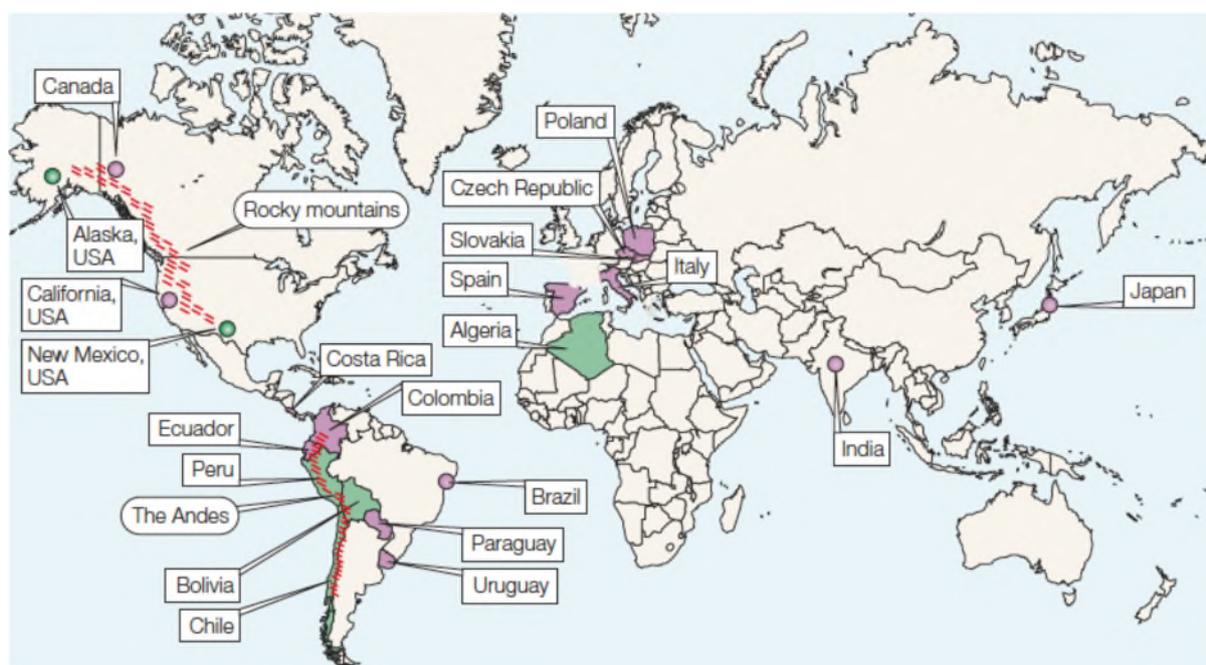


Figure 1 : Incidence du cancer de la vésicule biliaire dans le monde [5]

L'Algérie est un pays d'incidence élevée. Dans ce pays il est le troisième cancer digestif et le premier cancer des voies biliaires [31].

Selon les registres du cancer de Sétif, d'Alger et d'Oran, c'est le 3^{ème} cancer tous types confondus chez la femme dans notre pays avec un taux d'incidence de 8.1/10⁵ habitants soit 8,9% des cancers de la femme Sétifienne [5–7,30,31,68]. À Boumerdès : l'incidence brute chez la femme est de 5.6 /10⁵ et elle est de 0.5/10⁵ chez l'homme. Ce qui classe ce cancer au 2^{ème} rang des cancers digestifs de la femme dans cette région [4–6,31].

En consultant le registre du cancer du réseau Est et Sud-Est [7,30,68], nous avons constaté que ce cancer représente le troisième cancer digestif de la femme habitant les régions relevant de ce registre. Dans le détail, il est à noter qu'il existe une variation de répartition selon les wilayas représentées par le registre. La wilaya de Batna a enregistré une incidence de 6.5 pour 10⁵ chez les femmes en 2015. Dans la même année, l'incidence était de 5.8 pour 10⁵ habitants dans la wilaya de Jijel et elle était de 4.3 pour 10⁵ habitants chez les femmes et de 3.6 pour 10⁵ habitants chez les hommes de la wilaya de Bejaia.

Nous avons constaté aussi qu'il existe une tendance à l'augmentation de l'incidence entre 2014 et 2016 dans cette population relevant du registre Est et Sud-Est [7,30,68].

Le sexe :

Dans toutes les séries publiées, on note une nette prédominance féminine dans le cancer de la vésicule biliaire avec un sexe ratio entre 2/1 et 3/1 [4,5,63].

En Algérie et pour la wilaya de Bejaia, en 2015, l'incidence était 4.3 pour les femmes contre 3.6 chez les hommes pour 10⁵ habitants [68].

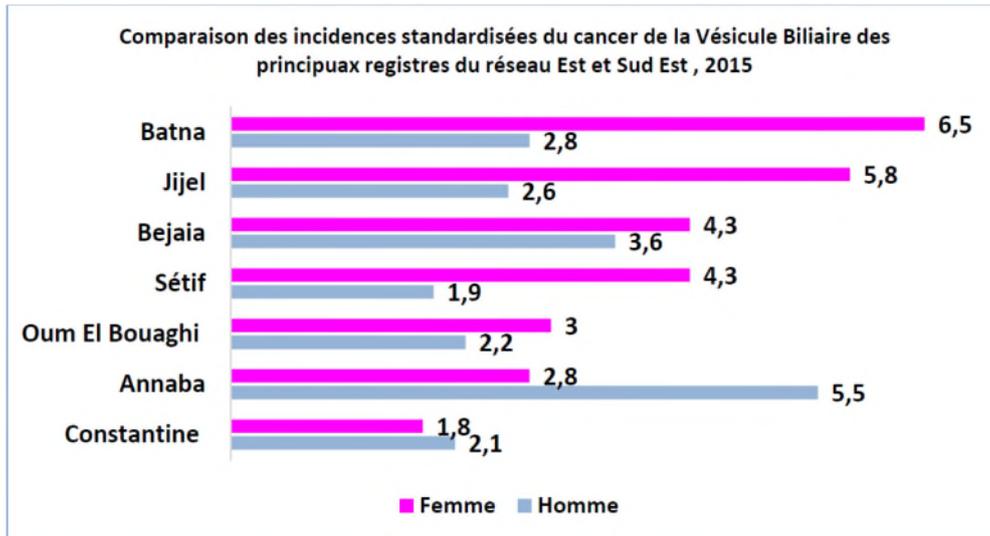


Figure 2 : Incidence du cancer de la vésicule biliaire par wilayas du réseau Est et Sud-est pour l'année 2015. (Image prise de la publication du registre Est et Sud-Est).

L'âge :

L'incidence de ce cancer va en augmentant avec l'âge. Le maximum de fréquence se situe entre la septième et la huitième décade [4,5]. Les données du registre de cancer du réseau Est et Sud-est retrouve un pic de fréquence entre 70 et 74 ans chez l'homme et 75 et 80 ans chez la femme.

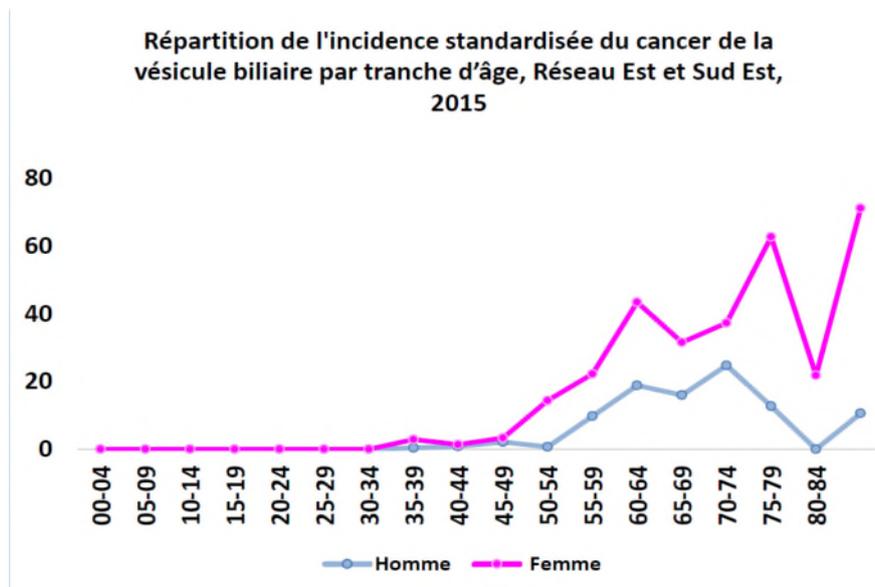


Figure 3 : Incidence du cancer de la vésicule biliaire par tranches d'âge du réseau Est et Sud-est pour l'année 2015. (Image prise de la publication du registre Est et sud-est).

II.2 Epidémiologie causale :

a- La lithiase biliaire : [4,5,57,69]

La lithiase de la vésicule biliaire est reconnue depuis longtemps comme le principal facteur de risque de CVB, avec un taux de 75 à 80%, associée ou non à des signes de cholécystite. On suggère que la présence d'un calcul vésiculaire peut entraîner une dysplasie de la muqueuse vésiculaire par 2 mécanismes :

- En entraînant une irritation puis inflammation chronique.
- En ralentissant la vidange vésiculaire.

De ce fait, le cholestérol contenu dans la bile peut causer avec l'intervention d'autres facteurs, des dysplasies au niveau de l'épithélium de la paroi vésiculaire, avec apparition des cellules en "Goblet", des cellules de "paneth", hypersécrétion de mucus avec une expression inhabituelle des lysozymes. Ces lésions sont retrouvées dans près de 50% de dégénérescence en adénocarcinome.

Pour la plupart des auteurs, un patient porteur de lithiases vésiculaires (> 1cm) d'une manière chronique (durant 15 à 20ans) présente un risque relatif de 10 pour faire un CVB surtout si le diamètre de la lithiase dépasse les 3cm [4,5,57]

b- La cholécystite xanthogranulomateuse : [4,5,57]

Forme rare et particulière de cholécystite chronique (1 à 2% des cholécystites). Elle représente un état précancéreux et prête à confusion sur le plan morphologique avec le cancer de la vésicule biliaire.

La clinique est non spécifique résumée à celle d'une cholécystite chronique à type de coliques hépatiques, nausée, vomissement et fièvre. L'anorexie et la perte pondérale sont rapportées.

La physiopathologie est non encore bien élucidée, cependant il semble que sa survenue peut être expliquée par :

L'infection chronique de la VB, liée aux calculs biliaires avec défaut d'évacuation de la bile par obstruction mène à une extravasation de la bile au niveau de la paroi, dans un second temps les micro-abcès seront remplacés par des nodules xanthogranulomateux.

La rupture peut survenir avec extension du processus vers le foie et aux structures adjacentes.

Une réaction fibreuse localisée peut également se voir expliquant les difficultés de diagnostic différentiel avec le cancer.

À l'échographie, il est noté des macrolithiases dans 98% des cas avec un épaissement pariétal irrégulier important et il s'y associe des nodules intramuraux sous forme de nodules hypoéchogènes.

Le diagnostic final reste souvent histologique sur la pièce opératoire après cholécystectomie.

c- Les polypes vésiculaires : [4,5,57,70].

Il existe deux groupes de polypes :

-Les polypes cholestéroliques : représente la moitié des cas, généralement de taille inférieure à 10mm. Ils sont toujours bénins et ne nécessitent pas de geste de résection sauf si association à une lithiase vésiculaire symptomatique.

-Les polypes non cholestéroliques de taille généralement supérieure à 10mm, sessile et hypoéchogène à l'échographie. Ils ont un risque élevé de dégénérescence. La chirurgie est indiquée dans cette situation.

La forme polyploïde de CVB représente 20% de l'ensemble des tumeurs malignes de la vésicule biliaire.

d- Les anomalies de la jonction biliopancréatique et les dilatations kystiques des voies biliaires : [4,5,57].

C'est une anomalie anatomique, définie par la présence d'un canal commun anormalement long de plus de 10 mm en dehors de la paroi duodénale et sans sphincter propre.

Cette anomalie a une double conséquence :

-Elle favorise la formation de dilatations congénitales des voies biliaires durant l'embryogénèse.

-Elle favorise par la suite le reflux chronique de suc pancréatique engendrant la métaplasie qui évolue vers la dysplasie et par conséquence la dégénérescence néoplasique.

e- La vésicule porcelaine : [4,5,57].

C'est une calcification partielle ou totale de la paroi vésiculaire, forme associée au CVB dans 10 à 60% des cas. On distingue 3 types :

- Type I : calcifications complètes diffuses et intramurales.
- Type II : calcifications complètes de la muqueuse. Risque élevé.
- Type III : calcifications incomplètes. Risque élevé.

Une cholécystectomie préventive est indiquée.

f- Le portage chronique d'infection de la bile : [4,5,57].

Les germes incriminés sont : les salmonelles typhi ou paratyphi, Helicobacter bili et pylori, considérablement chez des patients porteurs de LV semblent augmenter le risque de CVB.

g- La cholangite sclérosante primitive (CSP) : [4,5,57]

1 à 4% des patients porteurs de CSP développaient un CVB, avec un mauvais pronostic, d'où l'importance de la surveillance morphologique régulière des porteurs de CSP.

h- Risque professionnel et carcinogénèse : [4].

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

L'incidence est relativement élevée chez les sujets exerçant certaines professions : le secteur du caoutchouc, le papier, les chaussures, le textile industriel, le secteur de l'automobile, l'industrie métallurgique ainsi que dans les industries manipulant la Benzidine et la Bêta-naphthylamine.

i- Facteurs familiaux et génétiques : [4].

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

III. Rappels anatomiques

III.1 Le Foie [4,57,71,72] :

III.1.1 Morphologie externe :

Le foie est situé dans l'étage sus-mésocolique de la cavité abdominale, sous la coupole diaphragmatique droite. Il occupe l'hypochondre droit et une partie de l'épigastre. C'est un organe plein, de coloration rouge brune, de consistance ferme, fait d'un parenchyme friable entouré d'une capsule mince. Cette capsule est appelée « la capsule de Glisson ». Ses dimensions varient avec l'âge et le sexe.

Le foie possède 3 faces (Figure 4)

La face supérieure ou diaphragmatique : moulée sur le diaphragme, large dans sa partie droite et effilée vers la gauche. Cette face donne insertion au ligament falciforme qui sépare le foie en 2 lobes droit et gauche. La face postérieure de forme triangulaire, à base droite, est pratiquement verticale, et se moule sur la veine cave, et sur la convexité de la colonne vertébrale [4,73].

La face inférieure ou viscérale est oblique en bas, en avant et vers la gauche, parcourue par 3 sillons :

- ✗ Un sillon transversal : correspond au hile hépatique.
- ✗ Un sillon antéropostérieur droit : correspond au lit de la vésicule biliaire ou fossette cystique.
- ✗ Un sillon antéropostérieur gauche : qui contient dans sa moitié antérieure le reliquat fibreux de la veine ombilicale ou ligament rond, et dans sa moitié postérieure le reliquat fibreux de la veine d'Arantius.

Ces trois sillons divisent la face inférieure en quatre parties :

- ✗ Une partie droite : correspond à une partie du lobe droit.
- ✗ Une partie gauche : correspond au lobe gauche.
- ✗ Une partie centrale antérieure, le lobe carré, limitée par le sillon ombilical à gauche, le lit vésiculaire à droite et le hile hépatique en arrière.
- ✗ Une partie centrale postérieure, le lobe de Spiegel, située entre le sillon d'Arantius et la veine inférieure.

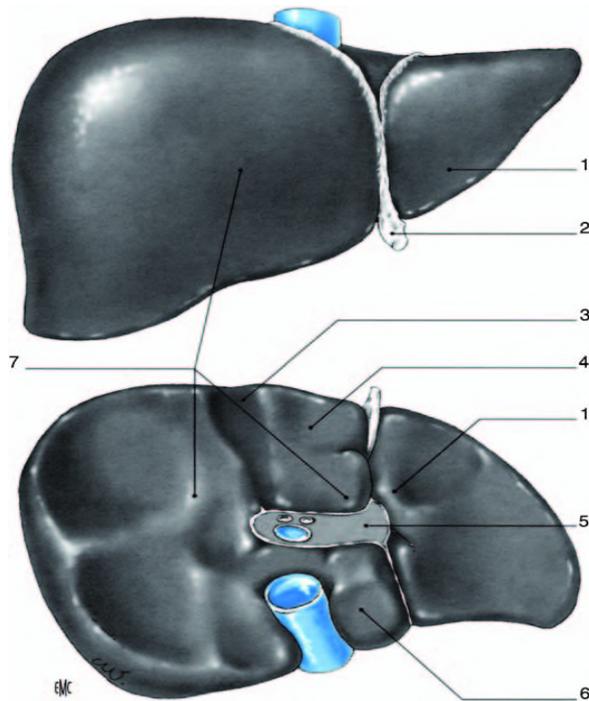


Figure 4. Morphologie hépatique : vues antérieure et inférieure. (EMC 2006)

1. Lobe gauche ;
2. ligament rond ;
3. lit vésiculaire ;
4. lobe carré ;
5. hile ;
6. lobe de Spiegel ;
7. lobe droit.

III.1.2 Moyens de fixité [4,57,71–74]:

Le foie est amarré d' une part à son pédicule et d' autre part à la paroi abdominale, ces moyens de fixité sont :

- ✗ Les veines sus-hépatiques sont courtes, et adhèrent le foie à la veine cave inférieure.
- ✗ Le pédicule hépatique constitue un moyen accessoire de fixité.
- ✗ Le ligament phréno-hépatique qui unit la face postérieure du foie au diaphragme.
- ✗ Les ligaments péritonéaux représentés par :
 - Le ligament coronaire s'étend de la face postérieure du foie au diaphragme, et à la paroi abdominale antérieure. Ses deux extrémités latérales constituent les ligaments triangulaires droit et gauche.
 - Le ligament coronaire se poursuit vers l'avant par le ligament falciforme ou ligament suspenseur. Ce dernier relie la face supérieure du foie au diaphragme et à la paroi abdominale antérieure. Il contient le ligament rond, qui s'étend du bord antérieur du foie jusqu'à l'ombilic.

- * Le petit épiploon qui relie le foie à la petite courbure de l'estomac et au premier duodénum.

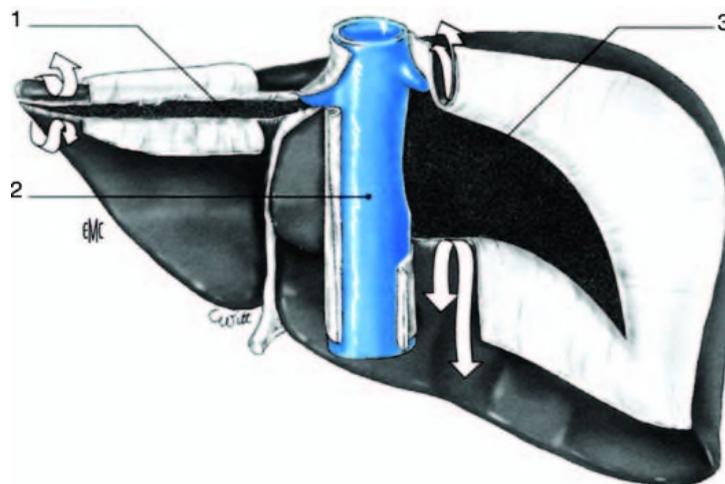


Figure 5. Moyens de fixité du foie (vue postérieure) : le ligament triangulaire gauche, le droit et la partie postérieure de la veine cave rétro hépatique sont rétro péritonéaux. (EMC 2006)

1. Ligament triangulaire gauche ;
2. veine cave inférieure ;
3. ligament triangulaire droit.

III.1.3 Anatomie fonctionnelle vasculaire :

L'anatomie fonctionnelle décrite par Couinaud [4,72,74], est basée sur la vascularisation à l'intérieur du parenchyme hépatique.

Le foie est un organe porte, interposé entre la circulation porte et la circulation cave.

L'apport artériel par l'intermédiaire de l'artère hépatique constitue 20% de l'apport sanguin total au foie.

L'ensemble de la veine porte, l'artère hépatique, et le canal biliaire cheminent à l'intérieur du parenchyme, entourés d'une émanation fibreuse de la capsule de Glisson, et constituent les pédicules glissoniens.

III.1.3.1 *Division des pédicules glissoniens :*

Au niveau du hile, le pédicule hépatique se divise en deux branches, droite et gauche, divisant le foie en deux parties : foie gauche et droit.

Le pédicule glissonien droit se divise en deux branches de deuxième ordre, antérieure et postérieure, et chacune de ces branches se divise en deux branches de troisième ordre.

Le pédicule glissonien gauche se divise en trois branches, une postérieure et deux antérieures.

Chaque pédicule glissonien de troisième ordre, vascularise et draine la bile d'un territoire appelé segment.

Chaque territoire indépendant des autres, peut être clivé sans retentissement sur le reste du parenchyme ; c'est la base de la chirurgie hépatique.

Entre les segments, cheminent les veines sus-hépatiques.

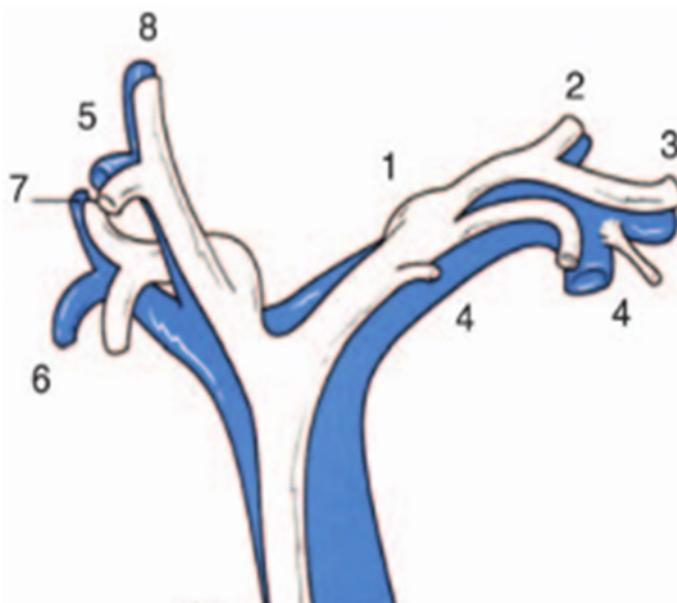


Figure 6. Division des pédicules glissoniens au moment de la pénétration dans le parenchyme hépatique (seuls sont représentés les branches portes et les canaux biliaires). (EMC 2006)

III.1.3.2 Les veines sus-hépatiques :

Il existe trois veines hépatiques principales qui s'abouchent dans la veine cave inférieure: la veine sus hépatique droite, la veine sus hépatique médiane et la veine sus hépatique gauche. Ces trois veines sus-hépatiques divisent le foie en quatre secteurs (antérieur et postérieur droits, antérieur et postérieur gauches).

1. **La veine sus-hépatique droite** est un gros tronc veineux qui se jette au bord droit de la veine cave. Elle draine les secteurs antérieur et postérieur du foie droit. En fait, il peut exister plusieurs veines hépatiques droites dont l'abouchement est séparé au niveau de la veine cave inférieure. Ainsi, une veine hépatique droite inférieure est décrite dans 10% des cas environ et draine la partie inférieure du foie droit. Elle peut être retrouvée facilement par échographie.
2. **La veine sus-hépatique gauche** est située entre les deux secteurs paramédian et latéral du foie gauche qu'elle draine. Elle adhère, en arrière, au ligament d'Arantius. Elle rejoint la terminaison de la veine sus- hépatique médiane pour former un court tronc commun (80 % des cas). Ce tronc commun peut recevoir une veine diaphragmatique inférieure gauche.
3. **La veine sus- hépatique médiane** est formée par la jonction de deux branches droite et gauche à la partie moyenne du foie, dans le plan du hile. Elle chemine dans la scissure principale (ligne de Cantlie) du foie qui sépare le foie droit du foie gauche dont elle reçoit une partie du sang.

Le lobe caudé (lobe de Spiegel) a des veines hépatiques indépendantes (les veines Spiegeliennes, très courtes) qui se jettent directement dans la veine cave rétro hépatique [4,72].

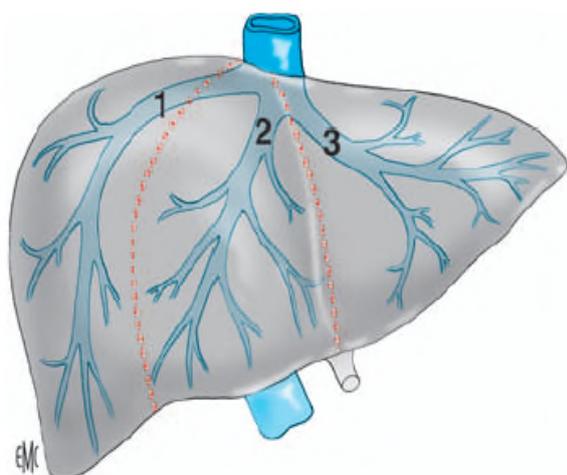


Figure 7 : Représentation des veines sus-hépatiques. (EMC 2006)

1. Veine sus hépatique droite.
2. veine sus hépatique médiane.
3. veine sus hépatique gauche.

En pointillé ; les scissures hépatiques où cheminent les branches portes, entre chaque territoire drainé.

Ainsi , La bisegmentectomie IVb-V est limitée à droite par la veine sus hépatique droite qui doit être repérée par échographie peropératoire. La veine sus hépatique médiane se termine au milieu du lit vésiculaire, elle est ligaturée pour permettre la résection.

Le foie restant doit impérativement avoir au moins une veine sus hépatique de drainage quelle que soit la résection envisagée.

III.1.3.3 *Eléments du pédicule hépatique :*

Le pédicule hépatique est contenu dans la partie inférieure et droite du petit épiploon ou pars vasculosa. Il comprend la veine porte, l'artère hépatique et la voie biliaire principale, ainsi que des éléments accessoires ; les vaisseaux lymphatiques et les nerfs (figure 8).

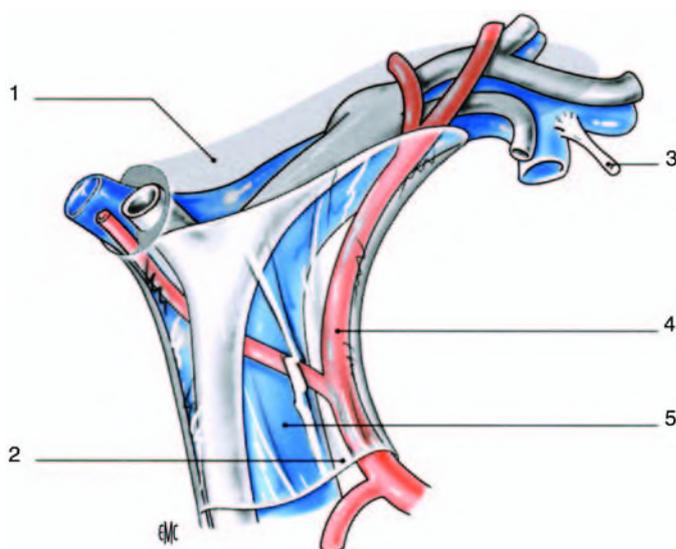


Figure 8 : Le pédicule hépatique :
(EMC 2006)

1. Plaque hilare ;
2. péritoine du pédicule hépatique ;
3. Ligament rond ;
4. artère hépatique moyenne ;
5. tronc porte.

III.1.3.3.1 **La veine porte et ses branches :**

La veine porte amène au foie le sang de la partie sous diaphragmatique du tube digestif, du pancréas et de la rate.

Elle se dirige obliquement en haut, à droite et en avant; elle est l'élément le plus postérieur du pédicule hépatique.

Entre le pédicule hépatique en avant et la veine cave inférieure en arrière, se situe le hiatus de Winslow qui donne accès à l'arrière cavité des épiploons.

Au cours de son trajet, la veine porte reçoit des collatérales :

- Sur sa gauche, la veine gastrique gauche (ancienne veine coronaire stomacique) et la veine gastrique droite (ancienne veine pylorique),

- Sur sa droite, la veine pancréaticoduodénale supérieure droite et les veines cystiques. Il n'existe pas de veine cystique (drainant le sang veineux de la vésicule biliaire), mais plusieurs veines, mal systématisées.

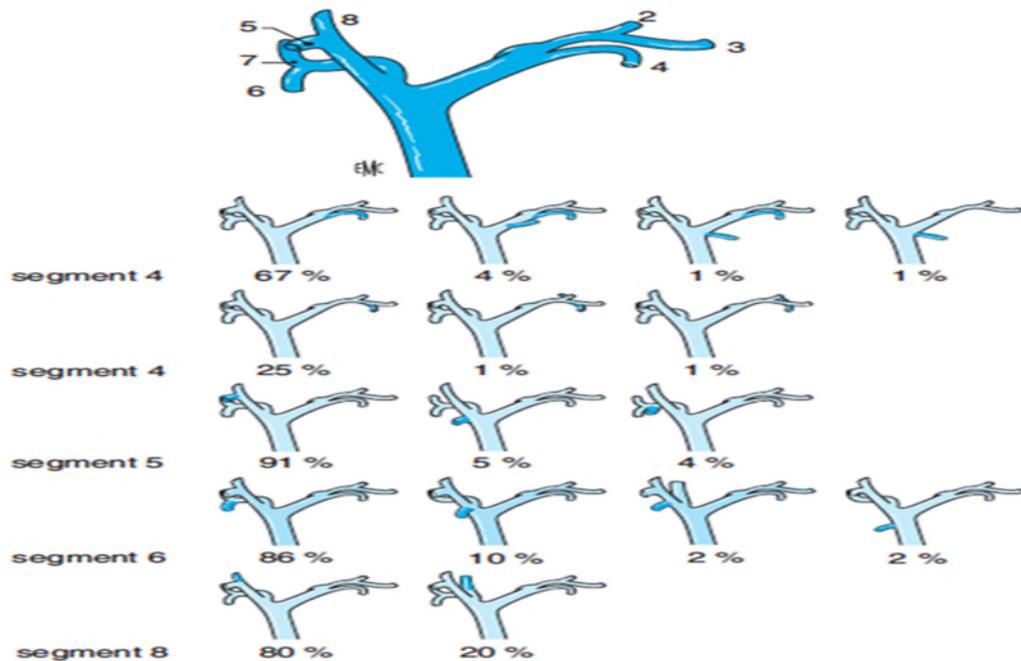


Figure 9 : variations d'origine des Branches portes segmentaires.
(EMC 2006)

Certaines se jettent directement dans le tronc porte, d'autres dans la branche droite.

Certaines veines traversent le lit vésiculaire, le parenchyme hépatique et se jettent dans les branches portes ou sus hépatiques adjacentes. Ceci explique la diffusion particulière des cancers de la vésicule et la nécessité, pour faire un curage complet, d'enlever le parenchyme hépatique correspondant à ce territoire (segments 4 et 5) [72].

Les anomalies portales intra parenchymateuses ne sont pas fréquentes (figure 9).

III.1.3.3.2 Les artères hépatiques : [72]

La vascularisation artérielle hépatique est très variable, les variations sont de deux ordres :

- D'une part, la triple vascularisation du foie primitif, artère hépatique gauche naissant de la gastrique gauche, une artère hépatique moyenne naissant du tronc cœliaque, et une artère hépatique droite naissant de l'artère mésentérique supérieure (AMS).

- D'autre part, les possibles modifications d'origine de l'artère gastrique gauche, de l'hépatique moyenne (naissant le plus souvent du tronc cœliaque, mais parfois directement de l'aorte) et de l'artère mésentérique supérieure (naissant le plus souvent isolément de l'aorte).

En situation modale (76% des cas), l'artère hépatique commune naît du tronc cœliaque, donne l'artère gastroduodénale, puis chemine dans le pédicule hépatique en artère hépatique propre ou moyenne et se termine en 02 branches l'artère hépatique droite et l'artère hépatique gauche. L'artère hépatique propre donne 02 collatérales ; l'artère gastrique droite et l'artère cystique.

Les situations non modales sont multiples (figure10).

Figure 10 : variations anatomiques de l'artère hépatique : (EMC 2006)

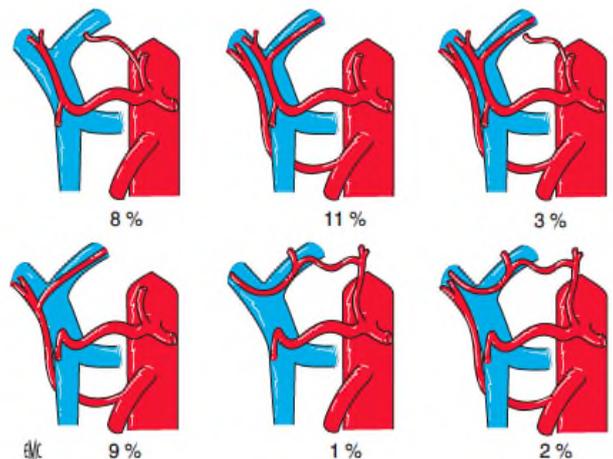
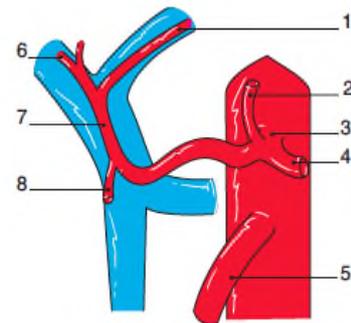
- 1 : artère hépatique gauche
- 2 : artère gastrique gauche
- 3 : tronc cœliaque
- 4 : artère splénique
- 5 : artère mésentérique supérieure
- 6 : artère hépatique droite
- 7 : artère hépatique propre
- 8 : artère gastroduodénale

1ere rangée : de gauche à droite :

- Artère hépatique gauche naissant de l'artère gastrique Gauche.
- Artère hépatique droite naissant de l'artère mésentérique Supérieure (AMS).
- Les 02 associées.

2eme rangée : de gauche à droite :

- Artère hépatique droite naissant de l'AMS foie total.
- Artère hépatique gauche naissant de l'artère gastrique Gauche foie total
- Artère hépatique droite et gauche sans artère moyenne.



La connaissance de l'anatomie des éléments du pédicule hépatique avec les différentes variations permet d'effectuer les lymphadénectomies de manière plus sûre, évitant les lésions accidentelles de l'artère ou de la veine porte. La lésion d'une artère hépatique droite exclusive naissant de l'AMS expose à une nécrose hépatique.

III.1.3.3.3 Les voies biliaires [72]:

Il existe plus de 02 km de voies biliaires intra hépatiques dans le foie humain, les canaux biliaires forment un riche réseau satellite au réseau portal. Leur diamètre augmente à chaque fois qu'on se rapproche du hile hépatique. Dans 80 à 85% des cas, ces branches segmentaires s'anastomosent pour donner les branches biliaires sectorielles antérieures (V et VIII) et postérieures (VI et VII) pour le foie droit. L'union de ces 02 canaux sectoriels donne le canal hépatique droit (57% des cas) qui est court (environs 09mm).

Dans le foie gauche, l'anastomose du canal sectoriel du II et du III forme le canal hépatique gauche à hauteur de la scissure ombilicale et reçoit le canal sectoriel du IV qui va s'anastomoser en un seul tronc avec le canal droit formant la convergence biliaire. Le canal gauche est plus long et plus horizontal que le droit le rendant plus accessible aux anastomoses.

Le segment 1 se draine dans le canal droit et gauche.

III.1.3.3.3.1 *La convergence biliaire supérieure et variations anatomiques :*

Dans 57% des cas, le canal antérieur droit s'anastomose avec le canal postérieur droit formant le canal hépatique droit. À côté de cela, différentes variations anatomiques existent et sont représentées dans la figure 11.

La confluence du canal droit et gauche forme la convergence biliaire supérieure.

La voie biliaire accessoire est formée par la vésicule biliaire et le canal cystique qui s'abouche sur le versant droit de la voie biliaire principale

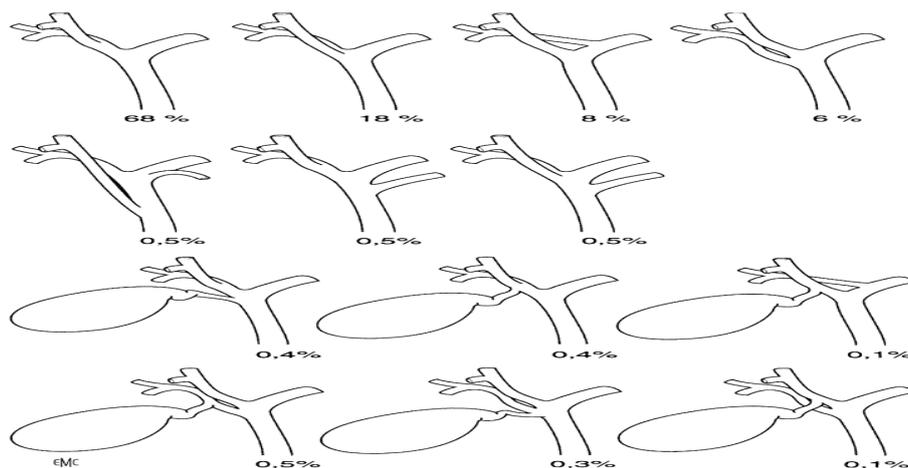


Figure 11 : Variations anatomiques de la convergence biliaire. (EMC 2006)

III.1.3.3.2 *La voie biliaire principale [4,57,72,75]:*

Sous la convergence débute le canal hépatique commun qui descend au bord droit du pédicule hépatique en avant de la veine porte. La bifurcation de l'artère hépatique moyenne est située plus à gauche. Le canal hépatique reçoit le canal cystique et devient, à partir de cette réunion, le canal cholédoque.

Cette distinction est très arbitraire, car l'abouchement du canal cystique a lieu à une hauteur variable. Il vaut mieux considérer la voie biliaire principale dans son ensemble, elle est longue de 8 à 10 cm, son calibre est variable de 4 à 10 mm.

Elle descend au bord droit du pédicule, à sa partie antérieure, en avant de la veine porte dont elle rejoint progressivement le bord gauche. L'artère hépatique est à gauche de la voie biliaire sur le même plan.

La bifurcation en branches artérielles droite et gauche a lieu au dessous de la convergence biliaire, à une hauteur variable, et la branche droite croise la voie biliaire principale en passant habituellement en arrière d'elle (mais, dans 13 % des cas, en avant).

Dans son segment rétro pancréatique, la voie biliaire principale est en rapport avec la face postérieure de la tête du pancréas, soit dans une gouttière, soit dans un véritable tunnel. Son trajet est croisé par les arcades artérielles et veineuses pancréatiques postérieures.

En arrière, par l'intermédiaire du fascia de Treitz, dans le clivage du décollement duodéno pancréatique, la voie biliaire principale répond à la veine cave inférieure.

La VBP est divisée en 03 parties et sa vascularisation diffère en fonction de la partie de la VBP ; partie supra duodénale avec une vascularisation essentiellement axiale provenant des artères retro duodénale, hépatique droite, cystique, gastroduodénale et de l'artère retro portale.

Il existe environ 08 petites artères situées à 03 heures et à 09 heures et qui cheminent le long de la VBP. 60 % de la vascularisation artérielle provient de la partie inférieure de la VBP au contact du duodénum et 38% de sa partie hilare. Uniquement 2 % de la vascularisation artérielle est non axiale provenant directement de l'artère hépatique.

Le second segment est la partie retro pancréatique de la VBP qui est vascularisée par l'artère retro-duodénale. La vascularisation est assurée de multiples petits vaisseaux formant un plexus mural.

Le 3eme segment est la partie hilare de la VBP, qui reçoit sa vascularisation par un riche réseau anastomotique de la plaque hilare (figure 12).

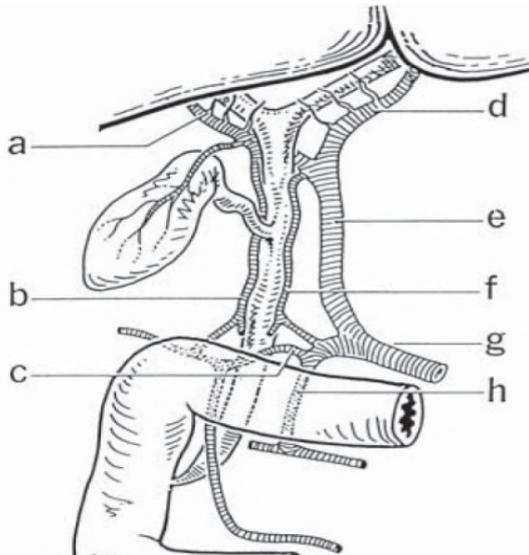


Figure 12 : Vascularisation de la VBP :
(Thèse Bouzid)

- (a) artère hépatique droite,
- (b) artère à 09 heures,
- (c) artère retro duodénale,
- (d) artère hépatique gauche,
- (e) artère hépatique propre,
- (f) artère à 03 heures,
- (g) artère hépatique commune,
- (h) artère gastroduodénale

III.1.3.3.3 *La voie biliaire accessoire :*

La vésicule biliaire est un réservoir de bile qui mesure 7 à 10 cm, le canal cystique s'abouche dans la voie biliaire principale en différentes manières illustrées par le schéma (figure 13).

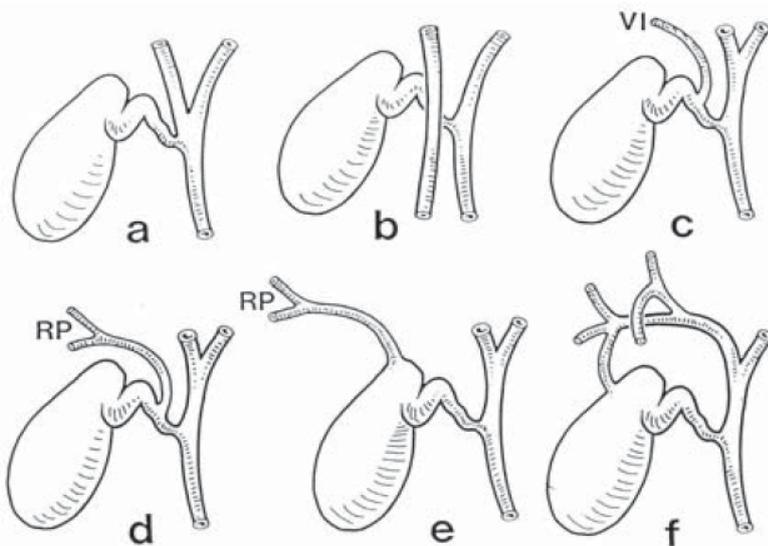


Figure 13 : Variations de l'abouchement du
Canal cystique. (Thèse Bouzid)

RP : canal biliaire sectoriel postérieur droit

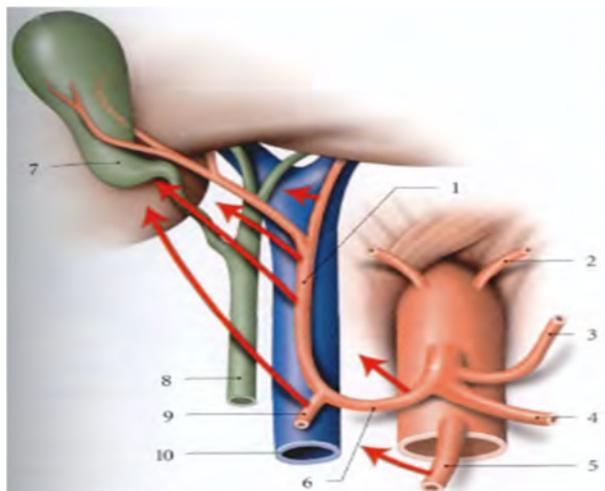
La vascularisation artérielle de la vésicule biliaire est assurée par l'artère cystique, cette vascularisation est de type terminale.

L'artère cystique peut prendre naissance de l'artère hépatique droite, gauche ou moyenne (figure 14).

Figure 14 : Artère cystique : origine et trajet

En rouge foncé : variations principales

- | | |
|-----------------------|-----------------------|
| 1. A hépatique propre | 6. A.H commune |
| 2. A phrénique inf. | 7. Vésicule biliaire |
| 3. A gastrique gauche | 8. Conduit cholédoque |
| 4. A splénique | 9. A gastro-duodénale |
| 5. AMS | 10. Veine porte |



Le drainage veineux de la vésicule biliaire se fait vers le lit vésiculaire à travers de petites veines vésiculaires, celles-ci rejoindront la veine porte droite, les branches portales segmentaires ou bien les sinusoides des segments IV et V. Cette observation a été rapportée par le travail de Sugita et al [76], qui après cathétérisation de l'artère cystique chez 27 patients et injection de produit de contraste a retrouvé 72 veines vésiculaires (figure 15).

Le drainage veineux de la vésicule biliaire s'effectuant préférentiellement vers le foie explique l'infiltration hépatique lors du CVB et aussi la nécessité d'une résection hépatique associée.

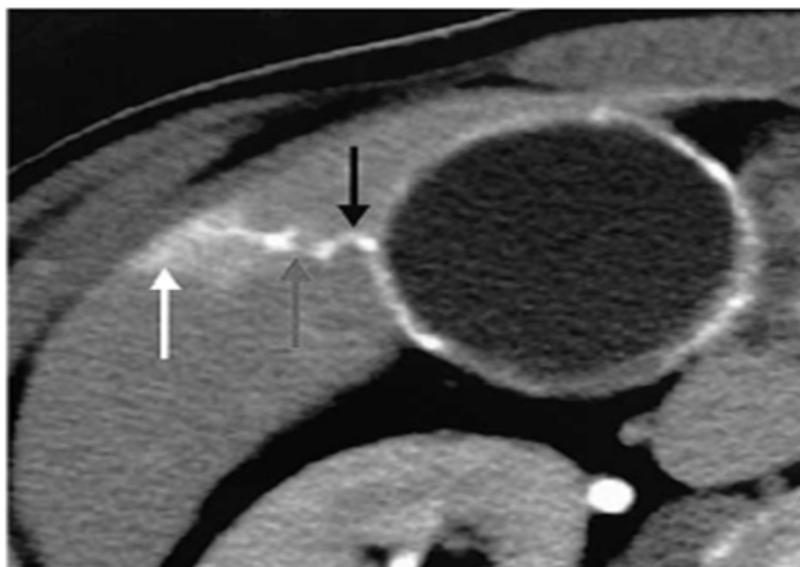


Figure 15 : Veine vésiculaire
Opacifiée. (D'après Sugita et al).

III.1.3.3.3.1 Drainage lymphatique de la vésicule biliaire [4,57,72,77] :

Les lymphatiques naissent au niveau du chorion formant le réseau muqueux et communiquent à partir de ce dernier avec un réseau sous-séreux à travers la musculuse. Ces lymphatiques ont un trajet préférentiel et normal descendant avec des relais ganglionnaires.

Le premier relais est le ganglion du col ou ganglion de Mascagni.

Le deuxième relais est constitué par le ganglion du pied du pédicule hépatique, au bord droit de la voie biliaire principale ou cholédoque. Il est aussi appelé ganglion du Winslow (ganglion rétro-cholédocien).

