



HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 3013

**« PATHOLOGIE DE LA VESICULE
ET
DES VOIES BILIAIRES EXTRA-HEPATIQUES »**

20 NOVEMBRE 2013

Coordination : Brigitte LE BAIL

Avec la participation de :

Catherine GUETTIER, Sophie PREVOT et Anne RULLIER

Sommaire

Cas N°01 : Cholécystite aiguë alithiasique et gangréneuse dans un contexte de réanimation	3
Brigitte Le Bail	
Cas N°02 : Cholécystite chronique hypertrophique active	13
Sophie Prévot	
Cas N°03 : Cholécystite chronique lithiasique avec cholestérolose et adénomyome	15
Sophie Prévot	
Cas N°04 : Cholécystite lymphoplasmocytaire sclérosante, dans le cadre d'une pathologie à IgG4 (ou cholécystite à IgG4 (ou <i>IgG4 related disease</i>))	21
Anne Rullier	
Cas N°05 : Adénocarcinome vésiculaire, à cellules claires, stade pT1bNxMx (7^{ème} édition)	31
Anne Rullier	
Cas N°06 : Cholangiocarcinome hilair bien différencié pT2bN1	45
Catherine Guettier	
Cas N°07 : Adénome tubulo-papillaire de type biliaire	54
Catherine Guettier	
Cas N°08 : Tumeur papillaire intra-canaulaire de la VBEH, sans carcinome invasif (OMS 2010), avec néoplasie intra-épithéliale de haut grade / carcinome in situ (pTisN0, TNM 7^{ème} édition) = « papillomatose biliaire dysplasique et dégénérée, mais non invasive ».	63
Brigitte Le Bail	

Cas N°01 Brigitte Le Bail

Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux

Renseignements cliniques

Homme de 48 ans. Hospitalisé en réanimation suite à un accident de la voie publique avec fractures multiples. A J8, tableau de sepsis et de cholestase, faisant découvrir à l'échographie une vésicule biliaire distendue et épaissie, sans calcul visualisable dans l'ensemble de la voie biliaire. Pièce opératoire de cholécystectomie à analyser.

Diagnostic

Cholécystite aiguë alithiasique et gangréneuse dans un contexte de réanimation.

Description macroscopique

La vésicule biliaire, reçue ouverte et immergée dans du formol, est volumineuse et mesure 10 cm de long et 6 cm de grand diamètre corporel. Extérieurement, la séreuse est violacée et hyperhémique, parcourue de vaisseaux sanguins dilatés, et elle ponctuellement recouverte de fausses membranes. A la coupe, la paroi est très épaissie (jusqu'à 1 cm), infiltrée par de l'œdème et par des suffusions hématiques. Elle reste souple et n'est ni perforée ni friable. Elle contient un liquide fluide vert pâle et translucide, teinté de sang et parsemé de micro-concrétions brunâtres. Il n'y a pas de calcul visible, y compris dans le collet. La surface muqueuse est lisse, micro-granuleuse, de teinte bigarrée et anormale, rouge et jaunâtre. Le ganglion du collet n'est pas retrouvé.

Description histologique

La paroi est globalement épaissie, homogénéisée et de teinte pâle et l'épithélium de surface est largement ulcéré, remplacé par un enduit fibrino-hématique épais. Les cholangiocytes résiduels sont ballonnés et hyper-éosinophiles, dotés de noyaux ronds vésiculeux et nucléolés (*dystrophies réactionnelles*). Le chorion, la musculature et les tissus péri-musculaires sont élargis par un abondant œdème riche en fibrine et par des plaques hématiques. L'infiltrat inflammatoire qui accompagne l'œdème est peu abondant et se résume essentiellement à quelques polynucléaires neutrophiles en surface, et à des macrophages, sidérophages et lipophages en profondeur. Les fibres musculaires lisses et les tissus conjonctifs forment des plages étendues de nécrose acidophile. Les vaisseaux sanguins sont très congestifs et présentent des images de margination et de diapédèse leucocytaire; quelques thrombi fibrino-leucocytaires sont visibles dans certaines lumières vasculaires, dans les plages de nécrose. Des myofibroblastes activés infiltrent les tissus adipeux péri-musculaires. Le péritoine viscéral est tapissé de dépôts fibrineux.

Commentaires

Cette observation nous amène à redéfinir le cadre des cholécystites aiguës (CA) sur le plan clinique, physiopathologique et anatomo-pathologique. Des lésions de cholécystite aiguë sont retrouvées dans seulement 5 à 10% des vésicules biliaires examinées dans un laboratoire, loin derrière les lésions de cholécystite chronique [1]. En outre, les lésions isolées de cholécystite aiguë *de novo* sont rares ; elles viennent généralement compliquer l'évolution d'une cholécystite chronique, dont l'origine est dans plus de 90% des cas une maladie lithiasique. Nous avons cependant choisi d'exposer ici un cas de cholécystite aiguë dans sa forme véritablement alithiasique, car cette entité mérite d'être connue pour sa gravité et pour son association à des contextes cliniques particuliers comme la réanimation (notre cas), et plus rarement des infections inhabituelles, ou des problèmes ischémiques (d'origine mécanique, thrombo-embolique, ou même secondaires à une vascularite). La terminologie des lésions macroscopiques et microscopiques observées dans les cholécystites aiguës [2] renvoie à la sémiologie anatomo-pathologique générale de l'inflammation aiguë, et sera rappelée.

Caractéristiques cliniques

La cholécystite aiguë (CA) est définie cliniquement par l'apparition brutale et la persistance à 24 heures d'une douleur de colique hépatique avec fièvre, accompagnée d'une douleur et d'une défense de l'hypochondre droit à la palpation en inspiration (signe de Murphy), et d'une hyperleucocytose biologique.

Dans plus de 90% des cas, la cause de la CA est la *maladie lithiasique*. La symptomatologie résulte de l'enclavement persistant d'un calcul dans le collet vésiculaire (ou dans le canal cystique), et de la distension secondaire de la vésicule. Environ 20% des patients atteints d'une maladie lithiasique symptomatique vont développer une crise de CA. Il s'agit majoritairement de femmes, de 60 ans environ, chez qui le tableau sera souvent bruyant. Sans qu'on sache bien pourquoi, la corrélation entre la sévérité du tableau clinique et celle des lésions anatomo-pathologiques est cependant médiocre [3].

Les CA alithiasiques représentent seulement 5 à 10 % des cas. Le tableau clinique est différent [4], avec une atteinte préférentielle des hommes (2 cas sur 3) et un âge moyen plus jeune (50 ans). De façon caractéristique, il s'agit presque toujours de patients débilisés par des traumatismes graves, des brûlures étendues, un sepsis, et/ou un choc hémodynamique ; il existe une association avec la déshydratation, l'anesthésie (rôle des opiacés), la ventilation assistée, la nutrition parentérale, les transfusions multiples et le diabète. Le terme de « CA de réanimation » ou « cholécystite de stress » a donc été proposé dans ce contexte particulier. La clinique est souvent pauvre, limitée à un fébricule et à un syndrome inflammatoire biologique,

sans douleur ni défense abdominale : le diagnostic peut donc être méconnu et la prise en charge retardée. Biologiquement, il existe souvent une augmentation marquée des polynucléaires neutrophiles, mais ceci reste généralement peu spécifique dans le contexte.

La CA emphysémateuse [5] est considérée comme une 3^{ème} forme clinico-pathologique particulière de CA. Elle représente une forme compliquée très rare mais grave de CA, lithiasique ou alithiasique. Elle est liée à une infection de la vésicule par des bactéries anaérobies ou micro-aérophiliques produisant du gaz, très souvent des *Clostridium perfringens* (50%). Elle est favorisée par le diabète. Son diagnostic est difficile. L'imagerie peut révéler l'accumulation de gaz dans la paroi vésiculaire ou même dans le péritoine. L'évolution spontanée vers la gangrène et la perforation est la règle.

Le diagnostic de cholécystite aiguë [6] est confirmé par l'échographie dans près de 90% des cas. L'examen montre un épaissement significatif de la paroi vésiculaire (> 4 mm) et/ou un épanchement péri-vésiculaire et, presque toujours, un calcul enclavé dans le collet vésiculaire ou dans le canal cystique, plus rarement dans le cholédoque. La scintigraphie isotopique (HIDA) peut aussi être utile au diagnostic, en montrant la non-opacification de la vésicule, en présence d'une opacification du reste des voies biliaires. Dans les formes alithiasiques, aucune lithiasique n'est visible, mais la vésicule est grosse, entourée d'un épanchement liquidien péri-vésiculaire évocateur ; elle peut contenir de la boue vésiculaire (ou « sludge »).

