



106 020436 1

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine

ANNEE 1994



THESE N° 150/11

**TUMEURS DE
LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE :
Anatomie pathologique,
étude de marqueurs
de prolifération cellulaire
et expression de la protéine p53**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 14 Octobre 1994

par

Eric LAVOINE

né le 4 Avril 1965 à Bègles (Gironde)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur CATANZANO	PRESIDENT
Monsieur le Professeur CUBERTAFOND	JUGE
Monsieur le Professeur LABROUSSE	JUGE
Monsieur le Professeur PILLEGAND	JUGE

ex: 2

Sibir:

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNEE 1994



THESE N° 150

**TUMEURS DE
LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE :
Anatomie pathologique,
étude de marqueurs
de prolifération cellulaire
et expression de la protéine p53**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 14 Octobre 1994

par

Eric LAVOINE

né le 4 Avril 1965 à Bègles (Gironde)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur CATANZANO PRESIDENT
Monsieur le Professeur CUBERTAFOND JUGE
Monsieur le Professeur LABROUSSE JUGE
Monsieur le Professeur PILLEGAND JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur PIVA

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur VANDROUX

Monsieur le Professeur DENIS

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul
ALAIN Luc
ALDIGIER Jean-Claude
ARCHAMBEAUD Françoise
ARNAUD Jean-Paul
BARTHE Dominique
BAUDET Jean
BENSAID Julien
BERNARD Philippe
BESSEDE Jean-Pierre
BONNAUD François
BONNETBLANC Jean-Marie
BORDESSOULE Dominique
BOULESTEIX Jean
BOUQUIER Jean-José
BOUTROS-TONI Fernand
BRETON Jean-Christian
CAIX Michel
CATANZANO Gilbert
CHASSAIN Albert
CHRISTIDES Constantin
COLOMBEAU Pierre
CUBERTAFOND Pierre
DARDE Marie-Laure
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel
DENIS François
DESCOTTES Bernard
DUDOGNON Pierre
DUMAS Michel

OPHTALMOLOGIE
CHIRURGIE INFANTILE
NEPHROLOGIE
MEDECINE INTERNE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
DERMATOLOGIE
OTO RHINO LARYNGOLOGIE
PNEUMOLOGIE
DERMATOLOGIE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
PEDIATRIE
CLINIQUE DE PEDIATRIE
BIostatistique ET Informatique MEDICALE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ANATOMIE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
PHYSIOLOGIE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
UROLOGIE
CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
PARASITOLOGIE
PEDIATRIE
BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
ANATOMIE
REEDUCATION FONCTIONNELLE
NEUROLOGIE

.../...

DUMAS Jean-Philippe
 DUMONT Daniel
 DUPUY Jean-Paul
 FEISS Pierre
 GAINANT Alain
 GAROUX Roger
 GASTINNE Hervé
 GAY Roger
 GERMOUITY Jean
 HUGON Jacques
 LABADIE Michel
 LABROUSSE Claude
 LABROUSSE François
 LASKAR Marc
 LAUBIE Bernard
 LEGER Jean-Marie
 LEROUX-ROBERT Claude
 LIOZON Frédéric
 MALINVAUD Gilbert
 MENIER Robert
 MERLE Louis
 MOREAU Jean-Jacques
 MOULIES Dominique
 OUTREQUIN Gérard
 PECOUT Claude
 PERDRISOT Rémy
 PESTRE-ALEXANDRE Madeleine
 PILLEGAND Bernard
 PIVA Claude
 PRALORAN Vincent
 RAVON Robert
 RIGAUD Michel
 ROUSSEAU Jacques
 SAUTEREAU Denis
 SAUVAGE Jean-Pierre
 TABASTE Jean-Louis
 TREVES Richard
 VALLAT Jean-Michel
 VALLEIX Denis
 VANDROUX Jean-Claude
 WEINBRECK Pierre

UROLOGIE
 MEDECINE DU TRAVAIL
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 CHIRURGIE DIGESTIVE
 PEDOPSYCHIATRIE
 REANIMATION MEDICALE
 REANIMATION MEDICALE
 PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
 HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 REEDUCATION FONCTIONNELLE
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
 PSYCHIATRIE D'ADULTES
 NEPHROLOGIE
 CLINIQUE MEDICALE A
 HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
 PHYSIOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 ANATOMIE
 CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 PARASITOLOGIE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MEDECINE LEGALE
 HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
 NEUROCHIRURGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
 THERAPEUTIQUE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 MALADIES INFECTIEUSES

MOULIN Jean-Louis

Professeur associé à mi-temps

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Maryse POMMARET

A mes enfants et à leur maman.

A ma famille,

mes frères, Géraldine, ma mère, mon père,

Marie-France, mon grand-père.

A mes amis angevins.

A mes amis de l'Internat de Limoges.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur CATANZANO

Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique

Biologiste des hôpitaux

Chef de service

Vous nous honorez de votre confiance en acceptant la présidence de cette thèse.

Votre accueil chaleureux et les connaissances que vous nous avez transmises, nous ont donné le goût de la pratique de l'anatomie pathologique.

En hommage à la diversité et à la qualité de votre enseignement, veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOS JUGES**Monsieur le Professeur CUBERTAFOND**

Professeur des Universités de Clinique de Chirurgie Digestive

Chirurgien des hôpitaux

Chef de service

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de participer au jury de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

Monsieur le Professeur PILLEGAND

Professeur des Universités d'Hépatologie-Gastro-Entérologie

Médecin des hôpitaux

Chef de service

Vous avez accepté avec gentillesse et spontanéité de juger notre travail.

Veillez trouver ici l'expression de nos remerciements sincères.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur LABROUSSE

Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique

Praticien Hospitalier

Pour m'avoir communiqué ta vision de l'anatomie pathologique et
toutes les perspectives auxquelles notre métier peut nous ouvrir.

Pour tes conseils précieux à la lecture de ce travail.

Trouves ici toute l'expression de ma plus vive reconnaissance.

A monsieur le Professeur POTET

Pour l'accueil que vous nous avez réservé dans votre service de l'hôpital Bichat
et en hommage à la richesse et à la qualité de votre enseignement.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

*A toute l'équipe du laboratoire d'Anatomie Pathologique
de l'hôpital Bichat du Professeur POTET*

Et plus particulièrement à **Madame le Docteur VISSUZAINÉ** et
Madame le Docteur MARCHE qui nous ont communiqué avec enthousiasme
leur enseignement en anatomie pathologique.

Veillez trouver ici l'expression de toute notre gratitude.

Au Docteur Caroline LAVIGNAC

Pour avoir grandi à tes côtés dans l'apprentissage de l'anatomie pathologique et pour ton enseignement en toute chose sur la pratique de notre profession.

Trouves ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Au Docteur Ghislaine DARREYE

A ton enthousiasme pour cette spécialité et pour l'accueil que tu m'as réservé à mon arrivée dans le service.

***Au Docteur Véronique FERMEAUX, à Madame le Docteur LEBOUTET,
à Madame le Docteur Manuella DELAGE-CORRE et aux internes du
service d'Anatomie Pathologique de Limoges,
Agnès, Barbara, Isabelle, François et Nasser***

Votre chaleureux soutien m'a aidé à réaliser ce travail.

A Ghislaine ESTEVE

Merci à ta disponibilité et à ton savoir faire qui ont permis
à ce travail de prendre forme.

A Chantal ALLARMARGOT

Pour la réalisation technique de ce travail dont j'ai pu apprécier les qualités.

*A l'ensemble du personnel du laboratoire d'Anatomie Pathologique
du CHRU de Limoges*

qui a su si bien me supporter tout le long de mon internat.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : *LES TUMEURS DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE*

DEFINITIONS ET GENERALITES ANATOMOCLINIQUES

- I - Généralités
- II - Les tumeurs bénignes
- III - Les tumeurs malignes
- IV - Pronostic des cancers de la voie biliaire principale

DEUXIEME PARTIE : *MATERIEL ET METHODES*

- I - Mode de recrutement
- II - Examen anatomopathologique standard
- III - Techniques de morphologie complémentaires

TROISIEME PARTIE : *RESULTATS*

- I - Observations cliniques
- II - Examen anatomopathologique standard
- III - Etude morphologique complémentaire

QUATRIEME PARTIE : *DISCUSSION*

- I - Données cliniques
- II - Examen anatomopathologique standard
- III - Etude morphologique complémentaire

CONCLUSION

INTRODUCTION

Les tumeurs de la voie biliaire principale forment une entité anatomoclinique qui se différencie des tumeurs de la vésicule biliaire et de la région oddienne.

Bien que leur caractère obstructif provoque l'apparition de symptômes précoces, ces tumeurs, essentiellement malignes et primitives, sont de mauvais pronostic.

Ce caractère évolutif péjoratif est attribué en partie à l'infiltration rapide de la tumeur dans la paroi des canaux biliaires et à l'invasion du tissu de soutien environnant riche en vaisseaux et en fibres nerveuses.

Du fait de leur rareté et de leur faible résécabilité, ces tumeurs sont difficiles à colliger sur le plan histopathologique.

Leur diagnostic microscopique pose parfois de réels problèmes, et si les facteurs histopronostiques classiques sont toujours d'actualité, des techniques nouvelles devraient préciser au mieux leur potentiel évolutif.

L'immunohistochimie rend possible en routine l'analyse de marqueurs diagnostiques, tels l'antigène carcino-embryonnaire et l'antigène carbohydrate 19-9.

Cette technique permet également d'apprécier la cinétique tumorale en révélant la présence d'antigènes, marqueurs des cellules en phase proliférative, comme l'antigène Ki-67 et l'antigène nucléaire de prolifération cellulaire (PCNA).

Toujours utilisable en routine et dans les limites d'une étude rétrospective, la coloration argentique des organisateurs nucléolaires est un autre moyen d'apprécier la prolifération cellulaire.

Les cellules tumorales malignes sont susceptibles d'exprimer la protéine p53, produit d'une mutation sur un gène suppresseur de tumeur de la cellule normale. L'analyse immunohistochimique de cette expression a une valeur diagnostique, pronostique et pathogénique pour de nombreuses pathologies tumorales.

Ce travail se propose de tester ces différents marqueurs sur une série de 14 tumeurs de la voie biliaire de façon à en établir l'intérêt sur le plan diagnostique ou pronostique.

Au préalable, le cadre anatomoclinique des tumeurs de la voie biliaire principale et leurs caractères histopathologiques seront précisés.

PREMIERE PARTIE :

**LES TUMEURS DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE
DEFINITIONS ET GENERALITES ANATOMOCLINIQUES**

I - GENERALITES

Les tumeurs des voies biliaires extrahépatiques présentent des aspects histologiques superposables quelle que soit leur localisation (72), mais la différence de fréquence, de contexte clinique et de mode évolutif permet de distinguer les tumeurs de la voie biliaire principale (VBP) des tumeurs de la vésicule biliaire et de la région oddienne. Avant d'aborder le chapitre de la pathologie, il convient d'effectuer un rappel embryologique, anatomique et histologique des voies biliaires.

A - Rappel embryologique

Les voies biliaires s'individualisent au cours de la quatrième semaine de vie foetale lorsqu'apparaît un bourgeon ventro-médian provenant de l'endoderme primitif, à proximité de la jonction avec l'intestin primitif et du sac vitellin, et à l'opposé du bourgeon pancréatique dorsal. Cette excroissance se développe dans le mésenchyme splanchnique et devient le diverticule hépatique.

La partie crâniale de ce diverticule se différencie pour l'organogénèse du foie et des voies biliaires intrahépatiques. Sa portion caudale se ramifie pour donner la vésicule biliaire et le canal cystique. Un petit bourgeon, le pancréas ventral, qui formera en partie la tête du pancréas, naît du diverticule hépatique à proximité de l'intestin primitif. L'allongement du diverticule originel forme le canal cholédoque. L'embryon a alors atteint l'âge de 5 semaines.

Les semaines suivantes, le pancréas sera formé après rotation et fusion de ses ébauches ventrale et dorsale. De la première ébauche naîtra le canal de Wirsung qui a donc la même origine que le cholédoque, c'est à dire le diverticule hépatique, et qui s'abouche comme lui au niveau du duodénum.

A la huitième semaine de gestation, une lumière est établie sur l'ensemble des voies de l'arbre biliaire. Les couches de la paroi vésiculaire sont bien différenciées quand le foetus atteint l'âge de 15 à 18 semaines et la sécrétion biliaire du foie foetal se met en place vers le troisième mois de grossesse (5).

B - Rappel d'anatomie descriptive

Les voies biliaires extrahépatiques se divisent en trois secteurs : VBP, voie biliaire accessoire (vésicule et région cervico-cystique), zone terminale cholédoco-oddienne (72).

La VBP est formée des canaux hépatiques droit et gauche, du canal hépatique commun et du cholédoque (cf. illustration n° 1 p. 18).

1 - Morphologie de la convergence supérieure

Les voies biliaires intrahépatiques ont une distribution calquée sur la segmentation portale et artérielle. Chaque segment du foie fournit donc un canal segmentaire satellite d'une artère et d'une branche porte. L'union des canaux sectoriels formés par les canaux segmentaires, donne les canaux

hépatiques droit et gauche qui marquent le début des voies biliaires extra-hépatiques (cf. illustration n° 2 p. 18).

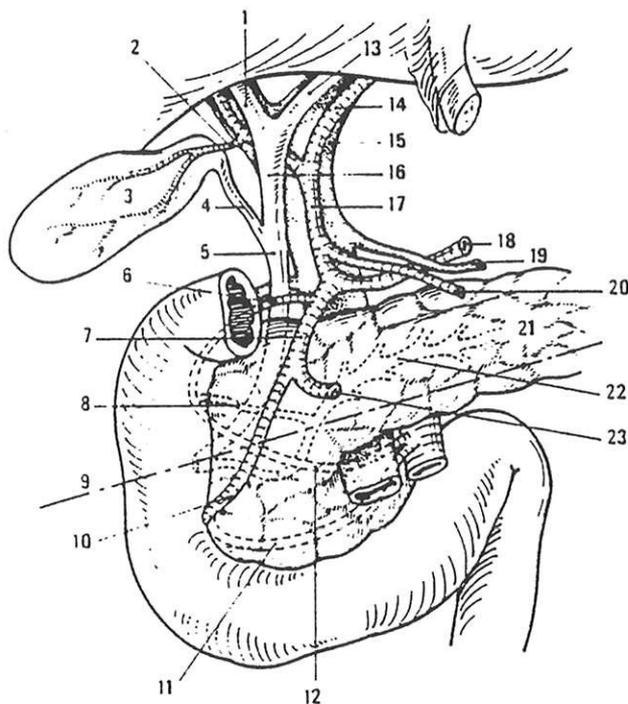
Les variations anatomiques sont nombreuses. Selon les constatations de Couinaud (21), celles-ci intéressent presque exclusivement les canaux droits, le canal hépatique droit étant absent dans 40 % des cas.

2 - Formation du canal hépatique commun

Les canaux hépatiques droit et gauche descendent plus ou moins bas vers la convergence où ils vont donner naissance au canal hépatique commun. Leur calibre est régulier et ne dépasse pas en règle 15 mm (72). Le canal hépatique commun ainsi constitué mesure, dans sa disposition habituelle, 2 à 3 cm de long jusqu'à l'abouchement du cystique (14,72).

3 - Confluent biliaire inférieur et canal cholédoque

Le canal cystique, long en moyenne de 3 cm, se dirige obliquement en bas et à gauche pour s'unir au bord droit de la VBP. Cette disposition se rencontre dans 65 % des cas (14). Le canal cholédoque ainsi formé mesure 6 à 8 cm jusqu'à son abouchement oddien. Il est divisé en trois parties : supraduodénale (la plus longue), rétroduodénale et intrapancréatique (5).



1. Canal hépatique droit.
2. A. cystique.
3. Vésicule.
4. C. cystique.
5. C. cholédoque.
6. A. pancr.-duodénale sup. droite.
7. A. gastro-duodénale.
8. C. de Santorini.
9. Racine du meso-côlon transverse.
10. A. pancréatico-duodénale inf. droite.
11. A. pancréatico-duodénale inf. gauche.
12. A. pancréatico duodénale sup. gauche.
13. Canal hépatique gauche.
14. A. hépatique gauche.
15. V. porte.
16. Canal hépatique commun.
17. A. hépatique propre.
18. A. hépatique commune.
19. V. pylorique.
20. A. pylorique.
21. Pancreas.
22. Canal de Wirsung.
23. A. gastro-épiploïque droite.

Illustration n° 1 :

ANATOMIE DES VOIES BILIAIRES EXTRAHEPATIQUES :

ASPECT GENERAL (BOUDINET (14))

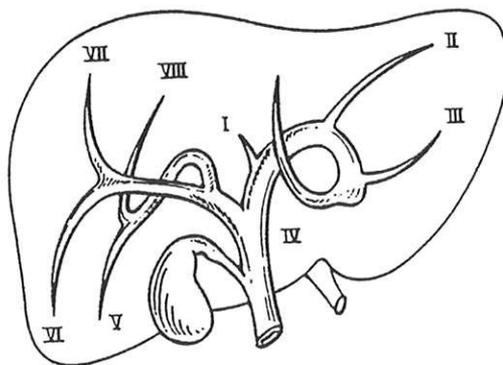


Illustration n° 2 :

CANAUX HEPATIQUES DROIT ET GAUCHE (BOUDINET (14))

4 - Anomalies anatomiques de la VBP

Parmi les anomalies de nombre, on retiendra les duplications dont la plus fréquente est le canal hépatique double (convergence basse) (14).

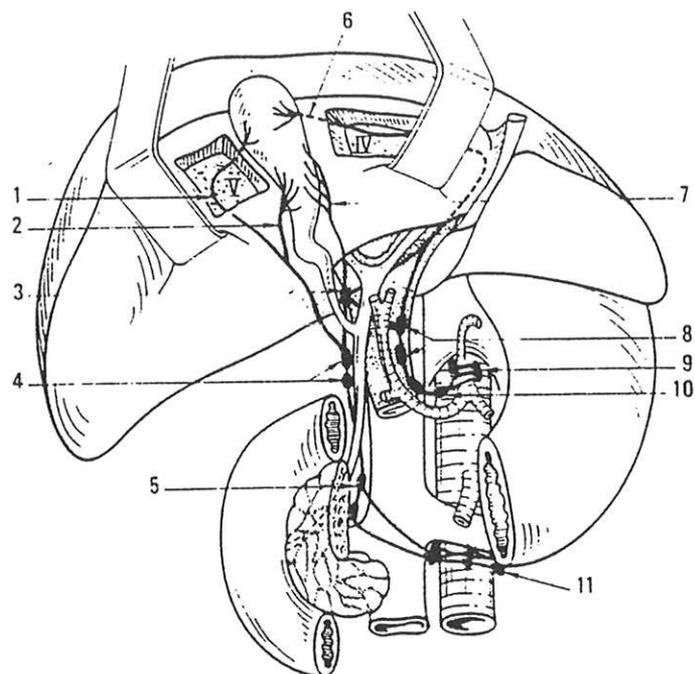
Les anomalies de calibre concernent des rétrécissements, des diaphragmes et surtout des dilatations kystiques. Ces dernières sont susceptibles de favoriser le développement d'un cancer (36).

Enfin, les anomalies de terminaison se manifestent à deux niveaux. Dans la papille, le canal de Wirsung et le cholédoque peuvent avoir un trajet commun plus ou moins long ou posséder des orifices distincts. Au niveau du duodénum, la papille se situe le plus souvent au tiers moyen ou inférieur du deuxième duodénum, mais peut aussi se situer de D I à D III (14).

C - Drainage lymphatique des voies biliaires

L'illustration n° 3 (p.20) résume le drainage lymphatique des voies biliaires. Celui-ci débute par des réseaux primaires pariétaux situés dans les parois des canaux biliaires et de la vésicule.

Ces différents réseaux donnent naissance à des collecteurs secondaires qui se drainent dans des ganglions lymphatiques répartis le long de deux voies, l'une supérieure, l'autre inférieure.



1. Pédicule supéro-externe. 2. Pédicule inféro-externe. 3. Chaîne marginale. 4. Chaîne porto-cholédocienne externe. 5. Chaîne pancréatico-duodénale postérieure. 6. Pédicule supéro-interne. 7. Pédicule inféro-interne. 8. Chaîne porto-cholédocienne interne. 9. Chaîne aortico-cœliaque. 10. Chaîne hépatique commune. 11. Chaîne aortico-lombaire.