Le troisième relais est constitué par les ganglions rétro-duodéno- pancréatiques et ceux de l'artère hépatique commune (ces deux niveaux communiquent entre eux). Le 4ème relais est constitué par les ganglions de l'artère mésentérique supérieure et ceux du tronc cœliaque.

Ces différents filets lymphatiques se terminent dans les ganglions péri- aortiques.

Il faut noter que les lymphatiques de l'artère hépatique propre draine la lymphe du foie gauche et ne communiquent pas avec les lymphatiques de la vésicule biliaire. Par contre les lymphatiques du foie droit communiquent avec ceux de la vésicule biliaire (ganglion du Winslow).

Ces différents relais et lymphatiques expliquant que l'essaimage lymphatique du cancer vésiculaire est normalement descendant mais si un blocage survient au niveau de cette voie préférentielle, un essaimage ascendant à contre-courant et vers le foie est possible.

A côté de cette voie lymphatique descendante, existe une voie ascendante vers le foie puisque les lymphatiques du pédicule communiquent avec ceux du foie.

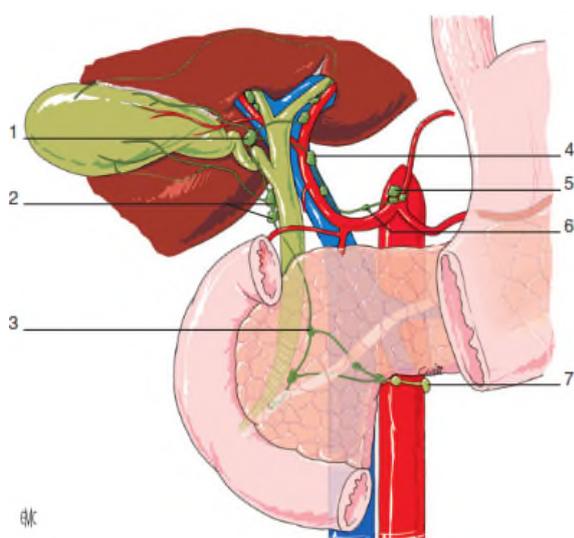


Figure 16 : Drainage lymphatique de la vésicule biliaire. (EMC 2014)

LymphadénectomieN1:exérèse des ganglions du pédicule hépatique (1, 2, 4, 5, 6);

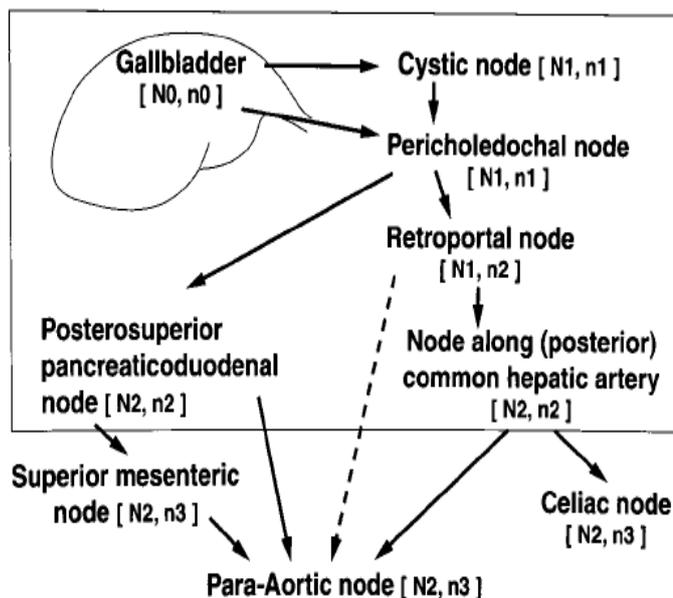
LymphadénectomieN2:exérèse des ganglions rétro pancréatiques, mésentériques supérieurs, et para-aortiques (3,7).

1. Ganglion cystique
2. Chaîne portocholédocienne externe
3. Chaîne pancréaticoduodénale postérieure ;
4. Chaîne portocholédocienne interne ;
5. Chaîne aorticocœliaque;
6. Chaîne hépatique commune;
7. Chaîne aorticolumbaire

III.1.3.3.3.2 Les voies de dissémination du CVB [76] :

Le drainage lymphatique du CVB se fait selon 02 courants ; Vers les ganglions coeliaques et vers les ganglions para aortiques selon le schéma ci- dessous (fig 17).

**Figure 17 : Extension lymphatique
du CVB. (Thèse Bouzid)**



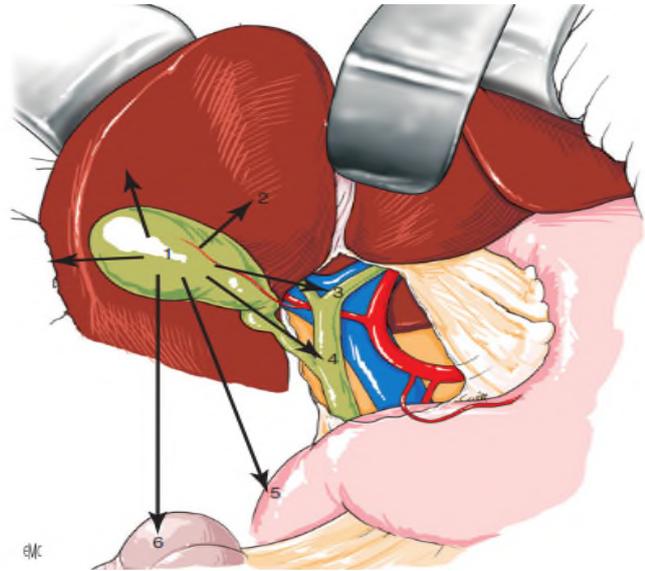
Shimizu a ainsi décrit quatre types d'envahissement pédiculaire :

- Type 1 : envahissement direct par la tumeur ;
- Type 2 : infiltration à partir du canal cystique ;
- Type 3 : nodule métastatique sans continuité avec la tumeur ;
- Type 4 : nodule de perméation à partir de ganglions métastatiques.

Les trois derniers types peuvent passer inaperçus par l'évaluation macroscopique.

Figure 18 : Rapports de la vésicule biliaire et voies d'extension des cancers. (EMC 2014)

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

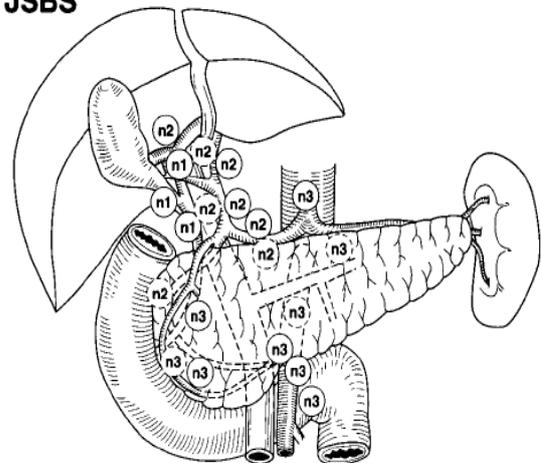


Les japonais ont établi les classifications du drainage lymphatique dans le CVB (fig 19), d'où découlent les stratégies du curage ganglionnaire dans le CVB [78].

Figure 19 : Classification japonaise du drainage lymphatique du cancer de la vésicule biliaire. (Thèse Bouzid)

- N1 :** ganglions cystiques, péricholédociens.
N2 : ganglions de l'artère hépatique et Péri pancréatiques.
N3 : ganglions cœliaques et inter aorto cave.

ⓑ JSBS



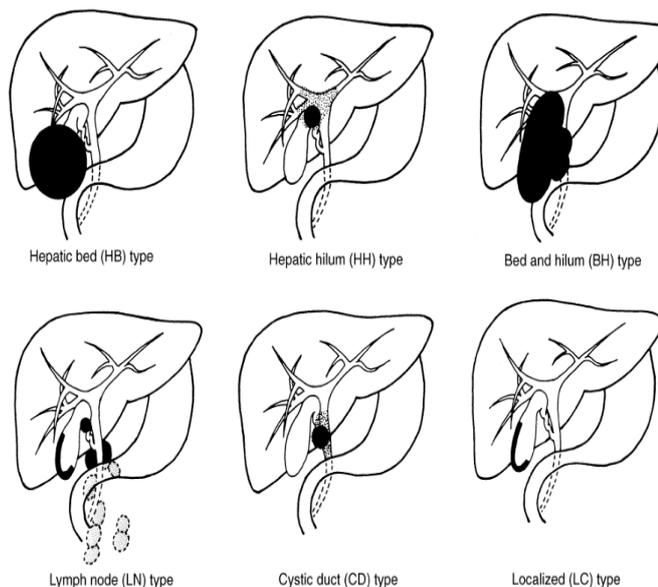
Le CVB, fonction de ces différents types de drainage veineux et lymphatiques va avoir différents modes de dissémination bien rapportés par Kondo et al [79], qui retrouve 06 modes de dissémination de ce cancer (figure 20).

Figure 20 : Les modes d'extension du cancer de la vésicule biliaire.
(Thèse Bouzid)

Ligne du haut : vers le foie, vers le hile, vers le foie et le hile
(De gauche à droite).

Ligne du bas : vers les ganglions, vers la VBP,

Localisé à la vésicule
(De gauche à droite)



En 1962 Fahim [4,59] après avoir repris la série de la Mayo Clinic entre 1909 et 1950, a décrit les voies de dissémination du CVB. Le CVB dissémine par voie lymphatique, vasculaire, péritonéale (dès que la séreuse est infiltrée), nerveuse, intra canalaire et puis par contiguïté.

Cela a permis d'introduire les bases du traitement moderne du CVB.

IV. Rappels histologiques et Anatomopathologiques :

IV.1 Histologie de la vésicule biliaire :

La vésicule biliaire est faite d'une paroi souple, traversée par de nombreux plis à sa face interne qui s'effacent lorsque la vésicule se remplit [4,80] et mesurant environ 2 mm,

Elle est constituée de 4 couches, sans barrière importante entre l'épithélium glandulaire et le réseau vasculaire sous-jacent [80–82] ; la muqueuse, la musculuse, la sous séreuse et la séreuse.

Il n'y a pas de couche sous muqueuse individualisable, du fait de l'absence de musculature muqueuse ; ce qui rend plus aisée la progression tumorale d'un cancer de la vésicule biliaire [4,80].

- La muqueuse faite d'un épithélium simple prismatique uni stratifié, composé de cellules cylindriques ou à mucus, recouvert de microvillosités, séparé de son chorion conjonctif (lamina propria) par une fine membrane basale. C'est au niveau de ce chorion que se résolvent les capillaires artériels et naissent les canaux veineux et lymphatiques, les uns et les autres vecteurs préférentiels de la diffusion néoplasique [80].
- La musculuse ; fine constituée d'une seule couche de fibres musculaires lisses à structure plexi forme dont les fibres sont disposées au hasard, bien que le plus souvent circulaires [80,83]. Elle peut être traversée par des diverticules en continuité avec l'épithélium (sinus de Rockitansky Aschoff). Elle est parfois interrompue par des canaux de Luschka ; petits récessus embryonnaires, qui peuvent s'incruster dans le parenchyme hépatique ;
- La sous séreuse, ou tissu conjonctif périmusculaire, est le seul tissu séparant le parenchyme hépatique de la vésicule sur son versant hépatique. Elle constitue le plan de clivage chirurgical entre foie et vésicule [80]. Cette couche est traversée par les veines accessoires, et par de nombreux vaisseaux lymphatiques faisant connexion avec le chorion ainsi que les sinus de Rockitansky –Aschoff qui vont de la couche muqueuse jusqu'à la sous séreuse à travers la couche musculaire ; expliquant certaines atteintes sous séreuses et à distance même pour des cancers in situ [80].
- La séreuse ou péritoine, sur le bord libre, est en continuité avec la capsule hépatique [80].

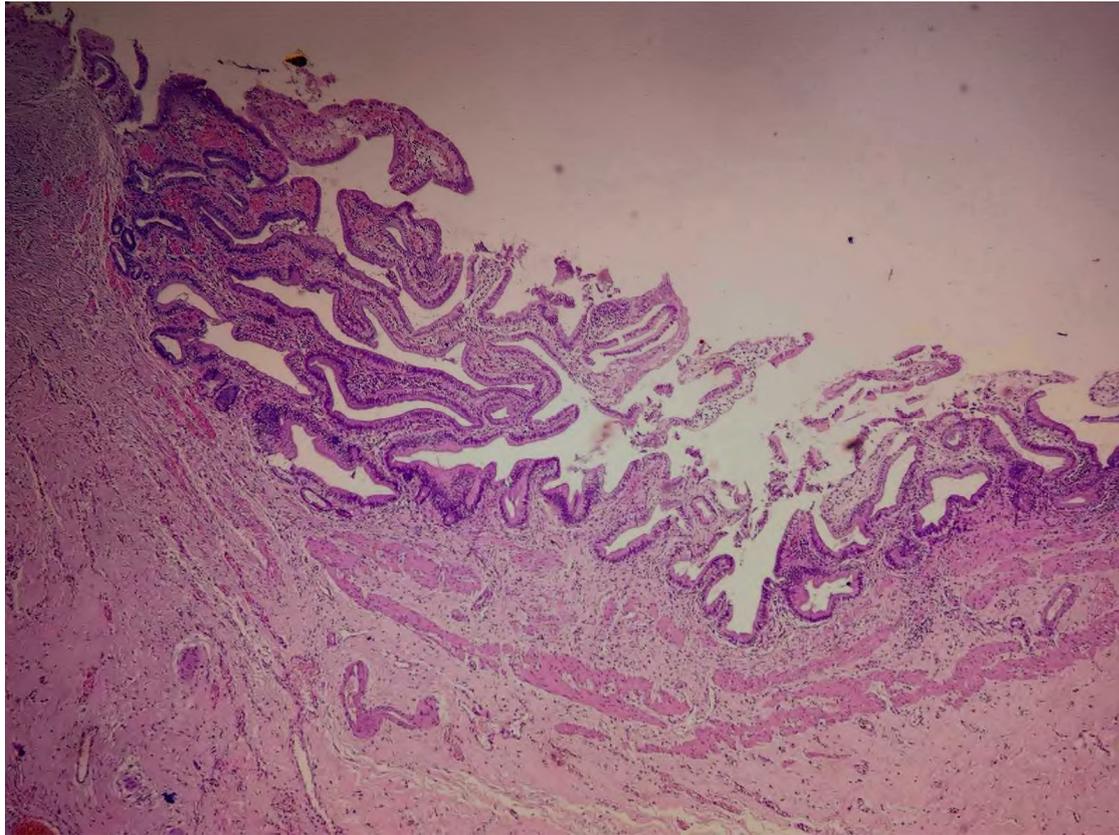


Figure 21 : Histologie normale de la vésicule biliaire (Image prise du service de la professeure Ait Younes).

IV.2 Anatomie pathologique :

IV.2.1 Le siège du cancer vésiculaire :

- Le cancer de la vésicule peut être soit localisé au niveau d'une des régions de l'organe (fond, corps, col) soit diffus.
- Généralement, le cancer de la vésicule biliaire est de siège fundique (70% –80%) [84].

IV.2.2 Aspect macroscopique du cancer de la vésicule biliaire [81–85]:

Le cancer de la vésicule biliaire peut prendre plusieurs aspects macroscopiques, avec possibilité d'avoir des remaniements hémorragiques ou d'occasionner un hydrocholécyste si obstruction du cystique voire même être confondu avec une pathologie bénigne.

On note aussi que les vésicules avec des carcinomes contiennent habituellement des calculs (80% – 90% des cas) et présentent une fibrose marquée [4].

- D'abord, Il faut souligner qu'il peut ne pas être évident macroscopiquement, avec une vésicule biliaire macroscopiquement saine ; d'où la nécessité d'un examen microscopique systématique de chaque vésicule excisée.
- Comme elle peut avoir un aspect d'une grosse masse blanchâtre irrégulière dans laquelle est enchâssée la vésicule biliaire en cas d'extension au foie par contiguïté
- Par ailleurs la forme la plus commune est la forme infiltrante 70% [81,82] qui peut être localisée sous forme d'un simple épaissement localisé, circonférentiel ou même diffus avec une paroi épaisse blanchâtre et dure faisant confusion avec une cholécystite chronique surtout si lithiase associée.
- Il peut prendre aussi un aspect polypoïde ; sous forme d'une masse sessile intraluminaire friable, ou même plusieurs petites végétations à la face interne de la vésicule posant le diagnostic différentiel avec les remaniements hyperplasiques qu'on trouve au cours d'une cholécystite
- Un épaissement nodulaire peut présenter un aspect du cancer vésiculaire prenant la forme d'une masse dure protubérante à la palpation de la paroi vésiculaire.
- Une masse papillaire avec une prolifération papillaire à la face interne de la vésicule peut être trouvée.

IV.2.3 Aspect microscopique des cancers de la vésicule biliaire [81–83,86]:

Le cancer de la vésicule biliaire peut être primitif (le plus souvent), ou secondaire (ce qui est rare). Il correspond le plus souvent à un adénocarcinome avec des zones de différenciation variable dont l'une entre elles est prédominante.

IV.2.3.1 *Les cancers primitifs :*

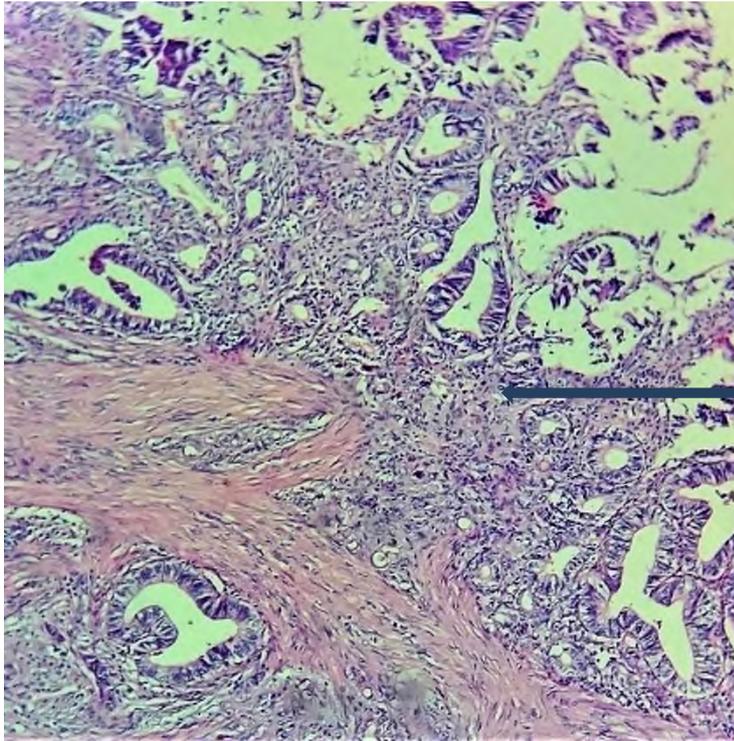
- a. **Epithéliales :** le cancer de la vésicule biliaire primitif est à point de départ épithélial dans la quasi-totalité (98%) [81]

a.1.L'adénocarcinome :

Représente plus de la moitié des cas [4], avec des degrés de différenciation variables. Dans sa forme bien différenciée il présente une prolifération de glandes de taille et de forme variable, et les cellules tumorales expriment l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) souvent, parfois dans la forme à différenciation hépatoïde, elles secrètent de l'Alpha Foeto-Protéines (AFP).

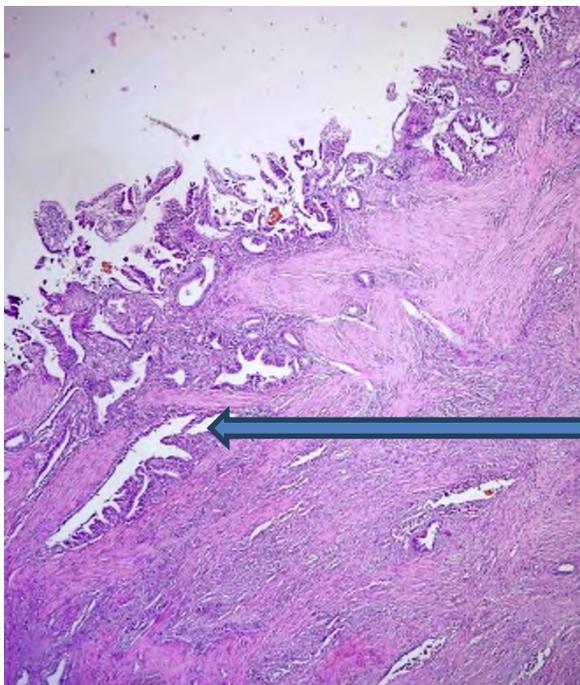
- Il existe des colorations spéciales (Acide Périodique Schiff (PAS), bleu alcalin détectent une mucosécrétion dans les cellules tumorales ou dans les lumières glandulaires.
- La cryométrie en flux mesure le contenu en ADN qui est anormal dans la moitié des adénocarcinomes de la vésicule biliaire

D'autres types d'adénocarcinome sont décrits à savoir ; l'adénocarcinome papillaire, intestinal, mucineux, à cellules indépendantes et l'adénocarcinome à cellules claires.



La muqueuse en surface est siège de lésions de dysplasie de haut grade.

Figure 22 : Adénocarcinome bien différencié de la vésicule biliaire (==>). HEX 400 (Image prise du service de la professeure Ait Younes).



Présence de glandes atypiques dans la couche musculuse. (==>) HEX 100.

Figure 23 : Paroi vésiculaire siège d'un adénocarcinome bien différencié infiltrant (Image prise du service de la professeure Ait Younes).

L'adénocarcinome papillaire : se développe dans la lumière vésiculaire d'abord puis infiltre secondairement la paroi, et donc un pronostic meilleur par rapport aux formes infiltrantes d'emblée, caractérisé par des projections villosités constituées d'un axe fibro-vasculaire entouré par des cellules tumorales.

L'adénocarcinome intestinal : formé de glandes ou de papilles constituées de cellules de type intestinal ou caliciforme ; ressemblant à un adénocarcinome colorectal

Adénocarcinome mucineux (ou colloïde muqueux) avec une mucosécrétion occupant au moins 50% de la tumeur présente dans le milieu extracellulaire (mucosécrétion extracellulaire).

Adénocarcinome à cellules indépendantes dites « *cellules en bague à chaton* » caractérisé par la présence de cellules à mucosécrétion intracellulaire qui refoule le noyau à la périphérie de la cellule donnant l'aspect d'une bague à chaton. Ces cellules caractéristiques présentent au moins la moitié de la masse tumorale.

Adénocarcinome à cellules claires ; fait le diagnostic différentiel avec une métastase rénale ; constitué de cellules à cytoplasme clair, riche en glycogène.

a.2.Carcinome indifférencié ; c'est une tumeur sans structures glandulaires reconnaissables, volumineuse très agressive détruisant la vésicule biliaire et infiltrant les organes de voisinage. Elle comporte des cellules fusiformes pouvant ressembler à un sarcome, des cellules de grande taille, voire des cellules géantes de type ostéoclastiques.

Appelé aussi carcinome anaplasique, carcinome pléiomorphe à cellules géantes ou carcinome sarcomatoïde.

Représente environ 5% des cancers de la vésicule biliaire [4].

a.3.Carcinome épidermoïde : se développe à partir d'une métaplasie malpighienne de l'épithélium biliaire qui est souvent retrouvé en périphérie de la tumeur. Présentant environ 4% [4] des cancers de la vésicule biliaire, peu lymphophile mais avec une extension locorégionale rapide. Constitué de cellules malpighiennes plus ou moins matures, kératinisantes ou non. Avec des degrés de différenciation différente ; dont la forme indifférenciée ou peu différenciée peut faire confusion au pathologiste avec un sarcome du fait de la présence de cellules fusiformes.

Il peut se trouver sous forme d'un carcinome adénoquameux, à double composante épidermoïde et glandulaire.

a.4.Carcinome adénoquameux: représente 1 à 12% des cancers de la vésicule biliaire [82] c'est une tumeur mixte associant contingent d'adénocarcinome et de carcinome épidermoïde. Sa localisation préférée est le fond vésiculaire avec invasion directe hépatique et d'organes adjacents ; l'envahissement ganglionnaire et la dissémination péritonéale sont rares contrairement aux métastases hépatiques.

a.5.Le carcinome neuroendocrine: ou « Carcinome à petites cellules » représente moins de 0,5% d'aspect identique à son homologue bronchique [83]; les cellules tumorales expriment des marqueurs neuroendocrines (Enolase Neuro-Spécifique, Chromogranine) et se disposent en travées ou en amas. Une nécrose tumorale y est constante. Cette forme tumorale est plus fréquente dans la vésicule biliaire que dans les autres voies biliaires extra-hépatiques.

b. Autres types :

b.1.Sarcomes : rares, représentant environ 1.5% des cancers de la vésicule biliaire (Leiomyosarcome, Rhabdomyosarcome, Angiosarcome, Sarcome à différenciation osseuse ou cartilagineuse, Neurofibrosarcome, Sarcome de kaposi (immunodéficience acquise)) [4].

b.2.Lymphome : rarissime ; seulement 28 cas rapportés dans la littérature avec une majorité des lymphomes de MALT et des lymphomes diffus à grande cellule B [5].

b.3.Mélanome : exceptionnel

IV.2.3.2 *Les cancers secondaires* :

Le mélanome, le cancer du rein et le cancer du sein sont les 3 cancers primitifs semblant avoir un tropisme particulier pour la vésicule [81].

IV.2.4 **La cytologie de la bile** :

C'est l'étude des cellules contenues dans la bile desquamées de la paroi vésiculaire reflétant ainsi le type des lésions muqueuses ; il est positif dans 80% des cancers de la vésicule biliaire [4].

Il sert à faire le diagnostic différentiel entre un épaissement de la paroi vésiculaire de type bénin ou malin, aussi en cas de dépistage de cancer de la vésicule biliaire.

IV.2.5 Modes d'extension du cancer de la vésicule biliaire [81–83,86]:

Le cancer de la vésicule biliaire possède de nombreux modes d'extension, suivant l'organisation anatomique des différents éléments.

Les modes d'extension décrits dans la littérature sont au nombre de 6 dont trois sont aspécifiques ; l'infiltration pariétale, la dissémination lymphatique et la voie hématogène. Quant aux modes particuliers ; la biliaire, la diffusion péritonéale et périnerveuse [4].

Le pédicule hépatique peut être envahi, par contiguïté et par l'intermédiaire de la paroi hilaire, par des adénopathies, par atteinte des plexus lymphatiques péri nerveux et par embole tumoral macroscopique endobiliaire [81].

Le parenchyme hépatique peut être envahi par contiguïté, métastases vasculaire, embolies angio-lymphatiques.

L'extension lymphoganglionnaire est avec le degré d'envahissement pariétal, un facteur pronostic très important dans le cadre du traitement du cancer vésiculaire [82].

Les six voies d'extension sont décrites comme suit :

- L'infiltration pariétale en profondeur : «*par contiguïté*» : est le principal mode de dissémination, entraînant un envahissement des organes adjacents par contiguïté (foie, colon, duodénum, pédicule hépatique) [4].
- Dissémination lymphatique ou «*voie lymphatique*» : cancer de la vésicule biliaire est très lymphophile. Vue la richesse de la couche sous séreuse par les canaux lymphatiques expliquant la fréquence de l'envahissement ganglionnaire dès le stade pT2 [4,83].

Cette dissémination lymphoganglionnaire va aller en croissant avec l'augmentation des dimensions de la tumeur. Ainsi depuis le premier relais (ganglion du col), les autres vont être atteints jusqu'aux ganglions inter aortico-caves et de la vers le canal thoracique, le médiastin et les ganglions du creux sus-claviculaire [82].

- La «*voie hématogène*» ; via le sang veineux ; dont le drainage se fait en partie par les veines cystiques, et en partie directement dans le parenchyme hépatique vers la veine sus hépatique médiane, expliquant la fréquence de l'envahissement hépatique (segment IV et V voire VIII).Elle explique aussi certaines localisations hépatiques à ce niveau sans qu'il y ait une atteinte par contiguïté [4].
- La voie biliaire ; «*voie canalaire*» qui a été parfaitement prouvée ; en effet, à distance de la tumeur sont retrouvés des bourgeons tumoraux au niveau de la voie biliaire principale libres ou adhérentes à cette dernière. Ils peuvent être la cause d'obstruction et causer un ictère [82]. Elle est expliquée par le fait que la vésicule

biliaire fait partie des voies biliaires, et en communication directe avec l'arbre biliaire dont le contenu est partagé ; et donc le cancer de la vésicule biliaire a la possibilité de contaminer précocement la voie biliaire principale, le hile et les voies biliaires intra hépatiques. Ce mode de dissémination concerne d'avantage la forme papillaire des adénocarcinomes, notamment pour les tumeurs du col vésiculaire et plus rare que les précédents [4].

- La diffusion péritonéale ; « *voie péritonéale* » est le mode de dissémination le plus redoutable du cancer de la vésicule biliaire. Dès que la séreuse est atteinte ou dépassée, l'ensemencement par voie péritonéale est fréquent. Les cellules tumorales possèdent des micropodes leur permettant d'adhérer à toutes les structures inertes pouvant toucher le péritoine dans sa totalité, pour lesquelles elles ont une très forte affinité. Elles ont donc un haut potentiel de contamination du matériel utilisé en peropératoire et de l'ensemble de la paroi abdominale [4].
- Enfin, « *la voie nerveuse* » : Les cellules tumorales envahissent fréquemment les gaines nerveuses et suivent les différents filets nerveux là où ils se trouvent au niveau de la vésicule biliaire ou au niveau du pédicule hépatique qui est une source de récurrence locale [4].

IV.2.6 Classifications :

Le cancer précoce : il s'agit d'une tumeur maligne ne dépassant pas la couche musculuse de la paroi vésiculaire. Dans ce type de cancer, il est rare de rencontrer un envahissement lymphoganglionnaire, nerveux ou veineux [4].

Le cancer invasif : il s'agit ici d'une tumeur qui dépasse la couche musculuse de la paroi de la vésicule biliaire. Contrairement au cancer superficiel, cette tumeur s'accompagne fréquemment d'envahissement lymphoganglionnaire, nerveux et vasculaire [4].

Plusieurs classifications ont été proposées et modifiées au fil des années dont les plus connues sont comme suit :

1. Classification d'Isman [4] :

Stade 0 : lésion intra épithéliale ou « in situ »

Stade 1 : épithélium et choriion envahis et stade muqueux

Stade 2 : atteinte de l'épaisseur de la paroi vésiculaire atteignant la séreuse

Stade 3 : extension intra hépatique et/ou viscérale voisines.

Stade 4 : métastases à distance : hépatique, pulmonaire et péritonéales

Cette classification fait la différence entre les lésions intra muqueuses ainsi que le reste de la paroi ce qui est intéressant, néanmoins elle néglige le degré de différenciation cellulaire ainsi que l'envahissement ganglionnaire qui est un facteur pronostic très important dans le cadre du cancer de la vésicule biliaire.

2. Classification de Bourgeon [4] :

Stade 0 : micro cancer, in situ et muqueux.

Stade 1 : cancer muqueux invasif.

Stade 2 : envahissement de la plaque vésiculaire.

Stade 3 : extension au foie et/ou à la convergence et/ou au tube digestif.

Stade 4 : métastases dans le foie ou à distance.

Cette classification met l'accent sur la notion d'envahissement de la plaque vésiculaire, du fait de l'absence de la séreuse à ce niveau et donc la précocité de l'atteinte hépatique par contiguïté, cependant comme la classification précédente, elle ne prend pas en compte l'envahissement ganglionnaire ainsi que le degré de différenciation cellulaire.

3- Classification de Nevin 1976 [4,57,87]:

a. Envahissement pariétal et ganglionnaire :

Stade I : néoplasie limitée à la muqueuse.

Stade II : atteinte de la muqueuse et de la musculuse.

Stade III : atteinte de toute la paroi.

Stade IV : atteinte de toute la paroi et du ganglion cystique.

Stade V : envahissement hépatique et/ou métastases à distance.

b. Grading histologique :

Grade I : carcinome bien différencié.

Grade II : carcinome moyennement différencié.

Grade III : carcinome peu différencié.

On classe les tumeurs en 3 stades, en affectant un score allant de 1 à 5 pour l'envahissement pariétal et ganglionnaire et de 1 à 3 pour le degré de différenciation de la tumeur, obtenant ainsi :

Stade I : stade + grade : 1 à 4 points.

Stade II : stade + grade : 5 à 6 points.

Stade III : stade + grade : 7 à 8 points.

Elle se base donc sur l'association entre les données anatomiques recueillies lors de l'intervention, de l'examen histologique ; le degré d'envahissement pariétal, et le degré de différenciation cellulaire de la tumeur

Elle introduit aussi la notion de l'atteinte ganglionnaire (ganglion cystique) ce qui la rend plus intéressante.

Néanmoins, elle mélange entre l'envahissement par contiguïté et les métastase à distance. C'est pour cette raison que Donohue a proposé de modifier cette classification par : classification de Nevin modifiée.

3. Classification de Nevin modifiée [4]:

Donohue a proposé de modifier la classification de Nevin, en classant justement l'atteinte viscérale hépatique par contiguïté comme stade III et non pas comme stade V. Il fait ainsi une nette différence entre l'atteinte métastatique et l'atteinte par contiguïté

4- Classification de Bears et Myers [57,81]:

T1 : atteinte de la muqueuse ou musculuse

T1a : atteinte de la muqueuse

T1b : atteinte de la musculuse

T2 : atteinte de la séreuse sans la dépasser

T3 : dépasse la séreuse et/ou atteinte d'un organe de voisinage, ou le foie sur une épaisseur moins ou égale à 2cm

T4 atteinte de plus de deux organes de voisinages ou le foie sur une épaisseur dépasse 2cm

- Envahissement ganglionnaire :

N1a : adénopathie pédiculaire

N1b : adénopathie dans une autre région

Cette classification a détaillé plus sur l'atteinte ganglionnaire et sur l'atteinte des organes de voisinage par contiguïté, ce qui la rend intéressante, cependant elle a été abandonnée au profit de la classification TNM plus complète.

4. Classification TNM [82]:

C'est la classification de référence la plus utilisée dans les pays occidentaux, elle a été complétée par une classification en stades et a connu plusieurs mises à jour, dont la dernière est celle du 2017.

Classification TNM des cancers de la vésicule biliaire 2017 (8eme édition)

T - Tumeur primaire.

TX : Ne peut pas être évaluée.

T0 : Aucune évidence de tumeur primaire.

Tis : Carcinome in situ.

T1 : La tumeur envahit la lamina propria ou la couche musculaire.

T1a : Envahit la lamina propria.

T1b : Envahit la couche musculaire.

T2 : La tumeur envahit le tissu conjonctif périmusculaire; pas d'extension au-delà de la séreuse ou dans foie.

T2a : Envahit le tissu conjonctif périmusculaire du côté péritonéal sans extension à la séreuse

T2b : Envahit le tissu conjonctif périmusculaire du côté hépatique sans extension dans le foie

T3 : Tumeur perforant la séreuse (péritoine viscérale) et / ou envahissant directement le foie et / ou un autre organe ou structure adjacente, tel que l'estomac, le duodénum, le côlon, pancréas, épiploon, voies biliaires extra-hépatiques.

T4 : Tumeur envahit la veine porte ou l'artère hépatique ou envahit deux ou plusieurs organes ou structures extra-hépatiques.

N - Ganglions lymphatiques régionaux :

NX : Ne peuvent pas être évalués

N0 : Pas de métastases ganglionnaires régionales

N1 : 1-3 ganglions régionaux infiltrés.

N2 : ≥ 4 ganglions régionaux infiltrés.

M - Métastase à distance :

M0 : Pas de métastases à distance.

M1 : Métastases à distance.

Tableau 1 : Regroupement par Stades : Stadification de l'UICC/AJCC des cancers de la vésicule biliaire. (8ème édition, 2017) [82].

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

5. **Classification japonaise** [4] : la classification actuelle proposée par la japanese society of biliarysurgery (jsbs), plus complexe, mais fréquemment utilisée dans les communications asiatiques.

- **Étendue contiguë de la tumeur primaire (T)**

L'étendue contiguë de la tumeur primaire est enregistrée comme la catégorie T. Des caractères conventionnels indiquant la profondeur de l'invasion (M, MP, SS, SE, SI) peuvent être ajoutés.

TX : La tumeur primitive ne peut pas être évaluée.

T0 : Aucune preuve de tumeur primaire.

Tis : Carcinome in situ.

T1a : La tumeur envahit la lamina propria.

T1b : La tumeur envahit la couche musculaire.

T2 : La tumeur envahit le tissu conjonctif périmusculaire sans extension au-delà de la séreuse ou dans le foie.

T3a : La tumeur perce la séreuse et / ou envahit directement le foie et / ou un autre organe ou structure adjacent, comme l'estomac, le duodénum, le côlon, le pancréas ou l'épiploon.

T3b : La tumeur envahit les voies biliaires extra hépatiques.

T4a : La tumeur envahit au moins deux organes ou structures extra hépatiques, tels que les voies biliaires extra hépatiques, l'estomac, le duodénum, le côlon, le pancréas ou l'épiploon.

T4b : La tumeur envahit la veine porte principale ou l'artère hépatique commune.

- **Métastases ganglionnaires (N)**

Les ganglions lymphatiques régionaux du carcinome de la vésicule biliaire sont les ganglions du ligament hépato-duodéal, les ganglions le long de l'artère hépatique commune et les ganglions crâniens à la papille duodénale sur la face postérieure de la tête du pancréas.

NX : Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués

N0 : Aucune métastase ganglionnaire régionale

N1 : Métastases ganglionnaires régionales

La propagation de la maladie aux ganglions autres que les ganglions lymphatiques régionaux est considérée comme des métastases à distance (M1). Le rapport métastatique, qui est le rapport des nœuds métastatiques au nombre total de nœuds révisés, doit être enregistré pour chaque station nodale.

- **Métastases à distance (M)**

M0 : Aucune métastase à distance

M1 : Métastase à distance

La catégorie M1 peut être spécifiée plus en détail selon la notation suivante: PUL (Pulmonaire), MAR (Moelle osseuse), OSS (Osseous), PLE (Pleural), HEP (Hépatique), PER (Péritoine), BRA (Cerveau), ADR (Surrénales), LYM (ganglions lymphatiques), SKI (peau), OTH (autres).

La cytologie de lavage péritonéale positive est enregistrée comme M0, Pcy1, en raison de la controverse sur sa signification pronostique.

6. La classification internationale des maladies de l'OMS [86]:

1. Tumeurs épithéliales bénignes et précurseurs Codes ICD-O

- Adénome, NSA 8140/0
- Néoplasie intraépithéliale biliaire, bas grade 8148/0
- Néoplasie intraépithéliale biliaire, haut grade 8148/2
- Tumeur papillaire intrakystique avec néoplasie intraépithéliale de bas grade 8503/0
- Tumeur papillaire intrakystique avec néoplasie intraépithéliale de haut grade 8503/2
- Tumeur papillaire intrakystique avec carcinome invasif associé 8503/3
- Tumeur papillaire intracanaulaire avec néoplasie intraépithéliale de bas grade 8503/0
- Tumeur papillaire intracanaulaire avec néoplasie intraépithéliale de haut grade 8503/2
- Tumeur papillaire intracanaulaire avec carcinome invasif associé 8503/3

2. Tumeurs épithéliales malignes Codes CIM-O

- Adénocarcinome, SAI 8140/3
 - Adénocarcinome, type intestinal 8144/3
 - Adénocarcinome à cellules claires, NOS 8310/3
 - Tumeur kystique mucineuse avec carcinome invasif associé 8470/3
 - Adénocarcinome mucineux 8480/3
 - Carcinome peu cohésif 8490/3
 - Tumeur papillaire intrakystique avec carcinome invasif associé 8503/3
- Carcinome épidermoïde, NOS 8070/3
- Carcinome, indifférencié, NOS 8020/3
- Carcinome adénosquameux 8560/3
- Cholangiocarcinome 8160/3
- Tumeur neuroendocrine, NOS 8240/3
 - Tumeur neuroendocrine, grade 1 8240/3
 - Tumeur neuroendocrine, grade 2 8249/3
 - Tumeur neuroendocrine, grade 3 8249/3
- Carcinome neuroendocrine, NOS 8246/3
 - Carcinome neuroendocrine à grandes cellules 8013/3
 - Carcinome neuroendocrine à petites cellules 8041/3
- Tumeur mixte neuroendocrine - non neuroendocrine (MiNEN) 8154/3

V. Problématique :

v.1 Problématique

La découverte histologique concerne les patients avec une tumeur encore localisée à la vésicule biliaire [26,43,44,49,52,66]. Cette situation a les caractéristiques suivantes :

- 1- La fréquence : elle se voit dans 50 à 70 % des cancers de la vésicule biliaire [26,32,43,44,56,88,89]. Elle représente 0.20 à 3 % des cholécystectomies pour pathologies supposées bénignes [11,25,38,90–93]. Cette fréquence varie en fonction des régions géographiques et elle est en augmentation du fait de la généralisation de la cholécystectomie laparoscopique vu son caractère mini-invasif [12,22,66,93].
- 2- L'infiltration pariétale : par définition le diagnostic est méconnu en peropératoire et donc c'est une tumeur intra vésiculaire ne dépassant pas la séreuse (pT3 de la classification TNM). Il s'agit par définition de cancer pT1, pT2 et pT3. Ces derniers sont théoriquement de bon pronostic [4,35,42,44,49]. Ce qui veut dire que ce cancer voit son pronostic amélioré par cette situation de découverte histologique [12,14,66,94,95]. En effet, l'augmentation de la mortalité due à ce cancer au Chili dans les années 80 a été directement incriminée à la diminution du nombre de cholécystectomies [5,96], mais cela n'est pas vérifié par la survie à 5ans.

Ce cancer a une dissémination rapide [4,35,43,44,49]. Il est lymphophile [35,66], mais connaît d'autres voies de dissémination telles que la voie péritonéale, canalaire-endobiliaire, hématogène et nerveuse [35,66]. Mais, c'est surtout l'extension vers le foie et les ganglions lymphatiques qui sont les plus fréquentes. À cause de ce fait, les options thérapeutiques sont rapidement limitées [26,35,41,44].

La seule arme thérapeutique qui peut guérir le patient est la chirurgie à condition qu'elle soit de type R0 [23,26,35,43,44,47,49,88,95]. La reprise pour complément de résection radicale est indiquée à l'heure actuelle dès que le stade histologique initial est égal ou dépasse le stade pT1b (P T1b, T2 et T3) à cause de la forte probabilité de persistance d'un résidu tumoral (RT) [18,23,26,29,42–44,87,88,95,97]. Ce dernier est retrouvé dans environs 50 à 60% des cas [26,29,43,44,52,92,95,98]. J.M Butte et al [99] dans une étude de 135 patients réopérés pour découverte histologique ont trouvé que le résidu tumoral était présent dans 61% des cas avec une différence en fonction du stade initial de la

tumeur. Pour T1b, le RT est égal à 35,7%, pour pT2 il est de 48,3%, et pour le pT3 il monte à 70%.

La réintervention pour complément de résection radicale (chirurgie radicale) comprend au minimum une bisegmentectomie IVb, V et un curage ganglionnaire à l'heure actuelle [4,12,26,43,44,49,88,93]. Pour des raisons carcinologiques (infiltration viscérale) cette résection peut même s'étendre aux organes de voisinages ou être plus large sur le foie [4,26,43,44,49,88,91,93].

Mais cette reprise pose le problème de :

1. Le délai de réintervention.
2. Le résidu tumoral (RT) et son siège.
3. La résécabilité de ce résidu.

La survie dans cette pathologie est donc liée au stade T initial de la classification TNM lors de la cholécystectomie et de la présence ou non d'un RT lors de la réintervention. Ce RT peut être viscéral, péritonéal ou ganglionnaire [4,26,43,44,49,52,88,99]. Il peut être local, locorégional ou à distance [26,44,49,52,88]. En effet, le cancer de la vésicule biliaire est un cancer à forte probabilité de récurrence locale ou à distance et cette récurrence quelle que soit sa nature influence directement la résécabilité [26,43,44,49,52,88,99]. Cette récurrence et cette dissémination sont en fait aggravées par le geste chirurgical. En effet, la chirurgie dans ce cas peut nous confronter à deux situations : elle peut être un moyen de guérison lorsque le cancer est confiné strictement à la vésicule biliaire ne dépassant pas la couche musculuse de cet organe et sans atteinte ganglionnaire [41,43,44,49,93], comme elle peut être incomplète et laisser en place une partie de la tumeur dans le pT3 ou des adénopathies infiltrées [43,44,49,93]. Pire encore, la cholécystectomie peut disséminer la tumeur (par définition dans un CVBDH la tumeur est confinée à la vésicule biliaire) à cause d'une mauvaise technique chirurgicale ou des difficultés opératoires [11,25,29,44,49,100]. Le chirurgien lors de la cholécystectomie prend la vésicule biliaire avec une pince et sans le savoir, il fragmente, essore et entraîne un morcellement de la tumeur non visible à la surface de l'organe en question [11,25]. Ajouté à cela, l'effraction accidentelle de la vésicule à cause soit de l'inexpérience du chirurgien soit des difficultés de dissection avec comme résultat un

déversement de la bile dans la cavité péritonéale et donc une dissémination des cellules tumorales qui vont se greffer au niveau du site opératoire et à distance [11,25,29,100,101]. Dans certaines situations particulières en raison de l'importance des phénomènes inflammatoires le chirurgien peut être amené à réaliser une cholécystectomie partielle laissant ainsi un moignon contenant de la tumeur ouverte directement dans la cavité péritonéale. En chirurgie laparoscopique deux faits sont importants à signaler, le premier est le fait qu'on utilise un pneumopéritoine et ceci facilite la dissémination des cellules tumorales et leur ensemencement dans toute la cavité péritonéale [25,37,100,101]. Le second fait est dû à la manière d'extraction de la pièce opératoire qui se fait pour certains chirurgiens sans précautions et sans protection directement au travers d'un des orifices de trocarts. Ceci est à l'origine d'une greffe néoplasique au niveau du site d'extraction de la vésicule biliaire [11,25,29,100].

Dans la chirurgie classique, c'est le fait de trop manipuler et trop toucher la vésicule biliaire tumorale qui est à l'origine de la greffe néoplasique [25,41,44,49].

En réalité, ce n'est pas la voie d'abord qui modifie ou aggrave le pronostic [11,25,29,92] mais c'est les manipulations chirurgicales avec tous les incidents qui surviennent en per opératoire qui sont à l'origine de l'ensemencement et de la dissémination de la maladie cancéreuse [11,25,29,100]. Devant ce constat et pour cette raison, A. Cavallaro et al [25], ont proposé des règles simples que le chirurgien devrait toujours suivre pendant la cholécystectomie et ce quelle que soit la voie d'abord (Ces règles à suivre sont rapportées dans le chapitre recommandations).