Physiopathologie [7,8]

La CA lithiasique est secondaire à l'impaction d'un calcul dans le collet ou dans le canal cystique. La stase biliaire chronique, l'augmentation de la concentration en sels biliaires, et la diminution de la contractilité vésiculaire favorisent la lithogénèse (cf cas suivants) et l'obstruction lithiasique. Les mécanismes des lésions inflammatoires vésiculaires seraient ensuite initialement chimiques et/ou ischémiques, l'infection bactérienne jouant un rôle fréquent (> 50% après 48h d'évolution) mais plus tardif, dans les formes compliquées. Outre l'augmentation de la pression intra-vésiculaire, la trypsine, les sels biliaires non conjugués et la lysolécithine contenus dans la bile vont exercer un effet caustique marqué sur la muqueuse et favoriser la perforation de la paroi ; les prostaglandines et d'autres médiateurs favorisent la réaction inflammatoire. Le calcul enclavé peut aussi entraîner une ischémie d'origine mécanique, par compression de l'artère cystique, et une stase veineuse, par compression du réseau veineux qui entoure le collet.

Au cours de la *CA alithiasique* de réanimation, le relargage de prostaglandines E, l'hyperviscosité de la bile (déshydratation) et sa concentration en sels biliaires, la stase biliaire (opiacés) seraient responsables de l'anoxie tissulaire, dont le rôle semble prédominant dans

cette forme de CA. Dans des modèles animaux, le Platelet Activating Factor (PAF), sécrété par différentes cellules inflammatoires, induit des CA alithiasiques en favorisant la sécrétion de TNF, d'IL1 et d'IL6. Les CA alithiasiques peuvent rarement être d'origine primitivement infectieuse ; les mécanismes seraient alors différents. Elles ont été décrites chez l'immunodéprimé VIH+, à la suite d'une infection opportuniste : cryptosporidies, CMV, mycobactéries atypiques (*M. avium intracellulare*) ou microsporidies. D'autres causes infectieuses ont été décrites de façon anecdotique, en particulier chez l'enfant : la fièvre typhoïde, le paludisme, les infections à virus de l'hépatite A, à virus EBV, certaines septicémies à streptocoque hémolytique, etc... Certaines vascularites peuvent également se présenter comme une CA alithiasique. La PAN et les poly-angéites microscopiques (à pANCA, anti-MPO) sont les plus fréquentes et affectent particulièrement les artérioles et capillaires de la sous-séreuse. L'atteinte peut être localisée à la vésicule et n'imposera qu'une surveillance, pour ne pas méconnaître une possible progression vers une pathologie systémique. L'atteinte vésiculaire est parfois associée d'emblée à un tableau systémique, comme un tableau de sclérodermie, de lupus érythémateux disséminé, ou un syndrome des anti-phospholipides. Les vascularites granulomateuses vésiculaires sont des maladies de Churg et Strauss ou des maladies de Horton. Les maladies de Behçet donnent des vascularites lymphocytaires. Chez l'enfant, il faudra évoquer une maladie de Kawasaki. Les autres causes, mécaniques ou ischémiques de CA alithiasiques sont rares. Un volvulus vésiculaire, en cas de « vésicule flottante » peut entraîner une CA alithiasique via une ischémie. La compression extrinsèque du collet vésiculaire, peut entraîner une compression de l'artère cystique et un blocage du retour veineux. Les maladies thrombo-emboliques, comme l'athérosclérose de l'artère cystique, les valvulopathies, les endocardites, ou les troubles du rythme cardiaque, peuvent aussi provoquer occasionnellement une CA alithiasique. Une origine chimique, iatrogène ou traumatique est également possible. Ainsi, les chimio-embolisations hépatiques par voie artérielle avec des drogues anticancéreuses et des micro-particules peuvent créer une thrombose de l'artère cystique et une cholécystite aiguë ischémique. Les biopsies hépatiques transpariétales et les cholangiographies par voie percutanée et transhépatiques peuvent rarement perforer la face hépatique de la vésicule biliaire.

Caractéristiques macroscopiques

En cas de CA, la vésicule biliaire est généralement augmentée de taille et distendue du fait de l'hyperpression biliaire, et sa paroi est épaissie mais souple. La séreuse est parcourue de vaisseaux sanguins congestifs ; elle est souvent tapissée de pseudo-membranes fibrineuses, voire de membranes purulentes, témoignant d'une forme évoluée et compliquée par une

perforation ou une nécrose gangréneuse. A la coupe, la paroi est épaissie et infiltrée par de l'œdème et par des hémorragies. Après ouverture et vidange de la vésicule, la muqueuse paraît érosive, congestive ou ulcérée, voire nécrosée. Elle est de teinte rougeâtre, luisante, particulièrement nécrotico-hémorragique et friable dans les formes gangreneuses. Dans les exceptionnelles formes emphysémateuses, la paroi peut paraître bulleuse et crépite à la coupe; elle dégage une odeur pestilentielle.

Dans les formes lithiasiques habituelles, on pourra retrouver un ou des calculs enclavés dans le collet ou dans le canal cystique, et parfois d'autres libres dans le corps vésiculaire. L'aspect varié de ces calculs, cholestéroliques, pigmentaires ou mixtes, sera détaillé dans les cas suivants de l'histoséminaire. La bile est plus ou moins trouble, voire purulente, ou hémorragique. Dans les rares formes véritablement alithiasiques, la lumière vésiculaire contient plutôt une bile fluide et colorée de filets de sang ou parsemée de micro-caillots. En l'absence de calculs visibles dans le pot (cas des vésicules reçues ouvertes), dans le corps ou le fond vésiculaire, il faut soigneusement examiner le collet, notamment la valvule de Heinsner, car les lithiases y sont souvent enclavées.

Dans les formes compliquées, le liquide biliaire peut être purulent et distendre la lumière vésiculaire. On parlera alors d'*empyème vésiculaire*. Il est à distinguer de l'*hydrocholécyste* (ou *hydrops vésiculaire*), défini par l'accumulation d'un transsudat fluide et translucide extrêmement abondant, qui distend la vésicule et amincit la paroi et qui résulte généralement d'une obstruction prolongée du canal cystique par un gros calcul solitaire. Le *mucocèle vésiculaire* résulte quant à lui de l'accumulation de muco-sécrétion ; il se voit surtout dans les cholécystites chroniques.

Après plusieurs jours d'évolution sans résolution spontanée ni intervention, l'inflammation et la nécrose induites par le calcul enclavé peuvent provoquer des micro-fistules ou d'authentiques perforations transmurales, qui génèrent la formation d'un plastron péri-vésiculaire oedémateux et nécrotique avec stéatonécrose et pigmentation par du pigment biliaire. Il témoigne d'une péritonite biliaire dont l'évolution sera fibrosante. La séreuse vésiculaire en regard est tapissée par des membranes fibrineuses ou purulentes.

Caractéristiques microscopiques

Dans les stades précoces (24-48 heures), l'inflammation aiguë vésiculaire est caractérisée par des remaniements oedémato-congestifs ou hémorragiques prédominant dans la muqueuse (*CA vasculo-exsudative ou hémorragique*). L'infiltrat inflammatoire cellulaire à polynucléaires neutrophiles reste longtemps peu abondant. Assez rapidement, une nécrose de la muqueuse et une extension des remaniements inflammatoires aux autres tuniques pariétales peuvent se

produire (*CA ulcéro-nécrotique*). En cas de nécrose muqueuse, des pigments biliaires vont se déposer plus ou moins profondément dans les tissus conjonctifs et les teinter ; ces dépôts suscitent une réaction inflammatoire macrophagique, qui est volontiers granulomateuse.

Après 48-72 h d'évolution, des amas bactériens sont parfois visibles dans la bile, témoignant d'une surinfection. L'afflux de lymphocytes et de plasmocytes est tardif, observé entre 3 à 7 jours. Chez les sujets jeunes, l'infiltrat peut être particulièrement riche en polynucléaires éosinophiles, sans contexte allergique ou parasitaire évident. Les cholécystites aiguës riches en éosinophiles sont trois fois plus souvent alithiasiques que lithiasiques [9].

La nécrose purulente extensive et mal limitée de la paroi définit les *CA phlegmoneuses*.

L'empyème vésiculaire est caractérisé par la collection de pus, de fibrine et de leucocytes altérés, dans la lumière vésiculaire et constitue une forme compliquée.

Il n'est pas rare d'observer des *atypies réactionnelles* de l'épithélium biliaire secondaires à l'inflammation aiguë et à l'ischémie. Elles ne doivent pas être prises à tort pour de la dysplasie de haut grade ou du carcinome *in situ*. Ces dystrophies épithéliales réactionnelles incluent l'augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, des mitoses et des nucléoles proéminents, mais les noyaux restent uniformes et ronds, polarisés et leur chromatine est fine. Les cellules sont plus hétérogènes, et les cytoplasmes plus amphophiles [9-11]. (CF Tableau)

Les formes gangréneuses, comme celle présentée dans ce cas, sont caractérisées par une nécrose acidophile transmurale, et par des thromboses fibrino-cruoriques ou fibrino-leucocytaires. Contrairement aux lésions de vascularite primitive, ces thrombi ont un aspect récent, non organisé, et ne sont pas associés à une nécrose fibrinoïde de la paroi. Ces formes gangréneuses sont graves et heureusement rares : 1,5% dans la série de 540 cholécystectomies de Terada [1].

La cholécystite emphysemateuse se traduit microscopiquement par l'infiltration des tissus par de grandes vacuoles optiquement vides liées aux dégagements gazeux et par de la gangrène. Les bactéries responsables peuvent souvent être mises en évidence par des colorations spéciales.