Illustration n° 3 :

DRAINAGE LYMPHATIQUE DES VOIES BILIAIRES

{BOUDINET d'après CAPLAN (14)}

Les lymphatiques se drainent alors en aortico-coeliaque d'une part et en rétro-duodéno-pancréatique et aortico-lombaire d'autre part.

Enfin, il est à noter que certains collecteurs de la vésicule biliaire traversent le parenchyme hépatique des segments IV et V [14].

D - Rappel histologique de la VBP

La VBP a une paroi mince, de 0,5 à 1 mm d'épaisseur. La muqueuse est faite d'une seule assise de cellules cylindriques hautes, soulevées en courtes villosités et reposant sur un conjonctif lâche sans musculaire muqueuse individualisée, mais assez riche en fibres élastiques [72].

Plus en profondeur, la paroi est constituée de fibres collagènes et contient de rares tractus musculaires, en quantité plus importante à proximité du sphincter d'Oddi.

De petites glandes séromuqueuses, intramurales et prédominantes dans la portion la plus distale de la VBP, sont considérées comme des vestiges embryonnaires du diverticule hépatique [5]. Ce sont les glandes de Beale [86].

E - Définition des tumeurs de la VBP

Les tumeurs de la VBP sont rares. Leur nature est plus volontiers maligne, primitive et épithéliale.

L'usage anatomoclinique les classe en trois types selon leur localisation (8, 86, 113) :

- **tiers supérieur** : canaux hépatiques droit et gauche, et canal hépatique commun jusqu'à l'abouchement du cystique.
- **tiers moyen** : cholédoque sus-pancréatique.
- **tiers inférieur** : cholédoque rétro et intrapancréatique.

Ainsi, les tumeurs de la vésicule biliaire et du canal cystique sont exclues de ce cadre.

Malgré cette classification, il peut exister une certaine confusion entre ces différents types de tumeurs en particulier lorsque le point de départ est difficile à préciser dans le cas de tumeurs volumineuses ou lorsque leurs aspects histopathologiques sont très voisins (72). Ceci concerne les tumeurs de localisations diffuses (86), mais il existe également des formes à localisations multiples (35, 93).

Il faut également écarter les cholangiocarcinomes qui désignent, pour la plupart des auteurs, les adénocarcinomes développés aux dépens des seules voies biliaires intrahépatiques (72, 103).

II - LES TUMEURS BENIGNES

Ces tumeurs sont considérées comme des raretés puisqu'elles représentent seulement 0,1 % de la chirurgie de l'arbre biliaire, 6 % des tumeurs des voies biliaires extrahépatiques et 13 % des tumeurs de la VBP en incluant les formes oddiennes [17]. L'âge moyen de découverte se situe dans la cinquième décennie [26]. Les femmes sont deux fois plus atteintes que les hommes et l'association avec la lithiase est rare [72].

A - Macroscopie

Ces tumeurs sont le plus souvent végétantes à type de polypes à développement endocanalair. Elles réalisent aussi des formes nodulaires ou sténosantes [72]. Les tiers moyen et inférieur sont le plus souvent atteints. Viennent ensuite le canal hépatique et ses branches, puis le carrefour cystico-cholédocien [17, 26, 72].

B - Histopathologie

Nous reprenons le plan de la classification OMS modifiée [36] pour ne retenir que les seules tumeurs bénignes.

Le caractère bénin d'une tumeur de la VBP n'est pas évoqué le plus souvent devant un syndrome obstructif des voies biliaires, en l'absence d'examen histopathologique pré-opératoire.

1 - Tumeurs épithéliales

a) Adénomes

Les adénomes d'architecture papillaire sont de loin les tumeurs bénignes les plus fréquentes de la VBP. Elles sont également désignées sous le terme de papillome. On parle plus volontiers actuellement d'adénomes vilieux ou tubulo-vilieux [16, 50, 94] pour reprendre la terminologie utilisée au niveau du tube digestif.

Il s'agit d'une prolifération glandulaire constituée de tubes juxtaposés dans un tissu de soutien inflammatoire. L'existence d'axes conjonctivo-vasculaires, recouverts par un épithélium constitué de cellules cylindriques, définit l'architecture vilieuse de la tumeur.

Les signes de muco-sécrétion sont variables et la survenue d'une dysplasie puis d'un cancer doivent faire examiner attentivement ces tumeurs sur le plan histopathologique [20, 26, 76].

b) Adénome avec différenciation neuroendocrine

En 1992, deux cas d'adénome avec différenciation neuroendocrine ont été rapportés [78]. Il s'agissait de tumeurs localisées sur les voies biliaires intrahépatiques et présentant des plages de différenciation rappelant les tumeurs carcinoïdes bien différenciées.

Le suivi n'a pas montré de récurrence tumorale et le bilan préopératoire ne laissait pas supposer l'existence d'un tel type tumoral. A notre connaissance, de tels cas n'ont pas été rapportés sur la VBP.

c) Papillomatose biliaire diffuse

Certains adénomes sont multiples et récidivants. Ils entrent dans le cadre de la papillomatose biliaire diffuse, intra et extrahépatique. Il s'agit d'une atteinte rarissime de l'arbre biliaire (39, 90, 105).

Sur le plan histopathologique, l'épithélium biliaire présente des aspects vilieux focaux ou en nappes, souvent muco-sécrétant au sein d'un tissu de soutien inflammatoire et remanié. Les noyaux hyperchromatiques et réguliers gardent le plus souvent une position basale. L'existence de zones de dysplasie est possible mais plus rare que dans les adénomes vilieux traditionnels.

La papillomatose des voies biliaires est donc considérée comme une lésion au potentiel malin peu élevé (47, 70, 105). Le diagnostic ne s'établit souvent qu'après un suivi à long terme pouvant dépasser plusieurs années (39). Le risque élevé de récurrence, le retentissement sur la fonction hépatique, le risque infectieux et le potentiel malin font discuter un traitement par transplantation hépatique pour certaines équipes (85).

d) Cystadénome

Une forme rare et particulière d'adénome est décrite sous le terme de cystadénome. Une revue de la littérature [97] effectuée en 1993 réunissait 21 cas publiés. Il s'agit presque exclusivement de femmes dont la moyenne d'âge est de 45 ans.

Il s'agit d'un kyste multiloculaire dont les cavités sont recouvertes d'un épithélium cubique mucipare unistratifié, reposant sur un tissu de soutien cellulaire dense. L'un des arguments diagnostiques est l'absence de communication kysto-biliaire. Les risques de récurrence et de dégénérescence cancéreuse font préconiser une exérèse large [49, 97, 118].

Les formes de cystadénome à stroma mésenchymateux ne sont décrites qu'au niveau des voies biliaires intrahépatiques et exclusivement sur le lobe hépatique droit. Ces tumeurs seraient développées à partir de reliquats embryonnaires ectopiques de la vésicule biliaire [81, 100].

2 - Tumeurs non épithéliales

Ces tumeurs réalisent les mêmes types histologiques que les tumeurs des tissus mous. Les cas décrits au niveau de la VBP sont rares.

Les tumeurs à cellules granuleuses ou tumeurs d'Abrikosoff apparaissent moins exceptionnelles [26]. Plus de 40 observations de tumeurs à cellules granuleuses ont été décrites sur les voies biliaires extrahépatiques.

Les études les plus récentes avec revue de la littérature, indiquent une prédominance de ces tumeurs chez les jeunes femmes de race noire (28, 63). Leurs aspects histopathologiques sont identiques à ceux décrits dans les autres localisations.

3 - Anomalies épithéliales

Il s'agit, dans la classification OMS, de modifications focales ou diffuses s'accompagnant d'inflammation et de prolifération du tissu de soutien.

Ces anomalies sont morphologiquement comparables à celles observées au niveau d'autres épithéliums glandulaires. Ce sont :

- L'hyperplasie concerne l'épithélium intracanalair. Le caractère bien différencié des glandes et du revêtement épithélial superficiel est associé à des phénomènes inflammatoires. Certains discutent le concept de polype hyperplasique lorsque de tels aspects réalisent un bourgeonnement endocanalair (126).

- Des lésions de métaplasie qui sont secondaires à l'inflammation chronique pour de nombreux auteurs (3, 4, 27). Les aspects histopathologiques sont essentiellement décrits sur la vésicule biliaire. Il s'agit de métaplasie intestinale, pylorique ou plus rarement épidermoïde (3, 4, 27, 36).

- Des lésions de dysplasie qui sont souvent associées aux lésions précédentes (27) et qui constituent une lésion précancéreuse (3, 4, 18, 27, 60, 74). C'est sur la vésicule biliaire qu'Albores (5) en a décrit les aspects histopathologiques. Il s'agit d'une perte de l'alignement uniforme de la surface épithéliale associée à des atypies nucléaires. Les cellules sont irrégulières et varient souvent en taille. Les noyaux souvent volumineux, de forme sphérique ou allongée, sont hyperchromatiques et contiennent une chromatine fine, granuleuse et dispersée avec un ou deux nucléoles.

Le cytoplasme des cellules est éosinophile, granuleux, vacuolaire. Les colorations par l'Acide Périodique de Schiff (PAS) et par le Bleu Alcian sont positives. Des cellules calciformes sont présentes dans de nombreux cas.

Les cellules dysplasiques sont le plus souvent alignées sur une seule couche bien que des pseudostratifications puissent apparaître. Les mitoses sont rares et la dysplasie peut suivre les invaginations de l'épithélium.

- Enfin, des aspects cicatriciels épithéliaux ou conjonctifs qui peuvent aboutir à la formation de polypes, de nodules ou de sténoses.

4 - Lésions pseudotumorales

a) Adénomyomes et hyperplasie adénomyomateuse

Les adénomyomes réalisent des tumeurs intrapariétales nodulaires ou circulaires. Ils sont constitués par des groupes de glandes plus ou moins dilatées, entourées de faisceaux collagènes ou musculaires (72). Leur caractère obstructif fait supposer bien souvent un diagnostic de malignité en

pré-opératoire. Ils sont considérés soit comme une malformation, soit comme une dystrophie fibro-adénomateuse [68,102].

b) Polypes

La classification OMS reprend ici des lésions prédominant dans le chorion et recouvertes en surface d'une simple couche d'épithélium. Il s'agit de foyers de cholestérolose, d'hyperplasie lymphoïde et de fibrose. De tels aspects sont plus fréquents au niveau de la vésicule biliaire que sur la voie biliaire principale [36].

Ces types de polypes sont à distinguer des adénomes précédemment décrits.

c) Kyste congénital cholédocien

Ces kystes canaux sont, en règle, découverts avant l'âge de 40 ans [97]. Le revêtement épithélial de l'intérieur de ces kystes n'est pas souvent reconnaissable. L'adénocarcinome a été signalé comme une complication éventuelle [36].

d) Hétérotopie

Elle peut être gastrique ou pancréatique [36], mais apparaît essentiellement décrite au niveau de la vésicule biliaire [15].

e) Névromes

Ils surviennent en général sur le moignon cystique après cholécystectomie et sont alors le plus souvent asymptomatiques. Les cas décrits sur le cholédoque apparaissent en règle après une plaie accidentelle de la voie biliaire. Le délai entre l'intervention initiale et les signes d'appel est très variable, de quelques mois à de nombreuses années. Sur le plan histopathologique, il s'agit d'une prolifération fasciculée de filets nerveux, non encapsulée, englobant la paroi cholédocienne (29, 91).

f) Autres

De nombreuses affections, particulièrement les parasitoses telles que l'ascaridiase, peuvent être à l'origine de lésions pseudotumorales (23, 36).

III - LES TUMEURS MALIGNES

Les cancers de la VBP sont rares et sont représentés, dans la majorité des cas, par des adénocarcinomes.

A - Epidémiologie

1 - Fréquence

Le cancer de la VBP est peu fréquent et représenterait, selon des données déjà anciennes, 0,05 à 0,1 % des autopsies, 0,3 à 1,8 % de l'ensemble des maladies biliaires et moins de 2 % de la totalité des cancers (5, 72, 92). Il est plus rare que le cancer de la vésicule biliaire et sa fréquence par rapport à l'ensemble des cancers des voies biliaires extrahépatiques varie de 10 à 44 % (72).

La répartition par rapport au sexe montrait, dans des séries anciennes, une prédominance masculine nette de 3 à 4 pour 1 (72). Les données récentes montrent une répartition plus équilibrée avec une légère prédominance masculine : 289 pour 263 dans la série de Reding et Coll (87), 894 pour 872 dans celle colligée par Henson et Coll (42).

Ces tumeurs surviennent en majorité entre 50 et 70 ans et prédominent au cours de la sixième décade. L'âge moyen est de 65 ans (5, 72, 87).

2 - Etiopathogénie

On ne connaît pas de facteurs étiologiques certains pour ces tumeurs.

Elles compliquent avec une fréquence significative les rectocolites hémorragiques, où le risque de cancer des voies biliaires est de 9 à 21 fois plus élevé que celui de la population générale. Le cancer surviendrait d'autant plus qu'il existerait une atteinte inflammatoire associée des voies biliaires [75, 88, 120].

Certaines malformations des voies biliaires et notamment les kystes cholédociens, sont susceptibles de faire le lit du cancer [25, 36, 49, 51, 101, 110].

Le rôle de la lithiase est plus discuté bien que son association avec le cancer de la VBP puisse être fréquente [26 % dans la série de Reding et Coll. (87)] [38, 56, 58]. La présence d'une dysplasie épithéliale à proximité d'un calcul rendrait compte, pour certains auteurs, du rôle de la lithiase dans la survenue d'un cancer [79].

Certaines parasitoses (*Clonorchis sinensis* et *Opisthorchis viverrini*) se compliquent essentiellement de cholangiocarcinomes intra-hépatiques. De tels cas sont rapportés dans des populations extrême-orientales [13, 103].

La survenue d'un cancer des voies biliaires apparaît selon certaines études, plus fréquente chez les porteurs chroniques de Salmonelles. Le mécanisme reliant ces deux pathologies n'est pas connu (122).

On peut enfin retenir que l'inflammation chronique des voies biliaires, facteur commun à ces différentes situations pathologiques, joue un rôle non négligeable dans le développement des cancers de la VBP (86).

B - Macroscopie

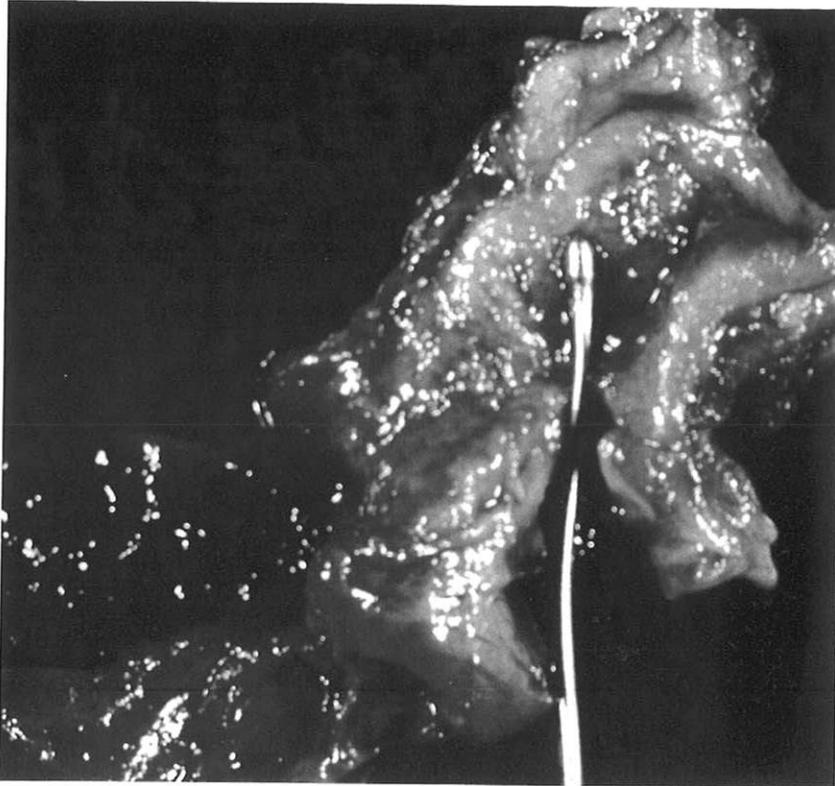
Les cancers de la VBP réalisent sur le plan macroscopique des aspects différents selon leur localisation (cf. photographies n° 1 et 2 p. 34).

On décrit ainsi, séparément, les cancers du tiers supérieur et ceux des tiers moyen et inférieur (5, 86).

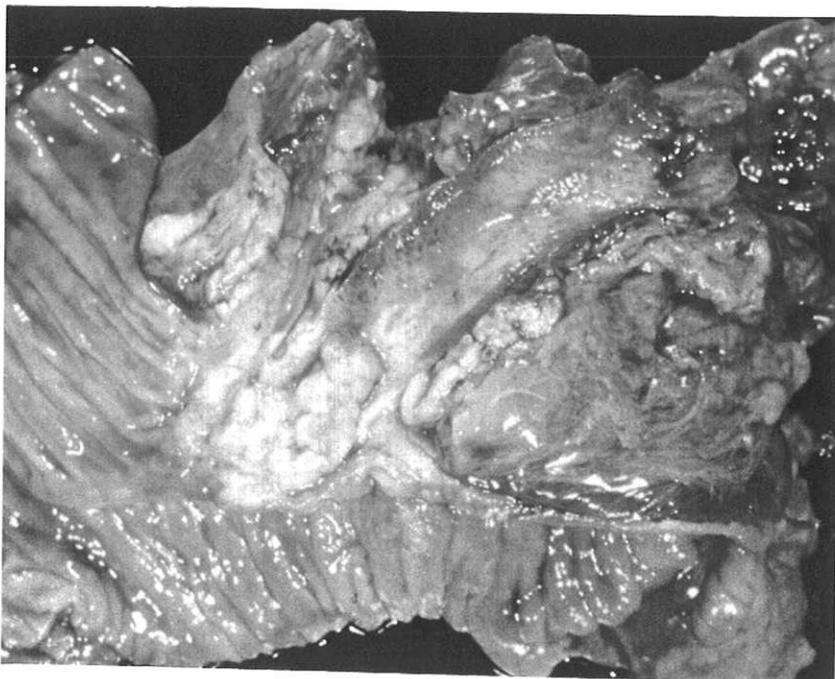
1 - Les cancers du tiers supérieur

Ces tumeurs hilaires, dites tumeurs de Klatskin (7, 41, 55), se présentent selon trois types macroscopiques :

- **La forme infiltrante squirrheuse** est prédominante (72). Elle réalise un manchon scléreux plus ou moins étendu en hauteur autour de la voie biliaire (86).



**Photographie n°1: Macroscopie -
Pièce opératoire de résection du cholédoque et de la vésicule biliaire -
Tumeur infiltrante et sténosante du cholédoque.**



**Photographie n°2: Macroscopie -
Pièce opératoire de DPC - Tumeur polypoïde du cholédoque
intrapancréatique.**

- **La forme nodulaire** est une forme longtemps localisée, en partie sténosante. Elle réalise une masse tumorale dure et blanchâtre. Elle est susceptible d'infiltrer le parenchyme hépatique adjacent (5, 72, 86).
- **La forme polypoïde** présente souvent des aspects infiltrants associés. Elle forme une prolifération endocanalaire friable, hémorragique et frangée. Ces formes ont un meilleur pronostic (5, 99, 111).

Le tiers supérieur est la localisation la plus fréquente des cancers de la VBP (86, 113, 114, 115) (cf. illustration n° 4 p. 36). Certaines équipes (12) les classent en trois types selon l'atteinte des canaux hépatiques droit et gauche et le degré de sténose du canal hépatique commun. Le type 3, correspondant à une tumeur envahissant le canal hépatique commun et l'un des deux canaux hépatiques sus-jacents, est le plus fréquent dans la série de Reding (87) (cf. illustration n° 5 p. 37).

2 - Les cancers des tiers moyen et inférieur

Ces cancers réalisent, sur le plan macroscopique, des aspects le plus souvent polypoïdes à développement endoluminal ou des cancers squirreux infiltrants. Le type nodulaire est exceptionnel dans ces localisations anatomiques (86).