Cette dissémination tumorale qui est le fait du chirurgien lors de la cholécystectomie aboutissant à la présence d'un RT et le fort caractère de récurrence et de dissémination de ce type de cancer explique que la résection dans ces situations de découverte histologique n'est globalement possible que dans 30 à 50% des cas [12,26,28,43,44,49,88,92,99].

La proportion de patients qui ont une maladie avancée et non résécable au moment de la reprise est trop importante pour être négligée. Devant ce constat, il nous semble donc nécessaire d'identifier des critères préopératoires (avant la réintervention) nous permettant de sélectionner d'emblée les patients pour la chirurgie de rattrapage. Dans cette étude

prospective, nous proposons une analyse d'un nombre donné de paramètres cliniques, biologiques, morphologiques et histologiques qui permettront de définir le profil de patients qui auront une maladie tumorale résiduelle non résécable et à partir de **ces critères, établir un score prédictif de non-résécabilité (de résécabilité)**. Pour cela une étude préliminaire a été réalisée dans le service sur un échantillon très réduit et qui semble indiquer qu'il soit possible d'aller dans cette direction et réaliser un travail prospectif à grande échelle (un grand nombre de patients et à travers une étude multicentrique).

V.2 Objectifs de l'étude :

Objectif principal : Identifier les critères prédictifs de non-résécabilité (résécabilité) d'un CVBDH à la réintervention et établissement à partir de ces critères identifiés, d'un score prédictif de non-résécabilité (résécabilité).

VI. Matériels et méthodes :

VI.1 Matériel d'étude :

VI.1.1 La population à étudier :

La population étudiée est composée de tous les patients atteints d'un cancer primitif de la vésicule biliaire découvert sur pièce de cholécystectomie réalisée pour une pathologie supposée bénigne (lithiase biliaire et ses complications).

VI.1.2 Lieux d'étude :

C'est une étude multicentrique qui a été menée dans trois services :

- Le service de chirurgie générale du CHU Bejaia.
- Le service de chirurgie générale de Bologhine.
- Le Centre Pierre et Marie Curie (CPMC).

La coordination entre les différentes structures et l'analyse des données a été faite par le service de chirurgie du CHU de Bejaia.

La prise en charge comprend le diagnostic, le traitement et le suivi postopératoire.

VI.1.3 Critères d'inclusion :

Sont inclus dans notre étude :

- Les patients de sexe masculin ou féminin atteints d'un cancer primitif de la vésicule biliaire de découverte histologique sur pièce de cholécystectomie réalisée pour une pathologie vésiculaire supposée bénigne.
- Patients âgés de plus de 18 ans.
- Tous les types anatomopathologiques sont inclus dans notre étude.
- Les patients qui acceptent la réintervention chirurgicale.

VI.1.4 Critères d'exclusion :

Nous n'avons pas inclus dans notre étude:

- Les patients présentant un cancer secondaire de la vésicule biliaire.

- Les patients présentant un cancer primitif de la vésicule biliaire découvert ou suspecté en pré ou en per opératoire.
- Les patients tarés et jugés d'emblée non opérables :
 - Cardiopathies sévères.
 - Broncho-pneumopathie invalidante.
 - Cirrhose Child B et C (**Annexe n°1**).
 - Patient ASA \geq IV (**Annexe n°2**).
 - Indice de Karnofsky $<$ 70 (**Annexe n°3**).
 - Indice de performance OMS $>$ 2 (**Annexe n°4**).
 - Insuffisance rénale chronique.
- Les patients avec une hypertension portale et/ un cavernome porte
- Les patients qui refusent une réintervention.

VI.1.5 Méthodes :

VI.1.5.1 Type d'étude

Notre étude est une étude prospective multicentrique descriptive et analytique, portant sur les cancers de la vésicule biliaire de découverte histologique.

Cette étude analyse un nombre de critères dans le but de dégager leur impact dans la prédiction de la non-résécabilité (résécabilité) du résidu tumoral au cours de la réintervention. À l'issue de cette analyse, tous les critères isolés (prédictifs de non résécabilité) seront dotés d'un point ou plusieurs points selon respectivement leur absence ou leur présence afin d'établir un score de non-résécabilité (résécabilité). C'est un score arithmétique que nous allons appliquer chez nos patients et dégager le seuil prédictif de la non-résécabilité (résécabilité).

VI.1.5.2 Déontologie et éthique :

L'étude étant descriptive et sans intervention modifiant la procédure de soins, elle ne nécessite donc pas des déclarations ou d'autorisations particulières de la part du comité d'éthique.

Cependant le consentement éclairé des patients à bénéficier d'un geste chirurgical et à participer à cette étude, est obtenu après explication orale et l'obtention d'un accord signé par le patient.

Cette étude ne présente pas de conflit d'intérêts avec les laboratoires pharmaceutiques ou de matériel médical.

VI.1.5.3 *Le protocole de prise en charge :*

VI.1.5.3.1 **Modalités de recrutement :**

Dans le souci d'avoir le maximum de patients, 3 centres ont participé à ce travail. Le recrutement des patients s'est fait à partir des établissements de santé publique et privés de plusieurs régions du pays où ces patients ont été opérés initialement à leurs niveaux pour une pathologie vésiculaire supposée bénigne (le plus souvent lithiasique) puis secondairement adressés à notre niveau ou vers un des deux centres qui ont participé à notre étude selon le même mode. Il s'agit du service de chirurgie digestive et oncologique du Pr Abid de l'EPH de Bologhine et du service de chirurgie oncologique du Pr Bentabak du centre Pierre et Marie Curie (CPMC) d'Alger.

L'organisation pour le recrutement se fait par l'information et la sensibilisation des médecins anatomopathologistes, oncologues, radiologues et chirurgiens des différents établissements de santé sus-décrits. Chaque centre suit la procédure d'exploration des patients et d'inclusion de chaque patient pour une réintervention chirurgicale de complément thérapeutique.

VI.1.5.3.2 **Déroulement de l'étude :**

Au cours de cette étude le protocole comporte cinq étapes :

La première étape :

C'est l'étape de recrutement des patients qui se déroule au niveau des différentes structures de santé où le diagnostic de cancer de la vésicule biliaire est fait fortuitement sur des pièces de cholécystectomies pour une pathologie supposée bénigne. Ces patients sont secondairement orientés ceux quel que soit leur état vers le centre expert (1 des 3 centres), qui va entamer l'étape suivante.

La deuxième étape (évaluation des patients) :

Elle se déroule dans les 3 services où les patients seront reçus.

Les données à préciser en premier lieu dans notre étude sont d'ordre clinique, morphologique (examens morphologiques) biologique et anatomopathologique. Ces données sont résumées dans l'**Annexe n°5**: (fiche d'exploitation).

Évaluation clinique :

Les patients sont interrogés sur les circonstances du diagnostic et le chirurgien s'attèlera à vérifier :

Le compte-rendu opératoire détaillé précisant les circonstances et le déroulement de la première intervention : la voie d'abord, le résultat de l'exploration préopératoire (cholécystite aiguë ou lithiasse vésiculaire simple, polype, pédiculite), les difficultés et les incidents peropératoires (ponction de la vésicule biliaire, effraction accidentelle de la paroi ou cholécystectomie partielle). Pour l'abord laparoscopique, il faut préciser si l'extraction s'est faite dans un sac ou non et par quel orifice et enfin si la vésicule a été ouverte en fin d'intervention en salle opératoire et examinée macroscopiquement par le chirurgien. A chaque fois qu'il était utile, un complément d'information était demandé au chirurgien ayant réalisé la cholécystectomie.

Un compte rendu anatomo-pathologique, qui doit préciser : le type histologique de la tumeur, le degré de différenciation (les patients vont présenter soit un adénocarcinome qui peut être bien, moyennement ou peu différencié, soit un autre type histologique. Pour les patients qui présentent deux contingents différents ou plus d'adénocarcinome ou qui présentent un adénocarcinome avec la présence de cellules autres que l'adénocarcinome ont été étiquetés comme ADK mixte bien qu'il ne figure pas sur la classification OMS ; ceci est fait dont le but de vérifier s'il existe une différence entre les sous types d'adénocarcinomes), le degré d'infiltration pariétale (le pT), le siège (fond, corps, jabot, coté hépatique ou non) ; l'état du canal cystique et du ganglion de Mascagni s'il est prélevé, présence d'embolies vasculaires et d'engainement périnerveux. Là aussi si le compte-rendu anatomopathologique ne comporte

pas tous les éléments précités, un complément de cet examen est demandé ou dans certains cas de nouvelles coupes sont réalisées.

Les patients bénéficient d'un interrogatoire et d'un examen clinique complet :

On note l'âge et le sexe du patient. On cherche la présence ou non de symptômes cliniques après cholécystectomie (clinique avant la réintervention) à savoir : des douleurs, un ictère, une masse palpable, une ascite ou tout autre signe clinique.

Évaluation morphologique :

Des examens morphologiques sont systématiquement réalisés pour rechercher des signes en faveur de la présence d'un résidu tumoral (RT) : il s'agit d'une échographie abdominopelvienne (premier examen réalisé devant une pathologie hépatobiliaire) et d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) et / ou une imagerie par résonance magnétique (IRM). Ces examens morphologiques sont considérés pathologiques ou positifs s'ils montrent une image en faveur d'un RT (**Annexe n°6**: signes morphologiques pathologiques en faveur d'une tumeur). D'autres examens sont à demander en fonction des signes d'appels.

Évaluation biologique :

Un bilan hépatique complet ainsi qu'un taux de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) et de l'antigène carbohydrate (CA19.9) sont systématiquement demandés (**Annexe n°7**: examens biologiques à réaliser).

Enfin, des examens morphologiques et biologiques d'évaluation de l'organisme du patient (bilan d'opérabilité) sont aussi systématiquement demandés (**Annexe n°7 et 8**).

Le délai de reprise opératoire a été pris en compte.

La troisième étape :

Les patients sont explorés, soit par laparoscopie soit par laparotomie. La laparoscopie peut être réalisée pour confirmer le caractère résécable ou non comme premier temps opératoire à l'exception de ceux qui auront une dissémination manifeste de la maladie (**Annexe n°9**: situations de non-résécabilité après un bilan de pré-réintervention). Si la résection radicale est

jugée possible alors la chirurgie de résection est menée par une voie d'abord classique (laparotomie). Il est à noter que l'étendue de la résection est fonction des habitudes de chaque centre. Le geste chirurgical comprend au minimum une résection hépatique et une lymphadénectomie. Pour la résection hépatique, il s'agit soit d'une bisegmentectomie IVb/V (minimum requis), soit d'une trisegmentectomie soit d'une lobectomie droite. Pour le curage ganglionnaire, il va du curage du pédicule hépatique au curage extensif. L'étendue de la résection hépatique et du curage ganglionnaire sont fonction des lésions retrouvées en peropératoire et des habitudes de chaque centres, ces derniers étaient libres dans leurs choix par rapport à l'étendue de la résection. L'essentiel est de réséquer la totalité des lésions mises en évidence.

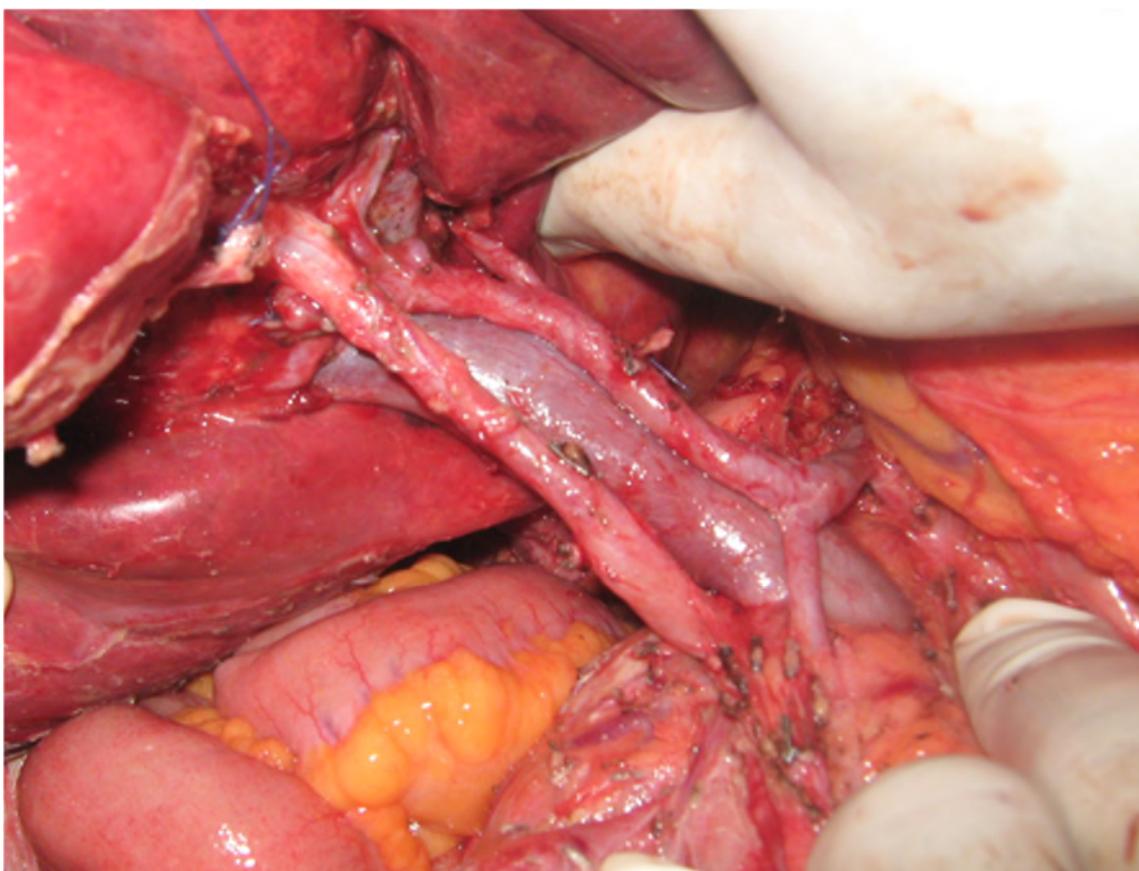


Figure 24 : Curage du pédicule hépatique.

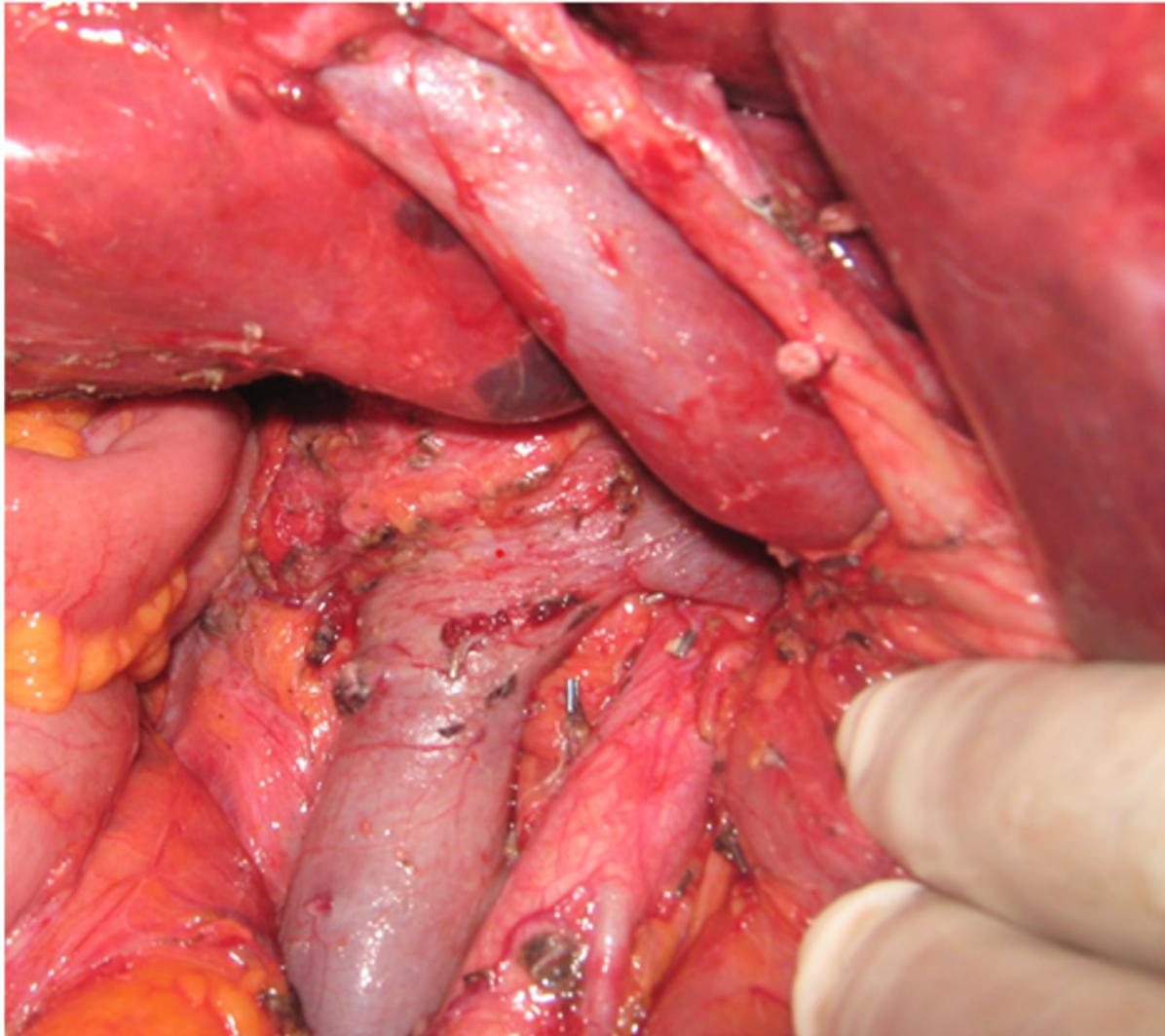


Figure 25 : Curage inter Aorto-cave.

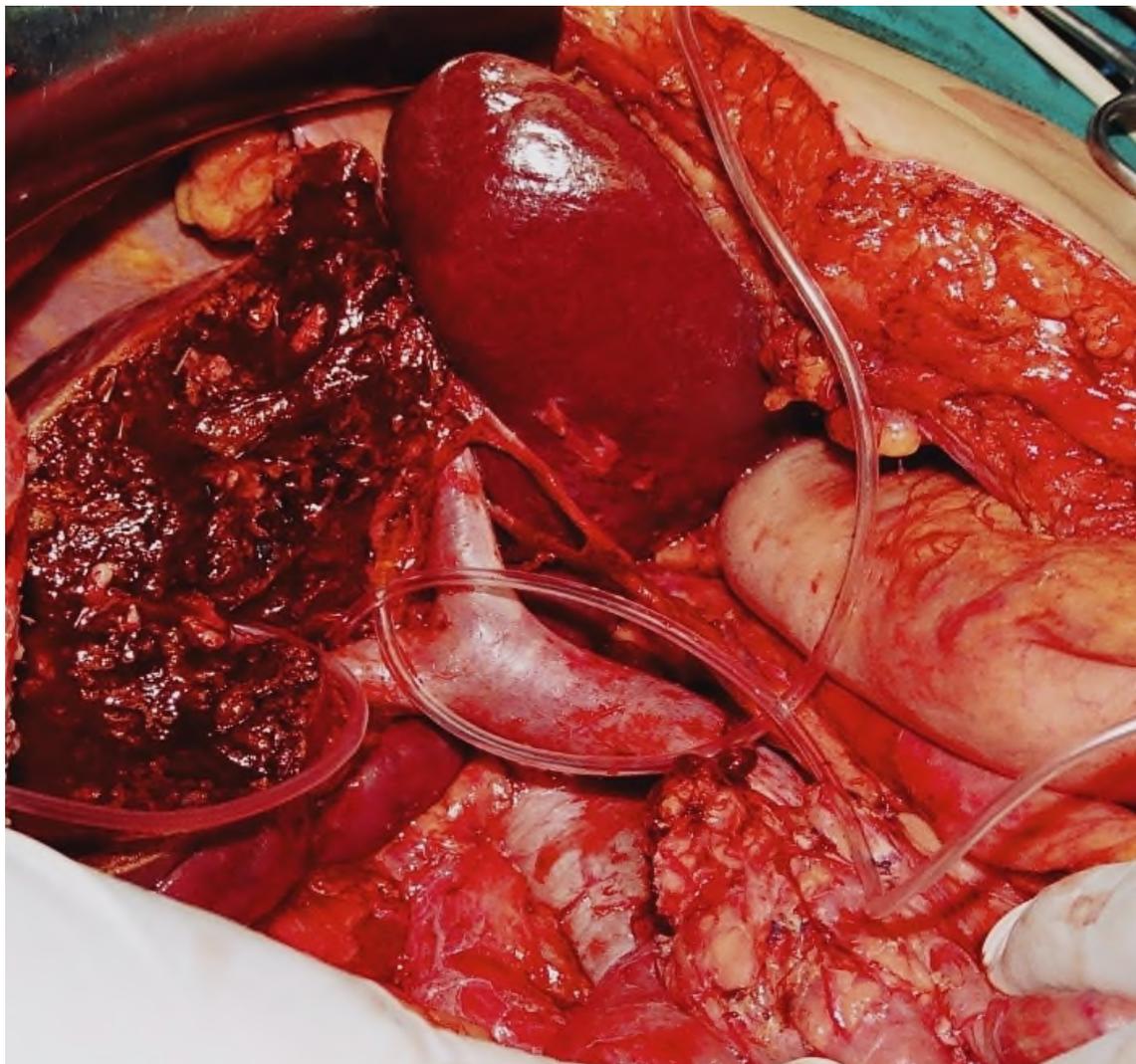


Figure 26 : Tranche de section hépatique



Figure 27: Pièces de bisegmentectomie.

Durant cette étape, on précisera la présence ou non de résidu tumoral, son siège et sa résécabilité ou non. Les prélèvements (foie, ganglions et autres) sont adressés pour une étude

anatomopathologique afin de confirmer leur nature maligne ou non. L'histologique fait un comptage exact des ganglions et leur profil infiltrées ou non. L'examen histologique a été réalisé en technique standard sous une coloration à l'éosine-hématoxyline

À l'issue de la réintervention, on aura donc deux groupes de patients :

Le groupe de patients avec résidu résécable ou sans résidu évident (Groupe A).

Le groupe de patients avec un résidu non résécable (Groupe B).

Le groupe B sera constitué de patients dont le résidu tumoral a été jugé non-résécable en préopératoire sur le vu des examens morphologiques ayant répondu aux critères de non-résécabilité préopératoire et les patients avec résidu tumoral jugé non-résécable après cœlioscopie ou laparotomie exploratrice. Pour les patients qui ont présenté des lésions jugées non résécable à la réévaluation, le caractère tumoral malin des lésions a été confirmé par des biopsies radioguidées.

Les critères peropératoires de non-résécabilité sont définis en s'inspirant des recommandations de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD) et de l'Association de Chirurgie Hépatobiliaire et de Transplantation Hépatique (ACHBT) [102] et ceux du service :

- Une carcinose péritonéale (CP) avec ou sans ascite dont l'index de Sugarbaker (PCI), sera de 10 points ou plus (**Annexe n°10**)
- Des métastases hépatiques (MH) bilatérales et multiples.
- Des métastases autres qu'hépatiques (pulmonaires, cérébrales, osseuses,...)
- Une infiltration massive du pédicule hépatique (infiltration de la voie biliaire principale et de l'artère hépatique commune et de la veine porte).
- Une infiltration ganglionnaire manifeste en inter-aortico-cave (adénopathies grosses dures, irrégulières et fixées) ou dont l'infiltration est prouvée par examen en extemporané.
- Une infiltration multi viscérale concomitante de contiguïté (infiltration du colon et du duodénum, et de l'antre et du pancréas)

Il est à noter que l'infiltration directe et unique du colon ou du duodénum ou de la voie biliaire principale n'est pas un critère de contre-indication mais la morbi-mortalité de ces

résections combinées est élevée en particulier chez des patients âgés et tarés. De ce fait, les patients présentant une infiltration de plusieurs organes de voisinage (3 organes) sont considérés comme ayant un résidu tumoral non résécable. De même une infiltration massive du foie nécessitant une lobectomie droite chez des patients cirrhotiques classés Child B ou C ne permet pas un geste de résection curative (insuffisance hépatocellulaire) [102].

La quatrième étape :

Elle a permis en premier lieu, la description des différentes variables et secondairement l'analyse et l'interprétation des données de chaque groupe de patients pour identifier les facteurs qui sont associés à la non-résécabilité. Les facteurs à étudier sont résumés dans **l'Annexe n°11**.

Dans une deuxième étape chaque facteur a reçu une valeur numérique en fonction de sa présence ou de son absence chez le patient.

Le calcul du score est fait en faisant la somme des différents points obtenus.

VI.1.6 Techniques statistiques employées :

La saisie des données et leur analyse a été faite sur un fichier Excel et Epi-info 7.

Les techniques de la statistique descriptive ont été utilisées pour la description tel que les proportions (pourcentages), moyennes, médiane, écart type, pour les différentes comparaisons les tests statistiques habituels ont été utilisés en fonction de leurs conditions d'application : le test Khi 2 ou le test de Fisher exact pour la comparaison de deux variables qualitatives, le test T de Student pour la comparaison de deux moyennes, le test ANOVA pour la comparaison de plusieurs moyennes.

Une analyse bi variée a été utilisée pour déterminer la liaison entre les différents facteurs et le caractère de résécabilité (en fonction de la nécessité et l'indication les différents tests statistiques ont été utilisés : Khi 2, Student, ANOVA).

VII. Résultats

Notre étude s'est déroulée dans trois centres : le CHU de Bejaia, le Centre Pierre-et-Marie-Curie D'Alger et l'EPH de Bologhine. 94 patients répondant aux critères d'inclusion ont été pris en charge pour un cancer de la vésicule biliaire de découverte histologique.

VII.1 Résultats globaux :

VII.1.1 Caractéristiques générales des patients

VII.1.1.1 L'Âge :

Tableau 2 : tranches d'âges.

Tranches d'âges	Nombre (N)	Pourcentage
30-40	3	3,2
41-50	13	13,8
51-60	29	30,8
61-70	34	36,2
71-80	15	16
Total	94	100

La moyenne d'âge de notre série est de 60.7 ± 10.3 ans avec des extrêmes allant de 31 à 78 ans et une médiane de 62 ans.

Le maximum de fréquence se situe au niveau de la tranche d'âges comprise entre 61 et 70 ans.

Il faut noter qu'environ 67% des patients ont un âge entre 51 et 70 ans.

VII.1.1.2 *Le Sexe :*

Notre série a comporté 94 patients avec 75 femmes et 19 hommes soit respectivement 79.8% et 20.2%, ce qui nous donne un sexe Ratio H/F de $1/4 = 0.25$.

Tableau 3 : Réparation selon le sexe.

Sexe	N	Pourcentage
F	75	79,8
H	19	20,2
Total	94	100

VII.1.1.3 *Structure de prise en charge :*

Environ 34% des patients ont été pris en charge au niveau du CHU de Bejaia. Le CPMC et l'EPH de Bologhine ont pris en charge respectivement 27.7% et 38.3%.

Tableau 4 : Répartition selon la structure de prise en charge.

Structure	N	Pourcentage
CHU de Bejaia	32	34
CPMC	26	27,7
EPH Bologhine	36	38,3
Total	94	100

VII.1.1.4 *Origine géographique :*

Les trois structures impliquées dans l'étude représentent des centres de références en chirurgie hépatobiliaire et oncologique. Les patients de notre série viennent donc de différentes régions du pays. Les patients originaires de Bejaia étaient significativement majoritaires avec un taux de 26%, suivi de ceux habitant la wilaya d'Alger dont le taux est de 13%. Vient par la suite la wilaya de Tizi Ouzou avec un taux de 10%. Ces trois wilayas cumulent à elles seules environ 49% des patients de notre série.

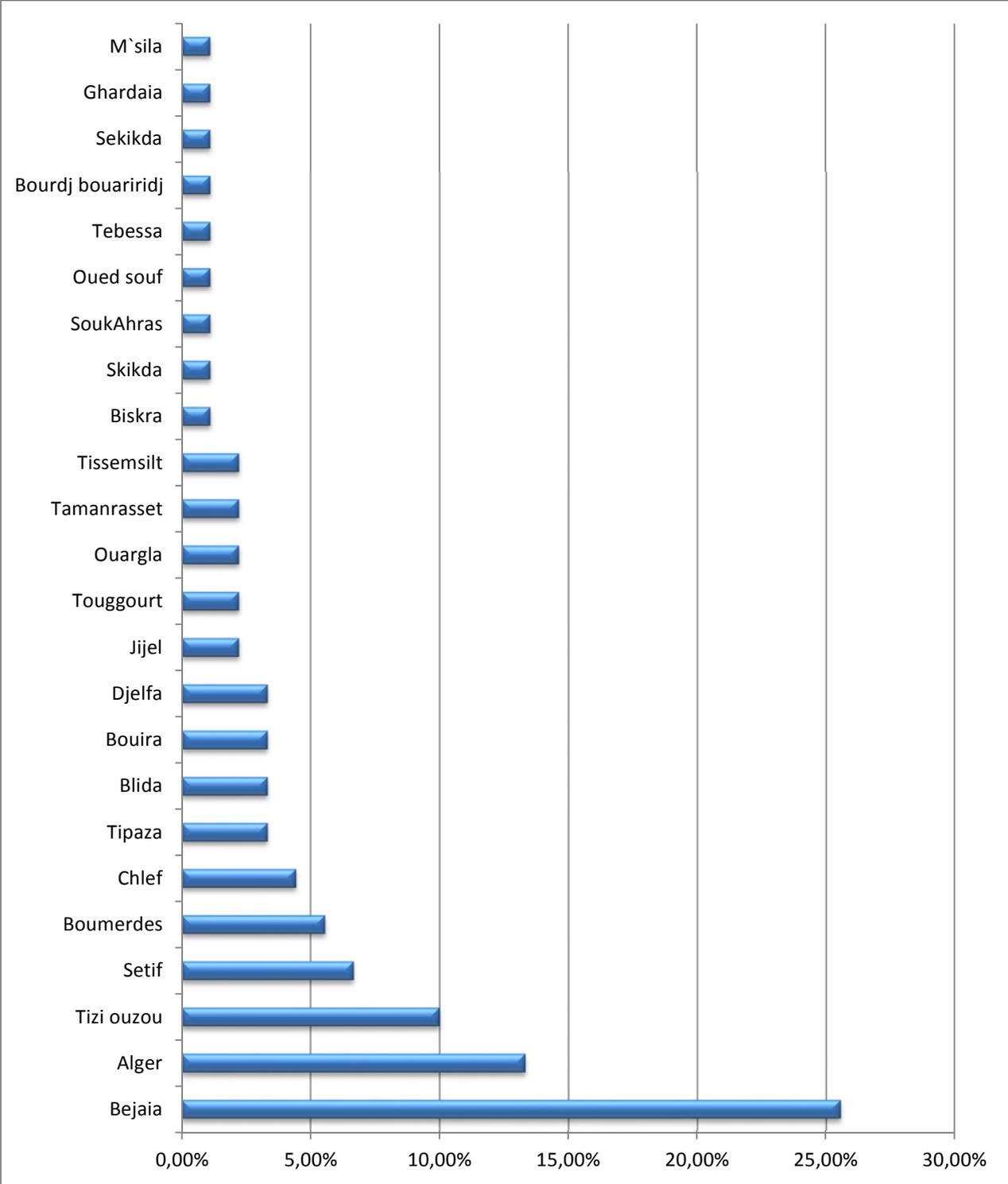


Figure 28 : Répartition selon l'origine géographique des patients.

VII.1.1.5 Comorbidités :

Tableau 5 : Répartition selon la classification ASA.

ASA	N	Pourcentage
I	45	47,9
II	47	50
III	2	02,1
Total	94	100

Moins de la moitié de nos patients sont classés ASA I (47.9%). Les autres ont présenté des comorbidités et étaient classés ASA II pour 50% des patients et ASA III pour 2 patients.

Les différents antécédents sont représentés dans le tableau ci-dessous. Il est à noter qu'un patient peut être porteur de plusieurs tares à la fois.

Tableau 6 : Répartition selon les comorbidités.

Tares	N	Pourcentage
AVC	1	1,1
Cardiopathie	1	1,1
Pathologies respiratoires chroniques	4	4,3
Hypothyroïdie	2	2,1
Diabète	18	19,1
HTA	35	37,2
Total de la série	94	100

VII.1.2 Caractéristiques de la 1^{ère} intervention :

Tous les protocoles opératoires ont été récupérés.

VII.1.2.1 Contexte et motifs de la cholécystectomie :

La découverte histologique fait suite une chirurgie pour une pathologie biliaire supposée bénigne. Dans notre série la majorité des patients soit environ 58.5% ont été opérés pour une complication infectieuse de la lithiase biliaire à savoir la cholécystite aiguë. Huit patients ont été opérés pour un ou plusieurs polypes. Parmi ces polypes, 05 étaient supérieurs à 2 cm.

Tableau 7 : Répartition selon le motif de la cholécystectomie.

Motif de la cholécystectomie	N	Pourcentage
CAL	55	58,5
LV	28	29,8
CCL	3	3,2
Polype	8	8,5
Total	94	100

VII.1.2.2 *Voies d'abord et gestes réalisés lors de la première intervention :*

Trente et un patients soit environ 33% ont subi une cholécystectomie laparoscopique. Chez quatre patients l'intervention a débuté par une œlioscopie suivie d'une conversion en laparotomie.

Soixante-trois patients soit 67% ont bénéficié d'une laparotomie d'emblée. Sur ces 63 patients, le geste s'est limité à une cholécystectomie partielle chez 4 patients et une patiente avait bénéficié d'une cholécystectomie par morcèlement ce qui témoigne des difficultés rencontrées lors de la première chirurgie.

Tableau 8 : Répartition selon le geste réalisé lors de la première intervention.

Gestes de la 1 ^{ère} intervention	N	Pourcentage
Cholécystectomie classique	63	67
Cholécystectomie laparoscopique	31	33
Total	94	100

VII.1.2.3 *Ouverture peropératoire de la vésicule biliaire :*

Durant le geste de cholécystectomie, l'intervention s'est compliquée d'ouverture de la vésicule biliaire avec fuite biliaire dans la cavité péritonéale chez 20 patients soit 21.3%.

Tableau 9 : Répartition selon l'ouverture ou non en peropératoire de la vésicule biliaire.

Ouverture peropératoire	N	Pourcentage
Non	50	53,2
Oui	20	21,3
Non précisé	24	25,5
Total	94	100

VII.1.2.4 *Ouverture en fin d'intervention de la vésicule biliaire :*

L'ouverture et l'examen macroscopique de la vésicule biliaire à la fin de l'intervention et en salle opératoire n'ont été réalisés que chez 22 patients (23.4% des cas).

Tableau 10 : Répartition selon l'ouverture de la vésicule biliaire en salle opératoire.

Ouverture fin d'intervention	N	Pourcentage
Non	29	30,9
Oui	22	23,4
Non précisé	43	45,7
Total	94	100

VII.1.3 Evaluation pré thérapeutique des patients :

Les patients ont subi une évaluation pré-réintervention axée sur :

VII.1.3.1 Caractéristiques cliniques des patients :

Nos patients ont bénéficié d'un interrogatoire et d'un examen clinique complet.

VII.1.3.1.1 Douleur:

Elle constitue le motif de consultation le plus fréquent en médecine. Elle a été présente chez 16 patients (17%) des cas.

Tableau 11 : Répartition selon la douleur.

Douleur	N	Pourcentage
Absente	78	83
Présente	16	17
Total	94	100

VII.1.3.1.2 Masse palpable:

La palpation abdominale a retrouvé une masse évidente dans 11cas (11,7%).

Tableau 12 : Répartition selon la présence ou non d'une masse à la palpation.

Masse palpable	N	Pourcentage
Absente	83	88,3
Présente	11	11,7
Total	94	100

VII.1.3.1.3 Ictère:

Sept patients (07.4%) de notre série ont présenté un syndrome de cholestase clinique avec un ictère cutanéomuqueux, prurit, urine foncée et selles décolorées.

Tableau 13 : Répartition selon la présence ou non d'un ictère.

Ictère	N	Pourcentage
Absent	87	92,6
Présent	07	07,4
Total	94	100

VII.1.3.1.4 Ascite :

Nous avons recherché les signes cliniques en faveur d'une ascite : augmentation du volume abdominal, matité déclive, signe du glaçon et le signe du flot. Le diagnostic a été confirmé par la morphologie.

Il est à noter que la présence de l'ascite peut nous faire évoquer la carcinose péritonéale mais elle peut être due à d'autres causes. Cette ascite (qui était de moyenne à grande abondance) a été retrouvée chez 5 patients (05.3%).

Tableau 14 : Répartition selon la présence ou non d'une ascite.

Ascite	N	Pourcentage
Absente	89	94,7
Présente	05	05,3
Total	94	100

L'examen clinique a recherché d'autres signes tels que les œdèmes des membres inférieurs, le ganglion de Troisier et les autres signes marquant une extension de la tumeur.

VII.1.3.2 *Caractéristiques morphologiques des patients :*

Le bilan morphologique comprend soit une échographie abdominale, soit un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) associée en cas de nécessité d'une IRM abdominale (Ictère, suspicion de métastase hépatique (MH) et/ou carcinose péritonéale (CP)). La majorité des patients (88 cas) ont bénéficié d'un TAP (92.6%) des cas.

VII.1.3.2.1 **Echographie abdominale :**

Une échographie abdominale a été réalisée chez 31 patients. Elle était sans particularités chez 21 patients (68%) lorsqu'elle a été réalisée). Chez 10 patients, elle était anormale. Les images retrouvées à l'échographie abdominale sont résumées dans le tableau 16.

Tableau 15 : Répartition selon l'échographie abdominale.

Echographie	N	Pourcentage
Anormale	10	10,6
Normale	21	22,3
Non faite	63	67,1
Total	94	100

Tableau 16 : Images retrouvées à l'échographie.

Images anormales	N	Pourcentage
CP	2	2,1
Processus de la paroi abdominale	2	2,1
Ascite	3	3,2
ADP	3	3,2
Processus du lit vésiculaire	3	3,2
MH	3	3,2
Total de la série	94	100

VII.1.3.2.2 Scanner thoraco-abdomino-pelvien(TAP) :

Un TAP a été demandé chez 88 patients (93,6%). Il était normal chez 61 patients (69,3%). Il a montré des images anormales qui sont résumées dans le tableau 18. Il est à signaler que le même patient peut présenter plusieurs images pathologiques au TAP.

Tableau 17 : Répartition selon le scanner TAP.

Scanner	N	Pourcentage
Anormal	27	28,7
Normal	61	64,9
Non fait	6	6,4
Total	94	100

Tableau 18 : Images retrouvées au scanner TAP.

Images anormales	N	Pourcentage
Processus de la paroi abdominale	3	3,2
Ascite	4	4,3
CP	7	7,4
Processus du lit vésiculaire	9	9,6
MH	14	14,9
ADP	15	15,9
Total de la série	94	100

VII.1.3.2.3 Imagerie par résonance magnétique :

Réalisée dans 29 cas, l'IRM est revenue normale dans 21 cas (77,8%). Les images retrouvées sont dans le tableau 21.

Tableau 19 : Répartition selon l'IRM abdominale.

IRM	N	Pourcentage
Anormale	08	08,5
Normale	21	22,3
Non faite	65	69,2
Total	94	100

Tableau 20 : Images retrouvées à l'IRM.

Images anormales	N	Pourcentage
CP	1	1,1
ADP	1	1,1
Ascite	1	1,1
MH	2	2,1
Processus de la paroi abdominale	2	2,1
Processus du lit vésiculaire	5	5,3
Total de la série	94	100

VII.1.3.3 *Caractéristiques biologiques :*

Dans l'évaluation biologique, nous nous sommes intéressés aux marqueurs tumoraux en particulier au taux de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) et de l'antigène carbohydate (CA19.9). Un bilan hépatique a été demandé aussi.

Dans un premier, temps nous avons analysé le profil élevé ou non du taux des deux marqueurs puis secondairement nous avons divisé chaque marqueur en différents tranches.

VII.1.3.3.1 L'antigène carbohydate (CA19.9) :

Dans cette série le CA19.9 était élevé dans 17 cas (18,1%).

Tableau 21 : Répartition selon le profil du CA19.9.

Profil CA19.9	N	Pourcentage
Normal	77	81,9
Elevé	17	18,1
Total	94	100

81.9% des patients avaient un taux normal de CA19.9 (entre 0 et 37 UI/ml).

6.3% des patients avaient une élévation modérée du taux de CA19.9 (entre 38 et 100 UI/ml)

12.7% des patients avaient une élévation très importante du taux de CA19.9 (> 100 UI/ml).

Tableau 22 : Répartition selon les intervalles du CA19.9.

Intervalles CA19, 9	N	Pourcentage
0-37	77	81,9
38-100	6	6,4
101-500	4	4,2
501-1000	1	1,1
>1000	6	6,4
Total	94	100

VII.1.3.3.2 L'antigène carcinoembryonnaire (ACE) :

Dans cette série, l'ACE était élevé dans 15 cas (16%).

Tableau 23 : Répartition selon le profil de l'ACE.

Profil ACE	N	Pourcentage
Normal	79	84
Elevé	15	16
Total	94	100

84% des patients avaient un taux normal d'ACE (entre 0 et 5ng/ml).

8.5% des patients avaient une élévation modérée du taux d'ACE (entre 6 et 10 ng/ml)

2.1% des patients avaient une élévation très importante du taux d'ACE (> 250 ng/ml).

Tableau 24 : Répartition selon les intervalles de l'ACE.

Intervalles ACE	N	Pourcentage
0-5	79	84
06-10	8	8,5
11-50	2	2,1
51-250	3	3,3
>250	2	2,1
Total	94	100

VII.1.3.3 Le bilan hépatique (cholestase):

Un bilan hépatique complet a été réalisé et ce dernier est revenu pathologique chez sept patients (07,4%). Ceci correspond aux données de la clinique avec sept patients tous ictériques.

Tableau 25 : Répartition selon le profil de la cholestase.

Bilan hépatique	N	Pourcentage
Normal	87	92,6
Elevé	07	07,4
Total	94	100

VII.1.3.4 Caractéristiques anatomopathologique (1^{ère} intervention) :

VII.1.3.4.1 Macroscopie :

Le polype représente l'aspect macroscopique le plus évocateur de néoplasie. Ce dernier a été retrouvé chez 35 patients (37.2%).

Cinquante-quatre patients ont présenté une paroi épaissie et 2 une paroi ulcérée. Il est à noter que trois patients avaient des lésions inapparentes à l'examen macroscopique.

Tableau 26 : Répartition selon la macroscopie.

Macroscopie	N	Pourcentage
Polype	33	35,1
Polypes multiples	2	2,1
Paroi épaissie	54	57,5
Ulcère	2	2,1
Aspect sensiblement normal	3	3,2
Total	94	100

VII.1.3.4.2 Type histologique :

Sur les 94 patients de cette étude 66 (70.2%) avaient un adénocarcinome bien différencié, 18 patients avaient un adénocarcinome moyennement différencié et 6 ont eu un adénocarcinome peu différencié.

Trois patientes ont présenté un adénocarcinome mixte et une autre un carcinome épidermoïde.

Tableau 27 : Répartition selon le type histologique de la tumeur.

Histologie	N	Pourcentage
ADK bien différencié	66	70,2
ADK moyennement différencié	18	19,1
ADK peu différencié	6	6,4
ADK mixte	3	3,2
Carcinome épidermoïde	1	1,1
Total	94	100

VII.1.3.4.3 Infiltration de la paroi de la vésicule biliaire :

Presque la moitié des patients (47.9%) avait une infiltration pariétale T3, 33% avaient un pT2et avaient un pT1b.

Tableau 28 : Répartition selon l'infiltration pariétale.

Stade T	N	Pourcentage
T1	18	19,1
T2	31	33
T3	45	47,9
Total	94	100

VII.1.3.4.4 Infiltration ganglionnaire :

Le premier relai ganglionnaire a été retrouvé chez 22 patients ce qui donne 23.4 % de notre série. Ce dernier était infiltré par le processus néoplasique dans 8 cas (36,4%).

Tableau 29 : Répartition selon l'infiltration ganglionnaire.

Mascagni	N	Pourcentage
Non	14	63,6
Oui	8	36,4
Total	22	100

VII.1.3.4.5 Engainement périnerveux :

Dans cette série, chez 35 patients nous avons retrouvé des engainements périnerveux (37,2%).

Tableau 30 : Répartition selon l'engainement périnerveux.

Engainement périnerveux	N	Pourcentage
Engainement -	59	62,8
Engainement +	35	37,2
Total	94	100

VII.1.3.4.6 Emboles vasculaires :

Parmi les patients de notre série, 29 avaient des emboles vasculaires (30,5%).

Tableau 31 : Répartition selon l'embole vasculaire.

Embole vasculaire	N	Pourcentage
Embole -	65	69,2
Embole +	29	30,8
Total	94	100

VII.1.3.4.7 Marge du canal cystique :

Sur les 94 patients de cette série, 07 d'entre eux ont présenté une infiltration de la tranche de section distale du canal cystique par le processus néoplasique (07.5%).

Tableau 32 : Répartition selon l'état de la tranche de section du canal cystique.

Cystique	N	Pourcentage
Non infiltré	87	92,5
Infiltré	07	07,5
Total	94	100

VII.1.4 La reprise :

Sur les 94 patients inclus dans notre étude, 88 ont bénéficié d'une deuxième intervention (93,6%).

Les 6 autres patients n'ont pas été repris car les lésions étaient jugées non résécables sur le bilan morphologique d'évaluation : chez ces patients (non opérés) nous avons réalisé des biopsies radioguidées qui ont confirmé la nature maligne des images retrouvées à la morphologie.

VII.1.4.1 *Le délai de la reprise :*

Le délai de reprise était variable d'un patient à un autre. Le délai moyen de reprise était de 118.7 ± 79.9 jours avec des extrêmes allant de 31 à 467 jours. Le maximum de reprises chirurgicales a été réalisé le troisième mois avec un taux de 27.3%.

Plus de 50% des patients ont été réopérés entre le troisième et le quatrième mois. Soixante-quinze pour cent ont été repris dans un délai inférieur ou égal à 136.5 jours.

Neuf patients ont été réopérés au-delà des 6 mois.