Au cours des *CA alithiasiques*, illustrées par notre cas, certains aspects microscopiques seraient particulièrement fréquents, sans être toutefois complètement spécifiques. Ainsi, dans les *CA alithiasiques*, l'infiltrat inflammatoire est souvent très minime, contrastant avec l'étendue de la nécrose, et la suppuration inhabituelle. Les dépôts biliaires y sont particulièrement marqués et profonds. Les images de margination leucocytaire dans les vaisseaux sanguins seraient plus marquées, et les dilatations des lymphatiques seraient

particulièrement proéminentes. Les thromboses fibrino-cruriques ou fibrino-leucocytaires sont très fréquentes.

Diagnostic différentiel et pièges diagnostiques

Il faut se garder d'utiliser abusivement le terme de cholécystite aiguë alithiasique : le calcul a pu être prélevé par le chirurgien ou a pu migrer dans le cholédoque ; il peut aussi passer inaperçu si on n'examine pas correctement le collet. Dans le doute, et en l'absence de renseignements cliniques suffisants, il est plus prudent de signaler l'« absence de calcul ».

Il ne faut pas méconnaître une cholécystite chronique pré-existante à la cholécystite aiguë : une paroi hypertrophique ou fibro-hyaline, des nodules lymphoïdes, des plages de métaplasie épithéliale et des sinus de Rokitanski nombreux et profonds doivent orienter vers ce diagnostic. On parlera de cholécystite aiguë sur cholécystite chronique si les lésions inflammatoires aiguës sont significatives et transmurales.

Comme indiqué plus haut, les dystrophies épithéliales, d'origine ischémique ou chimique, sont différentes des lésions de dysplasie de haut grade et elles s'intègrent dans un contexte inflammatoire différent. Une CA alithiasique particulièrement riche en éosinophiles doit faire éliminer une gastroentérite à éosinophiles, une infection parasitaire, ou une ingestion de toxique.

La présence de thromboses vasculaires et de nécrose gangréneuse doit toujours faire évoquer la possibilité d'une vascularite, même si les thromboses secondaires à l'inflammation sont, de loin, les plus fréquentes.

Evolution et traitement des cholécystites aiguës

Toute cholécystite aiguë non traitée peut évoluer et se compliquer d'empyème, de phlegmon, de gangrène, de perforation, de péritonite biliaire et de fistules, qui mettront en jeu le pronostic vital. Les fistules vésiculaires les plus fréquentes sont cholécysto-duodénales, cholécysto-coliques et bilio-biliaires, entre vésicule et canal hépatique commun. Il existe un système international de classification reconnu, basé sur des critères clinico-biologiques, qui permet de classer les CA en 3 grades de gravité : faible (grade 1), modérée (grade 2) ou sévère (grade 3) [6]. Cette classification est utile pour adapter la prise en charge : antibiothérapie ou non, chirurgie ou drainage [6, 8, 14].

Le traitement principal reste la cholécystectomie par voie laparoscopique (coelioscopie) ou après laparotomie, la procédure dépendant du sexe, de l'âge, de l'état du patient et du degré de complications. L'intervention doit être précoce, réalisée au mieux dans les 24 à 72 heures après le début des troubles, pour éviter les complications et pour ne pas rallonger la durée du

séjour post-opératoire. La cholécystectomie percutanée en urgence est le traitement de choix des formes graves et alithiasiques.

Les CA alithiasiques observées en réanimation sont particulièrement graves, avec 10 à 50% de mortalité dans les séries. Diagnostiquées tardivement, elles se compliquent fréquemment de gangrène ou d'empyème, de perforation et de sepsis grave. Selon leur gravité, elles peuvent être l'objet d'une cholécystectomie coelioscopique ou laparotomique, ou d'une cholecystotomie percutanée (drainage), dans cholecystectomie secondaire. L'antibiothérapie est la règle.

Les CA lithiasiques n'entraînent que 1% de mortalité. La perforation est très rare, si le patient est opéré dans les temps.

Enfin, il ne faut pas méconnaître la possibilité de complications iatrogènes, en particulier les complications de la chirurgie laparoscopique sur les voies biliaires.

Points importants à retenir

Cholécystite aiguë :

- Complication de la maladie lithiasique dans plus de 90% des cas, par enclavement d'un calcul dans le collet vésiculaire
- Inflammation aiguë de la paroi, vasculo-exsudative, et/ou hémorragique, avec ulcération / nécrose muqueuse
- Formes compliquées : purulentes, gangréneuses, perforées, emphysemateuses
- Formes alithiasiques : rares (<10%) et graves, contexte de réanimation essentiellement ; cholécystite gangréneuse, avec thromboses vasculaires et peu d'infiltrat cellulaire
- Attention aux rares vascularites et cholécystites infectieuses.

REFERENCES

[1] Terada T. Histopathologic features and frequency of gallbladder lesions in consecutive 540 cholecystectomies. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:91-6.

[2] Albores-Saavedra J, Angeles-Angeles A. Diseases of the gallbladder. *In* : Burt A, Portmann B, Ferrell L, eds. *Mac Sween's pathology of the liver*. Sixth edition. Edinburgh : Churchill Livingstone Elsevier, 2012:563-99.

- [3] Fitzgibbons RJ, Tseng A, Wang H, Ryberg A, Nguyen N, Sims KL. Acute cholecystitis. Does the clinical diagnosis correlate with the pathological diagnosis? *Surg Endosc* 1996;10:1180-1184.
- [4] Warren BL, Carstens CA, Falck VG. Acute acalculous cholecystitis - a clinical-pathological disease spectrum. *S Afr J Surg* 1999;37:99-1044.
- [5] Ryu JK, Ryu KH, Kim KH. Clinical features of acute acalculous cholecystitis. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:166-9.
- [6] Miyahara H, Shida D, Matsunaga H, Takahama Y, Miyamoto S. Emphysematous cholecystitis with massive gas in the abdominal cavity. *World J Gastroenterol* 2013;28:604-6.
- [7] Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H *et al.* TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:35-46.
- [8] Rosai J. Gallbladder and extrahepatic bile ducts. *In*: Rosai J, ed. *Rosai and Ackerman's Pathology*. Ninth edition. Volume I. Edinburgh: Mosby, 2004:1035-60.
- [9] Hansel DE, Maitra A, Argani P. Pathology of the gallbladder: a concise review. *Curr Diag Pathol* 2004;10:304-17.
- [10] Barie PS, Eachempati SR. Acute acalculous cholecystitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2010;39:343-57.
- [11] Burke AP, Sobin LH, Virmani R. Localized vasculitis of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 1995;19:338-49.
- [12] Juliano J, Wilson KD, Gertner E. Vasculitis of the gallbladder: case report and spectrum of disease. *J Clin Rheumatol* 2009;15:75-7.
- [13] Katabi N. Neoplasia of gallbladder and biliary epithelium. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:1621-7.
- [14] Zen Y, Adsay NV, Bardadin K, Colombari R, Ferrell L, Haga H *et al.* Biliary intraepithelial neoplasia : an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. *Mod Pathol* 2007;20:701-9.
- [15] Simonov A, Ranade A, Parcels J, Shaligram A, Shostrom V, Boilesen E *et al.* Emergent cholecystectomy is superior to open cholecystectomy in extremely ill patients with acalculous cholecystitis : a large multicentric outcome study. *Am J Surg* 2013;206:935-41.

Tableau- Atypies réactionnelles – Dysplasie de haut grade

	Dystrophies	Dysplasie*
Inflammation aiguë et/ou ulcération	+	-
Neutrophiles intra-épithéliaux	+	-
Transition abrupte entre épithélium normal et atypique	-	+
Monotonie cellulaire	+	-
Noyaux arrondis, à contours nucléaires réguliers	+	-
Chromatine nucléaire fine	+	±
Nucléoles proéminents	-	+
Perte de polarité nucléaire	±	+
Mitoses		
<i>* les atypies et l'activité mitotiques sont d'autant plus marquées que la dysplasie est de haut grade</i>		

Cas N°02 Sophie Prévot,

CHU Antoine Béclère, APHP, Clamart

Renseignement cliniques

Femme de 55 ans suivie pour obésité et schizophrénie. Poussée de cholécystite aiguë traitée par antibiothérapie. Amélioration clinique, mais survenue à J10 d'une fièvre à 38°C associée à des douleurs de l'hypochondre droit. Echographie : vésicule multi-lithiasique sans dilatation des voies biliaires. TDM: persistance de la cholécystite aiguë et abcès hépatique. Décision de cholécystectomie sous cœlioscopie. Constatations per-opératoires : vésicule à paroi épaissie, avec adhérence épiploïque, conversion en cholécystectomie partielle.

Diagnostic

Cholécystite chronique hypertrophique active

Description macroscopique

La pièce de cholécystectomie partielle est constituée de deux fragments, mesurant respectivement 7,5 x 5 x 4 cm et 8 x 5,5 x 4 cm, blanchâtres, fibreux, focalement adipeux.