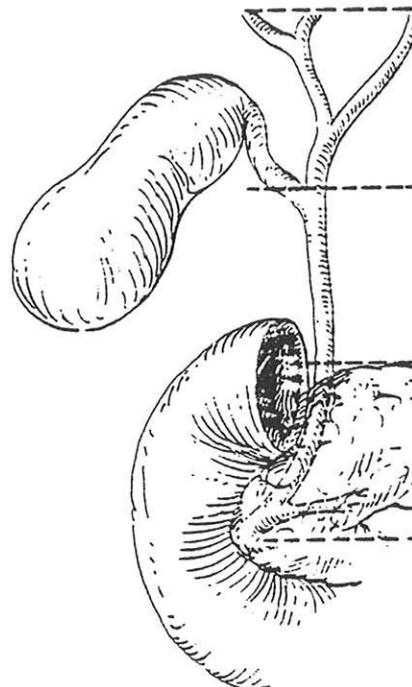
	TOMPKINS (113)	REDING (87)
	1981	1991
	96 cas	552 cas
		
TIERS SUPERIEUR	49 %	56 %
TIERS MOYEN	25 %	13 %
TIERS INFÉRIEUR	19 %	18 %
DIFFUS	7 %	13 %

Illustration n° 4 :

DISTRIBUTION ANATOMIQUE DES TUMEURS DE LA VBP

[Schéma modifié d'après TOMPKINS (113)]

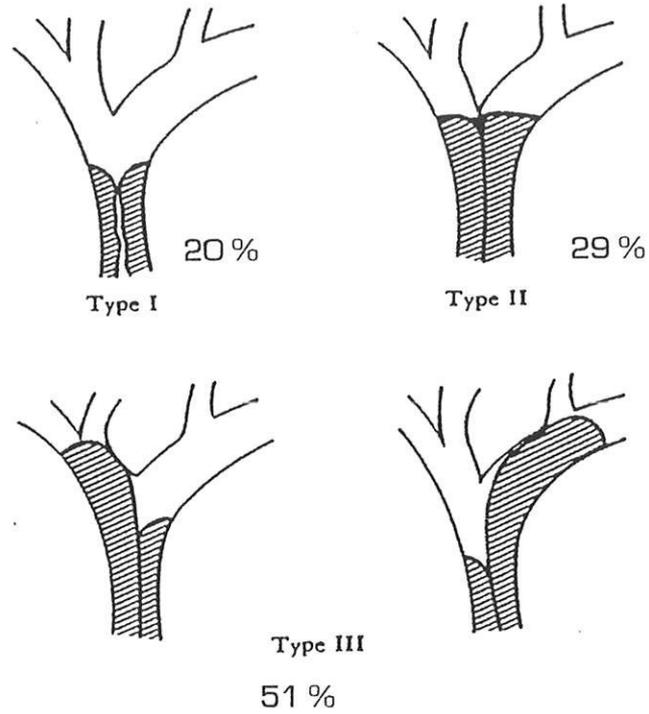


Illustration n° 5 :

DISTRIBUTION DES 307 CAS COLLIGES PAR REDING ET COLL. (87)

DE CANCER DU TIERS SUPERIEUR

(Schéma de répartition d'après BISMUTH et CORLETTE (12))

C - Analyse cytologique

De nombreux travaux (22, 62, 84) ont montré l'intérêt de l'analyse cytologique biliaire dans l'arbre décisionnel des lésions obstructives de la VBP et notamment des tumeurs malignes.

Nous en rapportons ici les principes et quelques résultats.

1 - Deux techniques

Les prélèvements sont effectués sous endoscopie rétrograde ou lors de cholangiographie transhépatique percutanée (22).

Deux types de recueil permettent une analyse cytologique :

- recueil du liquide biliaire permettant une étude cytologique des cellules desquamées.
- recueil au cytobrush sur la lésion obstructive.

2 - Commentaires

La plupart des équipes note une bonne spécificité sur les résultats obtenus en pathologie tumorale et notamment sur le diagnostic de malignité (84).

Le prélèvement par cytobrush serait de meilleur rendement que l'analyse du liquide biliaire (62).

La sensibilité de cet examen est variable pour la pathologie néoplasique selon le type et la localisation de la tumeur sur l'arbre biliaire (22, 62). Certains insistent donc sur la nécessité de renouveler l'examen pour limiter le taux de faux négatif (84).

Enfin, la cytologie est d'un intérêt certain lorsque le prélèvement histologique ne peut être réalisé ou pour préciser la conduite thérapeutique dans le cadre du bilan de certaines tumeurs des voies biliaires.

Cet examen nécessite toutefois la compétence de cytologistes exercés à ce type de pathologie et n'est donc pas réalisé en routine dans tous les laboratoires.

D - Histologie

Les adénocarcinomes constituent plus de 95 % des tumeurs de la VBP (72, 83, 86). Les autres types tumoraux, notamment non épithéliaux, sont exceptionnels.

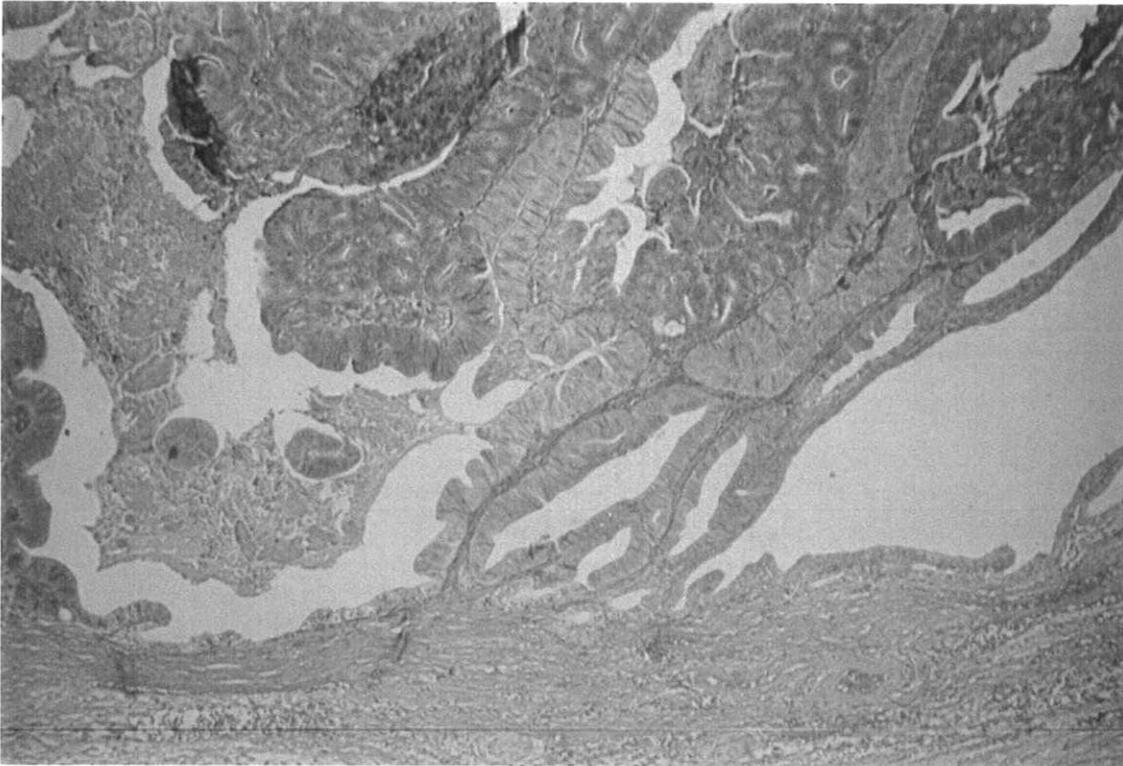
1 - Les adénocarcinomes

Les adénocarcinomes sont de type bien différencié dans plus de 80 % des cas (5). Ils sont alors constitués de tubes de petite taille et de structures acineuses ou trabéculaires. Les cellules cubiques ou cylindriques présentent des signes de sécrétion variables associés à des atypies cytonucléaires (cf. photographie n° 5 p. 43).

Le stroma, souvent abondant, est essentiellement fibreux et dense. Cet aspect peut en imposer pour une atteinte inflammatoire telle la cholangite sclérosante dans les atteintes hilaires (123). Dans ces cas, la mise en évidence d'embolies vasculaires notamment veineux et surtout d'envahissements nerveux rétablissent le diagnostic (11, 83) (cf. photographie n° 6 p. 43).

Les aspects ainsi décrits correspondent aux formes macroscopiques de type infiltrant. Les formes nodulaires ont un stroma plus lâche, ponctué de remaniements nécrotiques et hémorragiques. Elles peuvent poser des problèmes de diagnostic différentiel avec une tumeur hépatique sus-jacente quand elles entrent dans le cadre des tumeurs hilaires (86).

Les formes polypoïdes réalisent des proliférations exophytiques d'architecture papillaire. Le caractère très bien différencié associé à une régularité nucléaire font discuter le diagnostic d'adénome. De plus, les signes d'envahissement et les atypies cytonucléaires ne sont parfois présents que sur une zone réduite. Il apparaît donc nécessaire d'examiner l'ensemble de la tumeur sur la pièce opératoire pour ne pas porter à tort le diagnostic de tumeur bénigne (83, 86) (cf. photographies n° 3 et 4 p. 41).



**Photographie n°3: Histologie - (HES - Obj. 6,3)
Tumeur polypoïde - Adénocarcinome bien différencié.**



**Photographie n°4: Histologie - (HES - obj. 25)
Adénocarcinome - Architecture vilieuse superficielle.**

Les types colloïdes muqueux et à cellules en bague à châton sont très rares, de même que les carcinomes muco-épidermoïdes (5, 32, 36, 86).

2 - Autres tumeurs épithéliales

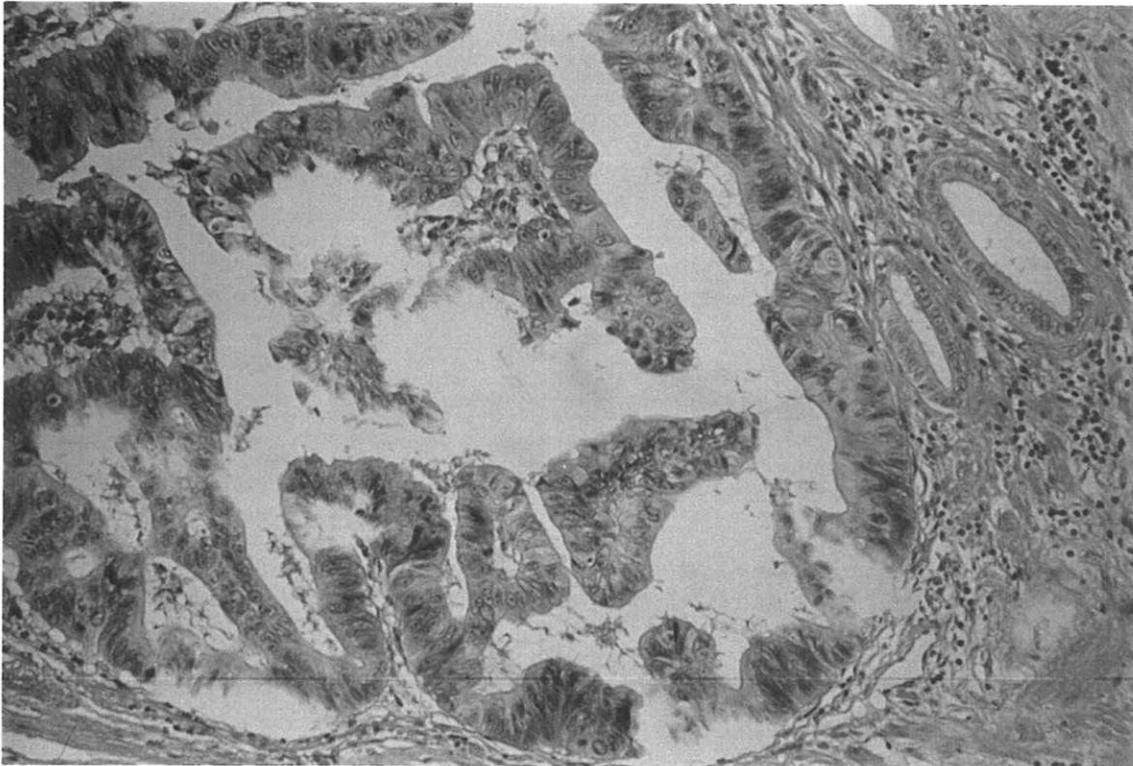
a) Les cystadénocarcinomes

Ce sont des tumeurs kystiques volontiers développées à partir de cystadénomes ou de kystes congénitaux (25, 49). Sur le plan histopathologique, ces tumeurs se différencient des cystadénomes par le pléomorphisme cellulaire, l'anaplasie et l'infiltration du tissu conjonctif sous-jacent. Les kystes sont le plus souvent multiloculaires, d'architecture tumorale papillaire et tubulaire (49).

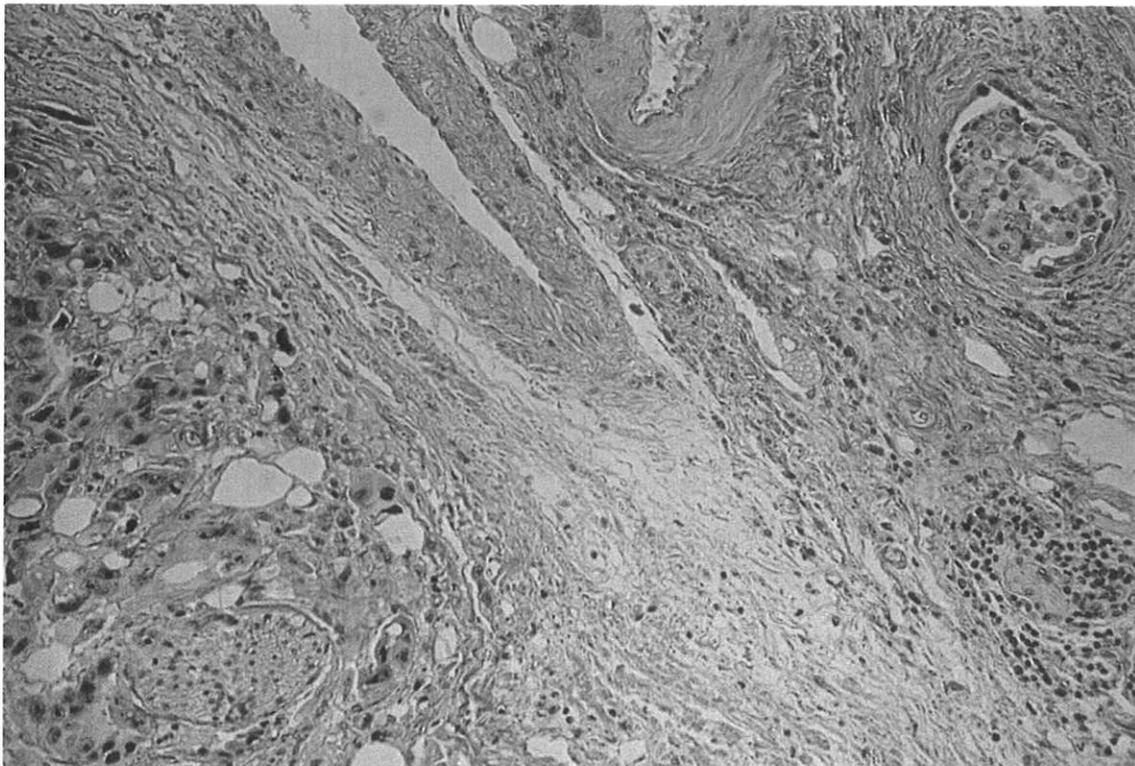
Certaines formes sont susceptibles de prendre une différenciation neuroendocrine (116).

b) Carcinomes épidermoïdes

Les carcinomes épidermoïdes purs sont exceptionnels. Les cas rapportés sur les voies biliaires concernent plus volontiers la vésicule biliaire. La présence de ponts intercellulaires et/ou de kératine est nécessaire pour poser le diagnostic (36).



**Photographie n°5: Histologie -(HES - Obj. 25)
Adénocarcinome bien différencié infiltrant.**



**Photographie n°6: Histologie -(HES - Obj. 16) .
Adénocarcinome moyennement différencié - Infiltration périnerveuse
(En bas à gauche) et embole néoplasique (En haut à droite).**

c) Les formes à différenciation neuroendocrine

Ces tumeurs sont constituées de petites cellules rondes, monomorphes, aux noyaux hyperchromatiques le plus souvent réguliers et au cytoplasme discrètement acidophile. Ces cellules se disposent en amas ou en cordons au sein d'un stroma fibreux. La coloration de Grimelius est positive. L'étude immunohistochimique montre une positivité variable avec les anticorps anti-Neuron-specific enolase (NSE), anti-chromogranine et anti-somatostatine (9, 10).

La présence d'une différenciation endocrine pure ou prédominante sur un carcinome de la VBP est associée à une baisse du taux de survie par rapport aux carcinomes purs ou à différenciation exocrine prédominante (45).

Ces tumeurs auraient pour origine, selon une théorie histogénétique admise, une souche de cellules pluripotentes, apte à prendre une différenciation glandulaire ou neuroendocrine (30).

Les observations rapportées sont rares et concernent des patients de tous âges (19, 33, 80, 117).

d) Les carcinomes indifférenciés

Il s'agit de tumeurs épithéliales malignes si peu différenciées qu'elles ne trouvent leur place dans aucune des catégories précédentes (36).

3 - Les autres types tumoraux

a) Les mélanomes malins

Les différents cas rapportés ont pour origine la vésicule biliaire ou la VBP. Le diagnostic est toujours confirmé par une étude immunohisto-chimique. Dans toutes les observations, l'absence de tumeur primitive cutanée a fait poser le diagnostic de mélanome malin primitif des voies biliaires (24, 37, 127).

b) Les lymphomes malins

Leur localisation sur la voie biliaire est exceptionnelle (59, 65).

c) Le rhabdomyosarcome embryonnaire

Cette tumeur, rare, est constituée de cellules mésenchymateuses primitives montrant une différenciation rhabomyoblastique. Ces tumeurs se voient avant l'âge de cinq ans et se rencontrent habituellement dans les voies biliaires extrahépatiques, mais pas dans la vésicule biliaire (36).

d) Tumeurs diverses

D'autres types tumoraux sont décrits comme les carcinosarcomes, d'autres tumeurs mésoenchymateuses et les exceptionnelles métastases.

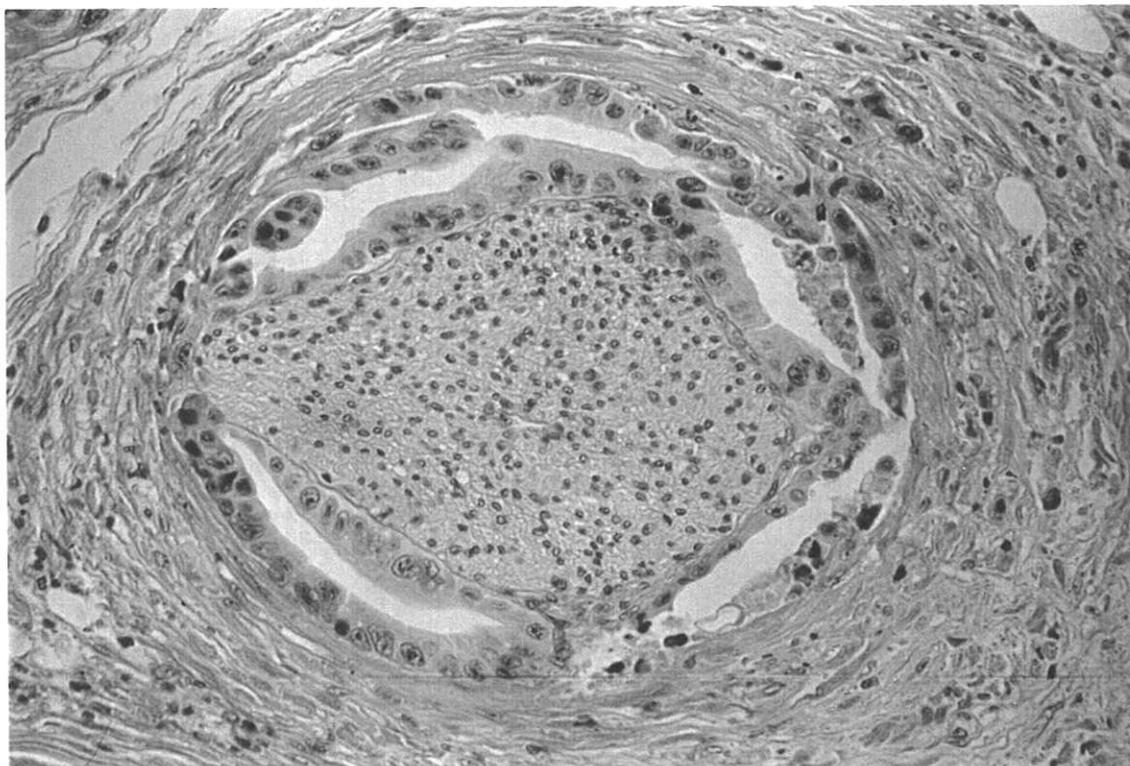
E - Extension

L'extension des cancers de la VBP est essentiellement locale et régionale, les métastases, en dehors du foie, demeurant rares (86).