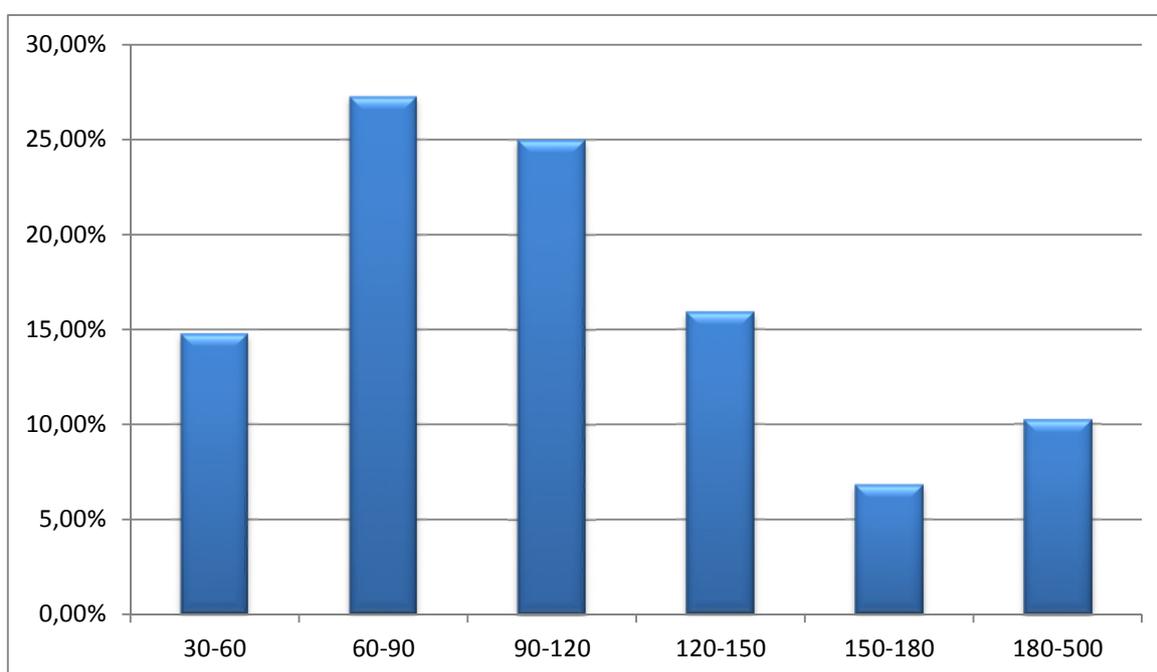


Figure 29 : Délai de reprise en jours.

VII.1.4.2 *Complément de geste :*

Sur les 88 patients repris, nous n'avons pu réaliser un geste de résection de rattrapage que chez 70 d'entre eux (74,5%). Dix-huit patients n'ont bénéficié que d'un geste palliatif. Six patients ont eu une biopsie radioguidée puis ils ont été confiés à l'oncologie médicale pour une chimiothérapie.

Au total 70 patients ont bénéficié d'une chirurgie complémentaire à visée curative et 24 non (74.5% vs 25.5%).

Tableau 33 : Répartition selon la résécabilité.

Réséction	N	Pourcentage
Non	24	25,5
Oui	70	74.5
Total	94	100

VII.1.4.3 *Gestes réalisés durant la reprise chirurgicale :*

Dans notre série il y a eu 88 patients qui ont été explorés chirurgicalement. Parmi eux, 70 ont bénéficié d'un geste jugé curatif et 18 ont bénéficié d'un geste palliatif.

Sur les 70 résections, nous avons eu 53 bisegmentectomies avec lymphadénectomies dont l'étendue était fonction des équipes chirurgicales qui ont participé au travail. Onze autres patients ont bénéficié d'une bisegmentectomie avec lymphadénectomie associée à un autre geste : résection de la VBP, recoupe du cystique, omentectomie, résection de nodule de carcinose et résection d'une pastille duodénale.

Vingt-quatre patients n'ont pas bénéficié de résection. Dix-huit ont été opérés et ils ont bénéficié de simples biopsies associées à des dérivations biliaires et/ ou digestives.

Pour les 6 patients restants, les lésions étaient très évoluées et nous nous sommes contentés de simples biopsies radioguidées confirmant la nature maligne des lésions retrouvées à la réévaluation des patients.

La première patiente n'avait pas de clinique parlante mais elle avait présenté des images de métastases hépatiques sur le scanner de réévaluation et au bilan biologique. Elle avait un Ca19.9 à 3927 UI/ml et l'ACE à 147 ng/ml. Cette patiente avait un adénocarcinome moyennement différencié.

La deuxième patiente avait des images de métastases hépatiques, d'adénopathies suspectes au niveau du pédicule hépatique et des nodules de carcinose sur le scanner de contrôle. Le Ca19.9 était à 603 UI/ml et l'ACE était à 6.34ng/ml. Cette patiente avait un adénocarcinome peu différencié.

La troisième patiente avait comme la précédente des images de métastases hépatiques, d'adénopathies suspectes au niveau du pédicule hépatique, des nodules de carcinose avec ascite et des images d'une masse tumorale en sous hépatique et dans les deux fosses iliaques sur le scanner de contrôle. Cliniquement, les masses retrouvées à l'imagerie étaient visibles et

palpable, celle de la fosse iliaque gauche infiltrait la peau. Les marqueurs étaient normaux. Cette patiente avait un carcinome épidermoïde.

La quatrième patiente avait aussi des images de métastases hépatiques, d'ascite et des nodules de carcinose sur le scanner de contrôle. Le Ca19.9 était à 36.77 UI/ml et l'ACE était à 475.39 ng/ml. Cette patiente avait un adénocarcinome bien différencié avec infiltration du ganglion de Mascagni.

La cinquième patiente avait été opérée dans le cadre de l'urgence pour cholécystite aiguë lithiasique. L'histologie était en faveur d'un carcinome mixte. La morphologie avait retrouvé des images de tumeur infiltrant le pédicule et le duodénum avec des adénopathies inter aortocaves et le long de l'artère hépatique commune. La patiente a bénéficié d'une biopsie de la tumeur infiltrant le pédicule et le duodénum en réalisant une fibroscopie digestive haute et l'histologie était en faveur de l'origine biliaire.

La sixième était une patiente âgée de 73 ans hypertendue et diabétique connue et suivie, opérée pour cholécystite aiguë. Vue les difficultés opératoires, la cholécystectomie a été réalisée par morçèlement de la vésicule biliaire et donc ensemencement de la cavité péritonéale par la bile. L'histologie était en faveur d'un adénocarcinome bien différencié. L'examen clinique a retrouvé une masse palpable. L'ACE était élevé à 119.39 ng/ml et l'IRM de contrôle a objectivé la présence de métastases hépatiques multiples et bilatérales, présence d'une ascite avec carcinose et présence d'adénopathies volumineuses le long du pédicule hépatique.

Tableau 34 : Répartition selon le geste réalisé durant de la reprise chirurgicale.

Geste de la reprise chirurgicale	Fréquence	Pourcentage
Non opérés	6	6,4
Geste palliatif	18	19,1
IV-V+LYM	59	62,8
IV-V+LYM + autre(s) organe(s)	11	11,7
Total	94	100

VII.1.4.4 *Le clampage vasculaire :*

Dans cette série, sur les 70 patients réopérés et ayant bénéficié d'une hépatectomie, 44 ont bénéficié d'un clampage vasculaire (62,8%). Parmi ces derniers, 30 ont eu un clampage pédiculaire et 14 un clampage portal. La durée moyenne du clampage était de 20 minutes avec

des extrêmes allant de 10 à 55 minutes. Pour les autres patients le clampage et son type n'ont pas été mentionnés sur le compte rendu opératoire.

Tableau 35 : Répartition selon le type de clampage.

Clampage	N	Pourcentage
Pédiculaire	30	34
Portal	14	16
Total	70	100

VII.1.4.5 *Les suites opératoires :*

Six patients de notre série n'ont pas été opérés. Sur les 88 patients qui ont été opérés 68 ont eu des suites simples et 20 ont présenté des complications.

VII.1.4.5.1 **Type de complications :**

Ces complications sont survenues chez 20 patients parmi lesquels 19 avaient bénéficié d'une chirurgie réglée avec bisegmentectomie et lymphadénectomie. Elles sont dominées par les fistules biliaires au niveau de la tranche de section hépatique (07 patients) et par les sepsis de paroi (9 patients). Ces complications ont été à l'origine d'un allongement de la durée d'hospitalisation. Un patient n'ayant pas bénéficié d'une chirurgie d'exérèse réglée a présenté des complications graves à l'origine de son décès. Ces complications sont résumées dans le tableau 36. Certains patients ont présenté plusieurs complications à la fois.

Tableau 36 : Complications postopératoires précoces.

Complications (Clavien-Dindo)	N	Pourcentage
I	11	11,7
II	2	2,1
IIIa	1	1,1
IIIb	1	1,1
IVa	3	3,2
IVb	0	0
V	2	2,1
Total de la série	94	100

VII.1.4.5.2 Traitement des complications :

Sur les 20 patients ayant présenté des complications postopératoires, nous avons recensé 13 complications mineures (65%) classées I et II selon la classification de Clavien-Dindo (**Annexe 12**).

Sept patients (35%) ont présenté des complications majeures dont deux étaient à l'origine du décès de deux patientes. Dans le tableau 37, nous avons rapporté les complications survenues chez nos 20 patients avec leur classification et le détail de leur prise en charge.

Tableau 37 : Tableau récapitulatif des complications postopératoires, leurs types et leurs traitements.

Types de complications	Traitement de la complication	Classification Clavien/Dindo	Effectifs
Angiocholite + CIVD	Mesures de Réanimation+ reprise chirurgicale	V	1
Bilome + Embolie pulmonaire	REA+Anticoagulants+ drainage instrumental sous anesthésie locale	IVa	1
Collection intra péritonéale	Reprise chirurgicale sous anesthésie générale	IIIb	1
Collection pariétale	mise à plat au lit du malade	I	1
Embolie pulmonaire + sepsis pariétal	Réanimation + Anticoagulants+ soins locaux	IVa	1
Embolie pulmonaire	REA+ Anticoagulants	V	1
Embolie pulmonaire + Eviscération+angiocholite	REA+ ATB+ Anticoagulants+ rapprochement cutané	IV a	1
Fistule biliaire	Surveillance	I	6
Fistule biliaire +éviscération	rapprochement cutané sous anesthésie locale	IIIa	1
Œdème + Hypo albuminémie	Albumine	II	1
Pneumopathie	ATB	II	1
Sepsis de paroi	Soins locaux	I	4

VII.1.4.5.3 La mortalité opératoire :

Sur les 88 patients ayant bénéficié d'une réintervention, nous avons eu deux décès en post opératoire. Un décès est survenu au cinquième jour postopératoire et l'autre au quatrième jour ce qui nous fait un taux de mortalité opératoire d'environ 2.1%. Il s'agissait d'un patient âgé de 63 ans sans antécédents pathologiques particuliers, opéré pour un abcès hépatique sur cholécystite aigue lithiasique et repris 33 jours plus tard pour angiocholite. La mort est survenue suite à cette angiocholite avec CIVD. Le patient n'a pas répondu aux mesures de réanimation. Le deuxième était une patiente âgée de 77 ans hypertendue connue et suivie opérée initialement pour polype vésiculaire. Elle a bénéficié d'un geste curatif et a présenté dans les suites opératoires une instabilité hémodynamique due à une embolie pulmonaire.

VII.1.5 Caractéristiques anatomopathologiques de la reprise :

VII.1.5.1 *Le résidu tumoral :*

Dans notre série, le résidu tumoral était présent chez 47 patients et absent chez les 47 autres ce qui correspond à 50% pour chacun des deux groupes de cette série. Ce résidu a été jugé non résécable chez 24 patients (51,1% des cas où il existe).

Un des 18 patients classés T1b a présenté un RT à la réintervention (2% des RT).

Quinze des 31 patients classés T2 ont présenté un RT (32% des RT).

Trente et un des 45 patients classés T3 ont présenté un RT (66% des RT).

Tableau 38 : Répartition selon le résidu tumoral.

Résidu tumoral	N	Pourcentage
Absent	47	50
Présent	47	50
T1b	1	2
T2	15	32
T3	31	66
Total	94	100

Le résidu a été retrouvé surtout au niveau des ganglions dans 80.8% des cas, au niveau du foie dans 46.8% des cas, au niveau du péritoine (carcinose) dans 55.3% des cas et au niveau d'autres viscères (colon transverse, duodénum et pariétal et VBP) dans 12.8 % des cas.

Tableau 39 : Répartition du résidu tumoral selon son siège.

Siège du résidu tumoral	N	Pourcentage
Adénopathies	38	80,8
Carcinose	26	55,3
Foie	22	46,8
Autre	6	12,8
RT total	47	100

VII.1.5.2 Classification TNM définitive :

Sur les 94 patients étudiés dans ce travail, nous avons eu à l'histologie définitive :

45 patients classés N0M0 (47.9%) : pas de résidu tumoral.

19 patients classés N+M0 (20.2%) : infiltration ganglionnaire seule.

4 patients classés N0M1 (4.2%) : infiltration viscérale seule.

22 patients classés N+M1 (21.3%) : infiltration ganglionnaire et viscérale.

4 patients classés NxM1 (04.2%) : infiltration viscérale confirmée et ganglionnaire non confirmée.

Deux patients avaient une infiltration du ganglion de Mascagni à la cholécystectomie. Lors de la reprise nous n'avons pas objectivé de RT au niveau des ganglions, ils sont alors classés N0. Ces deux patients ont été classés N1 dans la classification TNM définitive.

En résumé nous avons eu 47 patients sans résidu à la reprise (y compris les 2 patients précédents). Autrement dit la tumeur était confinée à la vésicule biliaire dans 47 cas et disséminée au-delà dans 47 cas. Le tableau 40 représente la répartition des patients selon la classification TNM définitive.

Tableau 40 : Répartition selon la classification TNM définitive.

TNM	N	Pourcentage
T1bN0M0	16	17
T1bN1M0	1	1,1
T1bN2M1	1	1,1
T2N0M0	15	16
T2N0M1	2	2,1
T2N1M0	3	3,2
T2N2M0	1	1,1
T2N2M1	5	5,3
T3N0M0	14	14,9
T3N0M1	2	2,1
T3N1M0	7	7,4
T3N1M1	2	2,1
T3N2M0	7	7,4
T3N2M1	2	2,1
T4N1M1	2	2,1
T4N2M1	10	10,7
T4NxM1	4	4,3
Total	94	100

Pour la répartition en stades, nous avons obtenu les 4 stades et la grande majorité de nos patients (40.4%) étaient classés au stade IVB.

Tableau 41 : Répartition selon le stade définitif de la tumeur.

STADE	N	Pourcentage
I	15	16
II	16	17
IIIA	14	14,9
IIIB	11	11,7
IVB	38	40,4
Total	94	100

VII.2 Les facteurs prédictifs de la résécabilité :

VII.2.1 Sexe :

Dans cette série nous avons :

Dix-neuf hommes dont 16 ont bénéficié d'une résection (groupe A) et 3 n'ont pas bénéficié d'une résection (groupe B).

Soixante-quinze femmes dont 54 ont bénéficié d'une résection (groupe A) et 21 n'ont pas bénéficié d'une résection (groupe B).

L'utilisation des tableaux statistiques 2×2 du logiciel Open Epi a montré que la probabilité de résection dans le sexe masculin était de 84.21%, dans le sexe féminin de 72% avec un rapport de risque de 1.17.

La comparaison entre ces deux risques ne montre pas de différence significative (test de Fisher exact avec un $p=0.2169$).

Donc le sexe n'a pas d'influence sur la résécabilité.

Tableau 42 : Répartition selon la résécabilité et le sexe.

Genre	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	p
Hommes	16	3	19	15,8	
Femmes	54	21	75	28	
Total	70	24	94		0.2169

VII.2.2 Âge :

La moyenne d'âge dans le groupe A est de 60.1 ± 11.1 ans, celle du groupe B est de 62.6 ± 7.6 ans. La comparaison entre les deux moyennes a été faite en utilisant le test T de Student et le p retrouvé est égale à 0.30712.

Donc l'âge n'a pas d'influence sur la résécabilité.

Tableau 43 : Répartition selon la résécabilité et l'âge.

Groupe	Effectif	Moyenne d'âge	Écart-type	p
Réséqués(A)	70	60,1	11,1	
Non réséqués(B)	24	62,6	7,6	0.30712

VII.2.3 Douleur :

La douleur était présente 2 fois et absente 68 fois dans le groupe A. Elle était présente 14 fois et absente 10 fois dans le groupe B.

L'utilisation des tableaux statistiques 2×2 du logiciel Open Epi a montré que les chances de résection en cas de présence de la douleur étaient de 12.5% alors que lors de son absence elles étaient de 87.18%.

Le rapport de risque est de 0.1434.

Le test statistique utilisé est le test de Fisher exact avec un $p < 0.0000001$.

Donc la présence d'une douleur influence négativement la résécabilité. En d'autres termes, sa présence indique d'une manière significative la non-résécabilité du résidu tumoral.

Tableau 44 : Répartition selon la résécabilité et la douleur.

Douleurs	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	p
Présente	2	14	16	87,5	
Absente	68	10	68	12,8	
Total	70	24	94		<0,0000001

VII.2.4 Masse palpable :

Les 70 patients composant le groupe A n'ont pas présenté de masse palpable. 11 patients sur les 24 composants le groupe B ont présenté une masse palpable à l'examen clinique.

Nous avons noté que tous les patients porteurs d'une masse palpable à l'examen clinique étaient classés dans le groupe des patients chez lesquels la résection était impossible.

L'utilisation des tableaux statistiques 2×2 du logiciel Open Epi a montré que les chances de résection en cas de présence de la masse palpable étaient de 0.0% alors que lors de son absence elles étaient de 84.34%. Le rapport de risque est de 0

Le test statistique utilisé est le test de Fisher exact avec un $p < 0.0000001$.

Donc la masse palpable est d'une manière significative annonciatrice de la non-résécabilité du résidu tumoral.

Tableau 45 : Répartition selon la résécabilité et la masse palpable.

Masse palpable	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	p
Présente	00	11	11	100	
Absente	70	13	83	15,7	
Total	64	24	94		<0.0000001

VII.2.5 Ictère :

Les 70 patients composant le groupe A n'ont pas présenté d'ictère. Sept patients sur les 24 composants le groupe B ont présenté un ictère à l'examen clinique.

Nous avons remarqué que tous les patients porteurs d'un ictère à l'examen clinique étaient classés dans le groupe des patients chez qui la résection était impossible.

L'utilisation des tableaux statistiques 2×2 du logiciel Open Epi a montré que les chances de résection en cas de présence de l'ictère étaient de 0.0% alors que lors de son absence elles étaient de 80.46%. Le rapport de risque est de 0.

Le test statistique utilisé est le test de Fisher exact avec un $p = 0.00003381$.

Donc la présence de l'ictère est en faveur de la non-résécabilité du résidu tumoral.

Tableau 46 : Répartition selon la résécabilité et l'ictère.

Ictère	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	p
Présent	00	07	07	100	
Absent	70	17	87	19,5	
Total	70	24	94		0,00003381

VII.2.6 Ascite :

Les 70 patients composant le groupe A n'ont pas présenté d'ascite. 5 patients sur les 24 composants le groupe B ont présenté une ascite à l'examen clinique et qui a été confirmée par la morphologie.

Nous avons remarqué que tous les patients porteurs d'une ascite à l'examen clinique étaient classés dans le groupe des patients chez qui la résection était impossible.

L'utilisation des tableaux statistiques 2×2 du logiciel Open Epi a montré que les chances de résection en cas de présence de l'ascite étaient de 0.0% alors que lors de son absence elles étaient de 78.65%. Le rapport de risque est de 0.

Le test statistique utilisé est le test de Fisher exact avec un $p = 0.0007743$.

Donc la présence de l'ascite est un élément qui est en faveur de la non-résécabilité du résidu tumoral.

Tableau 47 : Répartition selon la résécabilité et l'ascite.

Ascite	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	p
Présente	0	5	5	100	
Absente	70	19	89	21.3	
Total	70	24	94		0,0007743

VII.2.7 Morphologie :

Sur les 70 patients composant le groupe A, il y avait 10 qui ont présenté des images pathologiques à l'exploration morphologique. Les 60 autres patients de ce groupe avaient une imagerie normale. Sur les 24 patients composant le groupe B, 23 ont présenté des images pathologiques à l'exploration morphologique et un patient avait une imagerie sans particularités.

L'utilisation des tableaux statistiques 2x2 du logiciel Open Epi a montré que les chances de résection en cas de présence d'images pathologiques à l'exploration morphologique étaient de 30.3% alors que lors de son absence elles étaient de 98.36%. Le rapport de risque est de 0.3081.

Le test statistique utilisé est le test de Fisher exact avec un $p < 0.0000001$.

Donc la morphologie pathologique est un élément qui est en faveur de la non-résécabilité du résidu tumoral.

Tableau 48: Répartition selon la résécabilité et le caractère de la morphologie

Morphologie	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	p
Pathologique	10	23	33	69,7	
Normale	60	1	61	1,6	
Total	70	24	94		<0,0000001

VII.2.8 L'antigène carbohydrate (CA19.9) :

Sur les 70 patients composant le groupe A, il y avait 3 qui ont présenté un profil élevé du CA19.9 et 67 ont présenté un profil normal. Sur les 24 patients composant le groupe B, 14 patients avaient un profil de l'ACE élevé, 10 patients avaient un profil normal.

L'utilisation des tableaux statistiques 2x2 a montré que les chances de résection en cas de présence d'un profil élevé du CA19.9 étaient de 17.65% alors que lorsque le profil du CA19.9 était normal le risque de résection passe à 87.01%. Le rapport de risque est de 02028.

Le test statistique utilisé est le test de Fisher exact avec un $p < 0.0000001$.

Donc le profil élevé du CA19.9 est un élément qui est en faveur de la non-résécabilité du résidu tumoral.

Tableau 49 : Répartition selon la résécabilité et le CA19,9.

Profil Ca19.9	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	p
Elevé	3	14	17	82,4	
Normal	67	10	77	13	
Total	70	24	94		<0.0000001

Pour les intervalles du CA19.9 et la résécabilité, nous avons remarqué que plus le taux du CA19.9 augmentait plus les chances d'avoir une résection curative diminuaient.

Par exemple, pour l'intervalle allant de 0 à 37 UI/ml 87% des patients ont eu un geste de résection curative.

Pour l'intervalle allant de 37 à 100 UI/ml, seul 50% des patients ont bénéficié d'une résection.

Pour les intervalles restants 100% des patients étaient classés dans la catégorie des non-résécables.

Le test statistique utilisé est le test de Chi carré avec un $p < 0.0000001$.

Tableau 50 : Répartition selon la résécabilité et les intervalles du CA19,9.

intervalles Ca19.9	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage B)	p
0-37	67	10	77	13	
38-100	3	3	6	50	
101-500	0	4	4	100	
501-1000	0	1	1	100	
>1000	0	6	6	100	
Total	70	24	94		<0.0000001

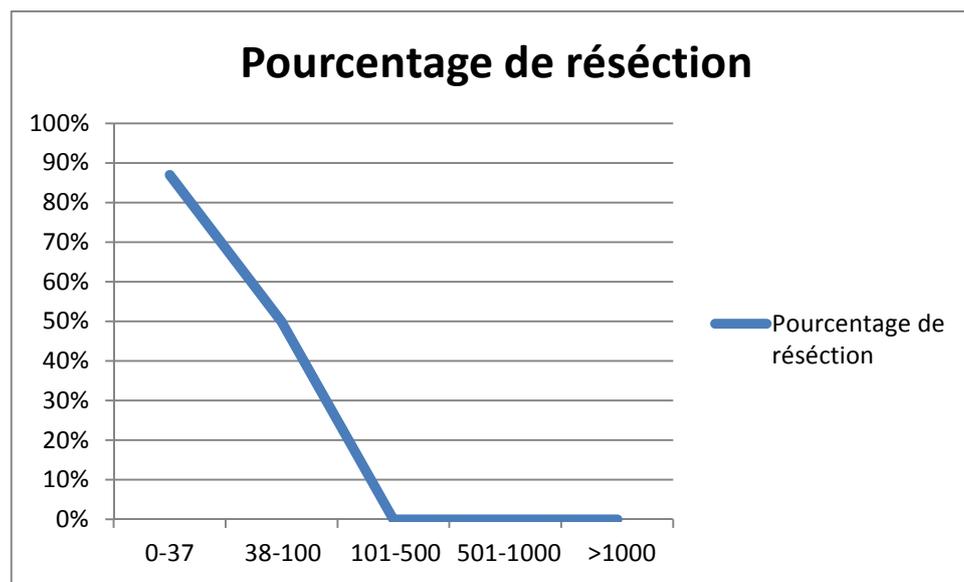


Figure 30 : Répartition selon les intervalles du Ca19.9 et la résécabilité.

VII.2.9 L'antigène carcinoembryonnaire (ACE) :

Sur les 70 patients composant le groupe A, il y avait 3 qui ont présenté un profil élevé de l'ACE et 67 ont présenté un profil normal. Sur les 24 patients composants le groupe B, 12 patients avaient un profil de l'ACE élevé, les 12 autres patients avaient un profil normal.

L'utilisation des tableaux statistiques 2×2 a montré que les chances de résection en cas de présence d'un profil élevé de l'ACE étaient de 20% alors que lorsque le profil de l'ACE était normal les chances de résection passent à 84.81%. Le rapport de risque est de 0.2358.

Le test statistique utilisé est le test de Fisher exact avec un $p = 0.000001659$.

Donc le profil élevé de l'ACE est un élément qui est en faveur de la non-résécabilité du résidu tumoral.

Tableau 51 : Répartition selon la résécabilité et l'ACE

Profil ACE	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	p
Elevé	3	12	15	80	
Normal	67	12	79	15,3	
Total	70	24	94		0.000001659

Pour l'intervalle de l'ACE et la résécabilité, nous avons remarqué que le taux de résection était inversement proportionnel au taux de l'ACE.

Par exemple pour l'intervalle allant de 0 à 5 ng/ml 84.8% des patients ont eu un geste de résection curative et 15.2% des patients n'ont pas pu avoir de résection.

Pour l'intervalle allant de 5 à 10 ng/ml seul un tiers des patients ont bénéficié d'une résection alors que dans les deux tiers restants la résection était impossible.

Pour les intervalles restants 100% des patients étaient classés dans la catégorie des non résécables.

Le test statistique utilisé est le test de Chi carré avec un $p = 0.000003675$.

Tableau 52 : Répartition selon la résécabilité et les intervalles de l'ACE.

Intervalles ACE	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage (B)	p
0-5	67	12	79	15,2	
6-10	3	5	8	62,5	
11-50	0	2	2	100	
51-250	0	3	3	100	
>250	0	2	2	100	
Total	70	24	94		0.000003675

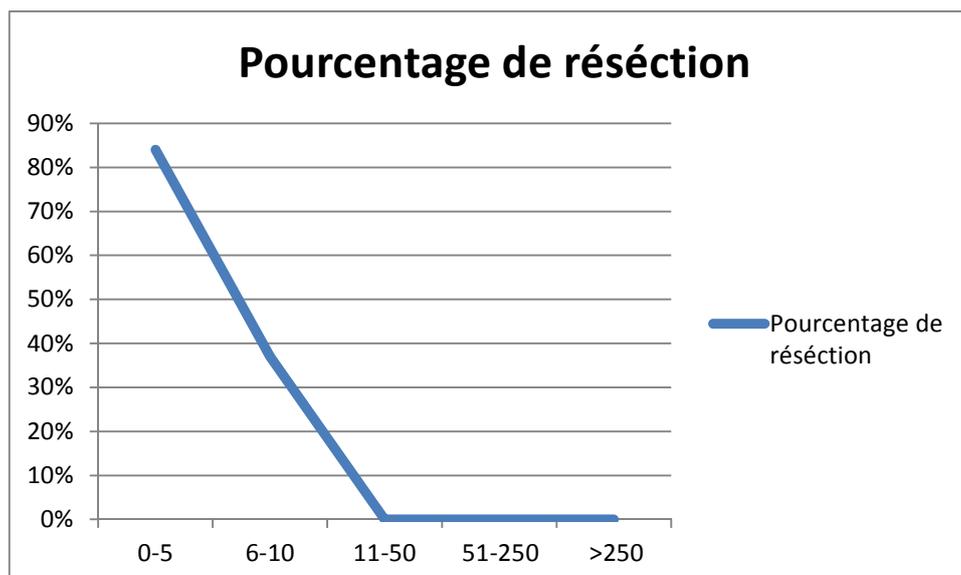


Figure 31 : Répartition selon les intervalles de l'ACE et la résécabilité.

VII.2.10 Type histologique et degré de différenciation :

Sur les 70 patients du groupe A, 55 patients étaient porteurs d'un adénocarcinome bien différencié, 11 ont présenté un adénocarcinome moyennement différencié et 4 ont eu un adénocarcinome peu différencié.

Pour les 24 patients du groupe B : 11 patients avaient un adénocarcinome bien différencié, 7 ont présenté un adénocarcinome moyennement différencié, 2 ont eu un adénocarcinome peu différencié. Trois patients ont présenté un adénocarcinome mixte et un carcinome épidermoïde.

Les données sur le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome mixte ne sont pas suffisantes pour l'évaluation.

Pour le degré de différenciation, nous avons utilisé le tableau R×C du logiciel Open Epi et nous avons retrouvé que plus la tumeur était bien différenciée plus la résécabilité était probable.

Le test statistique utilisé est le test de Chi carré avec un $p = 0.002670$.

Donc le degré de différenciation est un élément qui est en faveur de la non-résécabilité du résidu tumoral.

Tableau 53 : Répartition selon la résécabilité et le type histologique de la tumeur.

Histologie	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	P
ADKBD	55	11	66	16,7	
ADKMD	11	7	18	38,9	
ADKPD	4	2	6	33,3	
ADK MIXT	0	3	3	100	
CE	0	1	1	100	
Total	70	24	94		0.0025670

VII.2.11 Le degré d'infiltration pariétale (pT) :

Sur les 70 patients composant le groupe A, il y avait 17 qui étaient classés T1, 22 patients étaient classés T2 et 31 étaient classés T3. Sur les 24 patients composants le groupe B, un patient était classé T1, 9 patients étaient classés T2 et 14 patients étaient classés T3.

a. T1vsT2 :

L'utilisation des tableaux statistiques 2x2 du logiciel Open Epi a montré que les chances de résection chez les patients classés T1 étaient de 94.4% alors que pour les patients classés T2 les chances de résection étaient de 71%. Le rapport de risque est de 1.331.

Le test statistique utilisé est le test exact de Fisher avec un $p = 0.04955$.

Donc il y a une différence significative dans la résécabilité entre le T1 et le T2.

Tableau 54 : Répartition selon la résécabilité et T1vsT2.

T	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	P
T1	17	1	18	05,6	
T2	22	9	31	29	
Total	39	10	49		0.04955

b. T1vs T3 :

L'utilisation des tableaux statistiques 2×2 du logiciel Open Epi a montré que les chances de résection chez les patients classés T1 étaient de 94.4% alors que chez les patients classés T3 les chances de résection étaient de 68.9%. Le rapport de risque est de 1.371.

Le test statistique utilisé est le test exact de Fisher avec un $p = 0.02742$.

Donc il y a une différence significative dans la résécabilité entre le T1 et le T3.

Tableau 55 : Répartition selon la résécabilité et T1 vs T3.

T	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	P
T1	17	1	18	5,6	
T3	31	14	45	31.1	
Total	48	15	63		0.02742

c. T2 vs T3 :

L'utilisation des tableaux statistiques 2×2 du logiciel Open Epi a montré que les chances de résection chez les patients classés T2 étaient de 71% alors que chez les patients classés T3 les chances de résection étaient de 68.9%. Le rapport de risque est de 0.9615.

Le test statistique utilisé est le test de Chi carré avec un $p = 0.4231$.

Donc pas de différences significatives entre le T2 et le T3.

Tableau 56 : Répartition selon la résécabilité et T2vs T3.

T	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	P
T2	22	9	31	29	
T3	31	13	44	31.1	
Total	52	23	75		0.4231

d. T1 vs T2 vs T3 :

Nous avons utilisé le tableau R×C du logiciel Open Epi pour comparer la relation entre le degré d'infiltration pariétale (T1, T2 et T3) et la résécabilité et nous n'avons pas retrouvé de différences significatives.

Le teste statistique utilisé est le test de Chi carré avec un $p = 0.09469$.

Tableau 57 : Répartition selon la résécabilité et T1 vs T2 vs T3.

T	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	p
T1	17	1	18	05,6	
T2	22	9	31	29	
T3	31	14	45	31,1	
Total	70	24	94		0.09469

VII.2.12 Infiltration du ganglion de Mascagni:

Sur les 70 patients composant le groupe A, il y avait 5 chez lesquels nous avons retrouvé le premier relai ganglionnaire infiltré et chez 12 patients il était non infiltré. Chez les autres patients de ce groupe ce ganglion n'a pas été retrouvé à l'histologie. Sur les 24 patients composants le groupe B, trois patients ont présenté une infiltration du ganglion prélevé et deux patients avaient un ganglion non infiltré. Nous n'avons pas retrouvé de ganglion chez les autres patients du groupe B.

L'utilisation des tableaux statistiques 2×2 a montré que les chances de résection en présence d'un ganglion infiltré à l'histologie étaient de 62.5% alors que lorsque le ganglion était non infiltré les chances de résection passent à 85.71%. Le rapport de risque est de 0.7292.

Le test statistique utilisé est le test de Fisher exact avec un $p = 0.2329$.

Donc pas de différences significatives.

Tableau 58 : Répartition selon la résécabilité et l'infiltration du Mascagni.

Mascagni	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	p
Infiltré	5	3	8	37,5	
Non infiltré	12	2	14	14,3	
Total	17	5	22		0.2329

VII.2.13 Engainement périnerveux :

Sur les 70 patients composant le groupe A, il y avait 18 chez qui nous avons retrouvé des engainements périnerveux et 52 n'ont pas présenté d'engainement périnerveux. Sur les 24 patients composant le groupe B, 7 patients avaient des engainements périnerveux, 17 patients n'ont pas présenté d'engainement périnerveux.

L'utilisation des tableaux statistiques 2x2 a montré que les chances de résection en cas de présence d'engainement périnerveux étaient de 51.43% alors que lorsqu'il n'y avait pas d'engainement périnerveux le risque de résection passe à 88.14%. Le rapport de risque est de 0.5835.

Le test statistique utilisé est le test de Chi carré avec un $p = 0.00003979$.

Donc d'un engainement périnerveux influence négativement la résécabilité.

Tableau 59 : Répartition selon la résécabilité et l'engainement périnerveux.

Nerfs	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	p
Présent	18	17	35	48,6	
Absent	52	7	59	11,9	
Total	70	24	94		0.00003979

VII.2.14 Emboles vasculaires :

Sur les 70 patients composant le groupe A, il y'avait 17 chez qui nous avons retrouvé des emboles vasculaires, 53 n'ont pas présenté d'emboles vasculaires. Sur les 24 patients composant le groupe B, 12 patients avaient des emboles vasculaires et 12 patients n'ont pas présenté d'emboles.

L'utilisation des tableaux statistiques 2x2 a montré que les chances de résection en cas de présence d'emboles vasculaires étaient de 58.62% alors que lorsqu'il n'y avait pas d'emboles le risque de résection passe à 81.54%. Le rapport de risque est de 0.7189.

Le test statistique utilisé est le test de Chi carré avec un $p = 0.009296$.

Donc la présence d'emboles vasculaires à l'histologie de la pièce de cholécystectomie est un élément qui influence négativement la résection.

Tableau 60 : Répartition selon la résécabilité et l'embolie vasculaire.

Emboles	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	p
Présents	17	12	29	41,4	
Absents	53	12	65	18,5	
Total	70	24	94		0.009296

VII.2.15 L'infiltration de la marge du canal cystique :

Sur les 70 patients composant le groupe A, il y avait 3 chez lesquels nous avons retrouvé une infiltration de la tranche de section du canal cystique par le processus tumoral. Soixante-sept patients n'ont pas présenté d'infiltration de la tranche de section du canal cystique. Sur les 24 patients composant le groupe B, il y avait 4 chez qui nous avons retrouvé une infiltration de la tranche de section du canal cystique par le processus tumoral. Vingt patients n'ont pas présenté d'infiltration de la tranche de section du canal cystique.

L'utilisation des tableaux statistiques 2x2 a montré que les chances de résection en cas d'infiltration de la tranche de section distale du canal cystique par le processus néoplasique étaient de 42.86% alors que lorsqu'il n'y avait pas d'infiltration du canal cystique le risque de résection passe à 77.01%. Le rapport de risque est de 0.5565.

Le test statistique utilisé est le test de Chi carré avec un $p = 0.06781$.

Donc l'infiltration du canal cystique n'a pas d'influence sur la résécabilité.

Tableau 61 : Répartition selon la résécabilité et l'infiltration de la marge du canal cystique.

Tranche du cystique	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	p
Infiltrée	3	4	7	57,1	
Non infiltrée	67	20	87	30	
Total	70	24	94		0.06781

VII.2.16 Le résidu tumoral :

Dans notre série sur un total de 94 patients, 47 cas ont présenté un résidu tumoral et 47 n'ont pas présenté de résidu.

Dans le groupe de patients sans résidu, 100% des patients ont bénéficié d'un geste de résection curative. Dans le groupe avec résidu tumoral, 23 patient ont eu une résection et 24 n'ont pas eu de résection.

L'utilisation des tableaux statistiques 2x2 a montré que les chances de résection en cas de présence du résidu tumoral étaient de 48.94% alors que lorsqu'il n'y avait pas de résidu le risque de résection passe à 100%. Le rapport de risque est de 0.5

Le test statistique utilisé est le test de Chi carré avec un $p < 0.0000001$.

Donc, la présence du résidu comme attendu a une influence négative sur la résécabilité.

Tableau 62 : Répartition selon la résécabilité et le résidu tumoral.

Résidu	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	P
Présent	23	24	47	51.1	
Absent	47	0	47	0	
Total	70	24	94		<0.0000001

VII.2.17 Le délai de reprise :

La moyenne du délai de la reprise dans le groupe des patients résécables était de 112.8 ± 69.5 jours alors qu'elle était de 141.5 ± 111.4 jours dans le groupe de patients sans résection. La comparaison des deux moyennes en utilisant le test T de Student dans un intervalle de confiance de 95% et avec un risque α de 0.05 a retrouvé un $p = 0.1719$ et donc non significatif. Il n'y a pas de différence significative entre les deux moyennes.

Après avoir réparti les différentes dates obtenues dans la série en classes de délai de 30 jours chacune, nous avons utilisé le tableau R×C du logiciel Open Epi pour comparer la relation entre les classes du délai de reprise chirurgicale et la résécabilité et nous n'avons pas retrouvé de différences significatives.

Le test statistique utilisé est le test de Chi carré avec un $p = 0.3246$.

Donc le délai entre les deux interventions n'influence pas la résécabilité.

Tableau 63: Répartition selon la résécabilité et le délai entre les deux interventions.

Délai en jours	Résécable	Non résécable	Total	Pourcentage(B)	P
30-60	10	3	13	23,1	
60-90	20	4	24	16,7	
90-120	20	2	22	09,1	
120-150	10	4	14	28,6	
150-180	5	1	6	16,7	
>180	5	4	9	44,4	
Total	70	18	88		0.3246

Nous avons par la suite testé une répartition du délai de reprise chirurgicale en le classant dans des classes d'intervalle de 90 jours et les résultats étaient semblables avec un $p = 0.08395$.

Tableau 64 : Répartition selon la résécabilité et le délai de reprise (tranches de 3 mois).

Délai en jours	Résécable (A)	Non résécable (B)	Total	Pourcentage(B)	p
0-90	30	7	37	18,9	
91-180	35	5	42	16,7	
>180	5	4	9	44,4	
Total	70	18	88		0.08395

VII.2.18 Calcul du score :

Le calcul du score est basé sur l'attribution de points pour chaque caractère impliqué. Nous avons essayé d'être le plus complet possible en choisissant parmi les éléments identifiés comme facteurs associés à la résécabilité (Non-résécabilité) ceux qui sont simples à retrouver. Plusieurs combinaisons ont été analysées et le score le plus simple à réaliser partout et avec un moindre cout nous semble être le suivant (**Reproductibilité**).

VII.2.19 Clinique :

Après avoir testé plusieurs situations nous avons opté pour un score simple basé sur la présence ou l'absence de symptômes quelque soit leur nature.

En cas d'absence de symptômes le score est de 0 point.

En cas de présence d'un ou plusieurs symptômes quelque soit leurs nature le score est de 1 point.

Tableau 65 : Score clinique.

Score symptôme	Fréquence	Pourcentage
0	74	78,7
1	20	21,3
Total	94	100

Soixante-quatorze patients sur les 94 composant cette série étaient asymptomatiques et avaient donc obtenu un score 0. Les 20 patients restant étaient symptomatiques et ont eu donc un score 1.

Nous avons testé ce score clinique par rapport à la résécabilité en utilisant le logiciel Epi Info et nous avons obtenu les résultats illustrés dans le tableau 63.

Les chances de résection chez les patients ayant obtenu le score 1 sont de 10% et elles sont de 91.9% chez les personnes asymptomatiques. Le rapport de risque est de 0.1088.

Le test statistique est le test de Chi carré et le $p < 0.0000001$

Tableau 66 : Score clinique et résécabilité.

Score	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	p
1	2	18	20	90	
0	68	6	74	8,1	
Total	70	24	94		<0.0000001

VII.2.20 Morphologie :

35.1% des 94 patients de notre étude avaient présenté des images pathologiques à l'exploration morphologique et avaient un score 1. Parmi eux 10 patients ont bénéficié d'un geste de résection curative et 23 ont été jugé non résécable.

64.9 % des patients de cette série ont eu un score 0 (imagerie normale). Tous les patients soit 61 ont bénéficié d'un geste de résection curative et aucun patient n'a été jugé non résécable.

Nous avons testé ce score morphologique par rapport à la résécabilité en utilisant le logiciel Epi Info et nous avons obtenu les résultats illustrés dans le tableau 67.

Les chances de résection chez les patients ayant obtenu le score 1 sont de 30.3% et elles sont de 98.4% chez les personnes asymptomatiques. Le rapport de risque est de 0.3081.

Le test statistique est le test de Chi carré et le $p < 0.0000001$.

Tableau 67 : Score de l'exploration morphologique.

Score	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage (B)	p
1	10	23	33	69,7	
0	60	1	61	01,6	
Total	70	24	94		<0.0000001

VII.2.21 Biologie (marqueurs tumoraux) :

VII.2.22 L'antigène carbohydrate (CA19.9) :

Le score lié au CA19.9 est en réalité en relation avec les tranches du CA19.9.

Nous disposons de 5 tranches et ce score va donc de 0 à 4.

Soixante-dix sept patients soit 81.9% ont présenté un score 0, parmi eux 67 patients ont bénéficié d'un geste de résection curative et 10 ont été jugés non résécables.

Six patients soit 6.4% ont présenté un score 1, parmi eux la moitié (50%) a bénéficié d'un geste de résection curative et l'autre moitié n'a pas bénéficié de résection curative.

Onze patients soit 11.7% ont présenté un score supérieur ou égal à 2. Les 11 patients n'ont pas bénéficié d'un geste de résection curative. Parmi eux quatre patients avaient un score 2, un avait un score 3 et six avaient un score 4.

Le test statistique est le test de Chi carré et le $p < 0.0000001$.

Tableau 68 : Score du CA19.9.

Score	Intervalles Ca19.9	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage (B)	p
0	0-37	67	10	77	13	
1	38-100	3	3	6	50	
2	101-500	0	4	4	100	
3	501-1000	0	1	1	100	
4	>1000	0	6	6	100	
Total		70	24	94		<0.0000001

VII.2.23 L'antigène carcinoembryonnaire (ACE) :

Comme pour le score lié au CA19.9 celui de l'ACE est aussi en relation avec ces tranches. Nous disposons de 5 tranches et ce score va donc de 0 à 4.

Soixante dix neuf patients soit 84% ont présenté un score 0, parmi eux 67 patients ont bénéficié d'un geste de résection curative et 12 ont été jugés non résécables.

Huit patients soit 8.5% ont présenté un score 1, parmi eux la 3 patients ont bénéficié d'un geste de résection curative et les 5 autres (62.5%) ont été jugés non résécables.

Sept patients soit 7.4% ont présenté un score supérieur ou égal à 2. Les 7 patients n'ont pas bénéficié d'un geste de résection curative. Parmi eux deux patients avaient un score 2, trois avaient un score 3 et deux avaient un score 4.

Le test statistique est le test de Chi carré et le $p = 0.000003675$.

Tableau 69 : Score de l'ACE.

Score	Intervalles ACE	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	p
0	0-5	67	12	79	15,2	
1	6-10	3	5	8	62,5	
2	11-50	0	2	2	100	
3	51-250	0	3	3	100	
4	>250	0	2	2	100	
Total		70	24	94		0.000003675

VII.2.23.1 Score biologique complet :

Ce score est obtenu en faisant la somme du score du CA19.9 et du score de l'ACE. Il va de 0 à 8 points. 77.7% des patients avaient un score de 0 point. Parmi eux 65 étaient jugés résécables et 8 non résécables. 8.5% avaient un score 1. Parmi eux 5 étaient jugés résécables et 3 non résécables. 12 patients ont obtenu un score ≥ 2 et 100% de ces patients ont été jugés non résécables.

Tableau 70 : Score biologique complet.

Score	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage (B)	P
0	65	8	73	11	
1	5	3	8	37,2	
2	0	1	1	100	
3	0	2	2	100	
4	0	3	3	100	
5	0	4	4	100	
6	0	1	1	100	
7	0	1	1	100	
8	0	1	1	100	
TOTAL	70	24	94	25,5	0.000000177

VII.2.24 Histologie :

VII.2.24.1 *Type histologique et degré de différenciation :*

Le score en relation avec le type histologique et degré de différenciation de la tumeur va de 0 à 2 points. 70.2% des patients ont un score 0. Parmi eux 55 patients ont pu bénéficier d'un geste de résection à visée curative et 11 n'ont pas pu bénéficier de cette résection.

19.1% des patients ont un score 1. Parmi eux 11 patients ont pu bénéficier d'un geste de résection à visée curative et 7 n'ont pas pu bénéficier de cette résection.

10.6% des patients ont un score 2. Parmi eux 4 patients ont pu bénéficier d'un geste de résection à visée curative et 6 n'ont pas pu bénéficier de cette résection.

Le test statistique utilisé est le test de Chi carré avec un $p = 0.00267$. Dons la différence est significative.

Tableau 71 : Score du type histologique et degré de différenciation.

Score	Histologie	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	P
0	ADKBD	55	11	66	16,7%	
1	ADKMD	11	7	18	38,9%	
2	ADKPD	4	2	6	33,3%	
2	ADK MIXT	0	3	3	100%	
2	CE	0	1	1	100%	
	Total	70	24	94		0.0025670

VII.2.24.2 Infiltration pariétale :

Le score en relation avec le degré d'infiltration pariétale de la tumeur va de 0 à 1 point. 19.1% des patients ont un score 0. Parmi eux 17 patients ont pu bénéficier d'un geste de résection à visée curative et un n'a pas pu bénéficier de cette résection.