Description microscopique

La muqueuse vésiculaire est atrophique. L'épithélium est cylindrique haut, monostratifié, sans atypie, focalement cubique plus éosinophile et régénératif. Il n'y a pas de dysplasie épithéliale. Le chorion est fibro-inflammatoire et congestif. Il renferme lymphocytes et plasmocytes, il est ponctué de polynucléaires éosinophiles, on note quelques îlots lymphoïdes et focalement, il existe une érosion superficielle avec présence de polynucléaires neutrophiles en exocytose dans l'épithélium de surface. L'épaississement de la paroi est lié à l'hypertrophie de la musculature et à la fibrose extensive du tissu péri-vésiculaire. De multiples structures glandulaires diverticulaires s'insinuent entre les faisceaux de la musculature, certaines étant situées dans le tissu péri-vésiculaire. Leur lumière est parfois dilatée, prenant la forme d'empreinte de cristaux lithiasiques, leur paroi étant alors détruite, remplacée par un granulome inflammatoire, essentiellement histiocytaire, riche en cellules géantes multi-nucléées. Ce granulome s'accompagne d'un œdème péri-diverticulaire, ponctué de lymphocytes et de plasmocytes. Le tissu péri-vésiculaire épaissi est le siège d'une hyperplasie myofibroblastique diffuse associée à des dépôts de collagène. On y observe une hypertrophie des plexus vasculo-nerveux avec lésions d'endartérite fibreuse, et de nombreux îlots lymphoïdes, parfois situés autour des filets nerveux hypertrophiques. Dans le tissu adipeux épiploïque existent des abcès, ceux-ci ne s'étendant pas dans le tissu hépatique du lit vésiculaire réséqué avec la pièce de cholécystectomie.

Commentaires (CF Cas N°02)

Cas N°03 Sophie Prévot

CHU Antoine Béclère, APHP, Clamart

Renseignements cliniques

Femme de 42 ans, suivie pour obésité morbide. Deux épisodes de douleurs de l'hypochondre droit à type de crise de colique hépatique récidivante. Echographie : lithiase vésiculaire. Bilan biologique hépatique : normal. Décision : cholécystectomie.

Diagnostic

Cholécystite chronique lithiasique avec cholestérolose et adénomyome

Description macroscopique

La pièce de cholécystectomie parvenue fermée mesurait 9 cm de longueur sur 2,5 cm de diamètre au corps. A l'ouverture, présence dans la lumière d'une bile verte et fluide et d'un calcul verdâtre de 3 x 2 cm, en olive. La paroi était souple, la muqueuse avait un aspect fraise, et à la pointe, on observait une lésion nodulaire blanchâtre de 8 mm de diamètre ponctuée de microkystes.

Description microscopique

La muqueuse est fine, avec des franges rares, à axe large. L'épithélium est monostratifié, cylindrique haut, avec des foyers de métaplasie pylorique, sans métaplasie intestinale, sans dysplasie épithéliale. Le chorion est abondant, fibreux, fibroblastique et collagène. Il renferme des îlots lymphoïdes et des amas d'histiocytes à cytoplasme spumeux (cholestérolose), avec au fond de la vésicule, un micropolype muqueux cholestérolique. Au fond de la vésicule, il existe une lésion nodulaire associant une hypertrophie « plexiforme » de la musculature et de multiples formations glandulaires irrégulières diverticulaires bordée par un épithélium vésiculaire normal. Le tissu périmusculaire adipeux est simplement congestif.

Commentaires (Cas N°02 et 03)

La lithiase biliaire est une maladie définie par l'apparition dans les voies biliaires (vésicule, canaux) d'une masse minérale, le calcul. Maladie du système biliaire la plus fréquente d'incidence croissante, 25% de la population de plus de 50 ans en est atteinte et une femme sur 3, un homme sur 5 sera un jour lithiasique.

Cholestérol, bilirubinate de calcium, carbonate/sel de calcium et glycoprotéines sont les principaux constituants des calculs biliaires dont 90% sont combinés et 20% renferment suffisamment de calcium pour être radio-opaques. Trois facteurs contribuent à la lithogénèse : la composition anormale de la bile, la stase biliaire qui favorise la persistance de microcalculs dans l'arbre biliaire et prédispose à l'infection et l'infection. Normalement, dans la bile, le

cholestérol est solubilisé par son association aux phospholipides et aux sels biliaires avec formation de vésicules. On distingue les *calculs cholestéroliques* (75-85%) renfermant plus de 60-70% de cholestérol et les *calculs pigmentaires* (10-25%) noirs et bruns, contenant moins de 25-30% de cholestérol. Ils diffèrent par leurs facteurs étiologiques (rôle prépondérant de l'anomalie de composition de la bile pour les calculs cholestéroliques et les calculs pigmentaires noirs, de l'infection pour les calculs pigmentaires bruns qui se forment préférentiellement dans les voies biliaires), leurs facteurs pathogéniques et les maladies auxquelles ils sont associés. Les calculs, précédés de la formation de la boue biliaire associant gel de mucus, pigments biliaires hydrophobes et cristaux de cholestérol, se forment le plus souvent dans la vésicule biliaire en 3 étapes : sécrétion par le foie d'une bile saturée en cholestérol, précipitation et nucléation des cristaux de cholestérol dans la vésicule où se poursuit la croissance des calculs, les 2 dernières étapes étant favorisées par l'hypotonie vésiculaire.

Les *calculs cholestéroliques* : se forment par cristallisation du cholestérol biliaire à partir d'une bile saturée en cholestérol qui induit une augmentation de la sécrétion du mucus par la vésicule, facteur de pronucléation des calculs. La saturation de la bile en cholestérol peut être directe ou conséquence d'un déficit relatif en sels biliaires par anomalie du cycle entérohépatique. Ces calculs sont purs (souvent unique, oval, lisse, pâle, < 4 cm) ou mixtes (multiples, petits, à facettes ou muriformes, jaune à brun-vert). Les facteurs de risque de développer des calculs cholestéroliques sont :

- l'obésité, l'insulino-résistance, le syndrome dysmétabolique, le diabète, les régimes hypocaloriques sévères,
- ethniques
- des pathologies intestinales : maladie de Crohn, résection iléale, by-pass
- les oestrogènes, des médicaments (clofibrates).

Les *calculs pigmentaires* : ont comme constituant principal dans une matrice de glycoprotéines le bilirubinate de calcium, très insoluble. Son précurseur est la bilirubine non conjuguée insoluble, solubilisée par les sels biliaires en micelles mixtes puis combinée avec du calcium. Les calculs pigmentaires bruns sont plus riches en cholestérol que les calculs pigmentaires noirs dont 50% sont radio-opaques. Toute condition avec élévation de la bilirubine non conjuguée est une circonstance favorisant au développement de calculs pigmentaires :

- infection et stase biliaires pour les *calculs bruns*

- hémolyse (anémie hémolytique), alcoolisme, cirrhose, cholangite sclérosante, maladie de Crohn avec atteinte iléale pour les *calculs noirs*.

La lithiase biliaire vésiculaire est asymptomatique dans 80-90% des cas, la symptomatologie clinique principale est la colique hépatique. L'échographie est l'examen diagnostique. Seule la lithiase vésiculaire symptomatique justifie un traitement, la cholécystectomie sous coelioscopie avec contrôle radiologique de la voie biliaire principale.

La cholécystite chronique est la maladie la plus fréquente de la vésicule biliaire, associée à la lithiase vésiculaire dans 95% des cas, les formes alithiasiques n'ayant pas de lésion caractéristique. Sa pathogénie est imparfaitement connue. Il n'y a pas de corrélation entre l'intensité des lésions inflammatoires et le nombre et la taille des calculs et des agents infectieux ne sont retrouvés que dans 1/3 des cas seulement (E. Coli, enterococci, DNA HP, ...). Son diagnostic est anatomopathologique et repose sur une analyse systématique de la pièce de cholécystectomie.

Macroscopiquement doivent être analysés :

- le contenu : aspect de la bile (fluide/épaisse, limpide/trouble, couleur) ; présence ou pas, localisation (enclavé), taille, aspect et nombre de calculs.

- la paroi : atrophique ou hypertrophique, « pseudo-tumorale », kystique, nécrotique (abcès, infarctissement, ...).

La muqueuse peut être d'épaisseur normale, atrophique, laminée voire érodée ou hyperplasique et alors villositaire ou glandulaire et « pseudo-adénomateuse », sans dysplasie épithéliale (épithélium biliaire normal monostratifié, noyaux anodins en position basale).