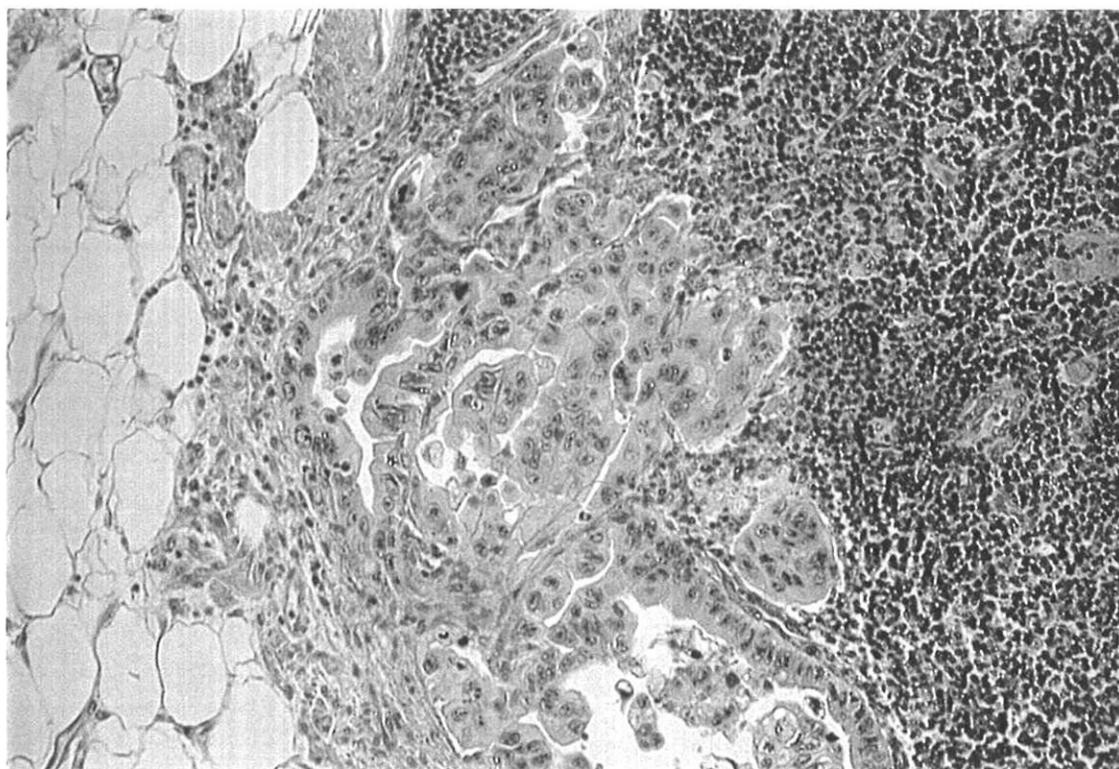
Les tableaux n° 1 et n° 2 (p. 49) reprennent la classification de Beahrs et Myers (8) ainsi que celle utilisée par Henson et Coll. (42).

1 - Envahissement local

Ces tumeurs envahissent très tôt la paroi de la VBP et l'extension locale se fait avec une quasi constance dans le périnèvre des filets nerveux (5, 11, 86). Ce type de propagation, souvent importante, est très particulier aux carcinomes des voies biliaires (72) et doit être recherché avec soin lorsqu'un doute existe quant à la malignité de la lésion (86) (cf. photographie n° 7 p. 47).



**Photographie n°7: Histologie - (HES - Obj. 40).
Adénocarcinome bien différencié infiltrant une gaine nerveuse.**



**Photographie n°8: Histologie - (HES - Obj. 25).
Adénocarcinome bien différencié - Infiltration sinusale ganglionnaire.**

L'extension vasculaire, notamment veineuse, est fréquente. Yamaguchi et Coll. (125) notaient effectivement des embolies veineuses dans 50 % des cas de leur série (cf. photographie n° 8 p. 47).

De fait, l'envahissement des tranches de section doit être recherché par l'examen extemporané et conduira, en cas de positivité, à étendre la résection autant que faire se peut (86).

2 - Extension régionale

Les carcinomes du tiers supérieur ont une extension soit proximale vers le foie, soit distale vers le canal hépatique commun (5).

Les cancers du tiers moyen, développés autour du carrefour cystico-cholédocien, peuvent atteindre le canal cystique et le collet vésiculaire.

Les formes distales ont habituellement une extension vers le pancréas et le duodénum, mais atteignent rarement le colon ou l'estomac (5, 86).

3 - Métastases

Les métastases sont rapportées dans 3 à 70 % des cas (5). Les atteintes ganglionnaires régionales et les métastases hépatiques sont les sites les plus fréquemment observés (5, 72, 86).

Tableau n° 1 :
STADES D'EXTENSION DU CANCER DE LA VBP
CLASSIFICATION DE BEAHR'S ET MYERS (8)

Tis	Carcinome in situ
T1	Invasion limitée à la paroi
T2	Invasion limitée au tissu de soutien péricanalaire
T3	Atteinte de toutes les couches de la paroi et extension directe sur un gros vaisseau ou un organe adjacent
T4	Atteinte de toutes les couches de la paroi et extension directe au-delà de la bifurcation canalaire secondaire ou de deux organes adjacents ou plus parmi les suivants : foie, pancréas, duodénum, estomac, colon, épiploon et vésicule biliaire

Tableau n° 2 :
STADES D'EXTENSION UTILISES PAR HENSON ET Coll. (42)

STADE I	Tumeur limitée aux canaux biliaires extrahépatiques
STADE II	Atteinte canalaire avec extension lymphatique régionale
STADE III	Extension directe aux organes adjacents
STADE IV	Métastases à distance

IV - PRONOSTIC DES CANCERS DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE

Bien que les cancers de la VBP puissent être localisés, de petite taille ou de caractère bien différencié, leur pronostic est mauvais malgré le traitement chirurgical.

Albores et Coll. (5) rapportent sur 221 dossiers, 8 observations de survie à cinq ans soit 3,6 %.

Les facteurs pronostiques sont résumés sur le tableau n° 3 p. 54.

A - Selon le site anatomique et le taux de résécabilité

1 - Les cancers du tiers supérieur

Ce sont les plus difficiles à traiter. Ils nécessitent, dans la plupart des cas, soit une résection hépatique massive, soit un traitement palliatif par rétablissement du flux biliaire (5).

Ainsi, sur 80 carcinomes du tiers supérieur, Bismuth et Corlette (12) rapportent 4 résections tumorales. La série de Tompkins et Coll. (113) a montré un taux de survie de 0 % à cinq ans sur les 47 tumeurs étudiées dont aucune n'avait pu être réséquée.

Reding et Coll. (87) mettent en avant sur leur 552 observations de tumeurs de la VBP, une amélioration du pronostic, notamment dans les formes proximales, lorsqu'une résection chirurgicale de la tumeur est possible. Leur taux de résécabilité était de 31,9 %. Ce taux avait augmenté depuis le début des années 1980.

2 - Les cancers du tiers moyen

Ils nécessitent le plus souvent une excision locale suivie d'une anastomose de la partie proximale à l'intestin grêle (5).

Le taux de résécabilité est de 46,5 % dans la série de Reding et Coll. (87).

Tompkins et Coll. (113) rapportent un taux de survie de 12,5 % à cinq ans.

3 - Les cancers du tiers inférieur

Sur les trois localisations anatomiques des cancers de la VBP, la localisation distale montre un meilleur pronostic (54, 69).

Celui-ci est amélioré d'autant plus qu'une duodéno-pancréatectomie céphalique est possible (69).

Le taux de survie est de 28 % dans la série de Tompkins et Coll. (113).

4 - Les formes diffuses

Les cancers de formes diffuses ou de localisations multiples ont le pronostic le plus mauvais (35, 93).

B - Facteurs histopronostiques

1 - Le type macroscopique

Les tumeurs polypoïdes, du fait de leur caractère souvent localisé, ont un meilleur pronostic que les formes nodulaires et infiltrantes (61, 111, 125).

Dans la série de 43 observations rapportées par Kosuka et Coll. (61), le taux de survie est de 75 % à deux ans dans les formes polypoïdes contre 23,5 % dans les formes nodulaires et 11,1 % dans les formes infiltrantes.

2 - Le type et le grade histologiques

Les carcinomes les mieux différenciés ont un meilleur pronostic que les carcinomes indifférenciés (42, 125). Les formes d'architecture papillaire sont également de meilleur pronostic (33 % à deux ans dans la série de Henson et Coll. (42)) (61).

3 - Le stade d'extension

Le pronostic est variable suivant le degré d'infiltration (42). L'atteinte lymphatique ganglionnaire est un facteur de mauvais pronostic, tout comme l'extension aux organes de voisinage qui est susceptible d'affecter le taux de résecabilité de ces tumeurs (54).

De même, l'envahissement de la limite de résection est un facteur de mauvais pronostic. L'atteinte périnerveuse semble plus fréquente dans les tumeurs du tiers moyen (11). Bhuiya et Coll. (11) note un taux de survie à cinq ans significativement abaissé en cas d'invasion périneurale.

4 - Autres facteurs histopronostiques

Yamaguchi et Coll. (125) rapportent que la positivité de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) sur étude immunohistochimique, s'est avérée un facteur de mauvais pronostic dans leur série de 86 observations.

Tableau n° 3 :
RESUME DES FACTEURS PRONOSTIQUES DES CANCERS DE LA VBP

	Facteurs de bon pronostic	Facteurs de mauvais pronostic
Sites anatomiques	Tiers inférieur	Tiers supérieur et formes diffuses
	En corrélation avec le taux de résecabilité	
Facteurs histopronostiques	Type macroscopique polypoïde	Type macroscopique infiltrant
	Adénocarcinome bien différencié d'architecture papillaire	Carcinome peu différencié
		Le caractère ACE positif
Stade d'extension	Les cancers limités et localisés	L'atteinte périnerveuse
		L'atteinte ganglionnaire
		L'atteinte des organes de voisinage
		L'envahissement de la limite de résection

C - Le traitement par radiothérapie

Il ne nous appartient pas ici de définir les modalités ni les indications de la radiothérapie dans les cancers des voies biliaires.

Toutefois, lors d'une étude portant sur 51 patients, Mahe et Coll. [71] précisent que la radiothérapie permet une bonne palliation dans cette pathologie rapidement fatale. Après un traitement chirurgical curatif, la radiothérapie semble améliorer la survie. On ne peut cependant pas la retenir dans les facteurs pronostiques des cancers de la VBP.

La valeur de l'approche de ce traitement agressif nécessite de plus larges essais cliniques combinant radio et chimiothérapie [71].

DEUXIEME PARTIE :
MATERIEL ET METHODES

I - MODE DE RECRUTEMENT

Les données du registre informatisé A.D.I.C.A.P. (Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et Anatomie Pathologique) du service d'Anatomie Pathologique du CHRU de Limoges, nous ont permis de colliger une série de tumeurs de la VBP concernant des patients hospitalisés entre 1988 et 1993.

Dix-huit dossiers ont tout d'abord été examinés. Quatre d'entre-eux ont dû être éliminés soit du fait d'insuffisance de matériel d'étude, soit parce que certains dossiers intéressaient une localisation vésiculaire ou l'ampoule de Vater.

Les quatorze patients retenus ont été hospitalisés dans les services de Chirurgie A ou de Chirurgie B du CHRU de Limoges.

L'examen des dossiers des services de Chirurgie a été complété, à chaque fois que cela a été possible, par une consultation des dossiers d'autres services où les malades avaient pu être hospitalisés.

II - EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE STANDARD

A - Examen macroscopique

Le type macroscopique des tumeurs étudiées a été établi à partir des comptes rendus anatomopathologiques et des résultats des examens radiologiques retrouvés à la lecture des dossiers.

B - Fixation - coloration

Les pièces opératoires ont été fixées dans une solution de formol à 10 %.

Après inclusion en paraffine des prélèvements, l'examen histopathologique standard a été réalisé par coloration à l'Hématéine-Eosine-Safran (HES). Une coloration par l'Acide Périodique de Schiff (PAS) a été effectuée systématiquement sur les zones tumorales.

III - TECHNIQUES DE MORPHOLOGIE COMPLEMENTAIRES

A - Immunohistochimie

1 - Technique standard

Une technique d'immunopéroxydase indirecte en trois temps a été utilisée sur coupes en paraffine (46, 106).

a) Préparation

- Déparaffinage des coupes : toluène 2 bains de 10 minutes, alcool 100°, deux rinçages puis eau courante.
- Inhibition des peroxydases endogènes : immersion des lames dans un mélange de 100 ml de méthanol absolu plus 3 ml d' H_2O_2 à 30 % pendant 15 à 30 minutes.

- Deux rinçages de 5 minutes dans le PBS. BSA à 2,5 ‰ dans du PBS pendant 30 minutes.

b) Premier temps

Incubation avec l'anticorps primaire dilué dans de l'HSA (Human Serum Albumin) pendant 45 minutes en chambre humide.

Deux rinçages de 3 minutes dans du PBS.

c) Deuxième temps

Incubation avec l'anticorps secondaire porc anti-lapin au 1/100 (DAKO Z 196).

Deux rinçages de 3 minutes dans du PBS.

d) Troisième temps

Incubation avec le complexe peroxydase-anti-peroxydase de lapin (DAKO Z 113) dilué au 1/50 dans du PBS.

e) Dernières étapes

- Révélation de l'activité peroxydasique :
 - 10 mg de diaminobenzidine (Sigma) + 10 ml de TBS 0,05 M à pH 7,6.
 - Ajouter 10 µl d'H₂O₂ à 30 %, puis incubation des lames 10 minutes à température ambiante.
 - Rinçage à l'eau courante.

- Contre coloration dans l'hématoxyline puis déshydratation (alcool, toluène) et montage à l'Eukitt (PROLABO).
Les lames sont lues au microscope photonique.
La positivité apparaît sous la forme de grains bruns.

2 - Marqueurs à visée diagnostique

Nous avons testé sur notre série deux anticorps monoclonaux permettant la mise en évidence du CA19-9 (Carbohydrate Antigen 19-9) et de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE).

Avec l'anticorps anti-CA19-9, le marquage est cytoplasmique, diffus ; l'intensité de son expression varie selon la pathologie étudiée (107).

Le CA19-9 est exprimé dans les tumeurs adénocarcinomateuses et a été mis en évidence dans les carcinomes pancréatiques, ovariens, gastriques et du sein (Travaux cités par Yamaguchi et Coll. (125)).

L'ACE est une protéine glycosylée synthétisée durant le développement de l'intestin foetal et réexprimée par les carcinomes intestinaux et plusieurs autres tumeurs (2, 40).

3 - Marqueurs de prolifération

Deux sont étudiés par méthode immunohistochimique :

- **Le PCNA** (Proliférating Cell Nuclear Antigen) est un polypeptide intranucléaire, identifié comme une protéine accessoire de la polymérase delta. Il est essentiel pour la synthèse de l'ADN (Acide Désoxyribonucléique). La synthèse du PCNA est maximale pendant la phase S du cycle cellulaire (67, 119).

L'anticorps utilisé est le DAKO-PCNA, PC10. Il s'agit d'un anticorps monoclonal de type IgG2a. Il réagit avec les cellules proliférantes dans des proportions variables selon les tissus examinés. L'immunoréactivité est nucléaire. Les cellules tumorales, mais aussi des cellules normales, sont susceptibles d'être marquées (104).

- **L'anticorps monoclonal MIB-1** réagit avec l'antigène nucléaire Ki-67 et permet un marquage immunohistochimique après fixation formolée. L'antigène nucléaire Ki-67 est associé à la prolifération cellulaire. Il est retrouvé durant tout le cycle cellulaire (phase G₁, S, G₂, M), mais reste absent des cellules en phase de repos (G₀) [34, 96].

L'anticorps utilisé est une immunoglobuline G1 commercialisée par Immunotech SA. L'immunomarquage apparaît nucléaire.

4 - Protéine p53

Le gène humain de la protéine p53 est localisé sur le bras court du chromosome 17. C'est un gène suppresseur de tumeur qui produit, dans les cellules normales, une protéine de type sauvage à demi-vie courte qui n'est pas détectable en technique immunohistochimique standard.

Les anomalies chromosomiques impliquant le chromosome 17 altèrent le gène TP53 au niveau de la cellule cancéreuse. La protéine p53 produite, de configuration alors différente et à demi-vie plus longue, s'accumule dans les noyaux des cellules tumorales où elle peut être détectée par technique d'immunohistochimie [44, 64, 77, 112].

L'anticorps utilisé est le DAKO-P53, DO-7. Il s'agit d'un anticorps monoclonal de type IgG2b. Le marquage est nucléaire.

5 - Modalités d'analyse

Pour l'ensemble des anticorps étudiés, les résultats sont exprimés selon une analyse semi-quantitative :

- 0 : négatif.
- + : moins de 5 % de cellules positives.
- ++ : 6 % à 25 % de cellules positives.
- +++ : 26 % à 50 % de cellules positives.
- ++++ : 51 % à 100 % de cellules positives.

Pour cela, les champs sélectionnés correspondent aux plages où le nombre de cellules tumorales positives apparaît le plus élevé.

L'évaluation semi-quantitative est alors effectuée à l'objectif 40.

B - Organisateurs nucléolaires argyrophiles

Les NORs (Nucleolar Organizer Region) correspondent aux régions nucléaires lieux de transcription de l'ARN ribosomal. Ces NORs peuvent être mis en évidence spécifiquement par une coloration à l'argent reposant sur la forte argyrophilie des protéines non histones associées au NORs (protéines AgNORs).

La technique de coloration des organisateurs nucléolaires est résumée dans le tableau n° 4 (p. 65) [82].

Il existe une corrélation directe entre la quantité des structures argyrophiles mises en évidence par cette réaction et l'activité transcriptionnelle d'une cellule.

De plus, la caractérisation des AgNORs montre des différences significatives entre la cellule normale, la cellule régénérative, la cellule plus ou moins dysplasique et la cellule cancéreuse épithéliale ou mésenchymateuse [1].

La quantification à l'oeil ou par système d'analyse d'image permet d'établir un index NORs qui vise à refléter la quantité de protéine argyrophile par cellule.

L'index NORs a été établi à partir d'un comptage sur 100 à 150 cellules tumorales examinées à l'objectif x 100 à immersion. Ce même index a été calculé sur l'épithélium normal de quelques prélèvements du canal cholédoque à distance du processus tumoral et provenant de la série de patients retenus. Les coupes examinées étaient d'une épaisseur de 5 μ m. Le comptage a été maximal en faisant varier la vis micrométrique.