81.9% des patients ont un score 1. Parmi eux 53 patients ont pu bénéficier d'un geste de résection à visée curative et 23 n'ont pas pu bénéficier de cette résection.

Le test statistique utilisé est le test de Fisher exact avec un $p = 0.02357$. Donc la différence est significative.

Tableau 72 : Score du degré d'infiltration pariétale (T).

Score	T	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	p
0	T1	17	1	18	05,6	
1	T2/T3	53	23	76	30,3	
	Total	70	24	94		0.02357

VII.2.24.3 Engainement périnerveux :

Le score en relation avec l'engainement périnerveux est de 0 ou 1 point.

62.8% des patients ont un score 0. Parmi eux 52 patients ont pu bénéficier d'un geste de résection à visée curative et 7 n'ont pas pu bénéficier de cette résection.

37.2% des patients ont un score 1. Parmi eux 18 patients ont pu bénéficier d'un geste de résection à visée curative et 17 n'ont pas pu bénéficier de cette résection.

Tableau 73 : Score de l'engainement périnerveux.

Score	Engainement	Résécable (A)	Non résécable (B)	Total	Pourcentage (B)	p
1	Présent	18	17	35	48,6	
0	Absent	52	7	59	11,9	
	Total	70	24	94		0.00003979

VII.2.24.4 Embole vasculaire :

Le score en relation avec l'embole vasculaire est de 0 ou 1 point.

69.1% des patients ont un score 0. Parmi eux 53 patients ont pu bénéficier d'un geste de résection à visée curative et 12 n'ont pas pu bénéficier de cette résection.

29.9% des patients ont un score 1. Parmi eux 17 patients ont pu bénéficier d'un geste de résection à visée curative et 12 n'ont pas pu bénéficier de cette résection.

Tableau 74 : Score de l'embole vasculaire.

Score	Emboles	Résécable (A)	Non résécable (B)	Total	Pourcentage (B)	p
1	Présents	17	12	29	41,4%	
0	Absents	53	12	65	18,5%	
	Total	70	24	94		0.009296

La valeur du p est inférieure à 0.05 que ce soit pour l'engainement périnerveux ou pour l'embolie vasculaire. Donc la différence est significative pour les deux critères.

VII.2.24.5 *Score histologique complet :*

Ce score est obtenu en faisant la somme de tous les points obtenus à l'histologie. Il va de 0 à 5

Le test statistique utilisé est le test de Chi Carré et la valeur du p est de 0.00002073.

Tableau 75 : Score histologique complet.

Score	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage (B)	p
0	13	0	13	00	
1	29	2	31	6,4	
2	11	8	19	42,1	
3	13	4	17	23,5	
4	3	9	12	75	
5	1	1	2	50	
Total	70	24	94		0.00002073

VII.2.25 **Score final :**

En faisant la somme des différents points retrouvés, nous obtenons un score final qui va de 0 à 15 points (Tableau 76).

Dans notre série, le score minimal obtenu était de 0 point et le score maximal était de 12 points.

38.3% des patients ont un score inférieur ou égal à 1 point et 78.7% des patients ont un score inférieur ou égal à 4 points.

Tableau 76 : Score final.

Paramètres		Résultats	Score
Symptômes		Absents	0
		Présents	1
Morphologie		Normale	0
		Pathologique	1
Marqueurs	Ca19.9	0-37	0
		38-100	1
		101-500	2
		501-1000	3
		>1000	4
	ACE	0-5	0
		6-10	1
		11-50	2
		51-250	3
		>250	4
Anatomopathologie	Type histologique et différenciation	ADKBD	0
		ADKMD	1
		ADKPD	2
		ADKMIXT	2
		CE	2
	T	T1	0
		T2/T3	1
	Engainements périnerveux	Absents	0
		Présents	1
	Emboles vasculaires	Absents	0
		Présents	1
	Total		

Tableau 77 : Répartition selon le score final obtenu dans notre travail.

Score Final	Fréquence	Pourcentage
0	12	12,8
1	24	25,5
2	15	15,9
3	12	12,8
4	11	11,7
5	3	3,2
6	3	3,2
7	3	3,2
8	3	3,2
9	1	1,1
10	2	2,1
11	1	1,1
12	4	4,2
Total	94	100

Répartition du score en tranches :

L'analyse détaillée du score obtenu et son évaluation par rapport à la résécabilité ou non, nous a fait obtenir 3 groupes de patients :

Ceux dont le score était compris entre 0 et 1 point : ce groupe comprend 36 patients. Le RT était présent dans 13.9% des cas et tous les patients de cette tranche de score ont tous (100%) bénéficié d'une résection curative.

Ceux dont le score était compris entre 7 et 15 points : ce groupe comprend 14 patients, les 14 ont présenté un RT important et aucun patient n'a bénéficié d'un geste de résection (100% non résécables).

Il existe un groupe intermédiaire avec un score compris entre 2 et 6 points : ce groupe est composé de 44 patients. Dans ce groupe, 77.3% des patients ont eu un geste de résection curative. Le RT a été retrouvé dans 63.6% des cas et il a été jugé non résécables dans 22.7% des cas. Les dix patients n'ayant pas bénéficié d'une résection sont représentés dans le tableau 78.

Neuf patients avaient un score morphologique de 1 point : les images pathologiques étaient : un épaissement pyloro-duodéal pour une patiente, masse du lit vésiculaire avec des adénopathies suspectes pour deux patientes, une image de tumeur de la paroi en regard de la cicatrice chirurgicale pour une patiente et des adénopathies suspectes pour deux patientes. Une patiente avait présenté une image de masse du lit vésiculaire et une ascite. Une patiente avait des images de résidu hépatique et une avait des images hépatiques, des adénopathies et des images de masse pariétale. Six patientes avaient présenté des engainements périnerveux.

Deux patientes avaient un score final de 6 points.

Trois patientes avaient un score de 5 points.

Trois patientes avaient un score de 4 points.

Deux patientes avaient un score de 2 points. Une de ces deux patients avait un examen clinique normal, des bilans biologiques et morphologiques normaux, mais avait présenté à l'exploration chirurgicale une carcinose péritonéale. La deuxième patiente avait aussi un examen clinique normal, un bilan biologique normal mais le scanner de réévaluation avait objectivé des images d'un processus en regard du lit vésiculaire. A la réintervention nous avons retrouvé à l'exploration chirurgicale une carcinose péritonéale.

Tableau 78 : Détails des dix patients du score intermédiaire non réséqués.

N	Score final	Score clinique	Score morph	Images	Score biolo	Score histo	nerfs	Vx	T	Résidu	Délai jours
1	6	1(D)	1	Paroi duodénale épaissie	0	4	1	0	T3	ADP + CP	69
2	4	1(D)	1	F+ADP	0	2	1	0	T3	MH + CP+ ADP	467
3	5	1(masse)	1	Paroi	0	3	1	0	T2	MH + CP+ ADP	224
4	5	1(D)	1	F+ADP	0	3	1	0	T2	MH + CP+ ADP	38
5	4	0	1	ADP	1	2	1	1	T1	ADP + CP	128
6	4	1(D+ascite)	1	F+ascite	0	2	1	0	T2	F+CP+ADP	66
7	2	0	0		0	2	0	0	T3	F+CP	134
8	6	1(D+M)	1	F+ADP+M/P	0	4	0	1	T3	F+CP+ADP	NOP
9	2	0	1	F	0	1	0	0	T3	CP	75
10	5	0	1	ADP	1	3	0	1	T3	ADP+VBP	230

Pour tester la valeur statistique du score et de la répartition en classes de score, nous avons utilisé le tableau R×C du logiciel Open Epi pour comparer la relation entre les trois classes de score décrits précédemment et la résécabilité et nous avons retrouvé une différence significative. Le test statistique utilisé est le test de Chi carré avec un $p < 0.0000001$.

Tableau 79 : Répartition selon la résécabilité et le score final.

Score	Résécable(A)	Non résécable(B)	Total	Pourcentage(B)	p
0-1	36	0	36	0%	
2-6	34 (77,3%)	10(22,7%)	44	22,7%	
7-15	0	14	14	100%	
Total	70	24	94		<0.0000001

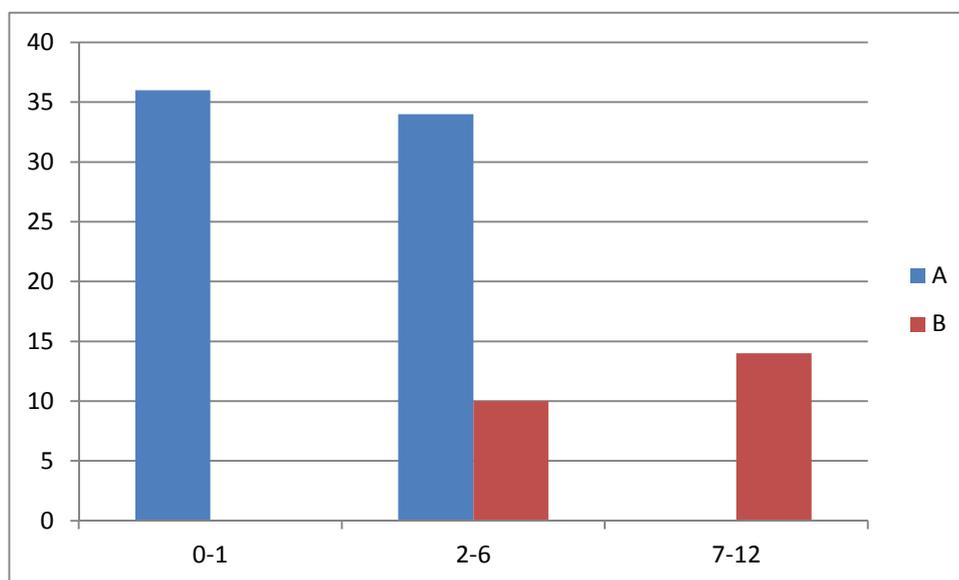


Figure 32 : Répartition selon les tranches de score et le taux de résécabilité.

Tableau 80 : Répartition selon le score, le résidu tumoral et la résécabilité.

Score	0-1	2-6	7-15	Total
Effectif	36	44	14	94
Résécabilité	100%	77,3%	00%	74,5%
RT	5 (13,9%)	28 (63,6%)	14 (100%)	47
p				0.000000146

VIII. Discussion :

VIII.1.1 Résultats globaux :

VIII.1.2 Age :

L'incidence de ce cancer va en augmentant avec l'âge. Le maximum de fréquence se situe entre la septième et la huitième décade [4] Les données du registre du cancer du réseau Est et Sud-Est retrouve un pic de fréquence entre 70 et 74 ans chez l'homme et 75 et 80 ans chez la femme. La moyenne d'âge de notre série est de 60.7 ans avec des extrêmes allant de 31 à 78 ans. Le pic de fréquence se situe entre 60 et 70 ans, il faut noter que la cinquième et la sixième décade représentent à elles seules plus de la moitié de notre série (67%).

En France, D. Fuks et al dans une série de 218 patients atteints d'un cancer de la vésicule biliaire de découverte histologique, ont retrouvé une moyenne d'âge de 64 ans avec des extrêmes allant de 31 à 88 ans [103]. Au Pays-Bas, Savornin Lohman et al sur 463 patients avaient 110 patients qui avaient bénéficié d'une re-résection avec un âge moyen de 62.9ans et 353 patients sans résection secondaire dont l'âge moyen était de 72.2 ans cette différence d'âge est due probablement à une hyper sélection des chirurgiens des cas à réopérer [104].

En Italie A. Cavallaro et al dans une série de 30 patients avaient un âge moyen de 69.4 ans et des extrêmes allant de 45 à 83 ans [29].

En Asie, Xin Wu et al dans une série Chinoise avaient un âge moyen de 66.4 ans avec des extrêmes allant de 49 à 89 ans [105].

Zhidjiang Wang et al avaient une série de 106 patients qu'ils ont divisé en 2 groupes : un groupe opéré par laparoscopie avec une moyenne d'âge de 62.6 ans et un groupe opéré en classique comprenant 61 patients dont la moyenne d'âge était de 65.2 ans [106].

En Amérique du Sud, Luis Gil et al dans une série de 168 patients avaient eu une moyenne d'âge de 56.3 ans avec des extrêmes allant de 30 à 78ans [107].

Lendoire et al avaient sur 24 patients inclus dans leur étude une moyenne d'âge de 57.4 ans avec des extrêmes allant de 38 à 78 ans [108]

Ethun et al avaient rapporté une série de 262 patients pris en charge pour un CVBDH, la moyenne d'âge de leur série était de 65 ans [26] .

Creasy et al dans une série de 254 patients avaient eu une moyenne d'âge de 67 ans avec des extrêmes allant de 28 à 90 ans [88].

Ramos et al avaient rapporté dans leur série publiée en 2020, avec 59 patients une moyenne d'âge de 65 ans [109].

Ausania et al avaient une série de 56 patients pris en charge pour une découverte histologique de cancer de la vésicule biliaire parmi lesquels 49 patients étaient inclus dans leurs études. La moyenne d'âge était de 64.4 ans avec des extrêmes allant de 48 à 85 ans [110].

Vega et al avaient rapporté une série de 179 patients présentant un cancer de découverte histologique. La moyenne d'âge était de 61 ans avec des extrêmes allant de 32 à 83ans [111].

Addeo et al avaient présenté une série de 50 patients dont la moyenne d'âge était de 64 ans et des extrêmes allant de 38 à 82 ans [93].

VIII.1.3 Sexe :

Il est clair qu'il existe une nette prédominance féminine dans la plupart des séries du monde. Dans notre série nous avons obtenu un sex-ratio H/F de 0.25 avec 19 hommes et 75 femmes. Dans les séries nationales S. Berkane avait dans sa série 16 hommes et 63 femmes soit un sex-ratio de 0.25 [4]. C. Bouzid avait obtenu le même résultat avec un sex-ratio de 0.25 (16 hommes et 64 femmes) [5]. N. Boudjenan Serradj avait dans sa série 64 femmes et 17 hommes soit un sex-ratio de 0.26 [57].

A l'échelle Africaine, Namad Tariq au Maroc dans son rapport de fin d'études avait rapporté les résultats d'une série de 24 patients comprenant 10 hommes et 14 femmes soit un sex-ratio de 0.71 [112].

Savornin lohman et al avaient dans leur série de 463 patients 126 hommes et 337 femmes avec un sex-ratio H/F de 0.37 [104]

Lendoire et al avaient sur 24 patients admis dans l'étude 20 femmes et 4 hommes avec un sex-ratio de H/F de 0.2 [108].

Creasy et al dans leur série de 254 patients avaient 171 femmes et 83 hommes soit un sex-ratio H/F de 0.48 [88].

Ramos et al avaient dans leur série 41 femmes et 18 hommes soit un sex-ratio de 0.44 [109].

Ausania et al avaient dans leur série de 49 patients 20 hommes et 29 femmes soit un sex-ratio de 0.69 [110].

Vega et al avaient dans leur série de 179 patients 49 hommes et 130 femmes soit un sex-ratio de 0.38 [111].

Addeo et al avaient dans leur série 39 femmes et 11 hommes soit un sex-ratio de 0.28 [93].

Tableau 81 : Sex-ratio et âge dans les séries mondiales.

Auteurs	Année	N	Sex-ratio H/F	Age
Landoire [108] (Argentine)	2012	24	0.2	57.4ans (38-78)
Fuks[89] (France)	2013	218		64ans (31-88)
Ausania [110] (Royaume-Uni)	2013	49	0.69	64.4ans (48-85)
Cavallaro [29] (Italie)	2014	30	0.87	69.4ans (45-83)
Creasy [88] (USA)	2017	254	0.48	67ans (28-90)
Addeo [93] (France)	2017	50	0.28	64ans (38-82)
Vega [111] (USA)	2018	179	0.38	60ans (32-81)
Ramos [109] (Espagne)	2020	59	0.44	65ans
Savornin Lohman [104] (Pays-Bas)	2020	463 : -110 (re-réséction) -353(sans re-réséction)	0.37	62.9 ans (36-81)
Notre série	2021	94	0.25	60.7ans (31-78)

VIII.1.4 Comorbidités :

Moins de la moitié de nos patients sont classés ASA I (47.9%). Les autres ont présenté des comorbidités et étaient classés ASA II pour 50% des patients et ASA III pour 2 patients. Dans la littérature nous avons retrouvé des chiffres différents en fonction des auteurs cela peut s'expliquer d'une part par la sélection des patients selon des critères différents pour chaque équipe et d'autre part l'âge de la population qui diffère.

Ethun et al avaient retrouvé dans leur série deux patients (1%) classés ASA I, 63 patients (35%) classés ASA II, 107 patients (60%) classés ASA III et 6 patients (3%) classés ASA IV [26].

Ramos et al avaient retrouvé dans leur série 17 patients classés ASA I, 32 patients Classés ASAIL et 9 patients Classés ASA III et un patient était classé ASA IV [109].

Vega et al avaient presque la moitié de leur effectif qui avait présenté des comorbidités avec un ASA \geq III [111].

P.J. Shukla et al avaient dans leur étude 90 patients de départ parmi lesquels 67 patients classés ASA I, 22 patients classés ASA II et un patient classé ASA III soit respectivement 74.4%, 24.4% et 0.2% [45].

Tableau 82: Comorbidités dans la littérature.

Auteurs	ASA I	ASA II	ASA III	ASA IV
P.J.Shukla [45]	67 (74.4%)	22 (24.4%)	1 (0.2%)	
Ethun [26]	2 (1%)	63 (35%)	6 (60%)	6 (3%)
Vega [111]	/	/	Plus de 50%	
Ramos [109]	17(28.7%)	32(54.2%)	9(15.5%)	1(1.6%)
Notre série	45(47.9%)	47(50%)	02(02.1%)	/

VIII.2 Caractéristiques de la première intervention :

VIII.2.1 Motifs et voie d'abord de la cholécystectomie:

La cholécystectomie est l'une des interventions les plus réalisées en Algérie et dans le monde. Les voies d'abord sont multiples et la cœlioscopie (depuis sa réalisation pour la première fois en 1985 par Muhe et l'utilisation de la caméra en 1987 par Mouret) s'est rapidement imposée comme la référence [113]. Dans notre série 33% des patients ont bénéficié d'une cholécystectomie laparoscopique. Chez 4 patients l'intervention a débuté par une cœlioscopie suivie d'une conversion en laparotomie vue les difficultés de dissection. Soixante-trois patients (67%) ont bénéficié d'une laparotomie d'emblée. Sur ces 63 patients, le geste s'est limité à une cholécystectomie partielle chez 4 patients et une patiente avait bénéficié d'une cholécystectomie par morcèlement.

Creasy et al avaient dans leur série de 254 patients 196 cholécystectomies laparoscopiques, 43 conversions et 15 cholécystectomies classiques soit des taux respectifs de 77.2%, 16.9% et 5.9% [88].

Ramos et al avaient dans leur série 15 cholécystectomies en urgence et 44 cholécystectomies programmées à froid. Pour la voie d'abord ils avaient 40 cholécystectomies laparoscopiques et 19 par laparotomie et/ou conversions [109].

Savornin Lohman et al avaient dans leur série de 463 patients 102 dossiers avec des renseignements complets parmi lesquels 26 (25%) cholécystectomies laparoscopiques, 4 (4%) cholécystectomies classiques, 6 (6%) conversions avec des cholécystectomies partielles et dans 66 cas la voie d'abord n'a pas été mentionnée [104].

Lendoire et al avaient dans leur série de 24 cas : 4 patients opérés initialement par laparoscopie et 20 par laparotomie [108].

Addeo et al avaient dans leur série de 50 patients, 43 cholécystectomies laparoscopiques et 7 cholécystectomies où il y a eu nécessité d'une conversion en laparotomie [93].

Isambert avait retrouvé dans une série de 56 patients que presque la moitié des patients était opérée pour cholécystectomie dans un contexte d'urgence. L'intervention débutait en cœlioscopie dans 63% des cas, dont 71% étaient menées à leur terme, les autres patients ayant dû subir une conversion en laparotomie soit en raison de la découverte d'un cancer, soit pour des difficultés de dissection. Sur l'ensemble des patients, 39 ont bénéficié d'une cholécystectomie simple, neuf (16%) ont eu une cholécystectomie partielle, 5 ont eu une cholécystectomie élargie (découverte peropératoire) et pour les trois patients qui restent le geste était de simple biopsies [114].

Tableau 83 : Voies d'abord dans les séries mondiales.

Auteurs	N	Laparoscopie	Conversion	Laparotomie classique	Non précisée
Isambert [114]	56	25 (45%)	10 (18%)	21 (37%)	
Lendoire[108]	24	4 (16.7%)		20 (83.3%)	
Addeo[93]	50	43 (86%)	7 (14%)		
Creasy[88]	254	196(77.2%)	43 (16.9%)	15(5.9%)	
Ramos [109]		40 (67.8%)		19 (32.2%)	
Savornin Lohman [104]	463 dont 102 dossiers complets	26(25%)	6(6%)	4(4%)	66
Notre série	94	27(28.7%)	04(04.3%)	63(67%)	

VIII.2.2 Difficultés opératoires et ouverture peropératoire de la vésicule biliaire :

Pour la plupart des découvertes histologiques, les patients sont opérés pour lithiase biliaire et/ou ses complications (en particulier les complications infectieuses que sont la cholécystite aigüe, l'abcès du foie et voire même les fistules biliodigestives). La cholécystite aigüe constitue une situation difficile et la distinction entre une lésion maligne et une lésion inflammatoire n'est pas évidente. Les phénomènes inflammatoires rendent la dissection très difficile et peuvent être à l'origine d'une effraction vésiculaire. Parfois le chirurgien réalise une ponction peropératoire de la vésicule biliaire pour mieux la manipuler (surtout en cœlioscopie) et parfois cette inflammation est si importante avec une pédiculite poussant le chirurgien à réaliser une cholécystectomie partielle en raison des difficultés. Cette situation augmente le risque de dissémination des cellules tumorales par la bile qui migrent dans la cavité péritonéale [115].

Dans notre série la majorité des patients (58.5%) ont été opérés pour une complication infectieuse de la lithiase biliaire à savoir la cholécystite aigue. Nous avons retrouvé une perforation de la vésicule biliaire dans 21.3% des cas. Dans cette population qui a présenté une perforation de la vésicule en peropératoire, l'abord laparoscopie a été réalisé dans 25% des cas contre 75% de laparotomies. De ce fait nous avons conclu que la voie laparoscopique n'a pas augmenté le taux de perforation ce qui a été confirmé par le test statistique ($p=0.9414$).

Dans la littérature, certains auteurs affirment que la coelioscopie pourrait être à l'origine d'une augmentation du risque d'écoulement peropératoire de bile après perforation vésiculaire, avec un impact potentiel sur la survie [116]. Dans les séries de CVBDH, le taux de perforation vésiculaire au cours de la chirurgie initiale (toutes voies d'abord confondues) se situe entre 14 et 44% sans différence significative selon la voie d'abord utilisée [116].

Creasy et al dans leur série de 254 patients avaient rapporté une effraction de la paroi de la vésicule biliaire dans 77 cas soit un taux de 30.3%. Il s'agissait soit d'une effraction peropératoire réelle soit d'une ponction du contenu de la vésicule. Dans 95 cas la première intervention s'est déroulée sans incident et sans ponction de la vésicule biliaire [88].

Addeo et al avaient décrit dans leur série de 50 patients une effraction de la paroi de la vésicule biliaire dans 14 cas soit un taux de 28% [93].

Isambert avait rapporté dans son travail des difficultés opératoires chez 23 patients parmi lesquels 09 (16% du total des patients de départ) ont subi une cholécystectomie partielle et donc écoulement de bile dans la cavité péritonéale s'est produit. Au total dans sa série, une ponction ou une perforation de la vésicule biliaire avec probablement fuite biliaire dans la cavité péritonéale est survenue chez 21 patients soit dans 38% des cas (21/56 patients) [114].

Tableau 84 : Difficultés opératoires selon les différentes séries.

Auteurs	N	Effraction pariétale
Isambert [114]	56	21 (38%)
Creasy [88]	254	77 (30.3%)
Addeo [93]	50	14 (28%)
Notre série	94	20 (21.3%)

VIII.2.3 Ouverture de la vésicule biliaire en fin d'intervention :

L'ouverture de la vésicule biliaire en fin d'intervention est une notion qui manque souvent sur les comptes rendu opératoires. Cette pratique devrait permettre de redresser le diagnostic.

Isambert avait rapporté dans une série de 56 patients un taux d'ouverture suivi d'examen macroscopique de la vésicule biliaire à la fin de l'intervention de 71%, ce qui a permis de redresser le diagnostic et d'adapter le geste opératoire (Cholécystectomie radicale d'emblée ou secondairement) [114].

Dans notre série, nous avons retrouvé une ouverture de la vésicule biliaire avec un premier examen macroscopique de la pièce de cholécystectomie en salle opératoire (à la fin de l'intervention) chez 22 patients soit 23.4%. C'est un taux faible comparativement au taux rapporté par Isambert [114].

Tableau 85 : Ouverture de la vésicule biliaire en fin d'intervention.

Auteurs	N	Ouverture de la VB
Isambert [114]	56	37 (71%)
Notre série	94	20 (21.3%)

VIII.3 Histologie de la pièce de cholécystectomie :

VIII.3.1 Type et grade histologique

Dans notre série, la lecture attentive des comptes rendus anatomopathologiques a permis de constater que sur les 94 patients de cette étude 70.2% avaient un adénocarcinome bien différencié, 19.1% un adénocarcinome moyennement différencié, 6.4% un adénocarcinome peu différencié et 3.2% des patients ont présenté un adénocarcinome mixte et une autre un carcinome épidermoïde.

Lendoire et al avaient 24 patients inclus dans leur série pour complément thérapeutique. Les 24 avaient un adénocarcinome parmi eux 17 étaient moyennement différenciés [108].

Ethun et al avaient dans leur étude 195 dossiers bien renseignés sur le degré de différenciation des tumeurs. Vingt quatre patients avaient un cancer bien différencié, 115 patients avaient un

cancer moyennement différencié et 56 patients avaient un cancer peu ou indifférencié soit des taux respectifs de 12%, 58% et 30% [26].

Creasy et al avaient dans leur série de 254 patients, 239 adénocarcinomes (94.1%), 6 carcinomes adénosquameux (2.4%), 2 carcinomes squameux (0.8%), 4 tumeurs neuroendocrines (1.6%), 2 sarcomes (0.8%) et un adénosarcome (0.4%). Pour le grade histologique, il y avait 20 bien différenciés (7.9%), 132 moyennement différenciés (52%) et 102 peu différenciés (40.2%) [88].

Ramos et al avaient 48 patients qui ont présenté un adénocarcinome. Chez 17 patients (29%) la notion de différenciation n'a pas été rapportée. Pour le reste il y'avait 11 cas (18.3%) bien différenciés, 24 cas (40%) moyennement différenciés et 7 cas (11.7%) peu différenciés [109].

Ausania et al avaient dans leur série de 49 patients, 48 avec un adénocarcinome et un non précisé dans l'article. Sur ces 48 patients 19 avaient un adénocarcinome bien différencié, 20 avaient un adénocarcinome moyennement différencié et 9 avaient un adénocarcinome peu différencié [110].

Addeo et al avaient dans leur série de 50 patients 38 qui ont présenté un adénocarcinome et 12 non précisés dans l'article. Sur ces 50 patients 14 avaient un adénocarcinome bien différencié, 13 avaient un adénocarcinome moyennement différencié et 11 avaient un adénocarcinome peu différencié [93].

Isambert avait rapporté dans sa série de 56 patients : 95% de cas (53 patients) où l'histologie de la pièce de cholécystectomie a retrouvé un adénocarcinome ce dernier était bien différencié dans 51%, moyennement différencié dans 43%, peu ou indifférencié dans 6% et non précisé dans 14 cas. Il y'avait un carcinome indifférencié, un carcinosarcome et un sarcome indifférencié [114].

Tableau 86 : Type et grade histologique selon la littérature.

Auteurs	N	ADK bien différencié	ADK moyennement différencié	ADK peu différencié	ADK mixte	Epidermoïde	Non précis
Isambert [114]	56	19(51%)	16(43%)	2(6%)	/	/	14(25%)
Lendoire [108]	24		17 (70.8%)		/	/	/
		24(100%)					
Ausania [110]	49	19(38.8%)			20(40.8%)	9(18.4%)	/
Ethun [26]	195	24 (12%)	115 (58%)	56 (30%)	/	/	/
Creasy [88]	254	20 (7.9%)	132 (52%)	102(40.2%)	/	/	/
Addeo [93]	50	14(28%)	13(26%)	11(22%)	/	/	12(24%)
Ramos [109]	48	11(18.3%)	24(40%)	7(11.7%)	/	/	17(29%)
Notre série	94	66(70.2%)	18(19.1%)	6(6.4%)	3(3.2%)	1(1%)	/

VIII.3.2 Le degré d'infiltration pariétale :

La répartition des patients en fonction du degré d'infiltration pariétale montre que presque la moitié des patients (47.9%) avait une infiltration pariétale pT3. L'autre moitié avait une infiltration classée pT1 dans 19.1% et pT2 dans 33% des cas. Il est à noter que lorsqu'on parle du degré d'infiltration et découverte histologique, nous n'incluons pas le pT4 qui ne constitue pas à proprement parler d'une découverte histologique.

Lendoire et al avaient sur les 24 patients de leur étude, un patient classé pT1 (4.2%), 12 patients classés pT2 (50%) et 11 patients classés pT3 soit 45.8% de la série [108].

Ethun et al avaient dans leur série de 262 patients, 226 dossiers où le degré d'infiltration était mentionné. Sur ces 226 patients, il y avait 8 patients classés pT1a/Tis (4%), 14 patients classés pT1b (6%), 113 patients classés pT2 (50%) et 91 patients classés pT3/T4 soit 40% des patients de la série [26].

Creasy et al avaient dans leur série de 254 patients, 17 patients classés pT1b (6.7%), 153 patients classés pT2 (60.2%) et 84 patients classés pT3 (33.1%) [88].

Ramos et al avaient sur leur série de 59 patients, 05 patients classés pT1 (8.5%), 46 patients classés pT2 (78%) et huit patients classé pT3/T4 (13.5%) [109].

Ausania et al avaient 37 patients classés pT2, 12 patients pT3 sur un total de 49 patients soit respectivement 75.5% et 24.5% de leurs série [110].

Addeo et al avaient sur les 50 patients de leur série, 09patients classés pT1, 25 patients classés pT2 et 13 patients classés pT3. Le stade T n'était pas précisé chez 3 patients [93].

Isambert avait rapporté dans sa série de 56 patients : trois patients classés pT1a, 07 patients classés pT1b, 28 patients classés pT2, huit patients classés pT3, un patient classé pT4 et huit patients classés pTx [114].

Tableau 87 : l'infiltration pariétale dans les différentes séries.

Auteurs	N	T1	T2	T3
Isambert [114]	56	17.9%	50%	14.3%
Lendoire [108]	24	4.2%	50%	45.8%
Ausania [110]	49	/	75.5%	24.5%
Ethun [26]	262	10%	50%	40%
Creasy [88]	254	6.7%	60.2%	33.1%
Addeo [93]	50	18%	50%	26%
Ramos [109]	59	8.5%	78%	13.5%
Notre série	94	19.1%	33%	47.9%

VIII.3.3 Le profil du ganglion de Mascagni

Pour le statut ganglionnaire lors de la cholécystectomie, le profil du ganglion de Mascagni a été étudié chez 22 patients (23.4 %) de notre série. Ce chiffre de 23.4% a été obtenu en faisant une relecture des pièces opératoires. L'infiltration de ce ganglion a été retrouvée dans 36.4% des cas où elle a été étudiée.

Creasy et al avaient rapporté 75 cas de ganglions de Mascagni identifiés sur ces 254 patients soit 29.5% parmi lesquels 41 (54.7%) étaient infiltrés et 31 non infiltrés [88].

Ramos et al avaient rapporté que ce ganglion a été retrouvé à l'étude histologique de la pièce de cholécystectomie chez 26 patients sur les 59 patients de leur série soit dans 44.1%. Parmi eux, 11 cas (42,3%) étaient infiltrés et 15 étaient non infiltrés par le processus néoplasique soit 57,7% [109].

Addeo et al dans leur série de 50 patients, avaient retrouvé 16 cas où le ganglion de Mascagni a été retrouvé. Ce dernier était infiltré dans 56.2% des cas (9 patients) [93].

Isambert avait dans sa série 17 ganglions étudiés. Neuf ganglions étaient infiltrés soit 53% des cas [114].

Il faut souligner que les chances de résection sont supérieures en cas d'absence d'infiltration du ganglion de Mascagni (85,7% vs 62,5%), mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p > 0.05$).

Tableau 88: Infiltration du Mascagni dans la littérature.

Auteurs	N	Mascagni
Isambert [114]	56	9/17(52.9%)
Creasy [88]	254	41/75(54.7%)
Addeo [93]	50	9/16(56.2%)
Ramos [109]	59	11/26(42.3%)
Notre série	94	8/22(36.4%)

VIII.3.4 Engainement périnerveux :

L'engainement péri nerveux représente un facteur pronostique et un facteur prédictif de la présence d'un RT à la reprise chirurgicale des patients. Il constitue une indication pour la chirurgie de rattrapage [88]. Nous nous sommes intéressés à cette notion pour vérifier son influence sur la résécabilité et donc le pronostic des découvertes histologiques. Dans notre série, cet engainement était présent chez 35 patients et absent chez 59 soit un taux respectif de 37.2% et 62.8%.

Ethun et al avaient rapporté dans leur série de 262 patients 117 dossiers où la notion d'engainement périnerveux a été mentionnée. Parmi ces patients, ils ont retrouvé 62 cas d'engainements des nerfs soit 53% [26].

Creasy et al avaient rapporté dans leur série de 254 patients, 180 cas où l'engainement périnerveux avait été étudié sur ces 180 cas et 99 cas soit 55% avaient une infiltration par le processus néoplasique [88].

Ramos et al ont retrouvé 35 cas où la notion d'engainement périnerveux a été précisée et dans 13 cas celle-ci n'a pas été retrouvée. Sur ces 35 patients, 15 ont présenté des engainements périnerveux et 19 patients n'ont pas présenté d'engainement périnerveux [109].

Yamaguchi et al avaient retrouvé dans une série de 68 patients traités pour cancer de la vésicule biliaire 41 cas où un engainement périnerveux a été observé et 20 cas où il était absent [117].

Tableau 89 : L'engainement périnerveux dans la littérature.

Auteurs	N	Nerfs
Yamaguchi [117]	68	41/61(67.2)
Ethun [26]	262	62/117 (53%)
Creasy [88]	254	99/180 (55%)
Ramos [109]	59	15/35 (42.8%)
Notre série	94	35/94(37.2%)

VIII.3.5 Emboles vasculaires :

Comme pour l'engainement périnerveux, la présence d'emboles vasculaires est un facteur prédictif de la présence d'un RT à la réintervention [88]. Nous avons recherché cette notion dans les comptes rendus anatomopathologiques. Il en est ressorti dans notre série que parmi les patients, 29 avaient des emboles vasculaires et 65 ne présentaient pas d'emboles soit des taux respectifs de 30.8% et 69.2%.

Dans la littérature, Ethun et al ont retrouvé 113 cas où la notion d'embolies vasculaires a été précisée celle-ci était positive dans 52 cas soit 46% [26].

Creasy et al avaient dans leur série de 254 patients 228 cas pour lesquels l'invasion vasculaire a été rapportée. Cette dernière était positive dans 112 cas soit 49.1% [88].

Ramos et al ont retrouvé 47 cas où la notion d'embolies vasculaires a été précisée. Dans 13 cas celle-ci n'a pas été retrouvée. Sur ces 47 patients, 15 ont présenté des embolies vasculaires [109].

Yamaguchi et al avaient retrouvé dans une série de 68 patients traités pour cancer de la vésicule biliaire 20 cas où un embolie vasculaire a été observé et 41 cas où il était absent [117].

Tableau 90 : Les embolies vasculaires dans la littérature.

Auteurs	N	Vaisseaux
Yamaguchi [117]	68	20/61(32.8%)
Ethun [26]	262	52/113(46%)
Creasy [88]	254	112/228(49.1%)
Ramos [109]	59	15/47(31.9%)
Notre série	94	29/94(30.8%)

VIII.3.6 Cystique :

L'infiltration de la tranche de section du canal cystique représente une indication à la reprise chirurgicale quelque soit le stade de la maladie (même pour les T1a) [118]. Cette donnée a été recherchée et nous avons retrouvé sur les 94 patients de cette série que seulement 7 d'entre

eux ont présenté une infiltration de la tranche de section distale du canal cystique par le processus néoplasique soit un taux d'environ 7.5%.

Creasy et al avaient rapporté dans leur série de 254 patients, que les marges de résection étaient infiltrées dans 90 cas, non infiltrées dans 122 cas et non précisées dans 42 cas soit respectivement 35.4%, 48% et 16.5% [88].

Ramos et al avaient décrit 16 cas (27.1%) où il y avait une infiltration de la marge de résection du canal cystique. Chez 30 patients (50.8%) les limites de résection étaient saines et chez 13 patients (22.1%). Cette notion n'a pas été rapportée (non précisée) [109].

Savornin Lohman et al avaient retrouvé 5 patients sur 102 qui ont présenté une infiltration du canal cystique à la réintervention [104].

Addeo et al avaient retrouvé 08 patients sur 50 qui ont présenté une infiltration du canal cystique à la réintervention. Quatre patients avaient une infiltration de la tranche en regard du foie et un patient avait une infiltration du canal cystique et de la tranche [93]

Yamaguchi et al avaient retrouvé dans une série de 68 patients traités pour cancer de la vésicule biliaire, 39 cas où il y avait une infiltration de la VBP et donc du canal cystique et 22 cas où il n'y avait pas d'infiltration de cette dernière [117].

Isambert avait retrouvé dans sa série que les marges de résection étaient saines dans 46% des cas. L'état de la marge de résection du canal cystique a été rapporté chez 40 patients (75% des cas). Elle était infiltrée dans 38% (15 patients) des cas et un patient avait présenté une tranche du cystique dysplasique [114].

Tableau 91 : L'infiltration de la tranche du canal cystique dans la littérature.

Auteurs	Effectif	Tranche du cystique
Yamaguchi [117]	68	39/68(57.3)
Isambert [114]	56	15/56(26.8%)
Addeo [93]	50	8/50(16%)
Creasy [88]	254	90/254(35.4%)
Ramos [109]	59	16/59(27.1%)
Savornin Lohman [104]	463 dont 102 dossiers complets	5/102(4.9%)
Notre série	94	7/94(7.5%)

VIII.3.7 La réévaluation des patients :

Ce bilan de réévaluation de nos patients se veut précis. Son but était de re-stadifier les patients en cherchant la présence ou non d'une maladie résiduelle, de préciser son siège et d'apprécier sa résécabilité. Comme pour tous les cancers, il se compose d'une réévaluation clinique, biologique et morphologique.

VIII.3.7.1 La clinique :

Dans notre série, l'examen clinique était pathologique dans 35% des cas. La douleur était présente dans 17% des cas. Sept patients (07,2%) ont présenté un syndrome de cholestase clinique avec ictère cutanéomuqueux, prurit, urine foncée et selles décolorées. La palpation abdominale a retrouvé une masse évidente dans 11.7% des cas. Il est à noter que la présence de l'ascite peut nous faire évoquer la carcinose péritonéale mais elle peut être due à d'autres causes. Cette ascite a été retrouvée chez 5 patients (05.3%).

N.Boudjenan Serradj avait rapporté dans sa thèse que la douleur était le maître-symptôme qui amène le patient à consulter et elle a permis le diagnostic dans 44.4% des cas. Pour Cubertafond, la douleur était le motif de diagnostic dans 77% des et 41,5% dans la série de

l'AFC 2009 [119]. L'ictère qui signe souvent une maladie évoluée infiltrant le pédicule et réduisant les chances de résection a été présent dans 3.7% de la série de N. Boudjenan Serradj [57].

VIII.3.7.2 *La biologie :*

Dans le volet de la biologie, nous avons pris en considération : les marqueurs tumoraux et le bilan hépatique (cholestase).

Pour le bilan hépatique, l'objectif était d'une part, apprécier l'état de la fonction hépatique et d'autre part rechercher ou confirmer la cholestase retrouvée à la clinique. Ce bilan est revenu pathologique (cholestase) dans 7.4% des cas. Ceci correspond aux données de la clinique avec 7 patients qui ont présenté un ictère cholestatique

Pour les marqueurs tumoraux, nous nous sommes intéressés en particulier aux taux de l'antigène carcinoembryonnaire et de l'antigène carbohydate.

Dans un premier temps, nous avons analysé le profil élevé ou non du taux des deux marqueurs. Le CA19.9 était élevé dans 18.1% des cas et normal dans 81.9% des cas. Pour l'ACE, le taux était élevé dans 16% des cas et normal dans 84% des cas.

Dans un deuxième temps nous avons réparti le taux de marqueurs tumoraux en cinq tranches pour chaque marqueur afin de mieux classer notre population d'étude. Cette façon de faire nous apparaît la meilleure dans la mesure où plus le taux des 2 marqueurs augmentent plus les chances de résection diminuent

Dans la littérature, il n'y a pas beaucoup de publications sur le dosage de ces marqueurs.

Addeo et al avaient retrouvé un taux anormal (élevé) de l'antigène carbohydate chez 7 patients soit 14% de leur série [93].

Isambert et al ont rapporté dans leur série que le dosage du Ca19.9 a été retrouvé que chez 10 patients. Cinq patients avaient un taux élevé (> 1.5 fois la normale) et cinq patients avaient un taux de Ca19.9 normal [114].

VIII.3.7.3 *La morphologie*

Les explorations morphologiques (Echographie, TDM TAP et IRM) sont réalisées dans le bilan de réévaluation. Ces examens morphologiques ont deux grands objectifs : Le premier but est de faire le diagnostic de la maladie résiduelle, de son extension et de sa résécabilité (maladie locale résécable, maladie localement avancée et ou métastatique). Le deuxième objectif est d'étudier les différentes variations anatomiques en particulier de l'artère hépatique (naissance et trajet). Une bonne connaissance de l'anatomie et du stade de la maladie sont

indispensables pour éviter des incidents peropératoires qui peuvent être dramatiques et aggraver le pronostic de cette pathologie. Elle permet aussi de diminuer le nombre de laparotomies inutiles et de faire une bonne sélection des patients à réopérer. Néanmoins, les résultats des examens morphologiques sont à interpréter avec critique car beaucoup de lésions peuvent passer inaperçues. Dans notre série, le bilan morphologique demandé était un TAP associé à une ECT et/ou une IRM abdominale (Ictère ou doutes sur des métastases hépatiques). Une ECT abdominale a été réalisée dans environ 30% des cas. Elle a retrouvé des images pathologiques dans 47.6% des cas où elle a été réalisée. La majorité des patients ont bénéficié d'un TAP soit 88 (92.6%). Dans 30.7% des cas où il a été réalisé, ce dernier a montré des images anormales.

Réalisée chez 29 patients (30.8%), l'IRM est revenue normale dans 21 cas et anormale dans 8 cas soit à des taux respectifs de 77.8% et 22.2% des cas où elle a été demandée. Le scanner est l'examen clé dans l'évaluation du KVB, Ben Farhat a retrouvé que la TDM est une méthode fiable dans l'évaluation de l'extension locorégionale de ce type de cancer. Elle permet de faire la classification TNM et de distinguer entre le stade T1-T2 et le stade T3-T4 dont le pronostic est plus sombre [120].

L'IRM est le plus souvent demandée en cas d'ictère [57].

Addeo et al avaient réalisé un scanner abdominal chez les 50 patients composant leur série. Ce scanner était pathologique (masse évoquant un résidu tumoral) chez 15 patients soit dans 30% des cas [93].

Kokudo a étudié les dossiers de 152 CVB opérés en intention de traiter. Le diagnostic de l'infiltration pariétale de la vésicule biliaire par l'imagerie pré opératoire était de 52,6 % avec une difficulté particulière pour les T1 et T2. Le staging ganglionnaire était encore plus difficile avec uniquement 24,5 % de staging ganglionnaire correct. Ce staging est plus aisé pour les stades T3 et T4; Cela dénote de l'intérêt de l'étude anatomopathologique extemporanée des adénopathies à distance ainsi que de la laparoscopie diagnostique. Celle-ci doit être systématique afin d'éviter des laparotomies inutiles. Cela rattrape 38 à 48% de laparotomies inutiles [5,121].

Le scanner a des limites quant au diagnostic de la carcinose et cette notion a été rapportée dans certaines études [5,119,120,122].

VIII.3.8 La reprise :

Le CVBDH a une dissémination rapide [4,35,42–44]. La seule arme thérapeutique qui peut guérir le patient est la chirurgie à condition qu'elle soit de type R0 [23,26,35,41,43,44,47,88,95]. La reprise pour complément pour la résection radicale est indiquée à l'heure actuelle dès que le stade histologique initial est égal ou dépasse le stade pT1b (P T1b, T2 et T3) à cause de la forte probabilité de persistance d'un résidu tumoral (RT) [18,23,26,29,36,88,95,123]. La réintervention pour complément de résection radicale (chirurgie radicale) comprend au minimum une bisegmentectomie IVb, V et un curage ganglionnaire à l'heure actuelle [4,12,26,43,44,93,124]. Pour des raisons carcinologiques (infiltration viscérale) cette résection peut même s'étendre aux organes de voisinages ou être plus large sur le foie [4,26,44,91,93,124]. Cette chirurgie dite de rattrapage pose à travers la littérature le problème du délai de sa réalisation et de la résécabilité du RT.

Une grande controverse existe autour du moment du ré intervention des patients. Certains auteurs prônent une réintervention précoce d'autres rapportent des délais supérieurs à 02 mois [5].

Dans notre série, le délai moyen de reprise était d'environ 118 jours avec des extrêmes allant de 31 à 467 jours. Plus de 50% des patients ont été réopérés avant la fin du quatrième mois et 50 % ont été repris au-delà des quatre mois. Ce retard dans les délais de réintervention est dû à plusieurs facteurs :

- Les patients sont le plus souvent de deuxième main et opérés initialement dans des structures non habituées à la chirurgie du cancer.
- Le chirurgien ne prend pas le temps d'ouvrir la pièce de cholécystectomie au bloc opératoire à la fin de l'intervention et au contraire cette tâche est souvent confiée à l'infirmier de la salle opératoire qui ne cherche qu'à récupérer le contenu lithiasique de la vésicule biliaire. La pièce est ensuite dans le meilleur des cas acheminée après quelques jours de retard vers un laboratoire d'analyse histologique où elle est rangée des semaines voir des mois avant d'être étudiée.

- Le chirurgien qui se rend compte de la situation adresse par la suite le patient vers un centre spécialisé où ce dernier va bénéficier d'une réévaluation clinique, biologique et morphologique. Ces examens complémentaires ne sont pas toujours disponibles dans la même structure allongeant ainsi le délai de la prise en charge.