Des lymphocytes sont normalement présents, épars, dans la paroi des vésicules normales. Au cours de l'inflammation chronique, les infiltrats inflammatoires sont focaux ou diffus, endo-, pan- ou périvésiculaires. Des phénomènes inflammatoires aigus peuvent se surajouter (CF cas N°01) avec entre autre la présence de polynucléaires neutrophiles en exocytose dans l'épithélium de surface définissant la *cholécystite chronique active*. Lymphocytes, plasmocytes, histiocytes et polynucléaires éosinophiles définissent l'inflammation chronique. Les polynucléaires éosinophiles peuvent représenter jusqu'à 50-70% des cellules inflammatoires, en particulier au cours des cholécystites chroniques alithiasiques, associés aux lymphocytes. Par contre la *cholécystite à éosinophiles*, où seuls les polynucléaires éosinophiles sont présents, est rare. Ces infiltrats lympho-plasmocytaires et à éosinophiles sont diffus, parfois à regroupement périvasculaire et/ou périnerveux. Les infiltrats lymphoïdes sont habituellement plus marqués que les infiltrats plasmocytaires et histiocytaires. Des îlots lymphoïdes sont présents dans 5% des cas, des follicules lymphoïdes multiples à centres

germinatifs dans 0,4% des cas. L'hyperplasie lymphoïde folliculaire diffuse définit la *cholécystite chronique lymphocytaire*. Elle a été rapportée associée à la cholangite sclérosante primitive, de même que la cholangite diffuse lymphoplasmocytaire, mais est observée aussi en dehors de ce contexte. Le passage de bile dans les tissus sous-épithéliaux est responsable d'une réaction inflammatoire granulomateuse riche en macrophages, globuleux ou fusiformes, accompagnés de lymphocytes, avec alors un risque élevé d'évolution vers une réaction cicatricielle fibrosante. Ils sont parfois à cytoplasme pigmenté, brunâtre, PAS positifs diastase résistants, ou bien à cytoplasme spumeux. Des cellules géantes multinucléées type réaction à corps étrangers sont observées au contact de cristaux de cholestérol ou de concrétions biliaires. Cette réaction granulomateuse peut être exubérante, pseudo-tumorale, macroscopiquement visible dans 10% des cas (≤ 3 cm), au cours de la *cholécystite xanthogranulomateuse* avec des plages nodulaires d'histiocytes spumeux mêlés à des plasmocytes et de cellules géantes multinucléées. La *malakoplakie vésiculaire* définie par la présence de nappes de macrophages éosinophiles dans le cytoplasme desquels sont parfois visibles des globules sidérocaltiques, les corps de Michaelis Gutman, est encore plus rare. Des amas d'histiocytes spumeux intramuqueux dans le chorion de l'axe des franges muqueuses hyperplasique, volontiers sans autre élément inflammatoire, définit la *cholestérolose* et l'aspect macroscopique « fraise » de la muqueuse présente dans 10-25% des pièces de cholécystectomie, associée à des calculs biliaires dans 50% des cas. Ils réalisent parfois de véritables polypes muqueux bénins, les *polypes cholestéroliques*, multilobulés, jaunâtres, à pédicule étroit, ≤ 1 cm, habituellement non associés à la cholestérolose.

La fibrose inflammatoire est extrêmement variable elle aussi, minime ou marquée responsable de l'hypertrophie vésiculaire, diffuse panpariétale ou localisée, muqueuse ou périmusculaire, jeune, myofibroblastique et oedémateuse, ancienne, fibroblastique et collagène, parfois élastocinétique, ailleurs plus ou moins diffusément calcifiée (vésicule « porcelaine » macroscopique et radiologique). Elle s'accompagne d'une hypertrophie des plexus vasculo-nerveux périmusculaires parfois soulignés de nodules lymphoïdes, avec lésions d'endartérite fibreuse et parfois hypertrophie neuroïde, pouvant se voir dans le chorion muqueux.

Des hernies muqueuses (ou sinus de Rokitansky-Aschoff) dans près de 90% des cas se développent et forment des diverticules entre les faisceaux de la musculature hypertrophique ou dans le tissu périmusculaire. Parfois kystisés, ces diverticules contiennent dans 50% des cas du pigment biliaire ou des calculs. Ils peuvent s'abcéder ou se rompre avec alors formation d'une réaction granulomateuse type réaction à corps étrangers riche en cellules géantes multinucléées. Ils s'accompagnent parfois d'aspects de pseudo-infiltration nerveuse,

images devant être distinguées de réelles infiltrations adénocarcinomateuses, les glandes étant souples et les noyaux anodins. Ils peuvent prendre un aspect pseudotumoral, diffus (*adénomyomatose* vésiculaire) ou localisé, au fond ou au corps de la vésicule (*adénomyome*). Ces nodules peuvent atteindre 2,5 cm de diamètre, ils sont blanchâtres à la coupe, non encapsulés, ponctués de kystes.

La *métaplasie épithéliale*, parfois très focale, est fréquente, exceptionnellement malpighienne, principalement gastrique ou intestinale. Sa fréquence augmente avec l'âge et la présence de calculs. La *métaplasie gastrique* pylorique est la plus commune (jusqu'à 85% des pièces de cholécystectomie) avec présence dans le chorion de lobules de glandes tubuleuses semblables aux glandes antrales et bordées de cellules cylindriques aux abondantes microvacuoles de mucosécrétion. La métaplasie fovéolaire superficielle est elle aussi très fréquente. La *métaplasie intestinale* est moins fréquente (< 50%) avec présence avant tout de cellules caliciformes, moins souvent de cellules de Paneth, d'entérocytes, de cellules entérochromaffines. Elle est volontiers associée à la métaplasie pylorique.

La *dysplasie épithéliale* ou néoplasie intra-épithéliale biliaire (BilIN) associe cellules épithéliales atypiques (rapport nucléocytoplasmique élevé, perte de la polarité nucléaire, hyperchromasie nucléaire), stratifications nucléaires et projections micropapillaires intraluminales. Le système de gradation à 2 niveaux (bas ou haut grade) doit être préféré au système à 3 grades (BilIN 1 à 3). Elle est développée en muqueuse plane, tubuleuse ou papillaire et doit être distinguée des atypies épithéliales régénératives surtout en cas de phénomènes inflammatoires aigus et/ou d'ulcérations associés. Elle s'observe quel que soit le type de métaplasie, le plus souvent sans adénome associé. La dysplasie de haut grade est caractérisée le plus souvent par pseudo stratification nucléaire, pléomorphisme nucléaire et perte de polarité. Mais elle peut se présenter aussi sous forme de revêtement monostratifié de cellules cubiques ou cylindriques atypiques, à cytoplasme clair et volumineux noyau central nucléolé avec anisocaryose.

Points importants à retenir

- Lithiase biliaire et calculs biliaires.
- Qualité de la prise en charge des pièces de cholécystectomie : fixation et examen macroscopique avant échantillonnage.
- Le diagnostic de cholécystectomie est anatomopathologique.
- Check list et compte-rendu anatomopathologique de cholécystite chronique lithiasique ou alithiasique.

REFERENCES

- [1] Gallbladder and extrahepatic bile ducts. In: Rosai R et Ackerman's eds. Surgical Pathology, vol 1, 9^{ème} ed. Mosby; 2004. p. 1035-1055.
- [2] Saul SH. Gallbladder and extrahepatic biliary tree. In: Sternberg SS ed. Diagnostic Surgical Pathology, 2nd ed. Raven Press, New York; 1994. p. 1581-1612.
- [3] Kelly P. The gallbladder and biliary tract. In: Mc Gee, Isaacson P, Wright D eds. Oxford Textbook of Pathology, vol 2a; 1992. p. 1401-1413.
- [4] Jessurun J, Albores-Saavedra J. Diseases of the gallbladder. In: Mc Sween ed. Pathology of the liver. Churchill Livingstone, 5^{ème} ed; 2007. p. 583-612.
- [5] Albores-Saavedra J, Adsay NV, Crawford JM, Klimstra DS. Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND eds. World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive Tract. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2010. p. 266-74.
- [6] Albores-Saavedra J, Henson DE, Klimstra DS. Tumors of the Gallbladder, Extrahepatic Bile Ducts and Ampulla of Vater. Atlas of Tumor Pathology, 3rd edition, 3 edn, Vol.27. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2000.
- [7] Dorantes-Heredia R, Chablé-Montero F, Henson DE, Albores-Saavedra J. Rokitansky-Aschoff sinuses mimicking adenocarcinoma of the Gallbladder. A study of 8 cases. Am J Surg Pathol 2013;37:1269-74.

Cas N°04 Anne Rullier

CHU Pellegrin, Bordeaux

Renseignements cliniques

Homme de 60 ans. Masse pancréatique avec adénomégalies locorégionales. *Examen extemporané sur la lésion pancréatique et sur un ganglion*: « remaniements fibro-inflammatoires du parenchyme pancréatique sans prolifération carcinomateuse évidente et ganglion réactionnel ». Pas de duodéno pancréatectomie céphalique, mais cholécystectomie et biopsie hépatique adressées secondairement. Vésicule à paroi épaissie et indurée, contenant une bile d'aspect normal, sans lithiase : *coupe à examiner*.

Diagnostic

Cholécystite lymphoplasmocytaire sclérosante, dans le cadre d'une pathologie à IgG4 (ou cholécystite à IgG4 (ou *IgG4 related disease*)).

Description macroscopique

La pièce de cholécystectomie est adressée fermée et immergée dans le formol tamponné. Elle mesure 7 cm de plus grand axe. A l'ouverture, aucun calcul n'est trouvé. Par contre, la paroi apparaît épaissie de façon diffuse avec une épaisseur pouvant atteindre jusqu'à 7 mm sans aucune masse suspecte repérable. La pièce est donc échantillonnée de façon classique, au niveau du collet, du corps et du fond. Le ganglion du collet n'est pas isolé.