Tableau n° 4 :

TECHNIQUE DE COLORATION DES NORs
(PLOTON D. (82))

1	<u>Fixation des lames</u> : 10 min dans Clarke frais (3 cc d'alcool 100° + 1 cc d'acide acétique)
2	<u>Réhydratation</u> : alcool : 100°, 95°, 75°, 50°, puis eau
3	<p><u>Coloration</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Faire agir la solution colorante préparée extemporanément 10 à 20 min, à l'obscurité, à 20° C Solution colorante = 2 volumes de solution 1 et 1 volume de solution 2 - Solution 1 : 1 g d'Ag NO₃ dans 2 cc d'eau ultrafiltrée - Solution 2 : 2 g de gélatine dans 100 cc d'eau, après dissolution à l'étuve, puis refroidissement, prendre 10 cc de cette solution et y ajouter 0,1 cc d'acide formique
4	<u>Rinçage</u> : à l'eau ultrafiltrée
5	<p><u>Fixation</u> : 5 à 10 min dans le thiosulfate de sodium à 5 %/∞</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rinçage à l'eau - Déshydratation, alcool 50°, 70°, 95°, 100° - Xylène - Montage Eukitt

TROISIEME PARTIE :
RESULTATS

I - OBSERVATIONS CLINIQUES

A - Revue des dossiers

Les observations cliniques sont résumées dans le tableau n° 5 p. 76.

Observation n° 1 : (88/8888)

Monsieur C. Marcel, né le 22/04/1905, est hospitalisé au mois d'août 1988 pour l'apparition d'un ictère. Le bilan montre le caractère rétentionnel de cet ictère et met en évidence une sténose de la voie biliaire principale sous le confluent cystico-hépatique.

Le 23/09/1988, le patient est opéré d'une cholécystectomie avec résection de la tumeur suivie d'une anastomose hépatico-duodénale termino-latérale. Le diagnostic d'adénocarcinome bien différencié est porté. Les suites opératoires furent simples et le patient quitte le service de chirurgie le 07/10/1988. Le patient ne sera pas suivi au CHU de Limoges et l'on ne connaît pas l'évolution ultérieure de sa maladie.

Observation n° 2 : (89/4436)

Monsieur B. Marcel, né le 18/09/1910, est hospitalisé dans le service de gastroentérologie le 28/04/1989 pour le bilan d'un ictère cholestatique accompagné de prurit. Il est mis en évidence une sténose complète du tiers moyen de la voie biliaire principale. La pose d'une endoprothèse est jugée impossible et le patient est opéré le 12/05/1989. Une résection de la voie

biliaire principale avec anastomose bilio-digestive sur anse en Y est réalisée. Elle permet le diagnostic d'un adénocarcinome bien différencié du confluent cystico-cholédocien. Les suites opératoires immédiates ne posèrent pas de problème particulier.

La consultation du mois d'octobre 1989 note un bon état général sans signe de reprise évolutive de la maladie. Une augmentation des ACE sériques fait suspecter l'existence d'une métastase au mois de Janvier 1990. Le patient est hospitalisé en février, puis en mai 1990 pour syndrome occlusif. L'existence d'une carcinose péritonéale nécessite une gastro-entéro-anastomose le 11 juin mais le décès, dans un tableau de défaillance polyviscérale, surviendra le 20/07/90.

Observation n° 3 : (89/4601)

Monsieur C. Raymond, né le 13/02/1925, est hospitalisé pour un ictère rétionnel. Le bilan met en évidence une sténose cholédocienne basse et le patient est opéré le 22/05/1989 d'une cholécystectomie et une résection de la voie biliaire principale avec anastomose cholédoco-jéjunale sur anse en Y. Le diagnostic d'un adénocarcinome bien différencié est porté sur une tumeur située en dessous de la jonction cystico-hépatique. L'envahissement de la section chirurgicale fait préconiser une radiothérapie complémentaire post-opératoire.

Le 03/10/1989 survient un syndrome subocclusif avec ascite sur carcinose péritonéale. Le patient décède le 15/10/1989.

Observation n° 4 : (89/7549)

Monsieur J. Charles, né le 21/11/1925, est hospitalisé le 18/08/1989 pour une altération de l'état général, un prurit et un syndrome cholestatique biologique sans ictère. Le bilan radiologique montre une dilatation modérée des voies biliaires extra-hépatiques, une vésicule lithiasique et une sténose hilaire. Il est pratiqué une cholécystectomie et une mise en place d'un drain de Kher avec un prélèvement pour examen anatomopathologique de la tumeur. Il s'agit d'un adénocarcinome bien différencié.

Le dossier clinique ne fait pas état d'un suivi ultérieur au CHU de Limoges.

Observation n° 5 : (89/9093)

Madame M. Marthe, née le 24/08/1920, est hospitalisée au mois d'octobre 1989 pour un ictère franc associé à une sténose du bas cholédoque. Une duodéno-pancréatectomie céphalique avec conservation pylorique permet le diagnostic d'un adénocarcinome peu différencié développé aux dépens du cholédoque intrapancréatique. Les suites opératoires sont simples mais la patiente sera réhospitalisée le 13/06/1990 pour une cure d'éventration qui mettra en évidence des nodules péritonéaux métastatiques.

Le suivi ultérieur ne sera pas effectué au CHU de Limoges.

Observation n° 6 : (89/10702)

Monsieur B. Albert, né le 27/08/1915, est hospitalisé le 15/10/1989 pour des douleurs de l'hypochondre droit, une fièvre et un sub-ictère. Une cholécystectomie est effectuée le 19/10/1989 et une cholangiographie per-opératoire révèle une obstruction d'allure tumorale sur la voie biliaire principale dans sa partie basse. Le 28/11/1989, il est pratiqué une résection partielle du canal cholédoque avec anastomose hépatico-jéjunale sur anse en Y. Le diagnostic retenu est celui d'un adénome tubulo-villeux avec dysplasie moyenne. Les suites post-opératoires immédiates furent simples.

Le patient est réhospitalisé au mois de juillet 1993 pour un tableau d'angiocholite avec dilatation des voies biliaires intrahépatiques. Il n'est pas mis en évidence de signe de récurrence tumorale, mais il existe une sténose sur l'anastomose hépatico-jéjunale. Le traitement par endoprothèse est effectué au mois d'août 1993. Les suites opératoires ont montré une amélioration clinique nette.

La consultation du 25/03/1994 notait un bon état général.

Observation n° 7 : (89/10594)

Monsieur M. Michel, né le 31/03/1930, est hospitalisé en octobre 1989 pour un ictère progressif associé à une fièvre, des douleurs épigastriques et une altération de l'état général. Le bilan radiologique met en évidence une tumeur sténosante du bas cholédoque. Une duodéno-pancréatectomie céphalique est effectuée au mois de novembre 1989. Elle permet le diagnostic d'un adénocarcinome bien différencié du tiers inférieur de

la voie biliaire principale atteignant le cholédoque intrapancréatique. Une radiothérapie post-opératoire est entreprise.

Par la suite, le patient va développer une ascite réfractaire sur maladie veino-occlusive post-radiothérapie. Cette ascite est découverte lors d'une cure de hernie inguinale bilatérale au mois de février 1992. L'état général se dégrade progressivement et une dérivation avec pose d'une valve de Le Veen est réalisée le 02/06/1992. Le décès survient en post-opératoire dans un tableau de défaillance polyviscérale avec pneumopathie d'inhalation.

Observation n° 8 : (91/13610)

Monsieur C. Marcel est né le 16/01/1933. Il subit une hémicolectomie droite en 1964 pour adénocarcinome colique sur polype adénomateux dégénéré. Il est à noter un antécédent familial d'adénocarcinome colique chez sa mère. Il est opéré à nouveau pour un adénocarcinome du colon et une colectomie gauche est effectuée le 16/06/1988. Il s'agit d'un adénocarcinome bien différencié infiltrant la séreuse sans atteinte ganglionnaire. Il n'est rien noté de particulier dans les suites opératoires.

Le 22/07/1991, Monsieur C. est hospitalisé pour colique hépatique avec fièvre. La cholécystectomie met en évidence un pyocholécyste. Un complément de bilan fait suspecter une sténose tumorale cholédocienne. Une exérèse du tiers moyen de la voie biliaire principale, le 10/10/1991, permet le diagnostic d'un adénocarcinome bien différencié. Une suspicion de récurrence tumorale fait pratiquer une radiothérapie complémentaire au mois de novembre 1992. L'altération de l'état est progressive et il est effectué un drainage biliaire par prothèse, mais le patient décède suite à une généralisation de la maladie cancéreuse le 12/08/1993.

Observation n° 9 : (91/14271)

Madame D. Marie-Denise, née le 12/01/1917, est hospitalisée au mois d'octobre 1991 pour un ictère rétentionnel. Le bilan radiologique met en évidence une sténose de la voie biliaire principale dans sa portion sus et rétro-duodénale. Une résection jusqu'en transpancréatique avec anastomose cholédoco-duodénale permet le diagnostic d'un adénocarcinome moyennement différencié. Il est noté une amélioration clinique dans les suites opératoires.

Cependant, une nouvelle altération de l'état général caractérisée par une fièvre, un ictère et une douleur de l'hypochondre droit nécessite une hospitalisation au mois de novembre 1992. Le bilan radiologique fait suspecter une récurrence tumorale sur anastomose. La patiente décède le 07/01/1993.

Observation n° 10 : (92/1371)

Monsieur V. Fernand, né le 21/01/1923, est hospitalisé le 21/01/1992 pour une altération de l'état général associant une fièvre, un ictère et une hépatomégalie. Il présente, dans ses antécédents en 1990, une cholécystectomie pour lithiase et une hernie inguinale opérée. Le bilan fait suspecter l'existence d'une tumeur du tiers moyen de la voie biliaire principale. Une résection est effectuée le 27/01/1992, avec anastomose sur anse en Y, qui permet le diagnostic d'un adénocarcinome bien différencié. Les suites opératoires ne montrent rien de particulier.

Le patient sera revu en consultation le 15/02/1993. L'état général est bon sans aucun signe de récurrence tumorale.

Observation n° 11 : (92/6865)

Monsieur T. Louis est né le 18/04/1927. Il est hospitalisé le 12/05/1992 à la suite de douleurs épigastriques et de l'hypochondre droit dans un contexte d'altération de l'état général marqué par un amaigrissement de dix kilogrammes. Après une cholécystectomie sur vésicule lithiasique, le bilan radiologique met en évidence une tumeur développée aux dépens du canal hépatique commun remontant jusqu'à la bifurcation. Il est effectué une ablation de toute la voie biliaire supérieure suivie d'une anastomose bilio-digestive. Il s'agit d'un adénocarcinome moyennement différencié. La limite chirurgicale supérieure est envahie et une radiothérapie post-opératoire hors CHU est réalisée.

Au mois de mai 1993, Monsieur T. est de nouveau hospitalisé. Il présente des douleurs de l'hypochondre droit qui diffusent à l'ensemble de l'abdomen. Les CA-19-9 sériques sont augmentés et le scanner montre un hile hépatique hétérogène, une dilatation des voies biliaires intrahépatiques et un nodule d'aspect métastatique mesurant 8 cm de diamètre. Il ne sera pas pratiqué de traitement complémentaire.

Observation n° 12 : (92/10932)

Madame T. Marthe, née le 19/09/1914, est adressée dans le service de chirurgie pour le bilan d'une sténose de la voie biliaire principale, découverte lors d'une échographie abdominale dans les suites d'un bilan biologique hépatique perturbé.

Madame T. est opérée le 10/08/1992. Il est pratiqué une cholécystectomie puis une résection de la voie biliaire principale avec anastomose hépatico-jéjunale sur anse en Y. Les suites opératoires sont relativement simples et la patiente regagne rapidement sa ville d'origine pour y être suivie.

Le 12/10/1992, elle est hospitalisée à nouveau pour un syndrome infectieux. La surveillance ultérieure n'est pas effectuée au CHU de Limoges.

Observation n° 13 : (92/13826)

Monsieur D. Roger, né le 05/06/1948, est hospitalisé pour un bilan hépatique perturbé avec syndrome cholestatique biologique et lithiase vésiculaire. Le bilan radiologique fait suspecter une tumeur polypoïde du bas cholédoque.

Le patient est opéré le 16/10/1992. Il est pratiqué une duodéno-pancréatectomie céphalique accompagnée d'une cholécystectomie. Le diagnostic d'adénocarcinome bien différencié du cholédoque intrapancréatique est alors posé. Il n'y a pas de métastase connue et le pancréas adjacent apparaît sain.

Le suivi ultérieur n'a pas montré, à notre connaissance, de signe de récurrence tumorale.

Observation n° 14 : (93/13019)

Monsieur R. Léon, né le 02/12/1943, présente une cholestase biologique anictérique détectée dans le cadre de la médecine du travail. Le bilan radiologique met en évidence une dilatation de la voie biliaire principale et un aspect inhomogène du bas cholédoque. La vésicule biliaire est aussi ectasique et la tête du pancréas semble hypertrophique au scanner.

Monsieur R. est opéré le 30/09/1993. Il est réalisé une duodéno-pancréatectomie céphalique associée à une cholécystectomie. Les suites opératoires ne posèrent pas de problème particulier.

Il n'a pas été détecté, à notre connaissance, de signe de récurrence tumorale chez ce patient.

Tableau n° 5 : RESUME DES OBSERVATIONS CLINIQUES
[cf. légende p. 77]

Cas	Sexe	Age de découverte	Diagnostic anatomopathologique	Localisation	Traitement	Durée du suivi	Décès PO
N° 1	M	83 ans	INFILT - ABD	1/3 Moyen	Réséction avec AHD	-	-
N° 2	M	79 ans	INFILT - ABD	1/3 Moyen	Réséction + anastomose	14 mois	14 mois
N° 3	M	64 ans	INFILT - ABD	1/3 Moyen	Réséction + anastomose	5 mois	5 mois
N° 4	M	64 ans	INFILT - ABD	1/3 Supérieur	Drain de Kher et cholécystectomie	-	-
N° 5	F	69 ans	INFILT - APD POLYP	1/3 Inférieur	DPC	8 mois	-
N° 6	M	74 ans	Adénome TV avec DM	1/3 Moyen	Réséction + anastomose	41 mois	-
N° 7	M	59 ans	INFILT - ABD	1/3 Inférieur	DPC + RXTH PO	31 mois	31 mois
N° 8	M	58 ans	NOD - ABD	1/3 Moyen	Réséction + anastomose	22 mois	22 mois
N° 9	F	74 ans	NOD - AMD	1/3 Moyen	Réséction + anastomose	27 mois	27 mois
N° 10	M	69 ans	NOD - ABD	1/3 Moyen	Réséction avec AHD	13 mois	-
N° 11	M	65 ans	INFILT - AMD	1/3 Supérieur	Réséction + RXTH PO	12 mois	-
N° 12	F	78 ans	POLYP - ABD	1/3 Moyen	Réséction + anastomose	2 mois	-
N° 13	M	44 ans	POLYP - ABD	1/3 Inférieur	DPC + cholécystectomie	-	-
N° 14	M	50 ans	POLYP - ABD	1/3 Inférieur	DPC + cholécystectomie	-	-

LEGENDE DU TABLEAU N° 5 (p. 76)

ABD :	Adénocarcinome bien différencié
AHD :	Anastomose hépatico-duodénale
AMD :	Adénocarcinome moyennement différencié
APD :	Adénocarcinome peu différencié
D.M. :	Dysplasie moyenne
DPC :	Duodéno-pancréatectomie céphalique
F :	Féminin
INFILT :	Infiltrant
NOD :	Nodulaire
M :	Masculin
PO :	Post-opératoire
POLYP :	Polypoïde
RXTH :	Radiothérapie
TV :	Tubulo-villeux
VBP :	Voie biliaire principale

B - Distribution selon le sexe et l'âge

Les patients étaient âgés de 44 à 83 ans au moment du diagnostic. La moyenne d'âge est de 66,4 ans.

La prédominance masculine est nette avec 11 hommes pour trois femmes (cf. tableau n° 6 p. 79).

II - EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE STANDARD

A - Répartition anatomique et type macroscopique

La répartition anatomique (cf. tableau n° 7 p. 80) montre une majorité de tumeurs du tiers moyen de la VBP (8 cas), 4 cas de tumeurs développées aux dépens du tiers inférieur et 2 cas sur le tiers supérieur.

Les aspects macroscopiques (cf. tableau n° 8 p. 80) sont essentiellement de type infiltrant (8 cas) et polypoïde (4 cas). Seulement 2 cas de types nodulaires ont été observés.

Tableau n° 6 :

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DES 14 CAS ETUDIES

Moyenne d'âge	66,4 ans (44 à 83 ans)
Répartition/Sexe	11 hommes/3 femmes
Traitement chirurgical	Curatif : 13 cas Palliatif : 1 cas (cancer hilare)
RXTH PO	2 cas
Adénocarcinomes : 9 cas avec suivi PO sur 13 cas dans la série	
Temps du suivi PO	16 mois (2 à 31 mois)
Décès	5 cas/9
Temps de survenue du décès	20 mois PO (5 à 31 mois)

Tableau n° 7 :

REPARTITION ANATOMIQUE DES 14 CAS

1/3 SUPERIEUR.....	2 cas
1/3 MOYEN.....	8 cas
1/3 INFERIEUR.....	4 cas

Tableau n° 8 :

REPARTITION DES 14 CAS SELON LE TYPE MACROSCOPIQUE

POLYPOÏDE.....	4 cas
NODULAIRE.....	2 cas
INFILTRANT.....	8 cas

B - Type et grade histologiques

Hormis un cas d'adénome (observation n° 6), il s'agit de 13 adénocarcinomes dont le caractère bien différencié est présent sur dix observations. Les trois tumeurs restantes sont 2 adénocarcinomes moyennement différenciés et 1 adénocarcinome peu différencié.

La seule tumeur bénigne est un adénome tubulo-villeux avec aspects de dysplasie moyenne.

C - Stades d'extension

Les données concernant le mode d'extension des 14 observations sont résumées dans le tableau n° 9 (p. 82).

On ne tiendra compte ici que des 13 cas d'adénocarcinomes.

L'infiltration pariétale est tantôt limitée à la couche fibromusculaire (7 cas), tantôt étendue au tissu péricholédocien (6 cas). Ceci a pu être observé, dans notre série, quel que soit le site anatomique ou le type histologique de la tumeur.

Des engainements périnerveux sont mis en évidence dans 7 observations. Ils apparaissent d'autant plus fréquents que l'infiltration tumorale gagne le tissu sous-séreux. En effet, sur 4 cas avec atteinte sous-séreuse, on reconnaît trois fois des infiltrations nerveuses.

Tableau n° 9 : MODE D'EXTENSION - RESULTATS
(cf. légende p. 83)

Cas	Type et localisation	Infiltration pariétale	Engainement périnerveux	Atteinte vasculaire	Limite de résection	Ganglion	Atteinte des organes de voisinage
N° 1	ABD - 1/3 M	FMI	-	NV	Saine	1 réactionnel	-
N° 2	ABD - 1/3 M	SS	+	NV	Envahie	Non prélevé	Canal cystique
N° 3	ABD - 1/3 M	SS	+	NV * Embolie capillaire * Branche droite de l'artère hépatique	Envahie	1 envahissement sinusai (collet vésiculaire)	Liquide d'ascite
N° 4	ABD - 1/3 S	FMI	-	NV	Biopsie	Non prélevé	-
N° 5	APD - 1/3 I	A	-	NV	Envahie	2 réactionnels	Pancreas adjacent
N° 6	Adénome - 1/3 M	Endocanalaire	/	/	/	/	/
N° 7	ABD - 1/3 I	A	+	NV	Saine	4 réactionnels	Pancreas adjacent
N° 8	ABD - 1/3 M	SS	+	NV	Non prélevé	4 réactionnels	-
N° 9	AMD - 1/3 M	FMI	+	NV	Saine	2 réactionnels	-
N° 10	ABD - 1/3 M	SS	-	NV	Saine	1 réactionnel	-
N° 11	AMD - 1/3 S	FMI	+	NV	Envahie	Non prélevé	-
N° 12	ABD - 1/3 M	FMI	+	NV	Envahie	2 réactionnels	-
N° 13	ABD - 1/3 I	FMI	-	NV	Saine	1 réactionnel	Extension oddienne
N° 14	ABD - 1/3 I	FMI	-	NV	Saine	5 réactionnels	Extension oddienne

LEGENDE DU TABLEAU N° 9 (p. 82)**• Type histologique**

ABD : Adénocarcinome bien différencié

AMD : Adénocarcinome moyennement différencié

APD : Adénocarcinome peu différencié

• Localisation

1/3 S : Tiers supérieur

1/3 M : Tiers moyen

1/3 I : Tiers inférieur

• Infiltration pariétale

FM : Couche fibromusculaire

A : Adventice

SS : Sous-séreuse

• NV : Non vu

Des embolies tumorales intravasculaires ont été mises en évidence dans une observation (cas n° 3). L'envahissement des organes de voisinage est apparu peu important et limité, sauf dans l'observation n° 3 qui présentait des cellules tumorales dans le liquide d'ascite.