Sur les 94 patients inclus dans notre étude, 88 ont bénéficié d'une deuxième intervention. Les 6 autres patients n'ont pas été repris car les lésions étaient jugées non résécables sur le bilan préopératoire (Clinique, biologique et morphologique) d'évaluation : chez ces patients (non réopérés) nous avons réalisé des biopsies qui ont confirmé la nature maligne des images retrouvées à la morphologie. Sur les 88 patients repris nous n'avons pas pu réaliser un geste de résection de rattrapage que chez 70 d'entre eux. Dix-huit patients n'ont bénéficié que d'un geste palliatif. Ce qui nous donne donc un taux de résécabilité de 74%. Les gestes de résections ont consisté en 53 bisegmentectomies avec lymphadénectomie dont l'étendue était fonction des équipes chirurgicales. Onze autres patients ont bénéficié d'une bisegmentectomie avec lymphadénectomie associée à un autre geste : résection de la VBP, recoupe du cystique, omentectomie, résection de nodule de carcinose et résection duodénale. Pour les 24 patients qui n'ont pas bénéficié de résection, 18 ont été opérés et ont bénéficié de simples biopsies associées à des dérivations biliaires et/ ou digestives et 6 patients ont bénéficié d'une biopsie radiologique.

Lendoire et al avaient un délai moyen de reprise de 28 jours avec un délai maximal de 150 jours. Quinze patients n'ont pas bénéficié d'une seconde intervention (13 à cause de la maladie évoluée et deux ont refusé la reprise). Sur les 24 patients admis à une réintervention, un patient avait présenté une carcinose péritonéale diffuse. Les 23 autres patients ont bénéficié d'une bisegmentectomie et une lymphadénectomie [108].

Ethun et al avaient un délai moyen de reprise de 9.3 ± 14.3 semaines (soit environ un mois et demi). Cette notion est critiquable car l'écart type est plus important que le délai lui-même (il est probable que les auteurs ont inversé les chiffres). La majorité des patients (82%) ont subi une bisegmentectomie avec un curage du pédicule hépatique, 09 patients ont subi une hépatectomie majeure et 73 patients ont bénéficié d'une résection de la VBP. Quatre-vingt-

sept patients (40% des 214 patients admis pour résection) ont bénéficié d'une résection des orifices de trocarts [26].

Creasy et al avaient un délai moyen de reprise d'un mois et demi avec des extrêmes allant de 0.4 à 7.4 mois. Dans 74% des cas (188/254), les patients ont bénéficié d'une résection complète. Il s'agissait d'une bisegmentectomie IV/V dans 60.6% des cas, d'une hépatectomie droite dans 02% des cas, d'une résection hépatique élargie aux organes de voisinage dans 11.4% des cas. La VBP a été réséquée dans 68 cas sur les 188 résections complètes [88].

Ramos et al avaient un délai moyen de reprise de 12.4 semaines soit environ trois mois et demi. Quarante-neuf patients (83%) ont été admis pour une réintervention et le geste a consisté en une résection hépatique (segmentaire) dans 49% des cas, une résection de la VBP dans 47% (sur les 49 patients repris). 16 patients (32%) ont bénéficié d'une résection des orifices de trocarts [109].

Ausania et al avaient au départ 56 patients, 07 patients n'ont pas eu de gestes supplémentaires (cinq étaient pT1 et deux étaient pT2 mais jugés inopérables). Les 49 autres patients ont été inclus dans l'étude et ont été réévalués avec un scanner abdominal à 3 mois post cholécystectomie. Vingt-quatre patients ont été classés non résécables à la réévaluation préopératoire parmi lesquels 11 cas de non résécabilité ont bénéficié d'une laparoscopie qui a confirmé la non résécabilité du résidu tumoral chez eux. Vingt-cinq patients ont été admis au bloc opératoire pour une résection et un patient a été jugé non résécable ce qui porte le nombre de patients avec un RT non résécable à 25 patients et le nombre de patients ayant bénéficié d'un geste radical à 24 patients soit respectivement 51% et 49%. Pour les 24 patients admis pour un geste de résection radicale, 22 ont bénéficié d'une bisegmentectomie IV/V avec curage du pédicule hépatique parmi ces 22 patients 16 avaient subi une résection de la VBP. Deux patients des 24 de départ ont subi une hépatectomie majeure avec résection de la VBP. Cet auteur proposa dans le même article de retarder le délai de la réintervention afin de mieux sélectionner les patients pour qui la résection apporterait un bénéfice et éviter ainsi une chirurgie majeure inutile [110].

Savornin Lohman et al avaient retrouvé 110 patients réopérés sur les 463 de départ soit 23% des cas. Cent-deux dossiers étaient exploitables. Le délai moyen de reprise était 66 jours. Sur

les 102 patients, 73 (72%) ont bénéficié d'une résection hépatique, paradoxalement 97 patients (soit 95%) ont bénéficié d'un curage du pédicule hépatique et 53 (52%) avaient subi un recoupe du canal cystique. L'explication du fait que la proportion de curage dépasse la proportion de patients ayant bénéficié de résection hépatique n'a pas été rapportée dans cet article [104].

Addeo et al avaient réopéré les 50 patients de leur série. Le délai moyen de reprise était de 45 (± 30 jours). Dans 10% des cas, le geste a consisté en une hépatectomie majeure. La VBP a été réséquée dans 32% des cas. Une résection élargie à d'autres organes était nécessaire chez 8 patients et une résection des orifices de trocarts a été faite chez 32 patients soit 64% des cas [93].

S Galodha et al avaient analysé une série de 145 patients. Quarante-vingt patients (55%) ont été repris pour une chirurgie de rattrapage dont 50 (62,5%) ont subi une cholécystectomie radicale complète. Le reste présentait des métastases ou une maladie non résécable localement avancée. L'intervalle de temps médian entre les deux chirurgies étaient de 35 jours avec des extrêmes allant jusqu'à 250 jours [125].

Isambert avait analysé 56 dossiers de découverte histologique. Vingt-sept patients sur les 56 de départ ont été réopérés dans un délai moyen de 29 jours (10 à 68 jours) avec comme exception une patiente qui a été opérée après un délai de 419 jours (après une chimiothérapie néoadjuvante). Parmi ces 27 patients, un a présenté une maladie résiduelle jugée non résécable. En prenant aussi en compte les malades ayant bénéficié d'emblée d'une cholécystectomie radicale, Isambert avait un taux de 46% de son effectif qui a bénéficié d'une cholécystectomie élargie avec un curage ganglionnaire. La résection a été élargie à la VBP dans 21% des cas et à d'autres organes de voisinage dans 29% des cas. Les orifices de trocart ont été réséqués dans 44% des cas [114].

Tableau 92 : La résécabilité du RT dans la littérature [110].

Auteur	N	T	Pourcentage de résection	Pourcentage de non résécable à la laparotomie
Ausania [110]	49	T2-T3	49	4
Fong [126,127]	248	T2-T3-T4	31	/
Shih [128]	53	T2-T3-T4	62	11
Fuks [89,129]	218	T1-T2-T3-T4	67	21
Notre série	94	T1-T2-T3	74.5	19.1

VIII.3.9 Le résidu tumoral (RT) :

Le RT représente le facteur pronostique essentiel, sa présence et son siège vont avoir une importance pour la survie même réséqué [26,64]. Dans notre série, le résidu tumoral était présent dans 50% des cas sur une population de 94 patients. Le RT a été retrouvé surtout au niveau des ganglions dans 77.1% des cas, au niveau du foie dans 45.8% des cas, au niveau du péritoine (Carcinose) dans 54.2% des cas et au niveau d'autres viscères (colon transverse, duodénum et paroi) dans 08.3% des cas. Ce RT a été jugé non résécable chez 24 patients (51,1% des cas où il existait). En analysant d'une manière poussée la survenue du RT, nous avons remarqué que ce dernier est survenu dans 2% des cas chez des patients classés T1b (un patient), dans 32% des cas chez des patients classés T2 et dans 66% des cas chez des patients classés T3, montrant par-là que sa présence est proportionnelle au degré d'infiltration tumorale au niveau de la paroi de la vésicule biliaire. Dans le cas du patient classé T1b, il s'agissait d'une patiente opérée par voie classique pour un diagnostic préopératoire de cholécystite aigüe avec des difficultés opératoires lors de la dissection de la vésicule biliaire.

Le RT était présent sous forme de carcinose péritonéale et d'adénopathies infiltrées. Sur ces constatations, nous avons avancé deux hypothèses : la première est que le chirurgien a dû perforer la vésicule biliaire avec ensemencement de la cavité péritonéale par la bile et la deuxième est que peut être le stade était mal interprété par le médecin anatomopathologiste.

A travers la littérature mondiale, plusieurs études ont été menées et publiées sur ce sujet. Koppatz H et al [90], sur une série de 2034 cholécystectomies réalisées entre 2010 et 2012 dans quatre hôpitaux de la zone métropolitaine d'Helsinki, ont retrouvé 10 patients (0,5%) porteurs d'un cancer de la vésicule biliaire de découverte histologique. Cinq sur les 10 cas (50%) ont bénéficié d'une résection radicale, 4 avaient une maladie évoluée au moment de la reprise et donc non-résécable soit un taux de résécabilité de 50%. La survie à 48 mois était de 30% (dernier délai de contrôle des patients). E. D. Martins-Filho et al [130] ont rapporté une série de 7 cas sur 2018 cholécystectomies soit un taux de découverte histologique de 0,34%. Un des patients n'a pas été réopéré car il avait une tumeur PT1a, les 6 autres ont bénéficié d'une laparotomie exploratrice. Un avait des métastases non résécables et 5 ont bénéficié d'une résection radicale. La survie de ces 5 patients n'a pas dépassé 12 mois et ceci peut s'expliquer par le caractère non-résécable de leur tumeur. Goetze TO et al [50,51,54] en étudiant le registre Allemand du cancer qui comprend la plus grande série de cancer de la vésicule biliaire en Europe, montrent que le taux de résécabilité pour les tumeurs pT2 et pT3 n'a été que de 50% des 391 patients pT2 et pT3 parmi les 883 cas décrits de découverte histologique d'un cancer de la vésicule biliaire. La survie à 5 ans rapportée a été de 41%. Bartlett DL et al [131], sur une série de 149 patients traités entre 1985 et 1993, 58 patients soit 40% ont été réopérés parmi lesquels seulement 23 patients soit 40% ont bénéficié d'un geste curatif. En rapportant ce nombre au 149 patients initialement décrits, on se retrouve donc devant un taux de résécabilité total de 15% et parallèlement 85% des patients avec une maladie initialement résécable se sont retrouvés condamnés.

Glauser PM et al [56], dans une série Suisse de patients pris en charge entre 1994 et 2004, ont retrouvé 89 cas de découvertes histologiques sur 30960 cholécystectomies laparoscopiques soit un taux de 0.28 %. Dans leur étude, seuls 19 patients ont bénéficié d'une résection radicale secondaire soit un taux de résection de 21,35% avec une survie à 5 ans de 21.7 %.

Fuks D et al [89,103] ont retrouvé en consultant une base de données multicentrique Française entre 1998 et 2008, 218 patients présentant un CVBDH sur des cholécystectomies laparoscopiques. Soixante-huit pour cent de ces patients (148) ont bénéficié d'une réintervention à visée curative. Cette dernière était R0 chez 124 cas et donc un taux de résécabilité radicale de 56.9%. La survie à 5 ans des patients qui ont bénéficié d'une résection radicale était de 42% alors que cette dernière n'était que de 34% pour toute la série.

Khan ZA et al [91] ont décrit entre 2003 et 2015, 135 cas de CVBDH sur 34294 cholécystectomies dont le degré d'infiltration pariétale T était supérieur ou égal à T1b dans environ 81,9 % des cas. Après réintervention la résection était de type R1 dans plus de 32,6%. Ceci laissant sous-entendre que le RT était probablement non résécable au moment de la reprise.

Choi KS et al (92)], dans une méta-analyse incluant 26 publications, ont retrouvé 2145 patients présentant un CVBDH avec un taux d'incidence de 0.7 % des cholécystectomies effectuées pour des pathologies supposées bénignes avant la cholécystectomie. La proportion de patients atteints d'une maladie jugée non résécable lors de la chirurgie de révision était de 23%.

Lendoire et al avaient 40 patients qui ont été suivis pour une découverte histologique d'un cancer de la vésicule biliaire et 13 avaient une maladie résiduelle jugée non résécable à la réévaluation et deux ont refusé la reprise. Vingt-quatre patients ont été admis pour complément thérapeutique et dix avaient un RT donc la maladie résiduelle était présente chez 23 patients soit 57.5% de la série et elle était résécable dans 39.1% [108].

Ethun et al avaient dans leur série 174 patients chez lesquels le RT a été retrouvé soit dans 66.4% des cas. Ce RT était locorégional chez 129 patients : 48 patients avec un résidu au niveau du foie, au niveau de la VBP dans 21 cas et au niveau des ganglions lymphatiques dans 45 cas. Quarante-cinq patients ont présenté un résidu tumoral à distance. Chez 48 patients le RT était jugé non résécable (résidu à distance ou localement avancé) [26].

Creasy et al avaient dans leur série 151 patients chez qui le RT a été retrouvé soit dans 59.4% des cas. Ce résidu était locorégional chez 82 patients : 48 patients avec un résidu au niveau du lit vésiculaire, au niveau de la VBP dans 9 cas et au niveau des ganglions lymphatiques dans

50 cas. Soixante-neuf patients ont présenté un résidu tumoral à distance : péritoine 50 cas, métastases hépatiques 14 cas et paroi abdominale 8 cas. Chez 66 patients (43.7% des patients présentant un RT et 26% des patients réopérés) le RT était jugé non résécable [88].

Ramos et al avaient dans leur série 30 patients chez qui le RT a été retrouvé soit 50.8% de la série. Ce résidu était locorégional chez 21 patients (35.5%). Chez neuf patients (15.3%) la maladie résiduelle a été retrouvée à distance [109].

Ausania et al avaient rapporté sur une série de 49 patients 25 patients qui avaient un RT tumoral jugé non résécable soit 51% des cas. Ce RT était présent au niveau du péritoine, du foie, du hile hépatique avec infiltration du pédicule et au niveau des ganglions lymphatiques. Vingt-quatre patients ont bénéficié d'une intervention pour complément thérapeutique et la maladie résiduelle a été retrouvée chez 10 patients ce qui porte le nombre de patients avec une maladie résiduelle à 35 patients et donc le RT a été retrouvé dans 71.4% des cas [110].

Savornin Lohman et al avaient retrouvé sur 102 dossiers de patients réopérés 48 cas où le RT a été retrouvé soit un pourcentage de 47% des reprises. Mais ce taux est loin du chiffre réel car 77 % des patients n'ont pas été réopérés [104].

Addeo et al avaient retrouvé à la réintervention des 50 patients de leur série, 24 cas (48%) où le RT était apparent [93].

Bouid avait retrouvé dans son étude un RT dans 57.8% des sur 45 patients qui ont été opérés pour un CVBDH.[5]

S Galodha et al avaient analysé une série de 145 patients. Seuls 80 patients (55%) ont été repris pour une chirurgie de rattrapage parmi lesquels 50 (62,5% des patients réopérés) ont bénéficié d'une résection radicale. Le reste des patients présentait des métastases ou une maladie non résécable localement avancée. Réellement si on analyse le groupe de patients qui n'ont pas bénéficié d'une résection complémentaire, on remarque qu'au départ de son analyse seuls 80 sur 145 patients ont été réopérés et donc 65 patients n'ont pas été admis au bloc. Sur les 80 patients seuls 50 ont bénéficié d'un geste complet car 30 patients avaient un RT non résécable à la réintervention. Si on ajoute ces 30 patients aux 65 précédents on aura 95 patients qui n'ont pas bénéficié d'un geste de résection radicale soit 65.5% de leur série [125].

Isambert avait rapporté une réintervention pour 27 patients sur les 56 de départ. Un RT a été retrouvé chez 19 patients soit dans 70% des cas réopérés. Le résidu était au niveau des ganglions dans 41%, au niveau du lit vésiculaire dans 30% et dans un autre niveau dans 19% (parmi lesquels 3 patients avaient une localisation au niveau des orifices de trocars). Le chiffre de 70% de résidu tumoral est loin de refléter la réalité car si on inclut les 25 patients (au moins huit patients non réopérés) on aurait un chiffre plus important de RT. Donc avec 19 patients et 8 non opérés nous donne 27 patients avec un RT soit 48.2% de la série globale [114].

En somme, si on résume ces différentes études, le résidu tumoral est un fait réel et fait partie du CVBDH et sa résection est loin d'être toujours possible. Nous pouvons retenir une fourchette de RT située entre 35% et 71.4 % (rapportée dans la littérature) et notre taux de RT est dans cette fourchette.

Tableau 93 : Comparaison du délai de reprise, du RT et de sa résécabilité.

Auteurs	Année	Effectif	Délai moyen (jours)	RT	Résécabilité
Isambert [114]	2008	56	29	27/56(48.2%)	31/56(55%)
Lendoire [108]	2012	40	28	26/40(65%)	24/40(60%)
Ausania [110]	2013	49	90	35/49(71.4%)	24/49(49%)
Ethun [26]	2017	262	65	174/262(66.4%)	214/262(82%)
Creasy [88]	2017	254	45	151/254(59.4%)	188/254(74%)
Addeo [93]	2017	50	45	26/40(65%)	24/40(60%)
Savornin Lohman [104]	2020	463	66	39/110(35%)	102/463(22%)
Ramos [109]	2020	59	87	30/59(50.8%)	49/59(83%)
Notre série	2021	94	118	47/94(50%)	70/94(74.5%)

VIII.4 Les critères de résécabilité:

Le pronostic des CVB dépend essentiellement du stade tumoral. Il reste généralement pauvre à cause du potentiel invasif précoce des cancers de la vésicule biliaire et du retard du diagnostic. La survie à 5 ans tous stades confondus est de 5 à 15 % [132–136]. De nombreuses études ont conclu que les CVBDH gardent un bon pronostic car ils sont souvent révélés à un stade précoce [5,132,133]. À travers la littérature, plusieurs publications ont étudié le pronostic et la survie du cancer de la vésicule biliaire dans cette situation.

Lendoire et al avaient retrouvé dans leur étude que la présence du RT était à l'origine d'une faible survie (pour les patients de leur série elle ne dépasse pas les 15 mois). L'analyse de leur série a montré que l'invasion vasculaire, l'extension de la tumeur, le stade TNM et la présence d'une maladie résiduelle dans les échantillons réséqués étaient des facteurs péjoratifs de mauvais pronostic [108].

Ethun et al dans leur étude ont démontré la relation entre le degré d'infiltration pariétale pT, le degré de différenciation, la présence ou non d'engainement des nerfs, la présence ou non d'embolies vasculaires et la présence d'un RT. Ils ont retrouvé que plus l'infiltration pariétale de la tumeur augmente de T1 à T4 plus le risque de retrouver un RT à la réintervention était élevé. Ils ont aussi démontré que le grade tumoral de la tumeur et la présence d'embolies vasculaires et d'engainements des nerfs étaient des facteurs pronostiques qui influencent la survenue du RT à la ré-opération et ont conclu que le degré d'infiltration pariétale à lui seul était insuffisant pour prédire le RT [26]. Les limites de leur étude sont en premier le fait qu'elle soit rétrospective avec plusieurs données manquantes (seul 88 dossiers avaient des données complètes sur les 262 dossiers de départ). Le deuxième point est que l'étude soit multicentrique avec les difficultés de vérifier l'exactitude des données collectées. Cette étude ne prend pas en considération l'état du ganglion du cystique et elle n'a pas analysé l'apport de la biologie et de la morphologie dans la détection de la maladie résiduelle. Enfin, l'étude a été réalisée en analyse univariée uniquement.

Creasy et al avaient démontré dans leur série en analyse univariée la relation entre le degré d'infiltration pariétale pT, le degré de différenciation, la présence ou non d'engainement des

nerfs, la présence ou non d'embolies vasculaires, l'infiltration de la marge du canal cystique et la ponction ou ouverture peropératoire de la vésicule biliaire avec la présence du RT [88].

Dans l'analyse multivariée, Creasy et al avaient retrouvé que seul le degré d'infiltration pariétale pT et le grade de différenciation étaient en relation avec la survenue du RT. En effet, dans leur étude ils ont démontré l'existence d'une forte relation entre le degré d'infiltration pariétale pT et le grade car plus l'infiltration pariétale et le grade tumoral augmentaient plus ils retrouvaient un RT à la réintervention [88].

Cette étude faite par Creasy et al se rapproche de celle faite par Ethun et al et comme elle, elle ne prend pas en compte les marqueurs tumoraux et la morphologie.

Ramos et al dans leur série ont testé en analyse univariée la relation entre la survenue de la maladie résiduelle à la réintervention et plusieurs paramètres : le type de cholécystectomie (en urgence ou à froid), la voie d'abord chirurgicale, le degré d'infiltration pariétale pT, l'infiltration de la marge de résection du canal cystique, l'infiltration du ganglion du cystique, le type histologique de la tumeur, le grade de différenciation, les embolies vasculaires et l'engainement périnerveux. Ils ont retrouvé une différence significative pour le degré d'infiltration pariétale pT, l'embolie vasculaire et l'engainement des nerfs. L'infiltration de la limite de résection du canal cystique, le degré de différenciation et les autres paramètres n'avaient pas d'influence sur la survenue du RT. Ils ont comparé leur étude à celle d'Ethun et al et celle de Creasy et al et la différence réside dans le fait que le grade de différenciation n'avait pas de relation avec le RT. Ils ont expliqué cette différence par la petite taille de leur échantillon [109].

Ausania et al avaient étudié dans leur série l'impact de l'intervalle entre la cholécystectomie, la reprise (délai de reprise) et la résécabilité du résidu tumoral. Ils ont conclu que le fait de pousser la reprise à trois mois permettait de faire une meilleure réévaluation des patients et donc une sélection pour ceux chez lesquels la reprise sera bénéfique avec des résultats meilleurs. Les patients dont la tumeur progresse rapidement dans l'intervalle semblent avoir un risque d'avoir un RT non résécable et /ou un pronostic très sombre qu'il y ait ou non reprise chirurgicale [110].

Savornin Lohman et al [104] ont abordé la question controversée de la résécabilité du résidu tumoral dans une étude de cohorte rétrospective. Les patients avec un cancer suspecté avant la cholécystectomie ont été exclus, ainsi que les patients avec des tumeurs T1a ou une maladie métastatique (diagnostiquée dans les 6 mois suivant la cholécystectomie initiale). Aucun de ces patients n'a reçu de chimiothérapie ou de radiothérapie néoadjuvante. Seulement 24% des patients ont bénéficié d'une réintervention, ce qui est très faible. Ils ont divisé leur série en deux groupes : un groupe pour lequel la résection de rattrapage était impossible et un groupe ayant bénéficié de la résection de rattrapage et ils ont comparé plusieurs facteurs entre les deux groupes. Ils ont démontré que la présence du RT était un facteur de mauvais pronostic qui diminue nettement la survie des patients. Pour la prédiction de la survenue du RT, ils ont retrouvé en étude univariée que l'infiltration du Mascagni, le degré d'infiltration pariétale pT, l'infiltration des marges de résection (canal cystique), l'engainement péri nerveux et les l'embolies vasculaires étaient des facteurs prédictifs de la présence de la maladie résiduelle à la réintervention. En étude multivariée, seuls le degré d'infiltration pariétale pT(T3) et le statut N1 étaient prédictifs de survenue du RT. Dans la même étude, ils ont retrouvé une différence significative d'âge entre les deux groupes précédents et cette différence est probablement due à la sélection des patients pour la réintervention. Pour le sexe, il n'y avait pas de différence entre les groupes. Ainsi, l'âge et le sexe ne représentent pas de facteurs pronostiques à prendre en considération [104].

Shibata et al [137] ont publié une étude rétrospective qui a inclus 72 patients ayant bénéficié d'une résection chirurgicale macroscopiquement curative avec analyse des facteurs pronostiques de survie puis ils ont analysé la relation entre ces facteurs et l'indication d'une ré intervention pour complément thérapeutique chez 15 patients atteints d'un CVBDH. Ils ont retrouvé en analyse univariée que : le degré d'infiltration pariétale pT3 (par opposition au pT1b et pT2), le grade histologique, l'embolie vasculaire, l'invasion périneurale, l'infiltration du ganglion lymphatique (Mascagni) et une marge de résection positive pour être des facteurs indicateurs de mauvais pronostic. En analyse multivariée, ils ont identifié le degré d'infiltration pT3 par rapport au pT1-pT2, l'invasion lymphatique (Mascagni) et l'infiltration des marges de résections comme facteurs pronostiques. Ces auteurs ont remarqué que lorsqu'il y avait une infiltration du ganglion de Mascagni, la cholécystectomie radicale était le seul moyen pour améliorer la survie des patients et ils ont conclu que l'infiltration

ganglionnaire était un indicateur formel de la nécessité d'une intervention de rattrapage dans les découvertes histologiques des cancers de la vésicule biliaire.

MJ.Horkoff et al [138] ont publié leur travail sur la relation entre le déversement de la bile dans la cavité péritonéale et la survenue de la carcinose péritonéale et la non résécabilité de ce RT (25% vs 56% de résécabilité en cas de déversement ou non de bile dans la cavité péritonéale en per opératoire).

De même A.M. Blakely et al [139] avaient publié en 2019 les résultats de leur travail sur l'impact du déversement peropératoire de la bile dans les cancers de la vésicule biliaire. Ils ont rapporté que le déversement de la bile dans la cavité péritonéale était associé à un taux plus important de carcinose péritonéale lors de la réintervention et donc de non résécabilité.

P.J. Shukla et al [45] avaient retrouvé dans leur étude sur les facteurs influençant la résécabilité des cancers de la vésicule biliaire : que la cholécystectomie laparoscopique n'influence pas négativement l'opérabilité lors de la chirurgie de révision ni n'augmente la possibilité de trouver un RT par rapport à la chirurgie ouverte. Ils ont remarqué que l'augmentation du degré d'infiltration pariétale pT est associée à une probabilité accrue de trouver une maladie résiduelle au moment de la chirurgie radicale de révision. Pour ces auteurs, l'intervalle de temps entre la cholécystectomie et la chirurgie radicale de révision ne semble pas affecter la résécabilité.

Addeo et al [93] avaient retrouvé dans leur étude en analyse univariée que : le profil élevé du Ca 19.9, l'aspect du RT à l'imagerie, le pT3, le statut R1, le grade peu différencié, l'effraction ou ouverture peropératoire de la vésicule biliaire, la résection de la VBP (probablement pour infiltration de la tranche du canal cystique), l'infiltration ganglionnaire par la néoplasie et la présence d'un résidu tumoral étaient des facteurs pronostiques influençant la résection et la survie. En analyse multivariée, seul deux facteurs avaient une influence négative significative sur le pronostic de cette pathologie, il s'agit de l'infiltration lymphoganglionnaire et du stade T3.

Yamaguchi et al [117] avaient étudié et démontré l'impact de l'invasion péri nerveuse sur la survie dans les cancers de la vésicule biliaire quelque soit la situation de diagnostic (diagnostic histologique ou préopératoire). Dans la même étude en analyse univariée, les

facteurs pronostiques identifiés étaient le type histologique, le degré de différenciation, l'infiltration ganglionnaire, l'invasion périnerveuse, l'infiltration de la VBP (canal cystique) et le stade T. Les autres facteurs analysés à savoir l'âge, le sexe, l'embolie vasculaire et l'infiltration du foie ne sont pas des facteurs pronostiques statistiquement significatifs. En analyse multivariée deux facteurs pronostiques sont apparues à savoir l'engainement péri nerveux et l'infiltration ganglionnaire.

Ping He et al avaient publié en 2002 un article sur les facteurs pronostiques qui influencent la survie dans les cancers des voies biliaires. Ils ont avancé qu'en analyse univariée les principaux facteurs pronostiques significatifs influençant la survie de ces patients étaient le type histologique de lésion, les métastases ganglionnaires, l'invasion pancréatique, l'invasion duodénale, l'engainement périnerveux, l'atteinte vasculaire macroscopique, la marge chirurgicale réséquée et la profondeur de l'invasion cancéreuse. L'âge, le sexe, l'emplacement de la tumeur, la taille de la tumeur, le type macroscopique de lésions, les métastases hépatiques et l'invasion hépatique n'étaient pas significativement associés au pronostic ($P > 0,05$). L'invasion pancréatique, l'engainement périnerveux et les métastases des ganglions lymphatiques étaient les trois facteurs pronostiques les plus importants en analyse multivariée en utilisant le modèle de risques proportionnels de Cox [140].

S Galodha et al avaient analysé les facteurs pronostiques dans une série de 96 patients. En analyse univariée les facteurs pronostiques associés à un mauvais pronostic étaient un stade T plus élevé, une résection R1, un déversement de bile pendant la cholécystectomie, absence de chirurgie complémentaire et un RT lors de la ré-exploration. En analyse multivariée, les facteurs en corrélation avec un mauvais pronostic étaient un stade T plus élevé, une résection R1 et une maladie résiduelle [41].

Isambert avait étudié les facteurs pronostiques de survie et elle avait retrouvé que l'âge, le geste initial (cholécystectomie partielle) la ponction ou la perforation préopératoire de la vésicule biliaire (à l'origine d'une souillure de la cavité péritonéale par la bile qui éventuellement peut contenir des cellules néoplasiques), le pT, le grade tumoral, l'infiltration ganglionnaire, le caractère diffus à toute la vésicule biliaire et l'absence de curage ganglionnaire étaient identifiés comme des facteurs de mauvais pronostic en analyse univariée. Pour le même auteur l'infiltration de la tranche de section du canal cystique ne

représentait pas un facteur pronostique mais une simple indication à réintervention pour complément thérapeutique. En analyse multi variée les facteurs pronostiques retrouvés sont : l'âge, la perforation ou ponction de la vésicule biliaire et le stade T> T2 [114].

Bouزيد avait analysé dans sa thèse la relation entre plusieurs facteurs, la récurrence et la survie (l'âge >65 ans, le sexe, l'ASA, le BMI>3, le CA19.9, la chimiothérapie, la morbidité selon Clavien, la chirurgie en 02 temps, le stade, les métastases, le nombre de ganglions recueillis dans le curage, le nombre d'adénopathies infiltrées, l'EGFR, l'HER2, les embolies vasculaires, l'infiltration périnerveuse, le grade de gravité anatomie-pathologique, temps opératoire en minutes). Il a retrouvé en analyse univariée une influence pronostique sur la survie et la récurrence de plusieurs facteurs : l'âge >65 ans, le BMI > 34, le Ca19.9 élevé, l'infiltration tumorale des ganglions, la différenciation tumorale et la récurrence. En analyse multivariée, seuls le Ca19.9, l'infiltration ganglionnaire et la différenciation ont été retrouvés comme facteurs pronostiques (son travail n'a pas concerné les CVBDH spécifiquement mais il peut être extrapolé à cette situation) [5].

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à la présence du RT tumoral et surtout à sa résécabilité car le pronostic du CVBDH est en réalité lié à la présence d'un RT à la réintervention et à la résécabilité ou non de ce dernier.

Nous avons analysé plusieurs facteurs qui ont été identifiés comme facteurs pronostiques dans la littérature. Cette analyse avait comme objectif de rechercher l'existence ou non d'une relation entre la résécabilité du RT et les facteurs pronostiques décrits dans la littérature.

Pour l'écoulement de la bile lors de la cholécystectomie (ponction, perforation, lâchage de clips, ou ouverture de la vésicule biliaire lors des cholécystectomies partielle) il est bien établi dans la littérature qu'il s'agit d'un facteur qui a tendance à majorer le risque de récurrence péritonéale et sur le trajet des trocars [138,141]. Dans notre série, cette notion a été confirmée chez 20 patients parmi eux 12 ont eu un RT non résécable à la réintervention. Seuls 4 patients n'avaient pas de RT lors de la reprise. Cinq patients n'ont pas présenté de récurrence, six sont vivants et 14 sont décédés de leur maladie ce qui confirme le caractère péjoratif de ce facteur pronostique.

L'âge : L'âge est un critère pronostique à prendre en considération pour la prise en charge thérapeutique. Le grand risque de morbi-mortalité postopératoire peut contre indiquer une chirurgie agressive à but curatif pour les stades avancés T3 et T4. Un âge supérieur à 60 ans a été considéré comme un facteur de mauvais pronostic pour certains auteurs pendant des années. Cependant cette notion est à reconsidérer et ce grâce au progrès dans la prise en charge anesthésique. Yang et al avaient retrouvé que l'âge (59ans) était un facteur prédictif de présence d'une atteinte ganglionnaire dans le CVB quelque soit la situation de diagnostic (histologique ou préopératoire) [142]. De même Yu-long cai et al avaient retrouvé que le jeune âge était prédictif de découverte de métastases viscérales à distance de ce type de cancer [143]. Ce facteur a été analysé dans notre série et il est ressorti qu'il n'y avait pas de relation statistiquement significative avec la résécabilité avec un $p = 0.30712$.

Le sexe : pour ce facteur, il a été démontré la prédominance du sexe féminin dans cette pathologie chose qui était confirmée dans notre série. Cependant l'analyse de la résécabilité n'a pas démontré une influence statistiquement significative avec un $p = 0.2169$. Yang et coll ainsi que Yu-long cai et col n'ont pas retrouvé de relation entre la survenue de métastases à distance (viscérales ou ganglionnaires) et le sexe des patients [142,143].

La douleur : Il s'agit d'un signe fonctionnel d'interprétation subjective. Elle constitue le motif de consultation le plus fréquent en médecine. Elle a été présente chez 16 patients et absente chez 78 autres soit respectivement 17 et 83% des cas. La douleur était présente 2 fois et absente 68 fois dans le groupe A. Elle était présente 14 fois et absente 10 fois dans le groupe B. L'analyse de la relation entre la douleur et la résécabilité a retrouvé un $p < 0.0000001$, donc la présence de la douleur a une influence directe sur la résécabilité.

L'ictère : L'ictère est un facteur de mauvais pronostic. Il témoigne le plus souvent d'un envahissement locorégional important. La tumeur est non-résécable dans 85% des cas, ce qui oriente le plus souvent vers une prise en charge palliative [20,144]. Hawkins dans une série de 84 patients, 7 % de résections et 5% de résection R0 a obtenu 0 % de survie à deux ans. Il conclut que la résection est remise en cause en cas d'ictère [145]. Mais cette conclusion a été controversée par Regimbeau et al qui rapporte 12% de survie à 05 ans, ce qui suggère la résection chez des patients sélectionnés [5,129].

Dans notre série 7 patients soit 7.4% du total de notre série ont présenté un syndrome de cholestase clinique avec ictère cutanéomuqueux, prurit, urine foncée et selles décolorées. Les 70 patients composant le groupe A n'ont pas présenté d'ictère. Sept patients sur les 24 composant le groupe B ont présenté un ictère à l'examen clinique. Nous avons remarqué que tous les patients porteurs d'un ictère à l'examen clinique étaient classés dans le groupe des patients chez qui la résection était impossible. Les chances de résection en cas de présence de l'ictère étaient de 0.0% alors que lors de son absence elles étaient de 80.46%. Le rapport de risque est de 0 ($p = 0.00003381$). Donc la présence de l'ictère est en faveur de la non-résécabilité du résidu tumoral.

La masse palpable : La masse est souvent révélatrice d'une maladie avancée. La survie est de 4,8 mois chez les patients présentant une masse palpable versus 12,6 mois chez les patients dont l'examen clinique est normal [20]. La palpation abdominale a retrouvé une masse évidente dans 11 cas. Chez les 83 patients restants soit 88.3% des cas, cette masse n'a pas été mise en évidence. Les 70 patients composant le groupe A n'ont pas présenté de masse palpable. Onze patients sur les 24 composant le groupe B ont présenté une masse palpable à l'examen clinique. Nous avons remarqué que tous les patients porteurs d'une masse palpable à l'examen clinique étaient classés dans le groupe des patients chez qui la résection était impossible. L'utilisation des tableaux statistiques 2×2 du logiciel Open Epi a montré que le risque de résection en cas de présence de la masse palpable était de 0.0% alors que lors de son absence il était de 84.34%. Le rapport de risque est de 0 ($p < 0.0000001$). Donc, la masse palpable est d'une manière significative annonciatrice de la non-résécabilité du résidu tumoral.

L'ascite : les causes de l'ascite sont fréquentes mais vu le contexte le premier diagnostic auquel il faut penser est la présence d'une carcinose péritonéale celle-ci peut être une cause de non résécabilité si elle est étendue. Dans notre série, l'ascite a été retrouvée chez cinq patients et aucun d'eux n'a bénéficié d'une résection curative. L'utilisation des tests statistiques a montré donc que la présence de l'ascite est un élément qui est en faveur de la non-résécabilité du résidu tumoral avec un $p = 0.0007743$.

La morphologie : Une réévaluation morphologique est indispensable. Elle est basée en particulier sur la TDM et plus ou moins l'IRM. Cependant, il a été démontré que les examens

morphologiques avaient des limites en particulier pour mettre en évidence les petites lésions de carcinose péritonéale [5,119,120,122] et l'infiltration des ganglions lymphatiques [142]. Dans notre série, le bilan morphologique de réévaluation est revenu pathologique chez 33 patients et dans 69.7% des cas il n'y a pas eu de résection. Le rapport de risque est de 0.3081 et le test statistique utilisé avait retrouvé un $p < 0.0000001$. Donc la morphologie pathologique est un élément qui est en faveur de la non-résécabilité du résidu tumoral.

La biologie (marqueurs tumoraux) : l'implication des marqueurs tumoraux dans le bilan de réévaluation n'a pas été bien étudiée dans la littérature. Montalavo-Jave et col avaient démontré que le taux élevé de l'ACE, du CA19.9 et du CA242 était prédictif d'une extension tumorale à distance en particulier l'infiltration des relais lymphatiques ce qui était source de récurrence. Les mêmes auteurs ont prouvé que ces marqueurs étaient des facteurs de mauvais pronostic pour la survie [146]. Wang avait retrouvé que le taux élevé de CA19.9 et CA242 était des facteurs prédictifs de métastases ganglionnaires à distance et de mauvais pronostic pour la survie [147]. Kim et al avaient étudié la valeur pronostic du taux de l'ACE et du CA19.9 et ils ont confirmé leur implication pronostic qui était plus importante pour le CA19.9. En plus, ils ont démontré que le seuil de 65UI/ml de CA19.9 était péjoratif car de très mauvais pronostic et imposé le plus souvent un traitement adjuvant [148].

L'histologie : plusieurs auteurs ont montré que la présence d'une infiltration périnerveuse, vasculaire (embolies) et lymphatiques, le grade histologique de la tumeur, le type histologique et le degré d'infiltration pariétale pT étaient des facteurs pronostiques importants, parfois indépendants parfois corrélé à l'invasion de la VBP ou au stade tumoral [117,142,149–151].

Yang et coll avaient retrouvé dans leurs travaux que l'analyse univariée a montré que les tumeurs de diamètre supérieure à un cm, de stade T2 et de caractère peu ou indifférencié étaient étroitement liées à la présence d'infiltration des ganglions lymphatiques. L'analyse multivariée a en outre confirmé que les tumeurs d'un diamètre supérieure à un cm, pT2 et caractère peu ou indifférencié, étaient des facteurs indépendants influençant l'infiltration des ganglions [142]. Yu-long cai et col avaient démontré que les mêmes facteurs histologiques et la présence d'adénopathies infiltrées étaient des prédictifs de survenue de métastases à distance [143].

Dans notre série, nous avons eu à analyser la relation entre la résécabilité et plusieurs critères histologiques : le type histologique, le grade de différenciation, le stade T, l'engainement périnerveux, l'embolie vasculaire, l'infiltration du ganglion de Mascagni et de la tranche de section du canal cystique.

Le degré d'infiltration pariétale pT : nous avons trouvé qu'il y avait une différence significative dans la résécabilité entre le T1 et le T2 ($p = 0.04955$). Il y avait une différence significative dans la résécabilité entre le T1 et le T3 ($p = 0.02742$). Par contre, il n'y a pas de différence entre T2 et T3 avec un $p = 0.4231$. Ces résultats confirment que le pT1b est de meilleur pronostic que le pT2 et le pT3 et cette notion est largement admise dans la littérature [26].

Le grade tumoral : le degré de différenciation est un élément qui est en faveur de la non-résécabilité du résidu tumoral avec un $p = 0.002670$.

Le ganglion de Mascagni a été retrouvé chez 22 patients. Ce dernier était infiltré dans 36.4% des cas et l'analyse de son influence sur la résécabilité n'a pas retrouvé de différence significative avec un $p = 0.2329$.

L'engainement périnerveux a été retrouvé chez 35 patients parmi lesquels 48.6% n'ont pas bénéficié d'une résection. L'analyse statistique a conclu que l'engainement périnerveux influence négativement la résécabilité avec un $p = 0.00003979$.

Les embolies vasculaires ont été retrouvés chez 29 patients. Dans 41.4% des cas, il n'y a pas eu de résection et l'analyse statistique a montré que la présence d'embolies vasculaires à l'histologie de la pièce de cholécystectomie est un élément qui influence négativement la résection avec un $p = 0.009296$.

L'infiltration de la tranche de section du canal cystique représente une indication formelle à la reprise chirurgicale quelque soit le degré d'infiltration pariétale pT y compris pour le pT1a [152]. Cette infiltration ne représente pas un facteur pronostique en elle-même. Dans notre série, nous avons une infiltration de la tranche de section du cystique chez 7 patients et dans 57.1% des cas il n'y a pas eu de résection. L'analyse statistique a conclu que l'infiltration du canal cystique n'a pas d'influence sur la résécabilité avec un $p = 0.06781$

Le délai :

Dans la littérature plusieurs publications ont traité le sujet du délai entre la cholécystectomie et la reprise pour complément thérapeutique et une grande controverse a été retrouvée. Certains auteurs prônent une réintervention précoce, d'autres rapportent des délais supérieurs à deux mois voire même au-delà. Ausania recommande de réopérer les patients à 03 mois voire même au-delà afin de sélectionner ceux à qui la chirurgie de rattrapage sera bénéfique [110]. Ethun et al ont publié en 2018 une étude sur l'influence du délai sur la survie et leur conclusion était que le meilleur délai se situe entre 04 et 08 semaines [52].

En 2017, Berkane [49] avait réalisé une étude pour évaluer l'impact du délai entre la cholécystectomie et la chirurgie complémentaire et la conclusion de son travail était que ce délai importe peu et les résultats dépendent plus de la présence du RT que du délai lui-même. Ce travail a été communiqué lors du congrès de l'AFC 2017 et rapporté dans le journal du même congrès.

Dans notre série, le délai moyen de reprise était d'environ 118 jours avec des extrêmes allant de 31 à 467 jours. L'analyse statistique a retrouvé que le délai entre les deux interventions n'influence pas la résécabilité avec un $p = 0.3246$.

VIII.5 Le score :

Le cancer de la vésicule biliaire est une pathologie grave du fait du silence clinique durant une longue évolution et au stade précoce et utile [153–155]. La découverte histologique représente une situation de diagnostic où le cancer est confiné à la vésicule biliaire (cette définition exclut donc le stade T4 qui pour nous, ne peut être une découverte histologique mais est une découverte peropératoire). Cette situation de diagnostic précoce est censée améliorer le pronostic de ce cancer [5,42] à condition de reprendre les patients pour une chirurgie de rattrapage. Mais à travers notre expérience et à travers notre revue de la littérature, il apparait clairement qu'un pourcentage non négligeable de patients présente un RT non résécable dans une grande proportion de cas. En réalité, le chirurgien est à l'origine de la dissémination tumorale (la notion de dissémination est définie par le fait de retrouver de la tumeur au niveau d'un viscère qui était sain lors de la cholécystectomie). Toutes ces constatations nous ont poussé à élaborer un moyen de prédire la survenue d'un RT et surtout

sa résécabilité avant la chirurgie de rattrapage. Nous avons fait une revue de la littérature et nous avons retrouvé 05 études qui traitent de la prédiction de survenue d'un RT ou de métastases à distance. Ces études ont élaboré des scores à partir des facteurs pronostiques.

Ethun et al ont publié en 2017 un article sur un score de risque pour les découvertes histologiques d'un cancer de la vésicule biliaire (Gallbladder Cancer Risk Score ou GBRS). Elle est la première étude qui a proposé un score pronostique pour prédire la survenue d'un RT locorégional ou à distance. Ce score est basé sur le degré d'infiltration pariétale (pT), sur le degré de différenciation tumorale (grade tumoral) et la présence ou non d'embolie vasculaire et ou d'engainement des nerfs [26].

Ethun a dans un premier temps identifié les facteurs sus décrits comme facteurs associés à la découverte d'un RT et secondairement il a attribué des valeurs numériques à chacun des facteurs pathologiques précédents : Pour le stade T : Tis/T1a avaient 0 point, T1b avait 1 point, T2 avait 2 points et T3/T4 avaient 3 points. Pour le grade : bien différencié (G1) avait 1 point, moyennement différencié (G2) avait 2 points et peu différencié avait 3 points. Pour l'embolie : absent avait 1 point et présent avait 2 points. Pour l'engainement : absent avait 1 point et présent avait 2 point. La somme de tous ces paramètres a permis de calculer le GBRS et les résultats obtenus ont été répartis en trois tranches : le premier groupe d'individus dont le score est à faible risque (3-4) avait un risque de retrouver un RT locorégional et distal de 0%. Le deuxième groupe dont le score est à risque intermédiaire (5-7) avait un risque de retrouver un RT tumoral locorégional de 24% et un résidu à distance de 3%. Le troisième groupe dont le score est à haut risque (8-10) avait un risque de retrouver un RT locorégional de 61% et un résidu à distance de 32% [26].

Creasy et al ont identifié dans leur étude en analyse univariée le stade T, le grade, l'infiltration des marges de résection, l'engainement périnerveux, l'embolie vasculaire et la fuite peropératoire de la bile quelque soit sa cause comme facteurs prédictifs de RT à la réintervention. En analyse multivariée, ils n'ont retrouvé que le stade T et le grade de la tumeur. L'algorithme CART (Classification And Regression Trees) a divisé les patients en fonction du RT : groupe 1 : 87% de probabilité d'avoir un RT (patients stade T3), groupe 2 avec 67% de probabilité d'avoir un RT (patients T1/T2 et tumeur peu différenciée) et groupe 3 avec une probabilité d'avoir un RT de 35% (patients T1/T2 et tumeurs bien ou modérément

différenciée) [88]. Les limites de cette étude sont le fait qu'il s'agisse d'une étude rétrospective avec changement d'attitude thérapeutique en cour de travail et les auteurs n'ont pas inclus l'imagerie et n'ont pas standardisé l'anatomopathologie.