Description histologique

La paroi vésiculaire est épaissie et remaniée de façon homogène par une fibrose et un infiltrat inflammatoire denses et panpariétaux à l'origine de l'effacement de l'organisation pariétale. Cet infiltrat inflammatoire est à prédominance mononucléé lymphoplasmocytaire, avec quelques polynucléaires éosinophiles. Il vient volontiers se condenser autour des filets nerveux du collet et des tissus périmusculaires. Il s'y associe une fibrose dense, d'aspect parfois « storiforme », qui vient par places s'accumuler en « bulbe d'oignon » autour de certains filets nerveux. Cet infiltrat agresse certaines parois veineuses, à l'origine d'images de phlébites oblitérantes ou non. Le chorion muqueux est inflammatoire. Le revêtement de surface est le plus souvent respecté, sans exocytose notable, ni nécrose.

L'étude immunohistochimique complémentaire souligne la prédominance de lymphocytes T, de lymphocytes B plus rares, mêlés à de nombreux plasmocytes, polytypiques. Dans les territoires les plus marqués, le nombre de plasmocytes IgG4 + dépasse 50 / champs au fort grossissement et le rapport IgG4+/IgG est de 60%.

Commentaires

La cholécystite à IgG4 est une forme très particulière de cholécystite chronique. L'atteinte de la vésicule biliaire isolément est exceptionnelle. Elle s'intègre en général dans une atteinte plus globale de l'arbre biliaire (grosses voies biliaires intra et surtout extrahépatiques) par la cholangite à IgG4, variante de cholangite sclérosante [1,2]. Dans 50 à 90% des cas, une pancréatite sclérosante à IgG4 y est associée, comme dans notre observation. Il sera déterminant de savoir distinguer la cholangite sclérosante à IgG4 de la cholangite sclérosante primitive, principal diagnostic différentiel, tant leur évolution, prise en charge et pronostic sont opposés.

Le concept de maladie à IgG4 est tout récent et sa nomenclature a été récemment clarifiée [3]. C'est une maladie systémique qui à l'instar de la sarcoïdose peut toucher tous les organes, et présente des caractéristiques histopathologiques spécifiques et constantes quel que soit l'organe cible. Mais l'incidence de cette pathologie reste méconnue. De nombreux organes cibles sont décrits, les plus fréquents étant le pancréas, les voies biliaires, le foie, les glandes salivaires et lacrymales, l'orbite, et les ganglions lymphatiques [4,5]. Le tube digestif, le rétropéritoine, le méésentère, l'aorte, la thyroïde, le poumon, le rein, la peau, le sein, l'hypophyse, les méninges, la prostate, et le péricarde peuvent aussi être touchés. Un certain nombre de maladies déjà connues ont désormais rejoint le spectre des pathologies associées à IgG4 (Tableau 1). Sa physiopathogénie reste encore mal connue. Le diagnostic est anatomoclinique s'appuyant sur des arguments histologiques et cliniques avec comme pierre angulaire une augmentation du nombre de plasmocytes IgG4+ tant au niveau tissulaire que sérique.

La première description de pathologie à IgG4 rapportée en 1961 concernait un cas de pancréatite avec hypergammaglobulinémie associée [6]. Mais ce n'est qu'en 1995 que le concept de « pancréatite auto-immune » a été proposé [7]. En 2001, l'élévation du taux sérique d'IgG4 est adopté comme marqueur de pancréatite auto-immune de type I [8]. Quelques années plus tard, la nature systémique de la pathologie est suggérée par un cas de pancréatite auto-immune associé à de nombreuses atteintes extra-pancréatiques [9].

Caractéristiques cliniques

L'atteinte de la vésicule biliaire allant de pair avec celle de l'arbre biliaire, nous parlerons désormais de cholangite sclérosante à IgG4. Elle est à prédominance masculine, et survient le plus souvent dans la sixième décennie. Il n'existe en général pas de contexte de maladie inflammatoire du tube digestif, tout particulièrement de rectocolite ulcérohémorragique, mais des manifestations allergiques incluant atopie, eczéma, asthme, sinusite chronique sont

rapportées dans près de la moitié des cas [9]. Les signes cliniques de découverte sont le plus souvent l'apparition brutale d'un ictère en rapport soit avec un syndrome de masse de la tête du pancréas et/ou d'une sténose de la voie biliaire extrahépatique, soit avec un syndrome de masse hilare. Une poussée de pancréatite aigue peut également être un mode de révélation.

A l'imagerie, un épaissement segmentaire et homogène de la paroi biliaire est décrit touchant préférentiellement la portion distale du cholédoque et plus particulièrement le segment intrapancréatique (50% des cas). La cholangiographie ne montre alors aucune anomalie. Lorsque cet épaissement pariétal se complique de sténose, cela se traduit par des anomalies à la cholangiographie tout à fait comparables à celles observées en cas de cholangite sclérosante primitive. Cependant, la dilatation d'amont n'est pas systématique. Lorsque l'atteinte est hilare, un syndrome de masse suspect de cholangiocarcinome est souvent décrit et le diagnostic ne sera confirmé qu'à l'analyse de la pièce opératoire. Dans 30% des cas de pancréatite sclérosante à IgG4, un épaissement de la paroi vésiculaire sans contexte lithiasique est rapporté. L'atteinte vésiculaire se présente rarement comme un syndrome de masse. Les atteintes des voies biliaires intrahépatiques sont rares, limitées aux très gros canaux périhilaires.

D'un point de vue biologique, le taux d'IgG4 sériques est élevé c'est-à-dire $> 1,4\text{g/l}$ dans 80-90% des cas de cholangite sclérosante à IgG4. Il peut donc être normal, ce qui ne doit donc pas exclure l'hypothèse clinique. Un taux d'IgG4 normal serait associé à un phénotype clinique différent, d'évolution plus favorable [10]. La sensibilité et la spécificité de l'élévation du taux d'IgG4 dans le diagnostic de maladies à IgG4 varie entre 68-95% et 80-99% respectivement [8]. Le taux d'IgG4 est habituellement plus élevé en cas d'atteinte multifocale. D'autres anomalies biologiques non spécifiques peuvent être associées : élévation des IgG et des IgE, hyperéosinophilie périphérique, accélération de la vitesse de sédimentation, élévation de la CRP, élévation du taux d'anticorps anti-noyau (50% des cas) et du facteur rhumatoïde (20% des cas). Aucun auto-anticorps spécifique n'a été isolé à ce jour.

Caractéristiques macroscopiques

La vésicule, comme les autres segments biliaires atteints, se caractérise par un épaissement circonférentiel et homogène parfois marqué mais tout à fait non spécifique. En surface, il n'y a pas d'ulcération ni de suppuration. Les calculs sont généralement absents. Dans les canaux extrahépatiques, l'atteinte simule une sténose fibreuse inflammatoire ou tumorale.

Caractéristiques microscopiques

Le diagnostic histologique repose sur une triade lésionnelle relativement constante quel que soit l'organe atteint [11]. Elle comprend (i) un infiltrat lymphoplasmocytaire dense et

panpariétal, (ii) une fibrose par place d'aspect « storiforme » (ou en rayon de roue), et (iii) des images de phlébite oblitérante. L'infiltrat lymphoplasmocytaire est habituellement dense et panpariétal. En cas d'atteinte canalaire, il s'organise autour du canal. Cependant, le revêtement épithélial biliaire est en général respecté. Les lymphocytes apparaissent dispersés, de phénotype T majoritaire. Quelques nodules lymphoïdes peuvent être décrits. Les polynucléaires éosinophiles sont retrouvés de façon variable mais peuvent parfois être très nombreux. Quelques macrophages peuvent également être associés mais sans authentiques granulomes épithélioïdes. La fibrose apparaît typiquement en courts faisceaux collagènes tourbillonnants, infiltrés de fibroblastes et myofibroblastes réactionnels (et non tumoraux), regroupés et disposés de façon radiaire (comme dans le dermatofibrosarcome). Parfois, il s'agit plus de dépôts hyalins pseudo chéloïdiens. Les lésions de phlébite oblitérante (ou préoblitérante = même valeur diagnostique) sont un élément déterminant du diagnostic mais peuvent être parfois difficiles à mettre en évidence sur la coloration de l'HES. Une coloration argentique peut être alors réalisée afin de souligner les fibres élastiques résiduelles des parois veineuses atteintes. Mais, la présence d'une artériole isolée, souvent épargnée par l'infiltrat inflammatoire, en l'absence de veinule associée (car détruite) peut guider le pathologiste. Ce sont des lymphocytes et des plasmocytes qui infiltrent les parois vasculaires ; il n'y a pas de nécrose fibrinoïde. L'atteinte artérielle est exceptionnelle au niveau biliaire.