La recherche d'un envahissement ganglionnaire a été systématique. Seul le cas n° 3 présente une métastase ganglionnaire.

Enfin, les limites chirurgicales de résection, examinées sur 12 observations, étaient envahies dans 5 cas.

D - Traitement et évolution

Le traitement fut chirurgical et curatif dans 13 cas et palliatif dans 1 cas. Une radiothérapie post-opératoire a été proposée chez deux patients (cas n° 7 et 11) (cf. tableau n° 6 p. 79).

Sur les 13 adénocarcinomes, 9 observations seulement ont relevé d'un suivi clinique post-opératoire au sein du CHU de Limoges. Le temps de suivi est en moyenne de 16 mois (2 à 31 mois). Cinq décès ont eu lieu entre le 5ème et le 31ème mois post-opératoire (20 mois en moyenne après le traitement chirurgical).

Pour les patients dont le décès n'apparaît pas, on note, pour l'observation n° 5, la mise en évidence de nodules péritonéaux métastatiques 8 mois après le traitement. De même, dans l'observation n° 11 où à 12 mois post-opératoire, une altération de l'état général est associée à un nodule hépatique d'aspect métastatique au scanner. Seule l'observation n° 10 montre l'absence de récurrence tumorale à 13 mois post-opératoire. Par contre, le recul est insuffisant dans le cadre de l'observation n° 12 (2 mois).

III - ETUDE MORPHOLOGIQUE COMPLEMENTAIRE

A - Marqueurs de différenciation

Les résultats sont exprimés dans le tableau n° 10 (p. 86).

1 - Antigène carcino-embryonnaire (ACE)

Le marquage des cellules apparaît net dans 50 % des cas (7 observations). Dans l'autre moitié, l'analyse immunohistochimique est soit négative, soit très peu positive (moins de 5 % de cellules positives).

L'adénome exprimait peu l'ACE.

Dans notre série, aucune corrélation entre l'expression de l'ACE et le degré de différenciation n'a été observée.

Tableau n° 10 :
MARQUEURS DIAGNOSTIQUES - RESULTATS

Observations	Types histologiques	ACE	CA19-9
1	ABD	O	++
2	ABD	+++	++
3	ABD	++	++++
4	ABD	O	+++
5	APD	++	+++
6	Adénome	+	++
7	ABD	+++	++++
8	ABD	+++	+++
9	AMD	++	+++
10	ABD	++	+++
11	AMD	+	+++
12	ABD	O	+++
13	ABD	+	+++
14	ABD	+	+++
TOTAL		7 cas O et/ou + 7 cas ++ à +++	14 cas ++ à +++

Légende :

ABD : Adénocarcinome bien différencié

AMD : Adénocarcinome moyennement différencié

APD : Adénocarcinome peu différencié

O : négatif

+: ≤ 5 %

++ : 6 à 25 %

+++ : 26 à 50 %

++++ : > 50 %

2 - CA19-9

De nombreuses cellules tumorales, dans notre série, expriment l'antigène CA19-9 et ceci de façon plus intense que l'expression de l'ACE. Les trois observations où la positivité est la moins forte comportent déjà 6 à 25 % de cellules positives.

Le CA19-9 est également exprimé par des cellules normales, notamment pancréatiques.

B - Marqueurs de prolifération

Le résultat global concernant les marqueurs de prolifération est résumé dans le tableau n° 11 p. 89.

1 - Analyse par marqueurs

a) MiB1 (antigène Ki-67).

Il apparaît exprimé sur l'ensemble des tumeurs étudiées, sauf dans le cas n° 1. Il est à noter que les formes peu et moyennement différenciées présentent une positivité peu élevée (+ à ++) comparée aux formes bien différenciées dont la positivité oscille de ++ à +++.

Dans l'adénome, de nombreuses cellules apparaissent positives (26 à 50 %).

b) PCNA

Il est fortement exprimé (+++) dans 2 cas et d'expression peu importante (++) dans 3 cas.

Dans 9 observations, il apparaît négatif ou exprimé seulement par de rares cellules tumorales.

L'adénome (cas n° 6) l'exprime peu (+).

c) Index des AgNORs

L'index moyen des AgNORs sur le revêtement épithélial de la VBP à distance de la tumeur, a été calculé à 3,96.

Pour les adénocarcinomes, l'index varie de 5,33 (cas n° 12) à 7,60 (cas n° 13). Dans le cas n° 9, cette numération a été techniquement impossible. Ces variations ne semblent pas liées avec le grade histologique.

Dans le cas de l'adénome (cas n° 6), l'index des AgNORs est de 8,16, soit plus élevé que pour n'importe lequel des adénocarcinomes.

Tableau n° 11 :

MARQUEURS DE PROLIFERATION ET PROTEINE p53 - RESULTAT GLOBAL

Observations	Types histologiques	MiB1	PCNA	Index des AgNORs (nombre de cellules)	Protéine p53
1	ABD	0	++	7,39 (104)	+++
2	ABD	++	+++	6,73 (100)	+
3	ABD	+	+	7,57 (157)	0
4	ABD	++	0	7,13 (129)	0
5	APD	++	+++	6,71 (111)	0
6	Adénome	+++	+	8,16 (109)	0
7	ABD	++	+	6,89 (841)	+
8	ABD	++	+	7,51 (109)	+
9	AMD	+	+	/	+++
10	ABD	++	0	6,91 (123)	+++
11	AMD	++	+	6,78 (114)	+++
12	ABD	+++	++	5,33 (110)	++++
13	ABD	+++	++	7,60 (113)	+++
14	ABD	+++	+	6,89 (114)	++++

2 - Données de l'analyse globale

L'étude de ces trois marqueurs de prolifération montre, sur l'adénome tubulo-villeux, une forte expression du MiB1 et un index AgNORs plus élevé que pour les adénocarcinomes.

Le grade histologique ne semble pas déterminer d'expression particulière des marqueurs de prolifération.

Il est à noter que des cellules intestinales du fond des cryptes de l'intestin grêle expriment MiB1 et PCNA.

C - Protéine p53

Les données globales et les modalités de l'expression de la protéine p53 dans notre série sont résumées dans les tableaux n° 11 (p. 89) et n° 12 (p. 91).

Le marquage est fortement positif (+++ à ++++) dans 7 observations, soit 50 % des cas. Dans 3 cas le marquage est très sporadique et dans 4 observations, l'expression de la protéine p53 est négative.

Ces données ne semblent pas en rapport avec le grade histologique.

L'adénome tubulo-villeux n'exprime la protéine p53.

Tableau n° 12 :
MODALITES D'EXPRESSION DE LA PROTEINE p53 DANS NOTRE SERIE

Observations	0 (négatif)	+	++	+++	++++
		(≤ 5 %)	(6 à 25 %)	(26 à 50 %)	(51 à 100 %)
1				•	
2		•			
3	•				
4	•				
5	•				
6*	•				
7		•			
8		•			
9				•	
10				•	
11				•	
12					•
13				•	
14					•
TOTAL	4	3	0	5	2

* Observation concernant l'adénome tubulo-villeux

QUATRIEME PARTIE :
DISCUSSION

I - DONNES CLINIQUES

A - Age des patients

La moyenne d'âge est de 66,4 ans dans notre série. Ce chiffre est proche de celui retrouvé par de nombreux auteurs établissant la moyenne d'âge de diagnostic de ces tumeurs à 65 ans [5, 72, 87].

Henson et Coll. [42], sur leur série de 1766 observations, établissent un âge moyen de 71 ans.

B - Répartition par rapport au sexe

La prédominance masculine est très nette dans notre expérience (11/3). Dans les données de la littérature et notamment sur les grandes séries, cette prédominance masculine est plus relative. Reding et Coll. [87] sur 552 cas et Henson et Coll. [42] sur 1766 observations, montrent un sex ratio respectivement de 1,09 et 1,03.

C - Facteurs étiologiques

Les données anatomocliniques de notre série d'observations ne nous permettent pas de retrouver de facteur étiologique ou de pathologie associée à ces tumeurs.

On ne note en particulier aucun cas de rectocolite hémorragique [75, 88, 120] ni de malformation des voies biliaires [49, 101, 110].

II - EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE STANDARD

A - Répartition anatomique et type macroscopique

1 - Répartition anatomique

Alors que, dans notre série, plus de la moitié des tumeurs (8/14) sont situées sur le tiers moyen, les données de la littérature montrent une prédominance de ces tumeurs sur le tiers supérieur (49 % pour Tompkins [113] et 56 % pour Reding [87]).

Cette différence peut s'expliquer par le fait que les tumeurs du tiers supérieur ou les tumeurs hilaires ont un taux de résécabilité plus faible que les autres localisations tumorales (82 résections pour 197 tumeurs du tiers supérieur dans la série de Reding et Coll. [87]). Ainsi, le recrutement est moindre en anatomie pathologique.

D'autre part, certaines tumeurs hilaires ont pu être classées avec les cholangiocarcinomes comme le rapportent certains auteurs [6, 109]. De telles observations ont donc pu être écartées lors de la recherche sur le registre informatique.

2 - Aspects macroscopiques

Le type infiltrant prédomine dans notre série (8/14). Kosuka et Coll. (61) notent également une prédominance du type infiltrant (18 sur 43 observations) de même que Yamaguchi et Coll. (125) (51 sur 86 observations).

Dans nos observations, il n'existe pas de corrélation entre un type macroscopique particulier et la survie des patients. Todoroki et Coll. (111), sur une série de 33 tumeurs hilaires, ont montré que le type macroscopique polypoïde était de meilleur pronostic. De même Kosuka et Coll. (61), sur 43 observations, mettent en évidence un taux de survie largement supérieur pour les formes polypoïdes quel que soit le site anatomique.

B - Type et grade histologiques

Les tumeurs bénignes sont rares sur la VBP (17). Dans notre série, un seul cas d'adénome, d'architecture tubulo-villeuse, a été diagnostiqué.

Les autres observations concernent toutes des adénocarcinomes en grande partie bien différenciés. Le degré de différenciation constitue, pour de nombreux auteurs, un facteur histopronostique (42, 61, 125). Les formes les mieux différenciées, de même que celles d'architecture papillaire, sont de meilleur pronostic. Les résultats, à ce niveau, sur nos observations, n'ont pas montré de corrélation pronostique.

C - Stades d'extension

L'ensemble des critères histopathologiques décrivant le stade d'extension de ces tumeurs est corrélé au pronostic [11, 42, 54]. Il est à remarquer que dans notre série, les deux cas de décès les plus précoces (5 mois et 14 mois) présentaient une large infiltration pariétale (sous-séreuse), des engainements périnerveux, un envahissement de la limite de résection ainsi qu'une atteinte des organes de voisinage. L'une des observations (n° 2, décès à cinq mois) présentait également des embolies vasculaires et un envahissement ganglionnaire. Ces deux dossiers corroborent donc les données de la littérature.

III - ETUDE MORPHOLOGIQUE COMPLEMENTAIRE

A - Marqueurs de différenciation

Pour l'antigène carcino-embryonnaire (ACE), le marquage est net sur les cellules tumorales dans 50 % des cas seulement. Ce marquage membranaire, souvent apical, est parfois difficile à apprécier. L'expression de l'antigène CA19-9 est d'appréciation plus facile et apparaît beaucoup plus fréquente dans notre série.

De telles constatations sont rappelées par Ichihara et Coll. [48] dans une étude sur les carcinomes du pancréas.

D'autres insistent sur l'expression de l'ACE dans les adénocarcinomes par rapport aux épithéliums hyperplasiques (107, 108). Inversement, l'antigène CA19-9 serait plus volontiers exprimé par les épithéliums hyperplasiques que par les adénocarcinomes (107, 108). Ces deux marqueurs auraient une expression intermédiaire sur les lésions dysplasiques.

Maxwell et Coll. (73) ont étudié l'expression de l'ACE avec différents anticorps sur des tumeurs de l'ensemble de l'arbre biliaire extra-hépatique. Des différences d'immunoréactivité entre les localisations supérieures et inférieures de l'arbre biliaire indiqueraient une variation dans l'apparition des épitopes de l'ACE.

Yamaguchi et Coll. (125), sur une série de 86 patients, trouvent, quant à eux, une meilleure qualité du marquage de l'ACE par rapport au CA19-9.

Les variations de ces différents résultats pourraient s'expliquer par un biais méthodologique. Chaque équipe n'utilise pas le même anticorps. De plus, comme le remarquent Maxwell et Coll. (73), l'apparition des épitopes de l'ACE est variable.

B - Marqueurs de prolifération

1 - MiB1 (antigène Ki-67)

Dans de nombreuses pathologies malignes, le pourcentage de cellules Ki-67 positives est corrélé au paramètres d'agressivité ou de progression tumorale (96, 98, 124).

Les résultats de notre série apparaissent contradictoires aux données théoriques puisque l'adénome est très bien marqué et que le grade histologique n'est pas corrélé avec l'expression de l'antigène Ki-67.

Ceci est comparable à ce qui est observé par certaines études portant sur les tumeurs coliques (43, 66, 96). Ces études montrent des résultats inattendus. Le pourcentage de cellules Ki-67 positives est plus élevé dans la muqueuse normale à distance de la tumeur maligne qu'à proximité en zone transitionnelle. Le marquage Ki-67 peut être plus important dans les adénomes, notamment dans les zones profondes, que dans les carcinomes.

2 - PCNA

Les résultats sur notre série montrent une positivité du PCNA seulement sur 5 observations. Sur l'adénome tubulo-villeux, seules quelques cellules expriment le PCNA.

Terada et Coll. (107) notent un index de PCNA peu élevé sur les lésions hyperplasiques, intermédiaire sur les lésions de dysplasie, et élevé sur les adénocarcinomes des voies biliaires intrahépatiques. Ainsi, la faible positivité de l'expression du PCNA sur l'adénome tubulo-villeux avec dysplasie modérée de notre observation, est en accord avec cette étude.

L'expression du PCNA a été étudiée sur les adénocarcinomes de la vésicule biliaire par Roa et Coll. (89). Sur une série de 103 carcinomes, 92 % exprimaient le PCNA avec un index de cellules positives de 44,1 %. Une expression positive était également retrouvée sur 88 % des vésicules non tumorales avec un index de 21,2 %. Il n'a pas été démontré de relation entre les types macroscopiques et histologiques et l'expression du PCNA. Cependant, les tumeurs limitées à la muqueuse exprimaient le PCNA plus fréquemment que les carcinomes de stades plus avancés.

L'expression du PCNA dans les tumeurs des voies biliaires ne semble donc pas être corrélée avec le pronostic. Elle pourrait être un appoint diagnostique entre les lésions dysplasiques et les adénocarcinomes bien que les marquages cellulaires ne soient pas uniformes pour chacune de ces lésions.

3 - Les organisateurs nucléolaires

Dans notre étude, l'adénome tubulo-villeux présente un index plus élevé d'AgNORs que les adénocarcinomes. D'autre part, il n'y a pas de corrélation avec les facteurs histopronostiques.

Terada et Coll. (108) ont étudié l'index des AgNORs sur des lésions des voies biliaires intrahépatiques. Les index mesurés montraient une progression par palier. L'index le plus bas était mesuré sur l'épithélium normal, puis l'ordre de progression se faisait comme suit : hyperplasie, dysplasie, carcinome non invasif, puis carcinome invasif avec l'index d'AgNORs le plus élevé.

Une telle progression n'est pas retrouvée dans notre étude qui montre un résultat inverse.

A notre connaissance, l'intérêt pronostique des AgNORs n'a pas été étudié sur les tumeurs des voies biliaires extra-hépatiques. Suzuki et Coll. [104] ont montré, au cours d'une étude sur 38 observations de carcinome canalo-excréteur du pancréas, que le nombre des AgNORs était corrélé aux facteurs histopronostiques (grade histologique, stade d'extension et atteinte ganglionnaire). De plus, l'expression des AgNORs n'était pas corrélée à l'expression de la protéine p53 et du PCNA.

De telles études démontrent donc la valeur de l'expression des AgNORs comme facteur histopronostique.

C - Protéine p53

Dans notre étude, l'adénome n'exprime pas la protéine p53, contrairement aux adénocarcinomes qui l'expriment fortement dans plus de la moitié des cas. Ceci suggère que la protéine p53 pourrait être un marqueur de malignité de certaines tumeurs des voies biliaires.

L'expression de la protéine p53 a été démontrée dans de nombreuses pathologies tumorales et notamment sur le tube digestif [31, 53, 112]. Une expression nulle sur les adénomes, modérée sur les lésions dysplasiques et importante sur les adénocarcinomes suggère le rôle important de la mutation du gène TP53 dans la carcinogénèse.

Scarpa et Coll. (95) ont analysé une série de 11 tumeurs de l'ampoule de Vater. Une mutation du gène TP53 est mise en évidence dans 7 cas par technique de Polymerase Chain Reaction (PCR). L'observation concernant l'adénome est négative pour l'étude de la protéine p53 en PCR et par immunohistochimie. De plus, les adénocarcinomes de haut grade semblaient exprimer plus fortement la protéine p53. Sur la même série, la mutation du gène Ki RAS apparaissait moins fréquente.

Nous n'avons pas relevé d'étude sur les tumeurs de la VBP. Toutefois, Wee et Coll. (120) ont établi, sur la vésicule biliaire, que l'expression de la protéine p53, négative sur les adénomes, était de positivité croissante sur les lésions dysplasiques, pré-invasives et les carcinomes invasifs. Les auteurs concluaient que les mutations du gène TP53 pouvaient avoir un rôle dans la pathogénèse des tumeurs de la vésicule biliaire.

Ces données sont donc en accord avec celles que nous avons relevées dans cette étude.

CONCLUSION

Les résultats de cette étude suggèrent que le CA19-9 est un marqueur plus sensible des tumeurs de la VBP que l'ACE. Toutefois, il apparaît peu spécifique et marque de nombreuses cellules épithéliales non tumorales.

Sur les trois marqueurs de prolifération testés, MiB1 (antigène Ki-67) apparaît le plus satisfaisant sur le plan technique. Les résultats de cette série ne permettent pas de corréler le pourcentage de cellules Ki-67 positives aux paramètres classiques d'agressivité et de progression tumorale. Il en va de même pour les autres marqueurs de prolifération.

Il faut noter, de plus, le faible rendement de l'étude de l'expression du PCNA sur ces tumeurs.

La technique des AgNORs mérite quant à elle une approche plus standardisée ou plus reproductible que pourrait permettre l'analyse d'image.

La protéine p53 s'exprime sur une faible majorité de tumeurs malignes, mais n'est pas retrouvée dans l'adénome. Ceci suggère, à l'appui des données de la littérature, le rôle de la mutation du gène TP53 dans la genèse de ces tumeurs. Toutefois, une analyse plus précise sur les lésions précancéreuses et invasives de l'expression de la protéine p53 apparaît nécessaire.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - ADNET JJ

Les organisateurs nucléolaires : intérêt en anatomie pathologique et en cytologie clinique. Editorial.

Ann Pathol 1989 ; 9 : 3-6.

2 - ALBERS GHR, FLEUREN G, ESCRIBANO MJ, NAP M

Immunohistochemistry of CEA in the human pancreas during development, in the adult, chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma.

Am J Clin Pathol 1988 ; 90 : 17-22.

3 - ALBORES-SAAVEDRA J, ALCANTRA-VASQUEZ A, CRUZ-ORTIZ H,
HERRERA-GOEPFERT R

The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma. Hyperplasia, atypical hyperplasia and carcinoma in situ.

Cancer 1980 ; 45 : 919-927.

4 - ALBORES-SAAVEDRA J, DEFORTUNA SM, SMOTHERMON WE

Primary papillary hyperplasia of the gallbladder and cystic and common bile ducts.

Hum Pathol 1990 ; 21 : 228-231.

5 - ALBORES-SAAVEDRA J, HENSON DE

Tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts, in Atlas of Tumor Pathology.

Fascicle 22, Second series. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1986.