Ramos et al ont appliqué le score (GBRS) sur 25 des 59 patients de leur série et les résultats obtenus étaient similaires à ceux obtenus par Ethun et al. Dans le groupe à faible risque, il y avait 0% de RT. Dans le groupe à risque intermédiaire, le RT a été retrouvé chez 06 individus sur les 20 patients composant ce groupe soit dans 30% des cas. Dans le groupe à risque élevé, le RT a été retrouvé chez quatre des cinq patients de ce groupe soit dans 80% des cas [109].

Ces deux scores développés par Ethun et Creasy et leurs collaborateurs sont considérés comme un bon moyen de prédire la survenue ou l'existence de RT. Cependant, ils ne prennent en compte que l'aspect anatomopathologique de la première intervention (cholécystectomie) négligeant ainsi le reste du bilan de réévaluation du patient (la clinique, la morphologie et les marqueurs tumoraux). Ces 2 scores ne font que prédire la présence de RT et non sa résécabilité ou non.

En 2020, nous avons retrouvé en consultant la base de données Pubmed, deux études publiées la même année.

La première réalisée par Yu-Long Cai et al [143], avaient comme objectif de construire et de valider un nouveau nomogramme pour prédire les métastases à distance dans les CVBDH classés pT1 et pT2. Pour cela, ils ont identifié, les patients atteints de CVBDHpT1 et pT2 entre 2004 et 2014 dans la base de données Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). En analyse univariée, l'âge, le grade, le type histologique, le stade T, le statut ganglionnaire et le diamètre de la tumeur ont été significativement associés à la survenue de métastases. Tous les facteurs significatifs de l'analyse univariée ont été inclus dans l'analyse de régression logistique multivariée, qui a indiqué que les patients plus jeunes étaient plus susceptibles que les patients plus âgés d'avoir des métastases à distance (âge ≤ 70 vs > 70). Les tumeurs de grade bien différencié avaient un risque le plus faible de métastases (I vs II, III, IV). Le risque était plus faible chez les patients atteints d'adénocarcinome que chez les patients présentant d'autres types histologiques. Concernant le degré d'infiltration pT et le profil ganglionnaire (N), les tumeurs pT1+N1 étaient associées à un risque plus élevé de

métastases (T1 vs T2 et N0 vs N1). Enfin, une tumeur plus grosse indiquait un risque plus élevé de métastases (< 2 vs ≥ 2 cm). Toutes les variables ci-dessus qui ont montré une capacité prédictive statistiquement significative ont été sélectionnées pour construire le nomogramme. Chaque facteur a reçu un score sur le point de l'échelle (Les nomogrammes des modèles logistiques multivariés sont un graphique visuel populaire pour afficher les probabilités prédites d'un événement pour l'aide à la décision [156]). Un âge ≤ 70 ans a été noté 30 ; un âge > 70 ans a été noté 0. Les grades de différenciation I, II, III et IV ont été notés 0, 33,3, 66,7 et 100, respectivement. L'adénocarcinome a été noté 0 et les autres ont été notés 15. T1 a été noté 5 et T2 a été noté 0. N1 a été noté 45 et N0 a été noté 0. Une taille de tumeur 2 cm a été notée 25 et une taille de tumeur inférieure ou supérieure à 2 cm a été notée 0. En additionnant les scores pour chaque variable, les auteurs ont pu prédire la probabilité de métastases chez un patient spécifique.

La deuxième étude a été menée par Yang et al [142] et avait comme but d'identifier les facteurs de risque associés à la survenue de métastases ganglionnaires (MG) dans les CVBDH et d'établir un nomogramme pour améliorer la capacité à prédire le risque de MG pour les KVBDH. L'analyse univariée a montré que les tumeurs de diamètre > 1 cm, pT2 et de grade peu/indifférencié étaient étroitement liées à l'atteinte ganglionnaire. L'analyse multivariée a en outre confirmé que les tumeurs d'un diamètre > 1 cm, stade T2 et un grade peu ou indifférencié étaient des facteurs indépendants influençant l'infiltration ganglionnaire. L'âge, le sexe, la race et le profil pathologique n'étaient pas significativement corrélés à la survenue de MG. La régression logistique a indiqué que le diamètre de la tumeur, stade T et le degré de différenciation étaient des facteurs indépendants influençant l'infiltration ganglionnaire. Les auteurs ont inclus ces trois variables pour construire un nomogramme. Les auteurs ont par la suite comparé la validité du nomogramme par rapport aux autres moyens de prédictions et ils ont avancé qu'il était statistiquement significatif.

Tout comme les premières études discutées dans ce chapitre, les deux dernières ne prennent pas en compte la clinique, la morphologie et les marqueurs tumoraux.

En 2017, Berkane [43] a réalisé et proposé un score qui a fait l'objet d'une communication (congrès Français de chirurgie : AFC 2017) et de publication dans le journal de chirurgie du même congrès. Le score était basé sur les symptômes cliniques (douleurs abdominales, ictère

obstructif, masse palpable, ascite, hépatomégalie), Ca19.9 et ACE, examens morphologiques : échotomographie abdominale (ECT) et/ou tomодensitométrie (TDM) et/ou imagerie par résonance magnétique (IRM). Son travail a été le précurseur de cette étude.

Pour notre score, nous avons analysé les mêmes facteurs que Berkane [43] auxquels nous avons ajouté en plus des critères anatomopathologiques. Nous avons élaboré ce travail pour prédire non seulement le RT mais **surtout sa résécabilité.**

Dans un premier temps, nous avons recherché les facteurs associés à la résécabilité. La douleur, l'ictère, la masse palpable, l'ascite, les examens morphologiques pathologiques, le CA19.9, l'ACE, le stade T, le grade, les embolies vasculaires et l'engainement périnerveux étaient les facteurs qui ont été identifiés.

Dans un deuxième temps, nous avons testé plusieurs propositions de score en affectant tout d'abord un chiffre de 0 à 5 points à chaque paramètre en fonction de sa présence ou non et de son taux pour les paramètres numériques que nous avons classé en paliers croissants.

Parmi tous les scores testés, nous avons opté pour le plus simple, le moins coûteux et qui peut être calculé par tout médecin quelque soit ses compétences, depuis la consultation à la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Ce score est basé sur la présence ou non de symptômes cliniques (0 et 1 point), la présence ou non d'images pathologiques en faveur du RT lors du bilan morphologique d'évaluations (0 et 1 point), le taux des marqueurs tumoraux (CA19.9 et ACE de 0 à 4 points en fonction du taux), le stade T (0 à 1 point) le type histologique et le grade ensemble (0 à 2 points), la présence ou non d'engainement périnerveux (0 à 1 point) et la présence ou non d'embolie vasculaire (0 à 1 point).

La somme des points nous permet d'avoir le score total et définitif du patient. Ce score va de 0 à 15 points. Dans notre série, le score minimal obtenu était de 0 point et le score maximal était de 12 points. Nous avons par la suite réparti ce score en tranches de score et nous avons obtenu trois tranches.

Le premier palier du score va de 0 à 1 point : il comprend 36 patients. Le RT a été retrouvé dans 13.9% des cas ce qui représente faible taux (risque faible). Avec ou sans RT, 100% des patients de ce groupe ont bénéficié d'une chirurgie de résection à visée curative.

Le deuxième palier du score va de 2 à 6 points : comprend 44 patients. Le RT a été retrouvé dans 63.6% des cas ce qui représente un taux élevé (risque élevé). Même en présence d'un taux élevé de RT, 77.3% des patients de ce groupe ont pu bénéficier d'une chirurgie à visée curative. Nous avons constaté que dix patients de ce groupe avaient présenté un RT jugé non résécable. Le bilan d'évaluation des patients nous a permis de récuser une patiente qui présentait une carcinose péritonéale avec de volumineuses masses tumorales infiltrant plusieurs organes et dont les biopsies radioguidées ont confirmé le caractère malin. Pour le reste, nous avons constaté la présence à la réintervention d'une carcinose péritonéale non décelée à la TDM TAP ce qui signe les limites de cet examen en matière de nodules de carcinose millimétriques. Par ailleurs, les taux de marqueurs tumoraux n'étaient pas élevés pour soulever l'éventualité d'une maladie évoluée. Il faut noter que ces patients ont surtout présenté une histologie péjorative (un ou plusieurs critères histologiques positifs). A notre sens, ce profil de patients reste à ce jour difficile pour l'analyse et la prédiction du résidu et sa résécabilité avant la chirurgie de rattrapage.

Le troisième palier du score va de 7 à 15 points : comprend 14 patients avec un RT présent dans 100% des cas et un taux de résections de 00%. Tous ces patients ont progressé et sont décédés de leur maladie.

Au vu de ces résultats, notre score prédit non seulement la présence de RT mais en plus sa résécabilité. Il nous paraît comme un score simple, prédictif et discriminant pour estimer la présence du RT et sa résécabilité.

Cependant notre travail présente quelques limites qu'il faut signaler. Il s'agit essentiellement de :

- Le nombre de patients est restreint : il faudrait un nombre plus important de patients pour donner plus de puissance au score.
- L'étude multicentrique : bien que le caractère multicentrique nous a permis d'avoir un échantillon d'étude plus important, il nous a exposé à la difficulté de contrôler et de

vérifier les données recueillies dans les différents centres qui ont participé dans ce travail.

- L'analyse multivariée : le nombre restreint de patients en particulier pour l'évaluation de certains paramètres (ictère, masse palpable et ascite) a rendu l'utilisation de l'analyse multivariée impossible. Une analyse multivariée aurait (et devrait à l'avenir) mieux isoler les facteurs plus discriminants pour le RT et prédire sa non résécabilité (résécabilité) et ainsi une meilleure sélection pour la chirurgie de rattrapage.
- Paramètres anatomopathologiques : certains paramètres tels que l'infiltration du ganglion de Mascagni étaient insuffisamment renseignés (soit à cause du nombre soit à cause d'une mauvaise technique).
- Paramètres liés à la cholécystectomie : les comptes rendu opératoires étaient insuffisamment renseignés (en particulier pour l'ouverture de la vésicule biliaire) et ce même après la demande d'un complément de renseignement auprès de nos confrères qui ont réalisé la cholécystectomie.
- Attitude chirurgicale : cette dernière a été laissée à la discrétion du chirurgien du centre qui a reçu le patient. L'uniformisation de la technique chirurgicale (curage ganglionnaire et étendue de la résection) aurait amélioré l'homogénéité de l'échantillon étudié.
- Pour le score : les intervalles utilisés ont été désignés d'une manière arbitraire. Un échantillon plus important de malades aurait peut être permis de calculer des intervalles par méthodes statistiques.

IX. Perspectives et recommandations :

IX.1 Perspectives :

Notre score de résécabilité nous a permis de sélectionner trois groupes de patients : un premier groupe chez qui la résection est de 100%, le troisième groupe comprend des patients qui ne vont bénéficier d'aucune résection et un deuxième groupe intermédiaire où la résécabilité était de 77.3%.

Sous peine de vérifier ce score sur une population plus grande et par d'autres équipes (valider et appliquer le score), nos perspectives sont le changement de l'attitude thérapeutique tant chirurgicale qu'oncologique donc globale.

1. Pour le premier groupe : déceler les patients qui n'ont pas de RT (profil de patients) pour qui la chirurgie de rattrapage n'aurait pas probablement nécessaire car ils sont guéris par la cholécystectomie.
2. Pour le groupe intermédiaire et le troisième groupe : identifier les patients avec des lésions avancées (22.7% des patients du deuxième groupe) et ceux qui récidivent précocement et en plus des patients du troisième groupe pour leur proposer un traitement néoadjuvant. Bien que dans la littérature l'impact global de la mise en place d'une chimiothérapie néoadjuvante n'est pas clair et n'est pas assez robuste pour faire une recommandation [157], nous avons retrouvé des études rapportées par des auteurs qui ont rapporté des résultats prometteurs [54,158–163].

Ainsi la prédiction de non résécabilité nous permet d'éviter la chirurgie et de se diriger vers une attitude néoadjuvante en lieu et place de la laparotomie exploratrice et la résection sans survie à distance.

IX.2 Recommandations :

Les précautions pré-cholecystectomie :

La démarche diagnostique devant toute pathologie de la vésicule biliaire même bénigne à priori doit être minutieuse car toute lésion bénigne peut cacher un cancer même si elle paraît évidente. Il faut donc :

- Une échographie récente.
- Une étude précise et alerte du radiologue: précisant l'état de la paroi de la vésicule biliaire à la recherche d'une lésion suspecte.
- En cas de CAL, la temporisation dans certains cas et explorer plus le patient (pour éviter la confusion entre une CAL pseudotumorale et un cancer d'une part, d'autre part comme la cholécystite aigue est un facteur péjoratif qui peut être associée au CVB). L'exploration radiologique préopératoire ne doit plus s'arrêter à la simple échographie, une TDM tri phasique doit être exigée devant un épaissement pariétal irrégulier, un bourgeon tumoral, des adénopathies.
- En cas de doute clinique et radiologique, demander et analyser les marqueurs tumoraux car un taux élevé de ces marqueurs doit faire évoquer plus un cancer.
- Adresser le patient vers un centre spécialisé au moindre doute.

Les précautions durant la cholecystectomie :

Ces précautions passent par le respect des règles de la cholecystectomie en général: à l'aire où la laparoscopie est le Gold standard dans les cholecystectomies Cavallaro et al [25], ont proposé des règles simples pour le chirurgien qu'il devrait toujours suivre pendant la cholecystectomie laparoscopique mais qui sont en fait applicables quel que soit la voie d'abord. Ces recommandations sont les suivantes :

- Effectuer un diagnostic préopératoire approfondi.
- En cas de doute et lorsqu'il s'agit d'un abord laparoscopique, il est conseillé d'abandonner la laparoscopie et de convertir.
- Essayer de préserver l'intégrité de la vésicule biliaire toute en la manipulant le moins possible.
- Fermer les brèches possibles du mur avec des clips ou des endoloops.
- Toujours utiliser l'endobag pour l'ablation de la vésicule biliaire voire même élargir systématiquement l'orifice d'extraction autant que nécessaire pour éviter toute rupture du sac.
- Inspecter soigneusement la vésicule biliaire une fois extraite avec ouverture de la vésicule biliaire en fin d'intervention : l'examen macroscopique de la pièce de cholécystectomie doit être systématique. Ce geste doit être considéré comme une étape importante réalisée en salle opératoire.
- En cas de doute, effectuer un examen histologique extemporané.
- Exsuffler le pneumopéritoine avec les trocarts en place.

Ce qu'il faut faire après la cholécystectomie :

Les patients doivent être adressés vers un centre spécialisé dans la chirurgie hépatobiliaire qui doit :

- Demander un compte rendu opératoire détaillé où sont précisés :
 1. La date de la cholécystectomie.
 2. La voie d'abord.
 3. Le résultat de l'exploration peropératoire (état de la VB et le reste de l'exploration de la cavité péritonéale).
 4. Les difficultés opératoires.
 5. La souillure de la cavité péritonéale par la bile (soit par ouverture soit par ponction de la VB)
 6. Le type de cholécystectomie : totale ou partielle.
 7. L'extraction protégée ou non de la VB en cas de cholécystectomie laparoscopique.
 8. Le drainage ou non de la cavité péritonéale.
 9. L'ouverture ou non en salle opératoire de la VB et l'aspect retrouvé.

- Demander un compte rendu anatomopathologique (relecture) très précis avec :
 1. L'état macroscopique de la VB.
 2. L'éventualité du siège de la tumeur au niveau du sinus de Rokitansky-Aschoff.
 3. Le siège exact de la tumeur (fond, corps ou collet, sur le versant péritonéal ou hépatique).
 4. Le type histologique.
 5. Le grade histologique.
 6. Le degré d'infiltration T et établir la classification TNM.
 7. L'état de la tranche de section du canal cystique.
 8. L'état du ganglion de Mascagni (infiltré ou non).
 9. La présence ou non d'embolies vasculaires.
 10. La présence ou non d'engainements périnerveux.

X. Conclusion

Le CVBDH représente une des situations diagnostiques du CVB. Par définition, le cancer est confiné à la vésicule biliaire et il est méconnu par le chirurgien. Cette découverte impose la reprise chirurgicale pour complément de résection pour les stades pT1b, pT2 et pT3. Elle n'est pas toujours possible.

Dans notre travail nous avons identifié la douleur, l'ictère, la masse palpable, l'ascite, la morphologie pathologique, un taux élevé des marqueurs tumoraux, le type histologique, le grade, le degré d'infiltration pariétale, l'embolie vasculaire et l'engainement périnerveux comme facteurs associés à la résécabilité.

A partir des facteurs suscités, nous avons établi un score simple, non coûteux et reproductible qui permet de sélectionner les patients pour qui la chirurgie de rattrapage n'est pas possible. Il est basé sur des paramètres simples et peut être calculé dans n'importe quelle consultation. Cependant il reste à le contrôler et à le valider par d'autres équipes prenant en charge cette maladie dans notre pays car activant dans le même contexte et pourquoi pas en dehors de notre pays.

XI. Références

1. Li M, Wang S, Han X and al. Cancer mortality trends in an industrial district of Shanghai, China, from 1974 to 2014, and projections to 2029. *Oncotarget*. 2017 Sep 30;8(54):92470-92482. doi: 10.18632/oncotarget.21419. PMID: 29190931; PMCID: PMC5696197.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL and al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
3. Hamdi Cherif M, Kara L, Atoui S et al. Données épidémiologiques du cancer dans l'Est et le Sud-Est Algérien, 2014-2017. *Algerian Journal of Health Sciences*. ISSN : 2710-8082. c
4. Berkane S. Valeur d'une attitude radicale dans le traitement du cancer de la vésicule biliaire [thèse]. [faculté de médecine]: Alger; 2001.
5. Bouzid C. Traitement curateur du cancer de la vésicule biliaire associant une chirurgie radicale et une chimiothérapie adjuvante. Quel bénéfice sur la survie [thèse]. [Amphithéâtre du centre Pierre et Marie Curie d'Alger]: Alger; 2014.
6. *Registre_tumeurs_Alger_2017*.
7. Hamdi Cherif M, Bouharati K, Kara L, Rouabah H et al. Les cancers en Algérie. Données Épidémiologiques du Réseau National des Registres du Cancer ,2015.
8. Kim WS, Choi DW, You DD and al. Risk factors influencing recurrence, patterns of recurrence, and the efficacy of adjuvant therapy after radical resection for gallbladder carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2010 Apr;14(4):679-87. doi: 10.1007/s11605-009-1140-z. Epub 2010 Jan 22. PMID: 20094817.
9. Shukla SK, Singh G, Shahi KS and al. Staging, Treatment, and Future Approaches of Gallbladder Carcinoma. *J.GastrointestCancer*.2017 Dec 12.doi: 10.1007/s12029-017-0036-5.
10. Cha BH, Bae JM. Comparison of clinical outcomes of incidental and non- incidental gallbladder cancers: a single-center cross- sectional study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(3):1281-3. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.3.1281. PMID: 24606453.
11. Goetze T, Paolucci V. Does laparoscopy worsen the prognosis for incidental gallbladder cancer? *Surg Endosc*. 2006 Feb;20(2):286-93. doi: 10.1007/s00464-005-0121-x. Epub 2005 Dec 9. PMID: 16362480.
12. Goetze TO. Gallbladder carcinoma: Prognostic factors and therapeutic options. *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 21;21(43):12211-7. doi: 10.3748/wjg.v21.i43.12211. PMID: 26604631; PMCID: PMC4649107.
13. Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK and al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *J Surg Oncol*. 2008 Dec 1;98(7):485-9. doi: 10.1002/jso.21141. PMID: 18802958.
14. Goldin RD, Roa JC. Gallbladder cancer: a morphological and molecular update. *Histopathology*. 2009 Aug;55(2):218-29. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03192.x. Epub 2009 Mar 12. PMID: 19490172.

15. Liu KH, Yeh TS, Hwang TL, Jan YY, Chen MF. Surgical management of gallbladder sarcomatoid carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2009 Apr 21;15(15):1876-9. doi: 10.3748/wjg.15.1876. PMID: 19370786; PMCID: PMC2670416.
16. Felekouras E, Petrou A, Bramis K and al. Malignant carcinoid tumor of the cystic duct: a rare cause of bile duct obstruction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2009 Dec;8(6):640-6. PMID: 20007084.
17. Samia Hamza, Jean-Marc Phelip, Côme Lepage. Épidémiologie des cancers des voies biliaires. *Cancérologie.* Vol. 4 N° 1-2012-22-25.
18. S Varshney; G Buttirini; R Gupta. Incidental carcinoma of the gallbladder. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* Volume 28 issue 1 2002 [doi 10.1053_ejso.2001.1175].
19. Paye F. Traitement chirurgical du cancer de la vésicule biliaire – Surgical management of gallbladder cholangiocarcinoma. *La Lettre du Cancérologue - Vol. XVI - n° 10 - décembre 2007.*
20. Olayya Sayf-Rassoul. Cancer de la vésicule biliaire, état des lieux au service de chirurgie générale. Hôpital militaire Avicenne [Internet]. UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH; 2015. Thèse.
21. Zemoura J, Martyb M, Lapuyadec B, Collet D, Chichea L. Vésicules tumorales et pseudo-tumorales: diagnostic et conduite à tenir. *J ChirVisc* (2014) ;151 : 295-306.2.
22. Clemente G. Unexpected gallbladder cancer: Surgical strategies and prognostic factors. *World J Gastrointest Surg.* 2016 Aug 27;8(8):541-4. doi: 10.4240/wjgs.v8.i8.541. PMID: 27648157; PMCID: PMC5003932.
23. Tatli F, Ozgönül A, Yucel Y and al. Incidental gallbladder cancer at cholecystectomy. *Ann Ital Chir.* 2017;6:399-402. PMID: 29197189.
24. Boutros C, Gary M, Baldwin K and . Gallbladder cancer: past, present and an uncertain future. *Surg Oncol.* 2012 Dec;21(4):e183-91. doi: 10.1016/j.suronc.2012.08.002. Epub 2012 Sep 29. PMID: 23025910.
25. Cavallaro A, Piccolo G, Panebianco V and al. Incidental gallbladder cancer during laparoscopic cholecystectomy: managing an unexpected finding. *World J Gastroenterol.* 2012 Aug 14;18(30):4019-27. doi: 10.3748/wjg.v18.i30.4019. PMID: 22912553; PMCID: PMC3419999.
26. Ethun CG, Postlewait LM, Le N, Pawlik TM and al. A Novel Pathology-Based Preoperative Risk Score to Predict Locoregional Residual and Distant Disease and Survival for Incidental Gallbladder Cancer: A 10-Institution Study from the U.S. Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. *Ann Surg Oncol.* 2017 May;24(5):1343-1350. doi: 10.1245/s10434-016-5637-x. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27812827; PMCID: PMC6054592.
27. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 99-109 [PMID: 24634588 DOI: 10.2147/CLEP.S37357].
28. Misra MC, Guleria S. Management of cancer gallbladder found as a surprise on a resected gallbladder specimen. *J Surg Oncol.* 2006 Jun 15;93(8):690-8. doi: 10.1002/jso.20537. PMID: 16724357.

29. Misra MC, Guleria S. Management of cancer gallbladder found as a surprise on a resected gallbladder specimen. *J Surg Oncol*. 2006 Jun 15;93(8):690-8. doi: 10.1002/jso.20537. PMID: 16724357.
30. Hamdi Cherif M, Zaidi Z, Abdellouche D et al. Registre du cancer de Sétif (Algérie): incidence, tendance et survie, 1986–2005. *J Afr Cancer Afr J Cancer*. nov 2010;2(4):245- 58.
31. L. Abid. Epidémiologie des cancers digestifs en Algérie. Leçons à tirer en vue des priorités de santé publique. Coursintensif de cancérologie Digestive FFCD-SAHGEED-septembre 2016.
32. Cubertafond P, Gainant A, Cucchiario G. Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder. Results of the French Surgical Association Survey. *Ann Surg*. 1994 Mar;219(3):275-80. doi: 10.1097/00000658-199403000-00007. PMID: 8147608; PMCID: PMC1243135.
33. de Aretxabala X, Roa I, Berrios M and al. Chemoradiotherapy in gallbladder cancer. *J Surg Oncol*. 2006 Jun 15;93(8):699-704. doi: 10.1002/jso.20538. PMID: 16724351.
34. Choudhary S. Impact of Adjuvant Therapy on Survival in Curatively Resected Gallbladder Carcinoma. *J Clin Diagn Res [Internet]*. 2015 [cité 2 mai 2020].
35. Berkane salah, Ali Benamara F, Benanai A and al. Lymphadénectomie extensive dans le cancer de la vésicule biliaire: frequence,sites et signification. société Française du cancer. XXIVe Forum de cancérologie; 2004 Bull du cancer. , volume 91 N°6.
36. adiq S. Sikora, Rajneesh K. Singh. Surgical strategies in patients with gallbladder cancer- Nihilism to optimism. *Journal of Surgical Oncology Volume 93 issue 8 2006* [doi 10.1002_jso.20535].
37. Zhang M, Wu C, Zuo B and al. Trends of gallbladder cancer incidence, mortality, and diagnostic approach in urban Shanghai between 1973 and 2009. *Tumori*. 2020 Oct;106(5):392-399. doi: 10.1177/0300891619890232. Epub 2020 Jan 17. PMID: 31950882.
38. Zhang WJ, Xu GF, Tian ZQ and al. Surgical approach does not influence the outcome of incidental gallbladder carcinoma. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Jan 15;8(1):869-75. PMID: 25785068; PMCID: PMC4358523.
39. Kim BW, Oh CM, Choi HY and al. Incidence and Overall Survival of Biliary Tract Cancers in South Korea from 2006 to 2015: Using the National Health Information Database. *Gut Liver*. 2019 Jan 15;13(1):104-113. doi: 10.5009/gnl18105. PMID: 29938462; PMCID: PMC6347005.
40. Sharma A, Sharma KL, Gupta A and al. Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update. *World J Gastroenterol*. 2017 Jun 14;23(22):3978-3998. doi: 10.3748/wjg.v23.i22.3978. PMID: 28652652; PMCID: PMC5473118.
41. Darabos N, Stare R. Gallbladder cancer: laparoscopic and classic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2004 Jan;18(1):144-7. doi: 10.1007/s00464-002-9269-9. Epub 2003 Nov 21. PMID: 14625757.
42. Berkane S, Ali Benamara F, Bennani A and al. La chirurgie radicale pour cancer de la vésicule biliaire. Résultats d'une attitude thérapeutique agressive chez 130 patients. *J Afr Cancer Afr J Cancer*. août 2011;3(3):169- 74.

43. Berkane S, Ali Benamara F, Bennani A and al. Un score simple et prédictif de la résécabilité et de la survie après découverte histologique d'un cancer de la vésicule biliaire.
44. Berkane S, Belkherchi S, Bennani A and al. Découverte histologique du cancer de la vésicule biliaire : le résidu tumoral a plus d'impact que le délai de la chirurgie complémentaire. Journal de chirurgie viscérale. 2017.
45. Shukla PJ, Barreto G, Kakade A and al. Revision surgery for incidental gallbladder cancer: factors influencing operability and further evidence for T1b tumours. HPB (Oxford). 2008;10(1):43-7. doi: 10.1080/13651820701867794. PMID: 18695758; PMCID: PMC2504853.
46. R. Kienmanesh. Lésions précancéreuses du cancer de la vésicule biliaire. Formation chirurgicale continue.AFC 2013.
47. Usha Dutta. Gallbladder cancer- Can newer insights improve the outcome. Journal of Gastroenterology and Hepatology Volume 27 issue 4 2012 [doi 10.1111_j.1440-1746.2011.07048.x].
48. Andrén-Sandberg A. Diagnosis and management of gallbladder cancer. N Am J Med Sci. 2012 Jul;4(7):293-9. doi: 10.4103/1947-2714.98586. PMID: 22866265; PMCID: PMC3409652.
49. Berkane S, Belkherchi S, Bennani A, Abid L. Le résidu tumoral est plus important que le délai de la chirurgie complémentaire pour cancer de la vésicule biliaire de découverte histologique. Journal de chirurgie viscérale 2017; 154: 14. Hors série.
50. Goetze, T.O.; Paolucci, V. Inzidentelle T1b- bis T3-Gallenblasenkarzinome. Der Chirurg Volume 85 issue 2 2014 [doi 10.1007_s00104-013-2587-8].
51. Goetze TO, Paolucci V. Adequate extent in radical re-resection of incidental gallbladder carcinoma- analysis of the German Rejestyry. Surgical Endoscopy Volume 24 issue 9 2010 [doi 10.1007_s00464-010-0914-4].
52. Ethun CG, Postlewait LM, Le N and al. Association of Optimal Time Interval to Re-resection for Incidental Gallbladder Cancer With Overall Survival: A Multi-Institution Analysis From the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. JAMA Surg. 2017 Feb 1;152(2):143-149. doi: 10.1001/jamasurg.2016.3642. Erratum in: JAMA Surg. 2017 Feb 1;152(2):211. PMID: 27784058; PMCID: PMC5800764.
53. Goetze TO, Paolucci V. Die unmittelbare radikale Re-Operation bei inzidentellem T1b-Gallenblasenkarzinom und die Frage der angemessenen Radikalität (CAES/CAMIC-Zentralregister: "Okkultes Gallenblasenkarzinom") [Immediate radical re-resection of incidental T1b gallbladder cancer and the problem of an adequate extent of resection (results of the German Registry "Incidental Gallbladder Cancer")]. Zentralbl Chir. 2014 Dec;139 Suppl 2:e43-8. German. doi: 10.1055/s-0030-1262698. Epub 2011 Mar 1. PMID: 21365537.
54. Goetze TO, Bechstein WO, Bankstahl US and al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin followed by radical liver resection versus immediate radical liver resection alone with or without adjuvant chemotherapy in incidentally detected gallbladder carcinoma after simple cholecystectomy or in front of radical resection of BTC (ICC/ECC) - a phase III study of the German registry of incidental gallbladder carcinoma platform (GR)- the AIO/ CALGP/ ACO- GAIN-trial. BMC

Cancer. 2020 Feb 14;20(1):122. doi: 10.1186/s12885-020-6610-4. PMID: 32059704; PMCID: PMC7023745.

55. Bergdahl L. Gallbladder carcinoma first diagnosed at microscopic examination of gallbladders removed for presumed benign disease. *Ann Surg.* 1980 Jan;191(1):19-22. doi: 10.1097/00000658-198001000-00004. PMID: 7352774; PMCID: PMC1344611.

56. Philippe MG, Daniel S, Samuel AK, Incidence, management, and outcome of incidental gallbladder carcinoma: analysis of the database of the Swiss association of laparoscopic and thoracoscopy surgery. *Surgical Endoscopy* Volume 24 issue 9 2010 [doi 10.1007_s00464-010-0952-y].

57. Boudjenan Serradj N. Chirurgie Radicale du Cancer de la vésicule biliaire [thèse]. [Faculté de médecine d'Oran]: Oran; 2015.

58. Piehler JM, Crichlow RW. Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet.* 1978 Dec;147(6):929-42. PMID: 362580.

59. FAHIM RB, McDONALD JR, RICHARDS JC, FERRIS DO. Carcinoma of the gallbladder: a study of its modes of spread. *Ann Surg.* 1962 Jul;156(1):114-24. doi: 10.1097/00000658-196207000-00021. PMID: 13891308; PMCID: PMC1466272.

1. Mi Li, Shuo Wang, Xue Han and al. Cancer mortality trends in an industrial district of Shanghai, China, from 1974 to 2014, and projections to 2029. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 54), pp: 92470-92482.
2. Hyuna Sung, Jacques Ferlay, ME Rebecca L and al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN* 2021; <https://doi.org/10.3322/caac.21660>. 71:209–249.
3. Hamdi Cherif et al. - 2010 - Registre du cancer de Sétif (Algérie) incidence, .pdf.
4. Berkane salah. Valeur d'une attitude radicale dans le traitement du cancer de la vésicule biliaire [thèse]. [faculté de medecine]: Alger; 2001.
5. Bouzid C. Traitement curateur du cancer de la vésicule biliaire associant une chirurgie radicale et une chimiothérapie adjuvante. Quel bénéfice sur la survie [thèse]. [Amphithéâtre du centre Pierre et Marie Curie d'Alger]: Alger; 2014.
6. Registre_tumeurs_Alger_2017.pdf.
7. Hamdi Cherif M, Bouharati K, Kara L, Rouabah H et al. Les cancers en Algérie. Données Épidémiologiques du Réseau National des Registres du Cancer ,2015.
8. W.S.Kim, D.W.Choi, D. D. You et al. Risk Factors Influencing Recurrence, Patterns of Recurrence, and the Efficacy of Adjuvant Therapy after Radical Resection for Gallbladder Carcinoma. *J GastrointestSurg* (2010)14:679–687.
9. Shukla SK, Singh G, Shahi KS and al. Staging, Treatment, and Future Approaches of Gallbladder Carcinoma. *J.GastrointestCancer*.2017 Dec 12.doi: 10.1007/s12029-017-0036-5. [Epub ahead of print].

10. Byung Hyo Cha, Jong-Myun Bae. Comparison of Clinical Outcomes of Incidental and Non-Incidental Gallbladder Cancers: A Single-Center Cross-Sectional Study. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (3), 1281-1283 DOI:<http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.3.1281>.
11. T. Goetze, V. Paolucci. Does laparoscopy worsen the prognosis for incidental gallbladder cancer? *SurgEndosc* (2006) 20: 286–293 DOI: 10.1007/s00464-005-0121-x Received: 27 February 2005/Accepted: 19 July 2005/Online publication: 9 December 2005.
12. Goetze TO. Gallbladder carcinoma: Prognostic factors and therapeutic options. *World J Gastroenterol*. 2015;21(43):12211.
13. Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK et al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *J Surg Oncol*. 1 déc 2008;98(7):485- 9.
14. R. D. Goldin, J. C Roa. Gallbladder cancer: a morphological and molecular update. *Histopathology* 2009, 55, 218–229.
15. Keng-Hao Liu, Ta-SenYeh, Tsann-Long Hwang et al. Surgical management of gallbladder sarcomatoid Carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009 April 21;15(15): 1876-1879.
16. E. Felekouras, A. Petrou, K. Bramis et al. Malignant carcinoid tumor of the cystic duct: a rare cause of bile duct obstruction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 640-646.
17. Samia Hamza, Jean-Marc Phelip, Côme Lepage. Épidémiologie des cancers des voies biliaires. *Cancérodig*. Vol. 4 N° 1-2012-22-25.
18. S Varshney; G Buttirini; R Gupta. Incidental carcinoma of the gallbladder. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO) Volume 28 issue 1 2002* [doi 10.1053_ejso.2001.1175].
19. Paye F. Traitement chirurgical du cancer de la vésicule biliaire – Surgical management of gallbladder cholangiocarcinoma. *La Lettre du Cancérologue - Vol. XVI - n° 10 - décembre 2007*
20. Olayya SAYF-RASSOUL. Cancer de la vésicule biliaire, état des lieux au service de chirurgie générale. Hôpital militaire Avicenne [Internet]. UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH; 2015. Thèse
21. Zemoura J, Martyb M, Lapuyadec B, Collet D, Chichea L. Vésicules tumorales et pseudo-tumorales: diagnostic et conduite à tenir. *J ChirVisc* (2014) ;151 : 295-306.2.
22. Clemente G. Unexpected gallbladder cancer: Surgical strategies and prognostic factors. *World J GastrointestSurg*2016; 8(8): 541-544 Available from: URL: <http://www.wjgnet>.
23. Tatli F, Ozgönül A, Yucel Y, Yalcin HC, Ciftci R, Gümer M, Erkmen F, Altuntas R, Uzunkoy A. Incidental gallbladder cancer at cholecystectomy.
24. Boutros C, Gary M, Baldwin K, Somasundar P. Gallbladder cancer: past, present and an uncertain future. *Surg Oncol*. 2012 Dec;21(4):e183-91. doi: 10.1016/j.suronc.2012.08.002. Epub 2012 Sep 29. Review. PMID: 23025910.

25. A.Cavallaro, G. Piccolo, V.Panebianco and al. Incidental gallbladder cancer during laparoscopic cholecystectomy: Managing an unexpected finding. *World J Gastroenterol.* 2012 Aug 14; 18(30): 4019–4027. Published online 2012 Aug 14. doi: 10.3748/wjg.v18.i30.4019.
26. Ethun CG, Postlewait LM, Le N, Pawlik TM et al. A Novel Pathology-Based Preoperative Risk Score to Predict Locoregional Residual and Distant Disease and Survival for Incidental Gallbladder Cancer: A 10-Institution Study from the U.S. Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. *Ann Surg Oncol.* mai 2017;24(5):1343- 50.
27. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol*2014; 6: 99-109 [PMID: 24634588 DOI: 10.2147/CLEP.S37357].
28. Misra MC, Guleria S. Management of cancer gallbladder found as a surprise on a resected gallbladder specimen. *J Surg Oncol.* 15 juin 2006;93(8):690- 8.
29. Cavallaro A, Piccolo G, Di Vita M et al. Managing the incidentally detected gallbladder cancer: Algorithms and controversies. *Int J Surg.* oct 2014;12:S108- 19.
30. Hamdi Cherif M, Zaidi Z, Abdellouche D et al. Registre du cancer de Sétif (Algérie): incidence, tendance et survie, 1986–2005. *J Afr Cancer Afr J Cancer.* nov 2010;2(4):245- 58.
31. L. Abid. Epidémiologie des cancers digestifs en Algérie. Leçons à tirer en vue des priorités de santé publique. Coursintensif de cancérologie Digestive FFCD--- SAHGEED---septembre 2016.
32. Cubertafond P, Gainant A, Cucchiario G. Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder. Results of the French Surgical Association Survey. *Ann Surg* 1994; 219:275-280.
33. Roa I, Berrios M, Hepp J, Gallardo J, Cordova A, Roa JC, Leon J, Maluenda F. Chemioradiotherapy in gallbladder cancer. *J SurgOncol* 2006; 93:699-704.
34. Choudhary S. Impact of Adjuvant Therapy on Survival in Curatively Resected Gallbladder Carcinoma. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2015 [cité 2 mai 2020]
35. Berkane salah, Ali Benamara F, Benanai A and al. Lymphadénectomie extensive dans le cancer de la vésicule biliaire: frequence,sites et signification. société Française du cancer. XXIVe Forum de cancérologie; 2004 *Bull du cancer.* , volume 91 N°6.
36. Sadiq S. Sikora; Rajneesh K. Singh. Surgical strategies in patients with gallbladder cancer- Nihilism to optimism. *Journal of Surgical Oncology* Volume 93 issue 8 2006 [doi 10.1002_jso.20535].
37. Zhang M, Wu C, Zuo B and al. Trends of gallbladder cancer incidence, mortality, and diagnostic approach in urban Shanghai between 1973 and 2009. *Tumori J.* 17 janv 2020;030089161989023.
38. Wei-Jie Zhang, Gui-Fang Xu, Zhi-QiangTian and al. Surgical approach does not influence the outcome of incidental gallbladder carcinoma. *Int J ClinExp Med* 2015;8(1):869-875 www.ijcem.com /ISSN:1940-5901/IJCEM0003023.
39. BW Kim, CM Oh, HY Choi and al. Incidence and Overall Survival of Biliary Tract Cancers in South Korea from 2006 to 2015: Using the National Health Information Database. *Gut and Liver, Vol. 13, No. 1, January 2019, pp. 104-113.*

40. Aarti Sharma, KiranLata Sharma, Annapurna Gupta and al. Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update. *World J Gastroenterol* 2017 June 14; 23(22): 3978-3998. DOI: 10.3748/wjg.v23.i22.3978.
41. Darabos N. Stare R. Gallblader cancer: laparoscopic and classic cholecystectomy. *SurgEndosc.* 2004 Jan; 18 (1):144-7. Epub 2003 Nov 21.
42. Berkane S, Ali Benamara F, Bennani A and al. La chirurgie radicale pour cancer de la vésicule biliaire. Résultats d'une attitude thérapeutique agressive chez 130 patients. *J Afr Cancer Afr J Cancer.* août 2011;3(3):169- 74.
43. S. Berkane, A. Benamara, A. Bennani and al. Un score simple et prédictif de la résécabilité et de la survie après découverte histologique d'un cancer de la vésicule biliaire.
44. S. Berkane, S. Belkherchi, A. Bennani, L. Abid. Découverte histologique du cancer de la vésicule biliaire : le résidu tumoral a plus d'impact que le délai de la chirurgie complémentaire. *Journal de chirurgie viscérale.* 2017;
45. Shukla PJ, Barreto G, Kakade A, Shrikhande SV. Revision surgery for incidental gallbladder cancer: factors influencing operability and further evidence for T1b tumours. *HPB.* févr 2008;10(1):43- 7.
46. R. Kienmanesh. Lésions précancéreuses du cancer de la vésicule biliaire. *Formation chirurgicale continue.* AFC 2013.
47. Usha Dutta. Gallbladder cancer- Can newer insights improve the outcome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* Volume 27 issue 4 2012 [doi 10.1111_j.1440-1746.2011.07048.x].
48. ÅkeAndrén-Sandberg. Diagnosis and Management of Gallbladder Cancer. *N Am J Med Sci.* 2012 Jul; 4(7): 293–299. doi: 10.4103/1947-2714.98586.
49. Berkane S, Belkherchi S, Bennani A, Abid L. Le résidu tumoral est plus important que le délai de la chirurgie complémentaire pour cancer de la vésicule biliaire de découverte histologique. *Journal de chirurgie viscérale* 2017; 154: 14. Hors série.
50. Goetze, T.O.; Paolucci, V. -- Inzidentelle T1b- bis T3-Gallenblasenkarzinome. *Der Chirurg* Volume 85 issue 2 2014 [doi 10.1007_s00104-013-2587-8].
51. Goetze TO, Paolucci V. Adequate extent in radical re-resection of incidental gallbladder carcinoma- analysis of the German Rejestry. *Surgical Endoscopy* Volume 24 issue 9 2010 [doi 10.1007_s00464-010-0914-4].
52. Ethun CG, Postlewait LM, Pawlik TM and al. Association of Optimal Time Interval to Re-resection for Incidental Gallbladder Cancer With Overall Survival: A Multi-Institution Analysis From the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. *JAMA Surg.* 1 févr 2017;152(2):143.
53. Goetze TO, Paolucc V. Immediate Radical Re-Resection of Incidental T1b Gallbladder Cancer and the Problem of an Adequate Extent of Resection (Results of the German Registry „Incidental Gallbladder Cancer“). *Zentralbl Chir* 2014; 139: e43–e48.

54. Goetze TO, Bechstein WO, Bankstahl US and al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin followed by radical liver resection versus immediate radical liver resection alone with or without adjuvant chemotherapy in incidentally detected gallbladder carcinoma after simple cholecystectomy or in front of radical resection of BTC (ICC/ECC) – a phase III study of the German registry of incidental gallbladder carcinoma platform (GR)– the AIO/ CALGP/ ACO- GAIN-trial –. BMC Cancer. déc 2020;20(1):122.
55. Leif bergdahl, M.D. Gallbladder Carcinoma First Diagnosed at Microscopic Examination of Gallbladders Removed for Presumed Benign Disease. 0003-4932/80/0100/0019 \$00.70 © J. B. Lippincott Company éd.
56. Philippe MG, Daniel S, Samuel AK, Incidence, management, and outcome of incidental gallbladder carcinoma: analysis of the database of the Swiss association of laparoscopic and thoracoscopy. Surgical Endoscopy Volume 24 issue 9 2010 [doi 10.1007_s00464-010-0952-y].
57. Boudjenan Serradj N. Chirurgie Radicale du Cancer de la vésicule biliaire [thèse]. [Faculté de médecine d'Oran]: Oran; 2015.
58. Piehler JM, Crichlow R. primary carcinoma of the gallbladder. Surg Gynecol Obsqet 1978;147.
59. Fahim RB. Carcinoma of the gallbladder: a study of it's modes of spreas. Ann Surg 1962;156,1.
60. Czyba J, Girod C. Histologie. Edition SIMEP 32ème edition, 1979: 211-214.
61. Hickman L, Contreras C. Gallbladder Cancer: Diagnosis, Surgical Management, and Adjuvant Therapies. Surg Clin North Am. 2019 Apr;99(2):337-355. doi: 10.1016/j.suc.2018.12.008. PMID: 30846038.
62. Paye F. Dossier thématique. Traitement chirurgical du cancer de la vésicule biliaire. Surgical management of gallbladder cholangiocarcinoma. La Lettre du Cancérologue-Vol. XVI-n° 10-décembre 2007.
63. Olayya Sayf-Rassoul. Cancer de la vésicule biliaire, état des lieux au service de chirurgie générale. [Hôpital militaire Avicenne]: Université CADI AYYAD faculté de médecine et de pharmacie Marrakech; 2015.
64. Ethun CG, Le N, Lopez-Aguiar AG and al. Pathologic and Prognostic Implications of Incidental *versus* Nonincidental Gallbladder Cancer: A 10-Institution Study from the United States Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. Am Surg. 2017 Jul 1;83(7):679-686. PMID: 28738935; PMCID: PMC5915617.
65. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. Int J Cancer. 2006 Apr 1;118(7):1591-602. doi: 10.1002/ijc.21683. PMID: 16397865.
66. Isambert M, Leux C, Métairie S, Paineau J. Cancer de la vésicule de découverte fortuite : quand, pourquoi, comment réopérer. J Chir Viscérale. avr 2011;148(2):89- 97.
67. Wistuba II and Gazdar AF. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour. Nature review Cancer Volume 4 | September 2004 | 695.

68. M. HamdiCherif, Z. Zaidi, D. Abdellouche and al. Registre du cancer de Sétif (Algérie): incidence, tendance et survie, 1986–2005. *Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer* November 2010, Volume 2, Issue 4, pp 245–258 | Cite as.
69. Alexander S, Lemmens VE, Houterman S and al. Gallbladder cancer, a vanishing disease? *Cancer Causes Control*. 2012 Oct;23(10):1705-9. doi: 10.1007/s10552-012-0049-0. Epub 2012 Aug 28. PMID: 22926299.
70. Isabelle Boulay Coletta. Pathologie vésiculaire: Mise au point. Fondation hôpital Saint Joseph séance voies biliaires mercredi 24 janvier 2018).
71. Castaing D, Bismuth H, Borie D. Techniques des hépatectomies. :14.
72. Castaing D. Anatomie du foie et des voies biliaires. :12.
73. Kamina. anatomie humaine tome 3.
74. Couinaud. C. Le foie : études anatomiques et chirurgicales. Paris: Masson; 1957.
75. Clavien PA, Baillie J. Diseases of Gallbladder and bile ducts. Diagnosis and treatment. Second edition 2006. Blackwell publishing.
76. Sugita M, Ryu M, Satake M, Kinoshita T, Konishi M, Inoue K, Shimada H. Intrahepatic inflow areas of the drainage vein of the gallbladder: analysis by angio-CT. *Surgery*. 2000 Sep;128(3):417-21. doi: 10.1067/msy.2000.107380. PMID: 10965313.
77. Gainant A, Mathonnet M. Cancers de la vésicule biliaire. Technique chirurgicale. EMC 2014 Elsevier Masson.
78. Chijiwa K, Noshiro H, Nakano K and al. Role of surgery for gallbladder carcinoma with special reference to lymph node metastasis and stage using western and Japanese classification systems. *World J Surg*. 2000 Oct;24(10):1271-6; discussion 1277. doi: 10.1007/s002680010253. PMID: 11071474.
79. Kondo S, Nimura Y, Kamiya J and al. Mode of tumor spread and surgical strategy in gallbladder carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 2002 Oct;387(5-6):222-8. doi: 10.1007/s00423-002-0318-6. Epub 2002 Oct 2. PMID: 12410358.
80. Hansel DE, Maitra A, Argani P. Pathology of the gallbladder: a concise review. *Current Diagnostic Pathology* (2004) Elsevier 10, 304–317 doi:10.1016/j.cdip.2004.03.006.
81. Beahrs OH, Myers MH. Manuel for staging of cancer. 2nd edition J.B. Lippincott & Company, Philadelphia, 1983.
82. tncd_chap-08-cancer-voies-biliaires_2019-12-16_v2.
83. Société japonaise de chirurgie hépato-biliaire-pancréatique. Classification des cancers des voies biliaires établies par la Société japonaise de chirurgie hépatobiliaire-Pancreatic. 3 ème édition anglaise© 2015.