Cette triade histologique ne suffit pas au diagnostic mais doit le faire évoquer dans le compte-rendu. Il est impératif de confirmer cette hypothèse par la détection immunohistochimique d'un nombre significativement élevé de plasmocytes IgG4+, dont la valeur seuil ou cut off est variable selon l'organe intéressé (Figure 1), et, plus puissant en terme de spécificité (mais parfois plus difficile à déterminer compte tenu du signal de fond), une élévation (>40%) du rapport plasmocytes IgG4+/IgG. Ce compte doit se faire sur 3 champs au fort grossissement dans les zones les plus marquées (ou « hot spot ») car l'infiltrat est hétérogène, source de biais d'échantillonnage sur biopsie. Pour faciliter la lecture et la spécificité du compte, il est conseillé de privilégier l'utilisation d'anticorps monoclonaux. Malgré cette précaution, un signal de fond peut persister en rapport avec la sécrétion d'IgG4 et d'IgG, ou l'extravasation d'IgG4 et IgG dans les tissus. Au niveau des voies biliaires, le cut off est de 50 plasmocytes IgG4+/champs sur pièce opératoire et de 10 sur biopsie. La terminologie proposée à l'issue de la réunion de consensus prenant pour base l'ensemble des caractéristiques histologiques, permet de classer les lésions observées en 3 groupes : (I) « aspects histologiques fortement évocateurs de maladie à IgG4 », (II) « probable aspects histologiques de maladie à IgG4 », et (III) « aspects histopathologiques insuffisant pour une maladie à IgG4 » (Figure 1).

Diagnostic différentiel

Chacun des éléments caractéristiques de la triade lésionnelle diagnostique peut faire discuter quelques diagnostics différentiels.

L'infiltrat lymphoplasmocytaire dense peut correspondre à d'autres pathologies inflammatoires ou à une localisation lymphomateuse. Dans les atteintes inflammatoires, le diagnostic différentiel par excellence de la cholangite sclérosante à IgG4 est la *cholangite sclérosante primitive* de par l'atteinte biliaire extrahépatique habituellement au premier plan. Cependant, la cholangite sclérosante primitive intéresse habituellement l'homme plus jeune, entre 30 et 40 ans, avec antécédents de maladie inflammatoire du tube digestif. L'ictère est rarement le motif de consultation car l'atteinte est progressive et insidieuse pouvant aboutir à une cirrhose. Au plan radiologique, les aspects peuvent être tout à fait superposables. Biologiquement, les anticorps pANCA sont anormalement élevés dans 80% des cas. Cependant, dans 9% des cas, une élévation du taux d'IgG4 a été rapportée [12]. Histologiquement, c'est une cholangite destructrice caractérisée par une érosion épithéliale chronique avec dépôt fibreux concentrique péricanalaire aboutissant à terme à la destruction complète du canal. Dans la vésicule biliaire, cet infiltrat est dense, lymphoplasmocytaire, d'intensité modérée à marquée mais prédomine dans le chorion muqueux (rarement transmural). Il est fréquemment associé à des nodules lymphoïdes et à de la métaplasie. Les polynucléaires éosinophiles sont en général absents. Les calculs sont rares. La corticothérapie est en général inefficace et l'évolution cirrhotique inéluctable. La transplantation d'organe est de ce fait incontournable. La cholangite sclérosante primitive est associée à un risque accru de cholangiocarcinome (20% des cas).

D'autres atteintes inflammatoires de l'arbre biliaire peuvent se discuter notamment la *pancréatite* et la *cholangite lymphocytaire*, entités décrites récemment [13]. L'infiltrat inflammatoire est dense, lymphoplasmocytaire, centré par les canaux biliaires ou pancréatiques sans élévation du taux tissulaire d'IgG4. Les nodules lymphoïdes parfois activés sont nombreux et panpariétaux. Cette disposition permet, dans l'atteinte vésiculaire, de faire le diagnostic différentiel avec la *cholécystite chronique folliculaire* dans laquelle les follicules sont essentiellement superficiels, immédiatement sous l'épithélium. La *cholécystite chronique d'origine lithiasique*, la *cholécystite xanthogranulomateuse* et la *cholécystite à éosinophiles* peuvent aussi se discuter.

Les *lymphomes de la vésicule biliaire* sont très rares. Les plus fréquents sont des LMNH de phénotype B, en particulier le lymphome de la zone marginale, le lymphome folliculaire et le lymphome lymphoplasmocytaire et plus rarement de phénotype T (lymphome angio-

immunoblastique). C'est l'étude immunohistochimique exhaustive aidée le cas échéant d'une étude en biologie moléculaire, qui permettra de porter le diagnostic.

Une fibrose dense de la paroi vésiculaire caractérise la *cholangite chronique sclérohyaline +/- calcifiante* (vésicule porcelaine), mais cette fibrose est alors paucicellulaire, non storiforme, et hyaline, voire même calcifiée. Le *carcinome à cellules indépendantes de type bague à châton* primitif de la vésicule biliaire peut être un piège diagnostique et ce d'autant qu'il n'existe pas de syndrome tumoral localisé mais un épaissement diffus de la paroi, que la cellularité est faible et donc peu/mal visible, et la réaction fibrocollagénique marquée.

L'atteinte vasculaire des cholécystites à IgG4 peut faire discuter une atteinte vasculaire systémique ou vascularite. Cependant, la vascularite cible habituellement les artérioles et plus rarement les veinules. D'autre part, les lésions de vascularite se caractérisent par une nécrose fibrinoïde panpariétale, associée à un infiltrat inflammatoire pariétal et périvasculaire riche en polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles (Périartérite noueuse,...) et à composante parfois granulomateuse (maladie de Wegener...).

Traitement et pronostic

On ne dispose pas de résultats d'essais randomisés pour cette pathologie ; cependant, quelques règles thérapeutiques solides émergent. (a) Le traitement de référence est une corticothérapie (0,6mg/kg). (b) Il est systématique en cas d'atteinte d'un organe vital ou de risque de dysfonction irréversible. C'est le cas des atteintes biliaires, compte tenu du risque d'hypertension portale et de cirrhose biliaire secondaire. Dans les autres cas, y compris dans les atteintes multifocales (sans risque vital ou de dysfonction), la surveillance évolutive est préconisée même si la guérison spontanée est rare. (c) Dans la majorité des cas traités, la réponse est spectaculaire, et survient dans les 2 à 4 semaines suivant le début du traitement. L'absence d'amélioration dans ce délai, doit remettre en cause le diagnostic préalable. (d) La corticothérapie doit être poursuivie au minimum 3 à 6 mois. Certains préconisent même la poursuite du traitement pendant plusieurs années pour éviter les rechutes. (e) La réponse au traitement est inversement proportionnelle à la quantité de fibrose. Plus la fibrose est dense moins le traitement sera efficace. (f) Le risque de récurrence est élevé. En cas d'échappement aux corticoïdes, un traitement immunosuppresseur (azathioprine/Imurel, mycophénolate mofetil/Cell Cept, Méthotrexate) peut être instauré. Une immunothérapie à base de rituximab (ou MabThera) peut représenter une autre alternative thérapeutique aux patients réfractaires par son action anti-lymphocytes B. Le Bortezomib (Velcade), inhibiteur du protéasome, et utilisé dans le traitement des myélomes multiples peut en être une autre [1].

De rares cas de cholangiocarcinome survenant dans le cadre d'une cholangite à IgG4 ont été récemment rapportés [14].

Points importants à retenir

- maladie à IgG4 = maladie systémique, potentiellement multiviscérale pouvant atteindre l'arbre biliaire y compris la vésicule biliaire sous forme de cholécystite sclérosante lymphoplasmocytaire
- présentation pseudotumorale possible en cas d'atteinte hilaire
- diagnostic anatomo-clinique, triade diagnostique histologique : inflammation lymphoplasmocytaire, fibrose storiforme et phlébite + dosage sérique des IgG4
- immunohistochimie indispensable : comptage des plasmocytes IgG4+ et IgG dans les « hot spot » tissulaires (fort grossissement, moyenne de 3 champs), avec cut off à 50 sur pièce opératoire et 10 sur biopsie, et IgG4+/IgG >40%
- principal diagnostic différentiel : la cholangite sclérosante primitive, cholangite destructrice pouvant également atteindre la vésicule biliaire, avec infiltrat lymphoplasmocytaire dense, fibrose concentrique péricanalaire mais nombre de plasmocytes IgG4+ faible
- traitement médical, par corticoïdes, indiqué et efficace, différent de celui de la cholangite sclérosante primitive
- risque de cancer encore mal connu mais probablement faible

REFERENCES

- [1] Guma M, Firestein GS. IgG4-related diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26:425-38.
- [2] Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:3948-55.
- [3] Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181-92.
- [4] Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012;64:3061-7.
- [5] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22:21-30.