- 6 - ALTAEE MY, JOHNSON PJ, FARRANT JM, WILLIAMS R
Etiologic and clinical characteristics of peripheral and hilar
cholangiocarcinoma.
Cancer 1991 ; 68 : 2051-2055.
- 7 - ALTEMEIER WA, GALL EA, CULBERTSON WR, INGE WW
Sclerosing carcinoma of the intrahepatic (hilar) bile ducts.
Surgery 1966 ; 60 : 191-200.
- 8 - AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER
Extrahepatic bile ducts (exclusive of ampulla and intrapancreatic
bile duct).
In : Manual for staging of cancer, second edition. Philadelphie.
JB LIPPINCOTT, 1983 ; pp 91-94.
- 9 - ANGELES-ANGELES A, QUINTANILLA-MARTINEZ L, LARRIVA-SAHD J
Primary carcinoid of the common bile duct. Immunohistochemical
characterization of a case and review of the literature.
Am J Clin Pathol 1991 ; 96 : 341-344.
- 10 - BARRON-RODRIGUEZ P, MANIVEL JC, MENDEZ-SANCHEZ N,
JESSURUN J
Carcinoid tumor of the common bile duct : evidence for its origin in
metaplastic endocrine cells.
Am J Gastroenterol 1991 ; 86(8) : 1073-1076.

- 11 - BHUIYA MR, NIMURA Y, KAMIYA J, KONDO S, FUKATA S,
HAYAKAWA N, SHIYONOYA S
Clinicopathologic studies on perineural invasion of bile duct carcinoma.
Ann Surg 1992 ; 215(4) : 344-349.
- 12 - BISMUTH H, CORLETTE MB
Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of
the liver.
Surg Gynecol Obstet 1975 ; 140 : 170-178.
- 13 - BLUMGART LH, IMRIE CW
Tumours of the extrahepatic biliary tree and pancreas.
pp 1495-1522. Liver and biliary disease.
Baillere Tindall, Londres, 1985.
- 14 - BOUDINET F, CUBERTAFOND P
In : les cancers des voies biliaires extrahépatiques.
pp 1-9. Monographie de l'Association Française de Chirurgie.
Editors : B. LAUNOIS and P. CUBERTAFOND.
Masson, Paris, 1988.
- 15 - BOYLE L, GALLIVAN MVE, CHUN B, LACK EE
Heterotopia of gastric mucosa and liver involving the gallbladder.
Report of two cases with literature review.
Arch Pathol Lab Med 1992 ; 116 : 138-142.

16 - BUCKLEY JG, SALIMI Z

Villous adenoma of the common bile duct.

Abdom Imaging 1993 ; 18 : 245-246.

17 - BURHANS R, MYERS RT

Benign neoplasms of the extrahepatic biliary ducts.

Am Surg 1971 ; 32 : 161-166.

18 - CALLEA F, SERGI C, FABBRETTI G, BRISIGOTTI M, COZZUTTO C,

MEDICINA D

Precancerous lesions of the biliary tree.

J Surg Oncol 1993 ; Suppl 3 : 131-133.

19 - CARLE JP, TARASCO A, DAUDE M, NAYRAUD P, GISLON J

Carcinoïde de la voie biliaire principale chez une fillette de 13 ans.

Presse Med 1990 ; 19(42) : 1946-1947.

20 - CATTELL RB, BRAASCH JW, KAHN F

Polypoid epithelial tumors of the bile ducts.

New Eng J Med 1962 ; 266 : 57-61.

21 - COUINAUD C

Le foie. Etudes anatomiques et chirurgicales.

pp 469-479, Masson, Paris, 1957.

- 22 - DAVIDSON B, VARSAMIDAKIS N, DOOLEY J, DEERY A, DICK R,
KURZAWINSKI T, HOBBS K
Value of exfoliative cytology for investigating bile duct strictures.
Gut 1992 ; 33 : 1408-1411.
- 23 - DELAROCQUE-ASTAGNEAU E, HADENGUE A, DEGOTT C, VILGRAIN V,
ERLINGER S, BENHAMOU JP
Biliary obstruction resulting from *strongyloides stercoralis* infection.
Report of a case.
Gut 1994 ; 35 : 705-706.
- 24 - DEUGNIER Y, TURLIN B, LEHRY D, PENNARUN JR, VERGER P,
LAUNOIS B, RAMEE MP
Malignant melanoma of the hepatic and common bile ducts.
A case report and review of the literature.
Arch Pathol Lab Med 1991 ; 115 : 915-917.
- 25 - DEVINE P, UCCI AA
Biliary cystadenocarcinoma arising in a congenital cyst.
Hum Pathol 1985 ; 16 : 92-94.
- 26 - DOWDY GS, OLIN Jr WG, SHELTON Jr EL, WALDRON GW
Benign tumors of the extrahepatic bile ducts. Report of three cases and
review of the literature.
Arch Surg 1962 ; 85 : 503-513.

- 27 - DUARTE I, LLANOS O, DOMKE H, HARZ C, VALDIVIESO V
Metaplasia and precursor lesions of gallbladder carcinoma. Frequency, distribution, and probability of detection in routine histologic samples. *Cancer* 1993 ; 1878-1884.
- 28 - EISEN RN, KIRBY WM, O'QUINN JL
Granular cell tumor of the biliary tree. A report of two cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1991 ; 15(5) : 460-465.
- 29 - ELHAG AM, AL AWADI NZ
Amputation neuroma of the gallbladder. *Histopathology* 1992 ; 21 : 586-587.
- 30 - FISH DE, AL-IZZI M, GEORGE PP, WHITAKER B
Combined endocrine cell carcinoma and adenocarcinoma of the gallbladder. *Histopathology* 1990 ; 17 : 471-472.
- 31 - FUKUNAGA M, MONDEN T, NAKANISHI H, OHUE M, FUKUDA K, TOMITA N, SHIMANO T, MORI T
Immunohistochemical study of p53 in gastric carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1994 ; 101 : 177-180.
- 32 - GARDNER HAR, MATTHEWS J, CIANO PS
A signet ring cell carcinoma of the ampulla of Vater. *Arch Pathol Lab Med* 1990 ; 114 : 1071-1072.

- 33 - GEMBALA RB, ARSUAGA JE, FRIEDMAN AC, RADECKI PD, BALL DS,
HARTMAN GG, RABIN L, CAROLINE DF
Carcinoid of the intrahepatic ducts.
Abdom Imaging 1993 ; 18 : 242-244.
- 34 - GERDES J, LI L, SCHLUETER C, DUCHROW M, WOHLLENBERG C,
GERLACH C, STAHRMER I, KLOTH S, BRANDT E, FLAD HD
Immunobiochemical and molecular biologic characterisation of the cell
proliferation associated nuclear antigen that is defined by monoclonal
antibody Ki-67.
Am J Pathol 1991 ; 138 : 867-873.
- 35 - GERTSCH P, THOMAS P, BAER H, LERUT J, ZIMMERMANN A,
BLUMGART LH
Multiple tumors of the biliary tract.
Am J Surg 1990 ; 159 : 386-388.
- 36 - GIBSON JB, SOBIN LH
Histological typing of tumors of the liver, biliary tract and pancreas.
In : Internationnal histological classification of tumors, n° 20.
Geneva : World Health Organization, 1978 : 36-39.
- 37 - GUERINI A, GOTTARDI D, GALASSI A, ARMANI A, BIONDANI L,
CANDIANI V, VENZA E
Malignant melanoma of the gallbladder. Case report and review of the
literature.
1990 ; 38 : 168-170.

38 - HARATAKE J, YAMADA H, HORIE A, INOKUMA T

Giant cell tumor-like cholangiocarcinoma associated with systemic cholelithiasis.

Cancer 1992 ; 69 : 2444-2448.

39 - HARSHFIELD DL, TEPLICK SK, STANTON M, TUNUGUNTLA K, DINER WC,
READ RC

Obstructing villous adenoma and papillary adenomatosis of the bile ducts.

A J R 1990 ; 154 : 1217-18.

40 - HARWOOD PJ, BRITTON DW, SOUTHWALL PJ, BOXER GM,
RAWLINS G, ROGERS GT

Mapping epitope characteristics of carcinoembryonic antigen.

Br J Cancer 1986 ; 54 : 75-82.

41 - HAYASHI S, MIYASAKI M, KONDO Y, NAKAJIMA N

Invasive growth patterns of hepatic hilar ductal carcinoma. A histologic analysis of 18 surgical cases.

Cancer 1994 ; 73 : 2922-2929.

42 - HENSON DE, ALBORES-SAAVEDRA JA, CORLE D

Carcinoma of the extrahepatic bile ducts : Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates.

Cancer 1992 ; 70 : 1498-1501.

- 43 - HOANG C, POLIVKA M, VALLEUR P, HAUTEFEUILLE P, NEMETH J,
GALIAN A
Immunohistochemical detection of proliferating cells in colorectal
carcinomas and adenomas with the monoclonal antibody Ki-67.
Preliminary data.
Virchows Archiv A Pathol Anat 1989 ; 414 : 423-428.
- 44 - HOLLSTEIN M, SIDRANSKY D, VOGELSTEIN B, HARRIS CC
P53 Mutations in human cancers
Science 1991 ; 253 : 49-53.
- 45 - HSU W, DEZIEL DJ, GOULD VE, WARREN WH, GOOCH GT, STAREN ED
Neuro endocrine differentiation and prognosis of extrahepatic biliary
tract carcinomas.
Surgery 1991 ; 110 : 604-611.
- 46 - HSU W, RAINE L, FRAGER H
Use of avidin-biotin complex method (ABC) in immunoperoxidase
techniques : a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP)
procedures.
J Histo-Chem Cytochem 1981 ; 29 : 577.
- 47 - HUBENS G, DELVAUX G, WILLEMS G, BOURGAIN C, KLÖPPEL G
Papillomatosis of the intra- and extrahepatic bile ducts with involvement
of the pancreatic duct.
Hepato-Gastroenterol 1991 ; 38 : 413-418.

- 48 - ICHIHARA T, NAGURA H, NAKAO A, SAKAMOTO J, WATANABE T,
TAKAGI H
Immunohistochemical localization of CA19-9 and CEA in pancreatic
carcinoma and associated diseases.
Cancer 1988 ; 61 : 324-333.
- 49 - ISHAK KG, WILLIS GW, CUMMINS SD, BULLOCK AA
Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma.
Report of 14 cases and review of the literature.
Cancer 1977 ; 38 : 322-338.
- 50 - JENNINGS PE, RODE J, CORAL A, DOWSETT J, LEES WR
Villous adenoma of the common hepatic duct : the role of ultrasound in
management.
Gut 1990 ; 31 : 558-560.
- 51 - JOLY I, CHOUX R, BARONI JL, PAYAN MJ, MAZEL C, BRANGER D,
PONTE J, SASTRE B, SAHEL J
Carcinome in situ sur maladie de Caroli localisée.
Gastroenterol Clin Biol 1990 ; 14 : 90-92.
- 52 - KAMEL D, PÄÄKKÖ P, NUORVA K, VÄHÄKANGAS K, SOINI Y
P53 and c-erB-2 protein expression in adenocarcinomas and epithelial
dysplasias of the gallbladder.
J Pathol 1993 ; 170 : 67-72.

- 53 - KAWASAKI Y, MONDEN T, MORIMOTO H, MUROTANI M, MIYOSHI Y,
KOBAYASHI T, SHIMANO T, MORI T
Immunohistochemical study of p53 expression in microwave-fixed,
paraffin-embedded sections of colorectal carcinoma and adenoma.
Am J Clin Pathol 1992 ; 97 : 244-249.
- 54 - KAYAHARA M, NAGAKAWA T, UENO K, OHTA T, TAKEDA T, MIYAZAKI I
Lymphatic flow in carcinoma of the distal bile duct based on a
clinicopathologic study.
Cancer 1993 ; 72 : 2112-2117.
- 55 - KIMURA W, NAGAI H, ATOMI Y, KURODA A, MUTO T, YAMASHIRO M,
ESAKI Y
Clinicopathological characteristics of hepatic hilar bile duct carcinoma.
Hepatogastroenterol 1993 ; 40 : 21-27.
- 56 - KIMURA W, SHIMADA H, KURODA A, MORIOKA Y
Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile duct in autopsy cases
of the aged, with special reference to its relationship to gallstones.
Am J Gastroenterol 1989 ; 84 : 386-390.
- 57 - KLATSKIN G
Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta
hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological
features.
Am J Med 1965 ; 38 : 241-256.

- 58 - KOGA A, ICHIMIYA H, YAMAGUCHI K, MIYAZAKI K, NAKAYAMA F
Hepato-lithiasis associated with cholangiocarcinoma. Possible etiologic
significance.
Cancer 1985 ; 55 : 2826-2829.
- 59 - KOSUGE T, MAKUUCHI M, OZAKI H, KINOSHITA T, TAKANEKA T,
MUKAI K
Primary lymphoma of the common bile duct.
Hepato-Gastroenterol 1991 ; 38 : 235-238.
- 60 - KOSUKA S, KURASHINA M, TSUBONE M, HACHISUKA K, YASUI A
Significance of intestinal metaplasia for the evolution of cancer in the
biliary tract.
Cancer 1984 ; 54 : 2277-2285.
- 61 - KOSUKA S, TSUBONE M, HACHISUKA K
Evolution of carcinoma in the extrahepatic bile ducts.
Cancer 1984 ; 54 : 65-72.
- 62 - KURZAWINSKI T, DEERY A, DOOLEY J, DICK R, HOBBS K, DAVIDSON B
A prospective controlled study comparing brush and bile exfoliative
cytology for diagnosing bile duct strictures.
Gut 1992 ; 33 : 1675-1677.

- 63 - LAFRENIERE R, DEMETRICK DJ, BENEDIKTSSON H
Granular cell neoplasm of the extrahepatic biliary tree : morphological,
ultrastructural, and immunohistochemical study and review of the
literature.
J Surg Oncol 1991 ; 46 : 60-66.
- 64 - LANE DP, BENCHIMOL S
P53 : oncogene ou anti-oncogene ?
Genes and Development 1990 ; 4 : 1-8.
- 65 - LAURINO L, MELATO M
Malignant angioendotheliomatosis (angiotrophic lymphoma) of the
gallbladder.
Virchows Archiv A Pathol Anat 1990 ; 417 : 243-246.
- 66 - LAWSON MJ, WHITE LM, COYLE P, BUTLER RN, ROBERTS-THOMSON IC,
CONYERS RAJ
An assessment of proliferative and enzyme activity in transitional mucosa
adjacent to colonic cancer.
Cancer 1989 ; 64 : 1061-1066.
- 67 - LEE SH, HURWITZ J
Mechanism of elongation of primed DNA by DNA polymerase delta,
proliferating cell nuclear antigen and activator 1.
Proc Natl Acad Sci (USA) 1990 ; 87 : 5672-5676.

- 68 - LEGAKIS NC, STAMATIADIS AP, PAPADIMITRIOU-KARAPANOU C,
APOSTOLIDIS NS
Adenomyoma of the common bile duct.
Arch Surg 1990 ; 125 : 543.
- 69 - LONGMIRE WP, Mc ARTHUR MS, BASTOUNIS EA, HIATT J
Carcinoma of the extrahepatic biliary tract.
Ann Surg 1973 ; 178 : 333-345.
- 70 - MADDEN Jr JJ, SMITH GW
Multiple biliary papillomatosis.
Cancer 1974 ; 34 : 1316-1320.
- 71 - MAHE M, ROMESTAING P, TALON B, ARDIET JM, SALERNO N,
SENTENAC I, GERARD JP
Radiation therapy in extrahepatic bile duct carcinoma.
Radiother Oncol 1991 ; 21(2) : 121-127.
- 72 - MARTIN E, FELDMANN G
Histopathologie du foie et des voies biliaires.
pp335-337, Masson, Paris, 1982.
- 73 - MAXWELL P, DAVIS RI, SLOAN JM
Carcinoembryonic antigen (CEA) in benign and malignant epithelium of the
gallbladder, extrahepatic bile duct, and ampulla of Vater.
J Pathol 1993 ; 170 : 73-76.

- 74 - MIZUMOTO R, OGURA Y, KUSUDA T
Definition and diagnosis of early cancer of the biliary tract.
Hepatogastroenterol 1993 ; 40 : 69-77.
- 75 - MOROWITZ D, GLACOV S, DORDAL E, KIRSNER J
Carcinoma of the biliary tract complicating ulcerative colitis.
Cancer 1971 ; 27 : 356-361.
- 76 - NAKAJO S, YAMAMOTO M, TAHARA E
Morphological analysis of gallbladder adenoma and adenocarcinoma with
reference to histogenesis and adenoma-carcinoma sequence.
Virchows Archiv A Pathol Anat 1990 ; 417 : 49-56.
- 77 - NIGRO MJ, BAKER SJ, PREISINGER AC, JESSUP JM, HOSTETTER R,
CLEARY K, BIGNER SH, DAVIDSON N, BAYLIN S, DEVILEE P, GLOVER T,
COLLINS FS, WESTON A, MODALI R, HARRIS CC, VOGELSTEIN B
Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types.
NATURE 1989 ; 342 : 705-708.
- 78 - O'HARA BJ, McCUE PA, MIETTINEN M
Bile duct adenomas with endocrine component. Immunohistochemical
study and comparison with conventional bile duct adenomas.
Am J Surg Pathol 1992 ; 16 (1) : 21-25.

- 79 - OHTA T, NAGAKAWA T, UEDA N, NAKAMURA T, AKIYAMA T, UENO K,
MIYASAKI I
Mucosal dysplasia of the liver and the intraductal variant of peripheral
cholangiocarcinoma in hepatolithiasis.
Cancer 1991 ; 68 : 2217-2223.
- 80 - PAPOTTI M, GALLIANO D, MONGA G
Signet-ring cell carcinoid of the gallbladder.
Histopathology 1990 ; 17 : 255-259.
- 81 - PENY MO, NOEL JC, GELIN M, DEPREZ C, VERHEST A
Hepatobiliary cystadenoma with mesenchymal stroma : presentation of
one case and review of the literature.
Acta Gastroenterol Belg 1992 ; 55 : 364-368.
- 82 - PLOTON D, MENAGER M, LECHKI CH, JEANNESSON P, VISSEAU B,
ADNET JJ
Coloration des organisateurs nucléolaires (NORs) par l'argent.
Application à l'étude de la structure du nucléole et intérêts en pathologie.
Ann Pathol 1988 ; n° 8 (3) : 248-252.
- 83 - QUALMAN SJ, HAUPT HM, BAUER TW, TAXY JB
Adenocarcinoma of the hepatic duct junction. A reappraisal of the
histologic criteria of malignancy.
Cancer 1984 ; 53 : 1545-1551.

- 84 - RABINOVITZ M, ZAJKO AB, HASSANEIN T, SHETTY B, BRON KM,
SCHADE RR, GAVALER JS, BLOCK G, VAN THIEL DH, DEKKER A
Diagnostic value of cytology in the diagnosis of bile duct carcinoma :
a study in 65 patients with bile duct strictures.
Hepatology 1990 ; 12 : 747-752.
- 85 - RAMBAUD S, NORES JM, PAOLAGGI JA
Papillomatose des voies biliaires.
La Presse Médicale 1989 ; 18 (27) : 1329-1332.
- 86 - RAMEE MP, DEUGNIER Y, LOGET P, LERHY D, FERRAND B
Les cancers de la voie biliaire principale (cancers de la vésicule et
ampullomes exclus). Anatomie pathologique.
In : Les cancers des voies biliaires extrahépatiques, pp71-78.
Monographies de l'Association Française de Chirurgie.
Editors : B. LAUNOIS and P. CUBERTAFOND.
Masson, Paris, 1988.
- 87 - REDING R, BUARD JL, LEBEAU G, LAUNOIS B
Surgical management of 552 carcinomas of the extrahepatic bile ducts
(gallbladder and periampullary tumors excluded). Results of the french
surgical association survey.
Ann Surg 1991 ; 213(3) : 236-241.
- 88 - RITCHIE JK, ALLAN RN, MACARTNEY J, THOMPSON H, HAWLEY PR,
COOKE WT
Biliary tract carcinoma associated with ulcerative colitis.
Q J Med 1974 ; 170 : 263-279.