84. Robert D. Odze, John R. Goldblum. *Surgical Pathology Of The Gi Tract, Liver, Biliary Tract, And Pancreas*. 2nd edition.
85. Gary C Kanel, Jacob Korula. *Atlas of Liver pathology*. Elseiver.
86. Raul S. Gonzalez, M.D. WHO classification[TIAB] (gallbladder OR extrahepatic bile ducts). In: WHO Classification of Tumours 5th Edition. 2020.
87. Kapoor VK, Sonawane RN, Haribhakti SP and al. Gall bladder cancer: proposal for a modification of the TNM classification. *Eur J Surg Oncol*. 1998 Dec;24(6):487-91. doi: 10.1016/s0748-7983(98)93212-7. PMID: 9870721.
88. Creasy JM, Goldman DA, Gonen M and al. Predicting Residual Disease in Incidental Gallbladder Cancer: Risk Stratification for Modified Treatment Strategies. *J Gastrointest Surg*. 2017 Aug;21(8):1254-1261. doi: 10.1007/s11605-017-3436-8. Epub 2017 May 8. PMID: 28484891; PMCID: PMC5521173.
89. Fuks D, Regimbeau JM, Pessaux P and al. Is port-site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer? *J Visc Surg*. 2013 Sep;150(4):277-84. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2013.03.006. Epub 2013 May 9. PMID: 23665059.
90. Koppatz H, Nordin A, Scheinin T and al. The risk of incidental gallbladder cancer is negligible in macroscopically normal. *HPB Volume issue 2017* [doi10.1016_j.hpb.2017.11.006].
91. Khan ZA, Brand MB. Incidental gallbladder cancer - The first report from sub-saharan africa. *S Afr J Surg*. 2017 Jun;55(2):52. Surgery, University of Witwatersrand, Surgery, Johannesburg.
92. Choi KS, Choi SB, Park P and al. Clinical characteristics of incidental or unsuspected gallbladder cancers diagnosed during or after cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015 Jan 28;21(4):1315-23. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1315. PMID: 25632207; PMCID: PMC4306178.
93. Addeo P, Centonze L, Locicero A and al. Incidental Gallbladder Carcinoma Discovered after Laparoscopic Cholecystectomy: Identifying Patients Who will Benefit from Reoperation. *J Gastrointest Surg*. 2018 Apr;22(4):606-614. doi: 10.1007/s11605-017-3655-z. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29274001.
94. Miyakawa S, Ishihara S, Horiguchi A and al. Biliary tract cancer treatment: 5,584 results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry from 1998 to 2004 in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009;16(1):1-7. doi: 10.1007/s00534-008-0015-0. Epub 2008 Dec 26. PMID: 19110652.
95. Timothy M. Pawlik, Ana Luiza Gleisner, Luca Vigano and al. Incidence of Finding Residual Disease for Incidental Gallbladder Carcinoma: Implications for Re-resection . *Journal of Gastrointestinal Surgery Volume 11 issue 11 2007* [doi 10.1007_s11605-007-0309-6].
96. S. Manfredi, A. M.Benhamich, N. Isambert. Trends in Incidence and Management of Gallbladder Carcinoma. *Cancer August 15, 2000/Volume 89/Number 4*.
97. Isambert M. Cancer de la vésicule de découverte fortuite: une réaction rapide s'impose [thèse]. [france]; 2008.

98. Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Muñoz N and al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin.* 2001 Nov-Dec;51(6):349-64. doi: 10.3322/canjclin.51.6.349. PMID: 11760569.
99. Butte JM, Kingham TP, Gönen M and al. Residual disease predicts outcomes after definitive resection for incidental gallbladder cancer. *J Am Coll Surg.* 2014 Sep;219(3):416-29. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.01.069. Epub 2014 May 16. PMID: 25087941; PMCID: PMC4143454.
100. Gainant MA et Cubertafond P. Cancers de la vésicule biliaire. *Technique chirurgicale. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Techniques chirurgicales – Appareil digestif, 40-970-A, 2001, 8 p.*
101. Ohmura Y, Yokoyama N, Tanada M and al. Port site recurrence of unexpected gallbladder carcinoma after a laparoscopic cholecystectomy: report of a case. *Surg Today.* 1999;29(1):71-5. doi: 10.1007/BF02482974. PMID: 9934836.
102. Slim K, Blay JY, Brouquet A and al. Cancérologie digestive: pratiques chirurgicales [Digestive oncology: surgical practices]. *J Chir (Paris).* 2009 May;146 Suppl 2:S11-80. French. doi: 10.1016/S0021-7697(09)72398-1. PMID: 19435621.
103. Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP and al. Incidental Gallbladder Cancer by the AFC-GBC-2009. *World Journal of Surgery Volume 35 issue 8 2011* [doi 10.1007_s00268-011-1134-3] pdf.
104. de Savornin Lohman EAJ, van der Geest LG, de Bitter TJJ and al. Re-resection in Incidental Gallbladder Cancer: Survival and the Incidence of Residual Disease. *Ann Surg Oncol.* 2020 Apr;27(4):1132-1142. doi: 10.1245/s10434-019-08074-4. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31741109; PMCID: PMC7060151.
105. Wu X, Li B, Zheng C and al. Incidental gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy: incidence, management, and prognosis. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2020 Jun;16(3):158-164. doi: 10.1111/ajco.13308. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32030891; PMCID: PMC7317500.
106. Wang Z, Xu Y, Hu D and al. Laparoscopy Versus Open Reoperation for Incidental Gallbladder Carcinoma After Laparoscopic Cholecystectomy. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques Volume issue 2020* [doi 10.1089_lap.2019.0802].
107. Gil L, de Aretxabala X, Lendoire J and al. Incidental Gallbladder Cancer: How Residual Disease Affects Outcome in Two Referral HPB Centers from South America. *World J Surg.* 2019 Jan;43(1):214-220. doi: 10.1007/s00268-018-4762-z. PMID: 30105638.
108. Lendoire JC, Gil L, Duek F and al. Relevance of residual disease after liver resection for incidental gallbladder cancer. *HPB (Oxford).* 2012 Aug;14(8):548-53. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00498.x. Epub 2012 Jun 8. PMID: 22762403; PMCID: PMC3406352.
109. Ramos E, Lluís N, Llado L and al. Prognostic value and risk stratification of residual disease in patients with incidental gallbladder cancer. *World J Surg Oncol.* 2020 Jan 24;18(1):18. doi: 10.1186/s12957-020-1794-2. PMID: 31980034; PMCID: PMC6982379.
110. Ausania F, Tsirlis T, White SA and al. Incidental pT2-T3 gallbladder cancer after a cholecystectomy: outcome of staging at 3 months prior to a radical resection. *HPB (Oxford).* 2013 Aug;15(8):633-7. doi: 10.1111/hpb.12032. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23458168; PMCID: PMC3731586.

111. Vega EA, Vinuela E, Yamashita S and al. Extended Lymphadenectomy Is Required for Incidental Gallbladder Cancer Independent of Cystic Duct Lymph Node Status. *J Gastrointest Surg.* 2018 Jan;22(1):43-51. doi: 10.1007/s11605-017-3507-x. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28752405.
112. Namad T. Prise en charge des cancers de la vésicule biliaire métastatiques: expérience de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat [thèse]. [Rabat royaume du Maroc]; 2014.
113. Mutter D, Marescaux J. Cholécystectomie laparoscopique. *EMC - Hépatologie Volume 5 issue 4* 2010 [doi 10.1016_s1155-1976(10)46655-3]
114. Isambert M. cancer de la vésicule de découverte fortuite: une réaction rapide s'impose. [thèse]. [France]: université de Nantes; 2008.
115. Hui TT, Giurgiu DI, Margulies DR and al. Iatrogenic gallbladder perforation during laparoscopic cholecystectomy: etiology and sequelae. *Am Surg.* 1999 Oct;65(10):944-8. PMID: 10515540.
116. Lundberg O, Kristoffersson A. Port site metastases from gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy. Results of a Swedish survey and review of published reports. *Eur J Surg.* 1999 Mar;165(3):215-22. doi: 10.1080/110241599750007072. PMID: 10231654.
117. Yamaguchi R, Nagino M, Oda K and al. Perineural invasion has a negative impact on survival of patients with gallbladder carcinoma. *Br J Surg.* 2002 Sep;89(9):1130-6. doi: 10.1046/j.1365-2168.2002.02184.x. PMID: 12190678.
118. Erdem S, White RR. Incidental Gallbladder Cancer: Permission to Operate. *Ann Surg Oncol.* 2020 Apr;27(4):980-982. doi: 10.1245/s10434-019-08080-6. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31722073.
119. Regimbeau JM, F. R. Pruvot, O. Farges. Chirurgie des cholango carcinomes intra Hépatiques, hilaires et vésiculaires. Monographie de l'Association Française de Chirurgie; 2009.
120. Ben Farhat L, Askri A, Jeribi R and al. Évaluation de l'extension locorégionale des tumeurs de la vésicule biliaire par la tomomodensitométrie. *Journal de Chirurgie Volume 146 issue 1* 2009 [doi 10.1016_j.jchir.2009.02.005].
121. Kokudo N, Makuuchi M, Natori T and al. Strategies for surgical treatment of gallbladder carcinoma based on information available before resection. *Arch Surg.* 2003 Jul;138(7):741-50; discussion 750. doi: 10.1001/archsurg.138.7.741. PMID: 12860755.
122. Agrawal S, Sonawane RN, Behari A and al. Laparoscopic staging in gallbladder cancer. *Dig Surg.* 2005;22(6):440-5. doi: 10.1159/000091447. Epub 2006 Feb 10. PMID: 16479113.
123. Ren T, Li YS, Dang XY and al. Prognostic significance of regional lymphadenectomy in T1b gallbladder cancer: Results from 24 hospitals in China. *World J Gastrointest Surg.* 2021 Feb 27;13(2):176-186. doi: 10.4240/wjgs.v13.i2.176. PMID: 33643537; PMCID: PMC7898187.
124. Creasy JM, Goldman DA, Gonen M and al. Predicting Residual Disease in Incidental Gallbladder Cancer: Risk Stratification for Modified Treatment Strategies. *J Gastrointest Surg.* 2017 Aug;21(8):1254-1261. doi: 10.1007/s11605-017-3436-8. Epub 2017 May 8. PMID: 28484891; PMCID: PMC5521173.

125. Galodha S, Saxen R, Singh R and al. Incidental gallbladder cancer: can we improve survival? *Annals of Oncology* Volume 30 issue Supplement_4 2019 [doi 10.1093_annonc_mdz155.070].
126. Fong Y, Brennan MF, Turnbull A and al. Gallbladder cancer discovered during laparoscopic surgery. Potential for iatrogenic tumor dissemination. *Arch Surg.* 1993 Sep;128(9):1054-6. doi: 10.1001/archsurg.1993.01420210118016. PMID: 8368924.
127. 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 Oct;232(4):557-69. doi: 10.1097/00000658-200010000-00011. PMID: 10998654; PMCID: PMC1421188.
128. Shih SP, Schulick RD, Cameron JL and al. Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. *Ann Surg.* 2007 Jun;245(6):893-901. doi: 10.1097/SLA.0b013e31806beec2. PMID: 17522515; PMCID: PMC1876959.
129. Regimbeau JM, Fuks D, Bachellier P and al. Prognostic value of jaundice in patients with gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 study group. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Jun;37(6):505-12. doi: 10.1016/j.ejso.2011.03.135. Epub 2011 Apr 21. PMID: 21514090.
130. Martins-Filho ED, Batista TP, Kreimer F and al. Prevalence Of Incidental Gallbladder Cancer In A Tertiary-Care Hospital From Pernambuco, Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2015 Jul-Sep;52(3):247-9. doi: 10.1590/S0004-28032015000300017. PMID: 26486295.
131. Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG and al. Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. *Ann Surg.* 1996 Nov;224(5):639-46. doi: 10.1097/00000658-199611000-00008. PMID: 8916879; PMCID: PMC1235441.
132. Sugiyama T, Makino K, Fukui Y and al. Long-term outcomes of incidental gallbladder carcinoma without additional resection: A single institution experiment. *Mol Clin Oncol.* 2020 Aug;13(2):216-220. doi: 10.3892/mco.2020.2054. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32714548; PMCID: PMC7366238.
133. Matsuyama R, Matsuo K, Mori R and al. Incidental Gallbladder Cancer on Cholecystectomy: Strategy for Re-resection of Presumed Benign Diseases from a Retrospective Multicenter Study by the Yokohama Clinical Oncology Group. *In Vivo.* 2021 Mar-Apr;35(2):1217-1225. doi: 10.21873/invivo.12372. PMID: 33622924; PMCID: PMC8045102.
134. Kemp Bohan, Phillip M.; Kirby, Derek T.; Chick, Robert C.; Bader. Adjuvant Chemotherapy in Resectable Gallbladder Cancer is Underutilized Despite Benefits in Node-Positive Patients. *Annals of Surgical Oncology* Volume issue 2020 [doi 10.1245_s10434-020-08973-x].
135. Ramachandran A, Srivastava DN, Madhusudhan KS. Gallbladder cancer revisited: the evolving role of a radiologist. *Br J Radiol.* 2021 Jan 1;94(1117):20200726. doi: 10.1259/bjr.20200726. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33090880; PMCID: PMC7774702.
136. Maegawa FB, Ashouri Y, Hamidi M and al. Gallbladder Cancer Surgery in the United States: Lymphadenectomy Trends and Impact on Survival. *J Surg Res.* 2021 Feb;258:54-63. doi: 10.1016/j.jss.2020.08.041. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32992262.

137. Shibata K, Uchida H, Iwaki K and al. Lymphatic invasion: an important prognostic factor for stages T1b-T3 gallbladder cancer and an indication for additional radical resection of incidental gallbladder cancer. *World J Surg.* 2009 May;33(5):1035-41. doi: 10.1007/s00268-009-9950-4. PMID: 19225832.
138. Horkoff MJ, Ahmed Z, Xu Y and al. Adverse Outcomes After Bile Spillage in Incidental Gallbladder Cancers: A Population-based Study. *Ann Surg.* 2021 Jan 1;273(1):139-144. doi: 10.1097/SLA.0000000000003325. PMID: 30998534.
139. Blakely AM, Wong P, Chu P and al. Intraoperative bile spillage is associated with worse survival in gallbladder adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2019 Sep;120(4):603-610. doi: 10.1002/jso.25617. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31292970.
140. He P, Shi JS, Chen WK and al. Multivariate statistical analysis of clinicopathologic factors influencing survival of patients with bile duct carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2002 Oct;8(5):943-6. doi: 10.3748/wjg.v8.i5.943. PMID: 12378647; PMCID: PMC4656592.
141. Geramizadeh B. Bile spillage and incidental gall bladder adenocarcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2019 Dec;8(6):646-648. doi: 10.21037/hbsn.2019.07.09. PMID: 31929997; PMCID: PMC6943008.
142. Yang Y, Tu Z, Cai H and al. A predictive nomogram for lymph node metastasis of incidental gallbladder cancer: a SEER population-based study. *BMC Cancer.* 2020 Aug 31;20(1):828. doi: 10.1186/s12885-020-07341-y. PMID: 32867722; PMCID: PMC7461264.
143. Cai YL, Lin YX, Jiang LS and al. A Novel Nomogram Predicting Distant Metastasis in T1 and T2 Gallbladder Cancer: A SEER-based Study. *Int J Med Sci.* 2020 Jul 2;17(12):1704-1712. doi: 10.7150/ijms.47073. PMID: 32714073; PMCID: PMC7378661.
144. Mehler C, Sibert A, Kazerouni F and al. Imagerie des tumeurs malignes des voies biliaires et de la vésicule biliaire, Radiodiagnostic IV-Appareil digestif.
145. Hawkins WG, DeMatteo RP, Jarnagin WR and al. Jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol.* 2004 Mar;11(3):310-5. doi: 10.1245/aso.2004.03.011. PMID: 14993027.
146. Montalvo-Jave EE, Rahnemai-Azar AA, Papaconstantinou D and al. Molecular pathways and potential biomarkers in gallbladder cancer: A comprehensive review. *Surg Oncol.* 2019 Dec;31:83-89. doi: 10.1016/j.suronc.2019.09.006. Epub 2019 Sep 13. PMID: 31541911.
147. Wang YF, Feng FL, Zhao XH and al. Combined detection tumor markers for diagnosis and prognosis of gallbladder cancer. *World J Gastroenterol.* 2014 Apr 14;20(14):4085-92. doi: 10.3748/wjg.v20.i14.4085. PMID: 24744600; PMCID: PMC3983467.
148. Kim M, Kim H, Han Y, Sohn H, Kang JS, Kwon W, Jang JY. Prognostic Value of Carcinoembryonic Antigen (CEA) and Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9) in Gallbladder Cancer; 65 IU/mL of CA 19-9 Is the New Cut-Off Value for Prognosis. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 4;13(5):1089. doi: 10.3390/cancers13051089. PMID: 33806265; PMCID: PMC7961941.

149. Wakai T, Shirai DY, Yokoyama N and al. Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection. *British Journal of Surgery* Volume 88 issue 5 2001 [doi 10.1046_j.1365-2168.2001.01749.x].
150. Chijiwa K, Nakano K, Ueda J and al. Surgical treatment of patients with T2 gallbladder carcinoma invading the subserosal layer. *J Am Coll Surg.* 2001 May;192(5):600-7. doi: 10.1016/s1072-7515(01)00814-6. PMID: 11333097.
151. Suzuki K, Kimura T, Ogawa H. Is laparoscopic cholecystectomy hazardous for gallbladder cancer? *Surgery.* 1998 Mar;123(3):311-4. PMID: 9526523.
152. Grupo Internacional de Estudos de Câncer Hepatopancreatobiliar - ISG-HPB-Cancer, Coimbra FJF, Torres OJM, Alikhanov R, Agarwal A and al. BRAZILIAN CONSENSUS ON INCIDENTAL GALLBLADDER CARCINOMA. *Arq Bras Cir Dig.* 2020 Jul 8;33(1):e1496. doi: 10.1590/0102-672020190001e1496. PMID: 32667526; PMCID: PMC7357549.
153. Mao W, Deng F, Wang D and al. Treatment of advanced gallbladder cancer: A SEER-based study. *Cancer Med.* 2020 Jan;9(1):141-150. doi: 10.1002/cam4.2679. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31721465; PMCID: PMC6943088.
154. Ge C, Zhu X, Niu X, Zhang B, Chen L. A transcriptome profile in gallbladder cancer based on annotation analysis of microarray studies. *Mol Med Rep.* 2021 Jan;23(1):25. doi: 10.3892/mmr.2020.11663. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33179115; PMCID: PMC7673323.
155. Gupta P, Meghashyam K, Marodia Y and al. Locally advanced gallbladder cancer: a review of the criteria and role of imaging. *Abdom Radiol (NY).* 2021 Mar;46(3):998-1007. doi: 10.1007/s00261-020-02756-4. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32945922.
156. Eastham JA, Kattan MW, Scardino PT. Nomograms as predictive models. *Semin Urol Oncol.* 2002 May;20(2):108-15. doi: 10.1053/suro.2002.32936. PMID: 12012296.
157. Azizi AA, Lamarca A, Valle JW. Systemic therapy of gallbladder cancer: review of first line, maintenance, neoadjuvant and second line therapy specific to gallbladder cancer. *Chin Clin Oncol.* 2019 Aug;8(4):43. doi: 10.21037/cco.2019.07.05. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31431035.
158. Creasy JM, Goldman DA, Dudeja V and al. Systemic Chemotherapy Combined with Resection for Locally Advanced Gallbladder Carcinoma: Surgical and Survival Outcomes. *J Am Coll Surg.* 2017 May;224(5):906-916. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.058. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28216422; PMCID: PMC5409857.
159. Gangopadhyay A, Nath P, Biswas J. Reduced Dose Intensity of Chemotherapy may not Lead to Inferior Palliation in Locally Advanced Carcinoma of the Gall Bladder: An Experience from a Regional Cancer Centre in Eastern India. *J Gastrointest Cancer.* 2015 Sep;46(3):297-300. doi: 10.1007/s12029-015-9742-z. PMID: 26116258.
160. Berkane S, Bennani A, Belkherchi S and al. Chirurgie seconde pour cancer de la vésicule biliaire localement avancé et/ou métastatique après une chimiothérapie systémique néoadjuvante. *Journal de chirurgie viscérale* 2019 <https://doi.org/10.1016/j.jchirv.2019.03.050>.

161. Hakeem AR, Papoulas M, Menon KV. The role of neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for advanced gallbladder cancer - A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2019 Feb;45(2):83-91. doi: 10.1016/j.ejso.2018.08.020. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30287098.

162. Agrawal S, Mohan L, Mourya C and al. Radiological Downstaging with Neoadjuvant Therapy in Unresectable Gall Bladder Cancer Cases. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(4):2137-40. doi: 10.7314/apjcp.2016.17.4.2137. PMID: 27221908.

163. Kobayashi S, Tomokuni A, Gotoh K and al. A retrospective analysis of the clinical effects of neoadjuvant combination therapy with full-dose gemcitabine and radiation therapy in patients with biliary tract cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Apr;43(4):763-771. doi: 10.1016/j.ejso.2016.12.008. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28100416.

XII. Annexes

Annexe 1 : Score de Child-Pugh

	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28-35	< 28
INR	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
TP	> 50%	40-50%	< 40%
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)

Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points:
Child-Pugh A (5-6 points): survie à 1 an de 100%
Child-Pugh B (7-9 points): survie à 1 an de 80%
Child-Pugh C (10-15 points): survie à 1 an de 45%

Annexe 2 : Classification ASA

Abréviations utilisées: ASA: Société américaine des anesthésiologistes, IMC: indice de masse corporelle, ICC: insuffisance cardiaque congestive, MPOC: maladie pulmonaire obstructive chronique.

ASA	Description
ASA I	Un patient normal en bonne santé. Exemple: non obèse (IMC inférieur à 30), patient non-fumeur avec une bonne tolérance à l'effort.
ASA II	Un patient avec une maladie systémique légère. Exemple: Patient sans limitations fonctionnelles et une maladie bien contrôlée (par exemple, hypertension traitée, obésité avec un IMC inférieur à 35, buveur social fréquent ou fumeur de cigarette).
ASA III	Un patient atteint d'une maladie systémique grave qui ne met pas sa vie en danger. Exemple: hypertension ou diabète mal traités, obésité morbide, insuffisance rénale chronique, maladie broncho spastique avec exacerbation intermittente, angine stable, stimulateur cardiaque implanté).
ASA IV	Un patient avec une maladie systémique sévère qui est une menace constante pour la vie. Exemple: Patient présentant une limitation fonctionnelle d'une maladie grave menaçant le pronostic vital (par exemple, angor instable, BPCO mal contrôlée, ICC symptomatique, infarctus du myocarde récent (il y a moins de trois mois)).
ASA V	Un patient moribond qui ne devrait pas survivre sans la chirurgie. Le patient ne devrait pas survivre au-delà des 24 heures suivantes sans chirurgie. Exemples: rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale, traumatisme massif et hémorragie intracrânienne étendue avec effet de masse.
ASA VI	Un patient en mort-cérébral dont les organes sont prélevés dans l'intention de les transplanter chez un autre patient

Annexe 3 : Indice de Karnofsky

Description simple	%	Critères
Peut mener une activité normale Pas de prise en charge particulière	100%	Etat général normal - Pas de plaintes, ni signes de maladie
	90%	Activité normale - Symptômes mineurs - Signes mineurs de maladie
	80%	Activité normale avec difficultés - Symptômes de la maladie
Incapable de travailler Séjour possible à la maison Soins personnels possibles	70%	Capable de s'occuper de lui-même - Incapable de travailler normalement
	60%	Besoin intermittent d'une assistance mais de soins médicaux fréquents
	50%	Besoin constant d'une assistance avec des soins médicaux fréquents
Incapable de s'occuper de lui-même Soins institutionnels souhaitables	40%	Invalide - Besoin de soins spécifiques et d'assistance
	30%	Complètement invalide - Indication d'hospitalisation - Pas de risque imminent de mort
	20%	Très invalide - Hospitalisation nécessaire - Traitement intensif
Etats terminaux	10%	Moribond
	0%	Décédé

Annexe 4 : indice de performance OMS.

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps
3	Capables de seulement quelques soins personnels. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence
5	Mort

Annexe 5 : fiche d'exploitation :

Prénom :

Age :

Sexe :

Situation matrimoniale : C M D
V

Adresse :

N- Tel :

Adressé par le Dr :

Lieu de travail :

ATCD : médicaux : -

-

-

Chirurgicaux : -

-

-

Habitudes toxiques : -Tabac Oui Non

-Alcool Oui Non

Poids :

BMI :

Perte de poids :

ASA :

Indice de *KARNOFSKY* :

OMS :

Date de la 1ere intervention :

Types de programmations : Froid :

Urgence :

Motif :

Echographie : NLe

LV

CAL

CCL

Dilatation de VBP

ADP

Syndrome de masse

NF

TDM : NLe

LV

CAL

CCL

Dilatation de VBP

ADP

Syndrome de masse

NF

Bilan hépatique :

ACE :

Nle:

Ca19.9 :

Nle :

Voie d'abord : Laparoscopie

Classique

Conversion

L'exploration : LV simple

CAL

Pseudotumorale

Pédiculite

Le geste : Cholécystectomie totale

Partielle

Perforation de la VB perop : Oui

Non

Ponction préopératoire de la VB : Oui

Non

Drainage biliaire : Oui

Non

Drainage sous hépatique : Oui

Non

Si coelio, extraction dans un sac : Oui

Non

Exsufflation trocart en place : Oui

Non

Ouverture de la vésicule en salle opératoire: Oui

Non

Aspect

Anapath de la cholécystectomie :

Siège de la lésion : Fond : Corps : Jabot :

Coté hépatique : Coté péritoine :

Type histologique : Différenciation :

Infiltration pariétale :

Infiltration ganglionnaire (Mascagni): Prélevé Non

Infiltré Non

Envahissement cystique : Oui Non

Emboles vasculaires : Oui Non

Engainement périnerveux : Oui Non

Lésions prédisposantes au cancer :

Immuno-histochimie :

Classification TNM 2017:

Perforation : Oui Non

VB déchiquetée : Oui Non

VB complète : Oui Non

VB ouverte : Oui Non

Présentation clinique :

Signes fonctionnels : Douleurs : Oui Non

Autres :

Signes généraux : syndrome infectieux : Oui Non

AEG : Oui Non

Examen clinique :

Ictère : Oui Non

Masse abdominale : Oui Non

Hépatomégalie : Oui Non

Orifices de coelio : Oui Non

Cicatrices d'incisions : Oui Non

Contre-incisions de drainages : Oui Non

Circulation veineuse collatérale : Oui Non

Troisier : Oui Non

Ascite Oui Non

TR : Oui Non

Bilan biologique :

Date du bilan :

Hémoglobine : Leucocytes :

Plaquettes : TP :

Glycémie :

Albumine : Urée : Créatininémie :

Bilirubine totale : BD : BI :

PAL : Limite supérieure du labo :

GGT : Limite supérieure du labo :

ASAT : Limite supérieure du labo :

ALAT : Limite supérieure du labo :

Marqueurs tumoraux :

ACE : Limite supérieure du labo :

CA19-9 : Limite supérieure du labo :

Imagerie préopératoire :

Echographie :

- NF :
- Nle :
- ADP :
- Masse :
- Métastases :
- Ascite :
- Carcinose :
- VBP :
- Veine porte :
- Artère hépatique :

TDM thoraco-abdomino-pelviennne :

- NF :
- Nle :
- ADP :
- Masse :
- Métastases :
- Ascite :
- Carcinose :
- VBP :
- Veine porte :
- Artère hépatique :

IRM :

- NF :
- Nle :
- ADP :
- Masse :
- Métastase :
- Ascite :
- Carcinose :
- VBP :
- Veine porte :
- Artère hépatique :

REPRISE :

Oui : Non : Cause :

Date :

Explorations :

Résidu macroscopique : Siège :

ADP suspecte : Siège :

Métastases : Siège :

Orifices de trocars :

Ascite :

Carcinose : Indice de Sugarbaker :

Gestes :

Palliatif :

Résection :

Foie :

Curage :

Exérèse d'un organe de voisinage :

Résection de la VBP :

Anastomose :

Résection des orifices de trocars :

Incidents peropératoires :

Durée opératoire :

Clampage : Continu : Intermittent : Durée totale :

Durée de l'intervention :

Transfusion : Oui : Non :

Nombre de culots per-op et dans les 24h post-op :

Qualité de l'exérèse en fin d'intervention : R0 : R1 : R2 :

Décès per-op : Cause :

Suites post-op :

Simple :

Complicées :

Type :

CLAVIEN I : préciser :

CLAVIEN II : préciser :

CLAVIEN IIIa : préciser :

CLAVIEN IIIb : préciser :

CLAVIEN IV : préciser :

CLAVIEN V : préciser :

Traitement de la complication :

Date de sortie du patient :

Durée de séjour postopératoire :

Durée de séjour total :

Anapath définitive :

Résidu tumoral (RT) : Oui :

Non :

Siège :

Foie :

Ganglions : Ganglions pédiculaires (cystique, péricholédocien, artère hépatique) :

Ganglions rétro-portaux :

Ganglions rétro-duodéno-pancréatiques

Ganglions de l'artère hépatique commune

Ganglion du flanc droit du tronc cœliaque :

Ganglion inter aortico-cave :

Péritoine :

Infiltration des organes de voisinages : Oui

Non

Organe :

Orifices de trocars :

Type histologique : Différenciation :

Envahissement cystique :

Emboles vasculaires :

Engainement périnerveux :

Immuno-histochimie:

TNM 2017 finale :

pT :

pN :

pM :

Résection :

R0 :

R1 :

R2 :

TRAITEMENT ADJUVANT :

Chimiothérapie :

Date de début :

Nombre de cures :

Effets secondaires de la chimiothérapie :

Suivi :

A 01 mois : clinique et marqueurs : VSR : VAR : DCD :

Tous les 03 mois pendant 24 mois : clinique, échographie/TDM, marqueurs :

VSR : VAR : DCD :

Tous les 06 mois pendant les 3 années suivantes :

VSR : VAR : DCD :

Récidive : Date :

Siège :

TRT :

Décès : Date :

Cause :

Annexe 6 : Signes morphologiques pathologiques en faveur de la tumeur

Images pathologiques
Une image de masse tumorale dans le lit vésiculaire
Une image de masse tumorale infiltrant un ou plusieurs organes de voisinage
Une image d'une ou de plusieurs métastases hépatiques
Une image d'une ou plusieurs métastases autres qu'hépatiques (pulmonaires, cérébrales,....)
Une ou plusieurs images de nodules de carcinose avec ou sans ascite
Une ou plusieurs images de nodule pariétal suspect quelque soit son siège (incision de laparotomie ou au niveau d'un orifice de trocart).
Une image ou plusieurs adénopathies suspectes au niveau de l'aire de dissémination lymphoganglionnaire du cancer de la vésicule biliaire (adénopathies de 10mm ou plus)

Annexe 7 : Examens biologiques à réaliser.

Examens dans le cadre d'explorations	Examens du bilan d'opérabilités
Bilirubine totale	Formule numération sanguine
Bilirubine directe	Groupage + Rhésus
Bilirubine indirecte	Bilan d'hémostase : TP, TCK
Gama-GT	Glycémie
Phosphatases alcalines	Fonction rénale : Urée / Créatininémie
Transaminases	Ionogramme sanguin
CA19,9	Bilan hépatique complet
ACE	Taux de protides + albuminémie

Annexe 8 : Examens morphologiques d'évaluation de l'organisme du patient

Bilan d'extension	Bilan d'opérabilité
Radiographie du thorax (TLT)	Radiographie du thorax (TLT)
Echographie abdomino-pelvienne (ECT)	Electrocardiogramme (ECG)
Scanner abdomino-pelvien ou thoraco-abdomino-pelvien (TAP)	Echocardiographie (ECC)
Imagerie par résonance magnétique (IRM)	Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)

Annexe 9 : Les situations de non-résécabilité après un bilan pré-réintervention :

- Une carcinose péritonéale massive avec ou sans ascite.
- Des métastases hépatiques bilatérales et multiples.
- Des métastases autres qu'hépatiques (pulmonaires, cérébrales, osseuses,....).
- Une infiltration massive du pédicule hépatique (infiltration de la voie biliaire principale et/ou de l'artère hépatique commune et/ou de la veine porte).
- Une infiltration ganglionnaire manifeste en inter-aortico-cave (adénopathies grosses de 15mm et plus et nombreuses plus de 2).
- Une infiltration multiviscérale concomitante de contiguïté (infiltration du colon, du duodénum, de l'antre et du pancréas).

Annexe 10 : L'index de Sugarbaker (PCI)

Régions abdomino-pelviennes prises en compte pour le calcul du score PCI

0-central	Incision médiane, grand épiploon, colon transverse
1-Hypochondre	Glisson du lobe droit, péritoine diaphragmatique de la coupole droite, espace rétro-hépatique droit
2-Epigastre	Graisse épigastrique, lobe gauche du foie, petit épiploon, ligament falciforme
3-Hypochondre gauche	Péritoine diaphragmatique de la coupole gauche, rate, queue du pancréas, faces antérieure et postérieure de l'estomac
4-Flanc gauche	Colon gauche, gouttière pariéto-colique gauche
5-Fosse iliaque gauche	Colon sigmoïde, paroi pelvienne gauche en dehors du sigmoïde
6-Pelvis	Utérus, trompes, ovaires, vessie, cul de sac de douglas, recto-sigmoïde
7-Fosse iliaque droite	Paroi pelvienne droite, coecum, appendice
8-Flanc droit	Colon ascendant, paroi pelvienne abdominale droite

Taille de la tumeur	Score
Nodule absent ou non visible	0
Nodule <0.5 cm	1
Nodule entre 0.5 cm et 5.0 cm	2
Nodule > 5.0 cm ou nodules confluents	3

Annexe 11:

Paramètres à analyser dans l'étude

1- Age

2- Sexe

Symptômes cliniques liés à la maladie cancéreuse:

3- Douleurs abdominales.

4- Ictère obstructif à l'exclusion d'un traumatisme de la voie biliaire principale ou d'une lithiase résiduelle.

5- Masse palpable intrapéritonéale.

6- Masse tumorale hépatique (métastase ou récurrence au niveau du lit vésiculaire)

7- Infiltration de la paroi en cas d'incision abdominale ou nodule tumoral au niveau d'un ou plusieurs orifices de trocars.

8- Ganglion de Troisier.

9- Nodule (s) de carcinose péritonéale

10- Ascite.

Examens biologiques :

11- Fonction hépatiques : taux de bilirubine, phosphatases alcalines, transaminases et gammaglutamyl transférase.

12- CA19.9.

13- ACE.

Examens morphologiques :

14- Echographie abdomino-pelvienne.

15- Scanner abdomino-pelvien.

16- IRM abdomino-pelvienne ± Bili-IRM.

Anatomie-pathologique :

17- pT (pT1b, pT2 et pT3)

18- Grade tumoral (bien différencié, moyennement différencié, peu différencié, indifférencié).

19- Type histologique : adénocarcinome, adénocarcinome mixte, carcinome épidermoïde, tumeur neuroendocrine, autres

Annexe 12 : La classification des complications chirurgicales selon Clavien-Dindo

Grades	Définitions	
Grade I	Tout évènement postopératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.	Iléus, abcès de paroi mis à plat au chevet du patient
Grade II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.	Thrombose veineuse périphérique, nutrition parentérale totale, transfusion
Grade III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.	
IIIa	Sans anesthésie générale	Ponction guidée radiologiquement
IIIb	Sous anesthésie générale	Reprise chirurgicale pour saignement ou autre cause
Grade IV	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs	
IVa	Défaillance d'un organe	Dialyse
IVb	Défaillance multiviscérale	
Grade V	Décès du patient	

Suffixe d : Complication en cours au moment de la sortie du patient nécessitant un suivi ultérieur (d = décharge)

XIII. Résumés

Abstract

Introduction:

The gallbladder carcinoma is a disease found with a high incidence in Algeria. It's the most common biliary tract cancer. The outcome is poor with an overall 5 years survival rate less than 5 %. This poor prognosis is caused by a diagnosis at an advanced stage. The incidental finding by a pathologist of the gallbladder carcinoma (IGBC) should have a better prognosis. By definition, this form of gallbladder cancer stays confined to the organ and is unknown from the surgeon. A second surgery for radical re-resection is required for the stages pT1b, pT2 and pT3. This re-resection isn't always possible because of an unresectable tumor residue. Our objective in this study is to identify predictive factors of unresectability of this tumor residue, and build up a score of unresectability based on the same factors.

Material and methods:

It is a prospective, multicenter study of gallbladder carcinoma discovered incidentally in pathology. The parameters of the study are: age, gender, cholecystectomy operative report, clinical symptoms (pain, jaundice, palpable mass and ascites), radiology investigations (ultrasound, TDM and/or MRI), tumor markers (Ca 19.9, CEA), the time lag between the cholecystectomy and the second surgery, the histologic criteria (histologic type, grade, the degree of wall infiltration, Mascagni's lymph node if it's reported, the involvement of the resection margin of the cystic duct, vascular embolus, and the perineural invasion. From the identified parameters (each one is given 1 to 5 points following an established grid). The score is calculated by summing-up the obtained points.

Results:

94 cases were collected; 75 women and 19 men, with a median age of 60.5 years (31 to 78 years). After a preoperative evaluation 70 patients (74,5%) have benefited from a complete re-resection and 24 (25,5%) have not (large tumor residue). The pain, jaundice, palpable mass, ascites, abnormal morphology, elevated tumor markers, histologic type, grade, degree of wall infiltration, vascular embolus and perineural invasion were the factors associated with the resectability. The discriminatory score for a re-resection (radical resection) is at 1 point. All patients (100%) with a maximum score of 1 point have benefited from a complete re-resection, although none of the 14 patients (100%) with a score equal or above 7 points has. ($p < 0,05$). The patients with an intermediate score between 2 to 6 points (70,3%) have benefited from a re-resection. The score can predict with high probability the feasibility or the non-feasibility of the re-resection.

Conclusion:

These results are encouraging and the proposed score is predictive of the resectability of an IGBC. This allows a selection of patients with a possible re-resection and those with an impossible one. The latter should in the future benefit from a proper therapeutic approach with neoadjuvant therapy.

Key words: gallbladder cancer, incidental gallbladder cancer, unresectability, predictive factors, score.

Résumé

Introduction :

Le cancer de la vésicule biliaire est une pathologie dont l'incidence est élevée en Algérie. C'est le premier cancer biliaire. Il est grave avec une survie à 5 ans tous stades confondus inférieure à 5 %. Ce pronostic sombre est dû au retard diagnostique au stade utile. La découverte histologique du cancer de la vésicule biliaire (CVBDH) représente une des situations diagnostiques qui devrait avoir un meilleur pronostic. Par définition, cette forme de cancer de la vésicule biliaire est confinée à l'organe et il est méconnu par le chirurgien. Cette découverte impose la reprise chirurgicale pour complément (chirurgie complémentaire : CC) de résection pour les stades pT1b, pT2 et pT3. Cette reprise chirurgicale n'est pas toujours possible vue la présence d'un résidu tumoral (RT) jugé non résécable. Le but de notre étude est d'identifier les facteurs prédictifs de non résécabilité de ce RT et à partir de ces facteurs développer un score prédictif de non résécabilité.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique sur les cancers de la vésicule biliaire de découverte histologique. Les paramètres étudiés étaient l'âge, le sexe, le compte rendu de la cholécystectomie, la symptomatologie clinique (douleurs, ictère, masse palpable et ascite), les examens d'imagerie (échographie, TDM et ou IRM), les marqueurs tumoraux (CA19.9 et ACE), le délai entre la cholécystectomie et la chirurgie de rattrapage et les critères histologiques (type histologique, grade histologique, le degré d'infiltration pariétale, l'état du ganglion de Mascagni s'il est rapporté, l'infiltration ou non de la tranche de section du canal cystique, l'embolie vasculaire et l'engainement périnerveux). A partir des paramètres identifiés (Chaque paramètre est coté de 1 à 5 points selon une grille établie), le score est calculé en faisant la somme des points obtenus.

Résultats :

Quatre-vingt-quatorze(94) cas ont été colligés, 75 femmes et 19 hommes, d'un âge moyen de 60.7 ans (31-78ans). Après évaluation préopératoire. 70 patients (74.5%) ont bénéficié d'une CC complète et 24 (25.5%) n'en ont pas bénéficié (RT important). La douleur, l'ictère, la masse palpable, l'ascite, la morphologie pathologique, un taux élevé des marqueurs tumoraux, le type histologique, le grade, le degré d'infiltration pariétale, l'embolie vasculaire et l'engainement périnerveux étaient des facteurs associés à la résécabilité. **Le score discriminant pour une CC (Résection radicale) se situe à 1point. Tous les patients (100%) avec score maximal de 1point ont bénéficié d'une CC complète alors qu'aucun des 14 patients (100%) avec un score supérieur ou égal à 7 points n'a bénéficié d'une CC pour (p<0,05). Pour les patients avec un score intermédiaire de 2à 6 points, 70.3% ont pu bénéficier d'une CC.** Ce score permet de prévoir la forte probabilité de résection et inversement la contre-indication de celle-ci.

Conclusion

Ces résultats sont encourageants et le score proposé est prédictif de la résécabilité devant une CVBDH, ce qui permet une sélection des patients chez lesquels la résection est possible et ceux chez lesquels elle sera impossible. Ces derniers devraient à l'avenir bénéficier d'une attitude thérapeutique appropriée représentée par une thérapeutique néoadjuvante.

Mots clés: cancer de la vésicule biliaire, découverte histologique, résécabilité, facteurs prédictifs, score.

المخلص

مقدمة:

ينتشر سرطان المرارة بشكل كبير في الجزائر بحيث يمثل أول سرطان القناة الصفراوية. أقل من 5 % من المصابين مهما كانت مرحلة تطوره لديهم معدل البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات. يرجع هذا التنبؤ السيئ إلى التأخير في تشخيص المرض، حيث يمثل اكتشاف هذا السرطان فل المستوى النسيجي (CVBDH) فرصة تسمح بعلاج أفضل. بجدد الذكر أن هذا النوع من سرطان المرارة يكون خفياً نوعاً ما لذا لا يتعرف عليه الجراح بسهولة، إذ يتطلب هذا الاكتشاف استئصال العضو استئصالاً إضافياً (جراحة مكملة) بالنسبة للمراحل pT1b و pT2 و pT3. لا تكون هذه المراجعة الجراحية ممكنة دائماً نظراً لوجود بقايا الورم التي تبقى غير قابلة للاستئصال. يتمثل الهدف من دراستنا في تحديد العوامل التنبؤية لعدم قابلية استئصال هذه البقايا ثم انطلاقاً من هذه العوامل تطوير درجة التنبؤ لعدم قابلية الاستئصال.

المواد والطرق:

تمت دراسة سرطانات المرارة بطريقة استباقية متعددة المراكز بفحص العينات النسيجية. وكانت المؤشرات المدروسة هي العمر والجنس وتقرير استئصال المرارة والأعراض السريرية (الألم واليرقان والكتلة الملموسة وماء البطن) والتصوير الطبي (الموجات فوق الصوتية والتصوير المقطعي والتصوير بالرنين المغناطيسي) وعلامات الورم (CA19,9 و ACE)، والزمن بين استئصال المرارة وجراحة الإنقاذ الاستدراكية والمعايير النسيجية (النوع النسيجي، درجة تطور الورم، درجة التسلسل الخلوي للجدار، حالة العقدة المفاوية Mascagni إذا أمكن، ودرجة تسلسل الشريحة مقطعية من القناة الكيسية أو عدمه، الصمة الوعائية والغمد المحيط بالأعصاب). انطلاقاً من المعلمات المحددة (يتم تصنيف كل مؤشر من 1 إلى 5 نقاط وفقاً لشبكة محددة)، ثم يتم حساب النتيجة عن طريق إضافة النقاط التي تم الحصول عليها.

النتائج

: تم جمع 94 حالة منها 75 امرأة و 19 رجلاً بمتوسط عمر 60.7 سنة (31-78 سنة). بعد التقييم قبل الجراحة. تلقى 70 مريضاً (74.5%) جراحة تكميلية كاملة و 24 (25.5%) لم يتلقوها (بقية الورم كبيرة). كان كل من الألم، اليرقان، الكتلة الملموسة، الاستسقاء، التشكل المرضي، المستوى العالي من علامات الورم، النوع النسيجي، الدرجة، درجة التسلسل الجداري، الصمة الوعائية والغمد حول عنق الرحم عوامل مرتبطة بقابلية الاستئصال. حدد الدرجة التمييزية (score) للجراحة التكميلية (استئصال جذري) هي 1. حصل جميع المرضى (100%) مع حد أقصى نقطة واحدة على CC كاملة بينما لم يحصل أي من 14 مريضاً (100%) بدرجة أكبر أو تساوي من 7 نقاط على الجراحة التكميلية ($p < 0.05$). بالنسبة للمرضى ذوي الدرجة المتوسطة 2-6 نقاط، استفاد 70.3% أكثر من لجراحة التكميلية. هذه النتيجة تجعل من الممكن التنبؤ باحتمالية عالية للاستئصال، والعكس بالعكس بالنسبة لموانع الاستعمال.

الخلاصة:

تعتبر هذه النتائج جد مشجعة إذ أن الدرجة التمييزية (score) للجراحة التكميلية المقترحة تنبئ بقابلية استئصال CVBDH، مما يسمح باختيار المرضى الذين يكون الاستئصال لديهم ممكناً من الذين يستحيل لديهم ذلك. يجب أن يستفيد هؤلاء في المستقبل من العلاج مناسب الذي يمثل في العلاج المساعد الجديد.