- 89 - ROA I, ARAYA J, SHIRAISHI T, YATANI R, VILLASECA M, WISTUBA I, DE-
ARETXABALA X
Proliferating cell nuclear antigen in gallbladder carcinoma.
Histopathology 1993 ; 23 : 179-183.
- 90 - SAGAR PM, OMAR M, MACRIE J
Extrahepatic biliary papillomatosis occurring after removal of a dysplastic
gallbladder.
HPB Surg 1993 ; 6 : 219-221.
- 91 - SAINT PAUL MC, BENCHIMOL D, DUMAS R, MICHIELS JF, HOFMAN P,
VAN DEN BROUCKE X, RICHELME H, FUZIBET J, LOUBIERE R
Névrome de la voie biliaire principale.
Ann Gastroenterol Hepatol 1993 ; 29(2) : 65-67.
- 92 - SAKO K, SEITZINGER GL, GARSIDE E
Carcinoma of the extrahepatic bile duct. Review of the literature and
report of six cases.
Surgery 1957 ; 41 : 416-437.
- 93 - SAUNDERS K, LONGMIRE W, TOMPKINS R, CHAVEZ M, CATES J,
ROSLYN J
Diffuse bile duct tumors : guidelines for management.
Am Surg 1991 ; 48(4) : 282-286.
- 94 - SAXE J, LUCAS C, LEDGERWOOD AM, SUGAWA C
Villous adenoma of the common bile duct.
Arch Surg 1988 ; 123 : 96.

- 95 - SCARPA A, CAPELLI P, ZAMBONI G, ODA T, MUKAI K, BONETTI F,
MARTIGNONI G, IACONO C, SERIO G, HIROHASHI S
Neoplasia of the ampulla of Vater : Ki-ras and p53 mutations.
Am J Pathol 1993 ; 142 : 1163-1172.
- 96 - SEIGNEURIN D, GUILLAUD P
L'antigène Ki-67, marqueur du cycle cellulaire et de la prolifération
tumorale.
Path Biol 1991 ; 39 (10) : 1020-1028.
- 97 - SIELEZNEFF I, FERRERO A, CHAPEL F, LE TREUT YP
Le cystadénome des voies biliaires extra-hépatiques : une cause rare
d'ictère cholestatique.
Gastroenterol Clin Biol 1992 ; 16 : 708-713.
- 98 - SKALOVA A, LEIVO I, VON BOGUSLAWSKY K, SAKSELA E
Cell prolifération correlates with prognosis in acinic cell carcinomas of
salivary gland origin.
Immunohistochemical study of 30 cases using the MIB 1 antibody in
formalin-fixed paraffin sections.
J Pathol 1994 ; 173 : 13-21.
- 99 - SOLOVEI G, ALAME A, PETIT J, FAVRIEL JM, AL HAREISS H, GLAVIER F,
CART P, FAUCHART JP
Cancer du confluent biliaire supérieur à forme bourgeonnante. Particula-
rités nosologiques, diagnostiques et thérapeutiques à propos d'un cas.
Ann Chir 1992 ; 46(4) : 362-366.

100 - SUBRAMONY C, HERRERA GA, TURBAT-HERRERA EA

Hepatobiliary cystadenoma. A study of five cases with reference to histogenesis.

Arch Pathol Lab Med 1993 ; 117 : 1036-1042.

101 - SUDA K, MIYANO T, KONUMA I, MATSUMOTO M

An abnormal pancreatico-choledocho-ductal junction in cases of biliary tract carcinoma.

Cancer 1983 ; 52 : 2086-2088.

102 - SUDAN N, LAFON J

Papillomatose bénigne du canal de Wirsung associée à un adénomyome du bas cholédoque.

Gastroenterol Clin Biol 1992 ; 16 : 701-704.

103 - SUGIHARA S, KOJIRO M

Pathology of cholangiocarcinoma.

In : Okuda K, Ishak K, Neoplasms of the liver

pp 143-158, Springer Verlag, New-York, 1987.

104 - SUZUKI T, TAKANO Y

Comparative immunohistochemical studies of p53 and proliferating cell nuclear antigen expression and argyrophilic nucleolar organizer regions in pancreatic duct cell carcinomas.

Jpn J Cancer Res 1993 ; 84 : 1072-1077.

- 105 - TAGUCHI J, YASUNAGA M, KOJIRO M, ARITA T, NAKAYAMA T,
SIMOKOBE T
Intrahepatic and extrahepatic biliary papillomatosis.
Arch Pathol Lab Med 1993 ; 117 : 944-947.
- 106 - TAYLOR CR, CHIR B, PHIL D
Immunoperoxidase techniques. Practical and theoretical aspects.
Arch Pathol Lab Med 1978 ; 102 : 113-121.
- 107 - TERADA T, NAKANUMA Y
Cell Kinetic analyses and expression of carcinoembryonic antigen,
carbohydrate antigen 19-9 and DU-PAN-2 in hyperplastic, pre-neoplastic
and neoplastic lesions of intrahepatic bile ducts in livers with hepatoliths.
Virchows Archiv A Pathol Anat 1992 ; 420 : 327-335.
- 108 - TERADA T, NAKANUMA Y, OHTA T, NAGAKAWA T
Histological features and interphase nucleolar organizer regions in
hyperplastic, dysplastic and neoplastic epithelium of intrahepatic bile
ducts in hepatolithiasis.
Histopathology 1992 ; 21 : 233-240.
- 109 - TERADA T, SASAKI M, NAKANUMA Y, TAKEDA Y, MASUNAGA T
Hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor) arising from intrahepatic
peribiliary glands.
J Clin Gastroenterol 1992 ; 15(1) : 79-81.

- 110 - THEISE ND, MILLER F, WORMAN HJ, MORRIS P, SCHWARTZ M,
MILLER C, THUNG SN
Biliary cystadenocarcinoma arising in a liver with fibropolycystic disease.
Arch Pathol Lab Med 1993 ; 117 : 163-165.
- 111 - TODOROKI T, OKAMURA T, KUKAO K, NISHIMURA A, OTSU H, SATO H,
IWASAKI Y
Gross appearance of carcinoma of the main hepatic duct and its
prognosis.
Surg Gynecol Obstet 1980 ; 150 : 33-40.
- 112 - TOMINAGA O, SALMON RJ, LAURENT-PUIG P
Gène TP53 et cancers digestifs.
Gastroenterol Clin Biol 1993 ; 17 : 187-196.
- 113 - TOMPKINS RK, THOMAS D, WILE A, LONGMIRE WP
Prognostic factors in bile duct carcinoma. Analysis of 96 cases.
Ann Surg 1981 ; 194 : 447-455.
- 114 - TSUZUKI T, KURAMOCHI S, SUGIOKA A, UEDA M, IIDA S, NAKANISHI I
Postresection autopsy findings in patients with cancer of the main
hepatic duct junction.
Cancer 1991 ; 67 : 3010-3013.
- 115 - TSUZUKI T, UEDA M, KURAMOCHI S, IIDA S, TAKAHASHI S, IRI H
Carcinoma of the main hepatic duct junction : indications, operative
morbidity and mortality, and long-term survival.
Surgery 1990 ; 108 : 495-501.

- 116 - UEYAMA T, DING J, HASHIMOTO H, TSUNEYOSHI M, ENJOJI M
Carcinoid tumor arising in the wall of a congenital bile duct cyst.
Arch Pathol Lab Med 1992 ; 116 : 291-293.
- 117 - VAN DER WAL AC, VAN LEEUWEN DJ, WALFORD N
Small cell neuroendocrine (oat cell) tumour of the common bile duct.
Histopathology 1990 ; 16 : 398-400.
- 118 - WANG YJ, LEE SD, LAI KH, WANG SS, LO KJ
Primary biliary cystic tumors of the liver.
Am J Gastroenterol 1993 ; 88(4) : 599-603.
- 119 - WASEEM NH, LANE DP
Monoclonal antibody analysis of the proliferating cell nuclear antigen
(PCNA). Structural conservation and the detection of a nucleolar form.
J Cell Sci 1990 ; 96 : 121-129.
- 120 - WEE A, LUDWIG J, COFFEY RJ, LARUSSO NF, WIESNER RH
Hepatobiliary carcinoma associated with primary sclerosing cholangitis
and chronic ulcerative colitis.
Hum Pathol 1985 ; 16 : 719-726.
- 121 - WEE A, TEH M, RAJU GC
Clinical importance of p53 protein in gall bladder carcinoma and its
precursor lesions.
J Clin Pathol 1994 ; 47 : 453-456.

122 - WELTON JC, MARR JS, FRIEDMAN SM

Association between hepatobiliary cancer and typhoid carrier state.
Lancet 1979 ; 1 : 791-794.

123 - WETTER LA, RING EJ, PELLEGRINI CA, WAY LW

Differential diagnosis of sclerosing cholangiocarcinomas of the common
hepatic duct (Klatskin Tumors).
Am J Surg 1991 ; 161 : 57-63.

124 - WOOSLEY JT

Measuring cell proliferation.
Arch Pathol Lab Med 1991 ; 115 : 555-557.



125 - YAMAGUCHI K, ENJOJI M, NAKAYAMA F

Cancer the extrahepatic bile duct : a clinicopathologic study of
immunochemistry for CEA, CA 19-9, and p21.
World J Surg 1988 ; 12 : 11-17.

126 - YOKOHATA K, YAMAGUCHI K, KIMURA H, TANAKA M

Hyperplastic polyp of the common bile duct.
Am J Gastroenterol 1992 ; 87 (2) : 237-239.

127 - ZHANG Z, MYLES J, PAI RP, HOWARD JM

Malignant melanoma of the biliary tract : a case report.
Surgery 1991 ; 109 : 323-328.

LISTE DES TABLEAUX ET ILLUSTRATIONS

Pages

Tableau n° 1 :	Stades d'extension du cancer de la VBP Classification de Beahrs et Myers (8).....	49
Tableau n° 2 :	Stades d'extension utilisés par Henson et Coll. (42).....	49
Tableau n° 3 :	Résumé des facteurs pronostiques des cancers de la VBP	54
Tableau n° 4 :	Technique de coloration des NORs (Ploton D. (82)).....	65
Tableau n° 5 :	Résumé des observations cliniques.....	76
Tableau n° 6 :	Données épidémiologiques des 14 cas étudiés	79
Tableau n° 7 :	Répartition anatomique des 14 cas.....	80
Tableau n° 8 :	Répartition des 14 cas selon le type macroscopique	80
Tableau n° 9 :	Modes d'extension - Résultats.....	82
Tableau n° 10 :	Marqueurs diagnostiques - Résultats	86
Tableau n° 11 :	Marqueurs de prolifération et protéine p53 - Résultat global	89
Tableau n° 12 :	Modalités d'expression de la protéine p53 dans notre série	91
Illustration n° 1 :	Anatomie des voies biliaires extrahépatiques : Aspect général (Boudinet (14))	18
Illustration n° 2 :	Canaux hépatiques droit et gauche (Boudinet (14)).....	18
Illustration n° 3 :	Drainage lymphatique des voies biliaires (Boudinet d'après Caplan (14))	20
Illustration n° 4 :	Distribution anatomique des tumeurs de la VBP (schéma modifié d'après Tompkins (113)).....	36
Illustration n° 5 :	Distribution des 307 cas colligés par Reding et Coll (87) de cancer du tiers supérieur (schéma de répartition d'après Bismuth et Corlette (12)).....	37

LISTE DES PHOTOGRAPHIES

**Les travaux photographiques ont été réalisés à partir de documents
par Pierre LAVOINE**

*Pages***Photographie n° 1 :**

Macroscopie - Pièce opératoire de résection du cholédoque et de la vésicule
biliaire - Tumeur infiltrante et sténosante du cholédoque 34

Photographie n° 2 :

Macroscopie - Pièce opératoire de DPC - Tumeur polypoïde du cholédoque
intrapancréatique 34

Photographie n° 3 :

Histologie (HES, Obj. 6,3) -Tumeur polypoïde - Adénocarcinome bien
différencié 41

Photographie n° 4 :

Histologie (HES, Obj. 25) - Adénocarcinome - Architecture villeuse
superficielle 41

Photographie n° 5 :

Histologie (HES, Obj. 25) - Adénocarcinome bien différencié infiltrant..... 43

Photographie n° 6 :

Histologie (HES, Obj. 16) - Adénocarcinome moyennement différencié -
Infiltration périnerveuse (en bas à gauche) et embole néoplasique (en haut
à droite) 43

*Pages***Photographie n° 7 :**

Histologie (HES, Obj. 40) - Adénocarcinome bien différencié infiltrant une
gaine nerveuse47

Photographie n° 8 :

Histologie (HES, Obj. 25) - Adénocarcinome bien différencié - Infiltration
sinusale ganglionnaire.....47

LISTE DES ABREVIATIONS

ABD :	Adénocarcinome bien différencié
ACE :	Antigène carcino-embryonnaire
A.D.I.C.A.P. :	Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et Anatomie Pathologique
ADN :	Acide Désoxyribonucléique
AHD :	Anastomose hépatico-duodénale
AMD :	Adénocarcinome moyennement différencié
APD :	Adénocarcinome peu différencié
CA19-9 :	Carbohydrate Antigen 19-9
D.M. :	Dysplasie moyenne
DPC :	Duodéno-pancréatectomie céphalique
F :	Féminin
HSA :	Human Serum Albumin
HES :	Hématéine-Eosine-Safran
INFILT :	Infiltrant
NORs :	Nucleolar Organizer Region
NSE :	Neuron Specific Enolase
NOD :	Nodulaire
M :	Masculin
PAS :	Periodic Acid Schiff
PCNA :	Proliférating Cell Nuclear Antigen
PCR :	Polymerase Chain Reaction
PO :	Post-opératoire
POLYP :	Polypoïde
RXTH :	Radiothérapie
TV :	Tubulo-villeux
VBP :	Voie biliaire principale



TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION..... 11

PREMIERE PARTIE :

LES TUMEURS DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE

DEFINITIONS ET GENERALITES ANATOMOCLINIQUES 14

I - Généralités..... 15

A - Rappel embryologique 15

B - Rappel d'anatomie descriptive..... 16

1 - Morphologie de la convergence supérieure..... 16

2 - Formation du canal hépatique commun 17

3 - Confluent biliaire inférieur et canal cholédoque 17

4 - Anomalies anatomiques de la VBP..... 19

C - Drainage lymphatique des voies biliaires.....	19
D - Rappel histologique de la VBP	21
E - Définition des tumeurs de la VBP.....	22
II - Les tumeurs bénignes	23
A - Macroscopie	23
B - Histologie.....	23
1 - Tumeurs épithéliales	24
a) Adénomes.....	24
b) Adénome avec différenciation neuroendocrine	24
c) Papillomatose biliaire diffuse	25
d) Cystadénome	26
2 - Tumeurs non épithéliales	26
3 - Anomalies épithéliales.....	27

4 - Lésions pseudotumorales.....	28
a) Adénomyomes et hyperplasie adénomyomateuse.....	28
b) Polypes.....	29
c) Kyste congénital cholédocien.....	29
d) Hétérotopie.....	29
e) Névromes.....	30
f) Autres.....	30
III - Les tumeurs malignes.....	31
A - Epidémiologie.....	31
1 - Fréquence.....	31
2 - Etiopathogénie.....	32
B - Macroscopie.....	33
1 - Les cancers du tiers supérieur.....	33
2 - Les cancers des tiers moyen et inférieur.....	35

C - Analyse cytologique	38
1 - Deux techniques.....	38
2 - Commentaires	38
D - Histologie.....	39
1 - Les adénocarcinomes.....	40
2 - Autres tumeurs épithéliales.....	42
a) Les cystadénocarcinomes	42
b) Carcinomes épidermoïdes	42
c) Les formes à différenciation neuroendocrine	44
d) Les carcinomes indifférenciés	44
3 - Les autres types tumoraux	45
a) Les mélanomes malins.....	45
b) Les lymphomes malins	45
c) Le rhabdomyosarcome embryonnaire	45

d) Tumeurs diverses	46
E - Extension	46
1 - Envahissement local.....	46
2 - Extension régionale	48
3 - Métastases	48
IV - Pronostic des cancers de la voie biliaire principale	50
A - Selon le site anatomique et le taux de résécabilité	50
1 - Les cancers du tiers supérieur.....	50
2 - Les cancers du tiers moyen.....	51
3 - Les cancers du tiers inférieur	51
4 - Les formes diffuses	52
B - Facteurs histopronostiques.....	52
1 - Le type macroscopique.....	52
2 - Le type et le grade histologiques	53

3 - Le stade d'extension.....	53
4 - Autres facteurs histopronostiques.....	53
C - Le traitement par radiothérapie.....	55
DEUXIEME PARTIE :	
MATERIEL ET METHODES.....	56
I - Mode de recrutement.....	57
II - Examen anatomopathologique standard.....	57
A - Examen macroscopique.....	57
B - Fixation - Coloration.....	58
III - Techniques de morphologie complémentaires.....	58
A - Immunohistochimie	58
1 - Technique standard	58

a) Préparation	58
b) Premier temps	59
c) Deuxième temps	59
d) Troisième temps	59
e) Dernières étapes	60
2 - Marqueurs à visée diagnostique	60
3 - Marqueurs de prolifération	61
4 - Protéine p53	62
5 - Modalités d'analyse	63
B - Les organisateurs nucléolaires argyrophiles	63
 TROISIEME PARTIE :	
RESULTATS	66
 I - Observations cliniques	
67	

A - Revue des dossiers.....	67
B - Distribution selon le sexe et l'âge	78
II - Examen anatomopathologique standard.....	78
A - Répartition anatomique et type macroscopique.....	78
B - Type et grade histologiques.....	81
C - Stades d'extension.....	81
D - Traitement et évolution.....	84
III - Etude morphologique complémentaire	85
A - Marqueurs de différenciation	85
1 - Antigène carcino-embryonnaire.....	85
2 - CA19-9	87

B - Marqueurs de prolifération	87
1 - Analyse par marqueurs	87
a) MiB1 (antigène Ki-67)	87
b) PCNA	88
c) Index des AgNORs	88
2 - Données de l'analyse globale	90
C - Protéine p53	90

QUATRIEME PARTIE :

DISCUSSION	92
I - Données cliniques	93
A - Age des patients	93
B - Répartition par rapport au sexe	93
C - Facteurs étiologiques	93

II - Examen anatomopathologique standard	94
A - Répartition anatomique et type macroscopique	94
1 - Répartition anatomique	94
2 - Aspects macroscopiques	95
B - Type et grade histologiques.....	95
C - Stades d'extension.....	96
III - Etude morphologique complémentaire	96
A - Marqueurs de différenciation	96
B - Marqueurs de prolifération	97
1 - MiB1 (antigène Ki-67).....	97
2 - PCNA	98
3 - Les organisateurs nucléolaires.....	99
C - Protéine p53	100

CONCLUSION	102
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	104
LISTE DES TABLEAUX ET ILLUSTRATIONS	129
LISTE DES PHOTOGRAPHIES	131
LISTE DES ABREVIATIONS	134
TABLE DES MATIERES	135
SERMENT D'HIPPOCRATE	147



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni argent.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 50

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

LAVOINE (Eric). — Tumeurs de la voie biliaire principale : anatomie pathologique, étude de marqueurs de prolifération cellulaire et expression de la protéine p 53. — 147 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1994).

RESUME :

Après un rappel anatomoclinique, cette étude à propos de 14 cas de tumeur de la voie biliaire principale, se propose de tester différents marqueurs tumoraux en vue d'affiner le diagnostic et d'apprécier le potentiel évolutif de ces tumeurs.

Sur le plan diagnostique, l'antigène CA19-9 est plus souvent exprimé dans ces tumeurs que l'ACE.

L'étude de l'expression de MiB1 (antigène Ki-67) et la quantification des AgNORs n'ont pas permis de mettre en évidence de corrélation entre ces facteurs et les facteurs d'histopronostic classiques et/ou la survie.

La protéine p53 est exprimée par une faible majorité de ces tumeurs mais cette expression n'est pas corrélée avec le pronostic.

Les résultats de cette étude préliminaire soulignent l'intérêt de poursuivre ce travail sur une série plus importante afin de tenter d'établir de nouveaux critères diagnostiques et histopronostiques sur ces tumeurs rapidement fatales.

MOTS-CLES :

- Biliaires (voies).
 - Tumeurs.
 - Anatomie pathologique.
 - Protéine p53.
 - Organismes nucléolaires.
 - Antigène Ki-67
 - Prolifération cellulaire.
-

JURY : Président : Monsieur le Professeur CATANZANO
Juges : Monsieur le Professeur CUBERTAFOND
Monsieur le Professeur LABROUSSE
Monsieur le Professeur PILLEGAND