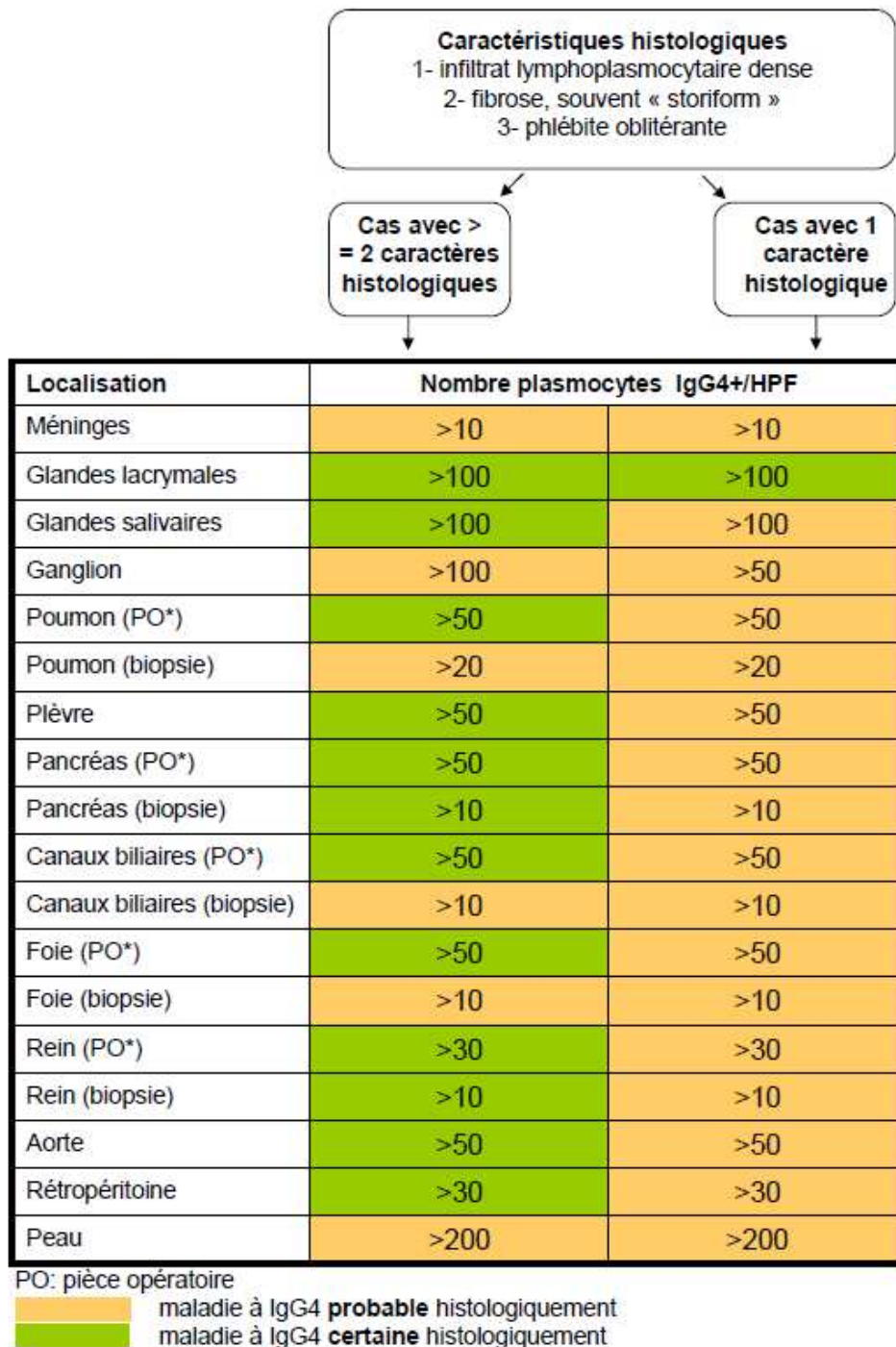
- [6] Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas--an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961;6:688-98.
- [7] Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1561-8.
- [8] Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-8.
- [9] Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2811-2.
- [10] Kamisawa T, Takuma K, Tabata T, Inaba Y, Egawa N, Tsuruta K, et al. Serum IgG4-negative autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2012;46:108-16.
- [11] Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539-51.
- [12] Portmann B, Zen Y. Inflammatory disease of the bile ducts-cholangiopathies: liver biopsy challenge and clinicopathological correlation. *Histopathology* 2012;60:236-48.
- [13] Zen Y, Ishikawa A, Ogiso S, Heaton N, Portmann B. Follicular cholangitis and pancreatitis - clinicopathological features and differential diagnosis of an under-recognized entity. *Histopathology* 2012;60:261-9.
- [14] Douhara A, Mitoro A, Otani E, Furukawa M, Kaji K, Uejima M, et al. Cholangiocarcinoma developed in a patient with IgG4-related disease. *World J Gastrointest Oncol* 2013;5:181-5.

Tableau 1 : Maladies ayant récemment intégré (partiellement ou complètement) le spectre des maladies liées à IgG4

Terminologie originelle	Organe cible
Pancréatite auto-immune type 1*	Pancréas
Cholangite sclérosante	Voies biliaires
Syndrome de Mikulicz	Glandes lacrymales et salivaires
Tumeur de Kuttner	Glandes sous maxillaires
Thyroïdite de Riedel	Thyroïde
Thyroïdite de Hashimoto	Thyroïde
Fibrose rétropéritonéale (ou maladie d'Ormond)	Rétropéritoine
Fibrose médiastinale	Médiastin
Pneumonie interstitielle	Poumons
Aortite / péri-aortite sclérosante chronique	Aorte
Aortite inflammatoire abdominale	Aorte abdominale
Pseudotumeur inflammatoire	Orbite, poumon, foie, rein
Fibrose angiocentrique éosinophilique	Orbite, sinus et cavité nasale
Fibrosclérose multifocale	Orbite, thyroïde, rétropéritoine, médiastin et autres tissus
Hypophysite auto-immune	Hypophyse
Pseudolymphome cutané	Peau
Maladie de Rosai-Dorfman	Multicentrique
Néphrite tubulointerstitielle hypocomplémentémique idiopathique	Rein

*par opposition à la pancréatite auto-immune de type 2 caractérisée par un infiltrat neutrophilique parfois associé à des granulomes épithélioïdes.

Figure 1 : Schéma de diagnostic histologique de maladie liée à IgG4 (d'après (3)).



Cas N°05 Anne Rullier

CHU Pellegrin, Bordeaux

Renseignements cliniques

Femme de 84 ans. Cholécystectomie à la suite d'un épisode de pancréatite aiguë lithiasique et d'un abcès hépatique quelques mois plus tôt.

Diagnostic

Adénocarcinome vésiculaire, à cellules claires, stade pT1bNxMx (7^{ème} édition)

Description macroscopique

La pièce de cholécystectomie est adressée ouverte et immergée dans le formol tamponné. Elle est alithiasique et mesure 9 x 2 cm. Sa paroi semble discrètement épaissie. A l'inspection de la surface muqueuse, une formation polypoïde unique centimétrique du bord libre du corps vésiculaire est d'emblée repérée. La pièce est échantillonnée sur 3 niveaux représentatifs regroupés sur un seul bloc. Le prélèvement du corps vésiculaire intéresse la formation polypoïde décrite. Le ganglion du collet n'est pas repéré.

Description histologique

La lésion polypoïde semble flotter dans la lumière vésiculaire. Elle apparait d'architecture mixte, papillaire et trabéculaire voire par places massive. Les cellules tumorales sont cohésives, cubiques ou cylindriques aux limites cytoplasmiques bien visibles du fait d'un cytoplasme souvent clair. Le noyau, chromatique, irrégulier en forme mais peu nucléolé, se positionne de façon variable, basale, médiane ou apicale. L'activité mitotique est peu marquée. Il existe d'autre part d'assez nombreux globules hyalins et quelques cellules au cytoplasme plus éosinophile et granuleux. L'axe des papilles est fibrocongestif, à tendance hémorragique. En regard de cette lésion polypoïde mais également à distance, la muqueuse vésiculaire contient, mêlées à des glandes normales, des structures plus complexes rappelant celles du polype. Enfin, quelques glandes plus éosinophiles et atypiques, s'étirent au sein d'un stroma fibrocollagénique dense et semblent infiltrer la tunique musculaire lisse. Ailleurs, le chorion apparait élargi par un infiltrat inflammatoire à prédominance mononucléé incluant un nodule lymphoïde. Quelques glandes en métaplasie prépylorique sont également retrouvées.

Le revêtement du collet n'est pas carcinomateux. Le ganglion du collet n'est pas représenté.

La reprise de la pièce (inclusion complète de la lésion tumorale) confirme les aspects précédemment décrits et ne retrouve pas le ganglion du collet.

Sur la coloration du PAS, les cytoplasmes tumoraux restent clairs, parsemés de fines granulations éosinophiles, parfois PAS+. Certains globules hyalins semblent également

réhaussés par le PAS ainsi que le cytoplasme de cellules en métaplasie prépylorique. Ils restent résistants à la diastase.

L'étude immunohistochimique complémentaire montre une expression diffuse et intense des lésions tumorales pour l'anti-EMA et CK7, plus marquée sur la composante tumorale plane que sur la composante polypoïde, alors que la CK20 est négative. D'autre part, la composante polypoïde exprime de façon intense l'anti-hépatocyte et de façon plus hétérogène le glypican. L'index de prolifération mib1/ki67 marque de façon intense la composante adénocarcinomeuse in situ et infiltrante. L'immunomarquage anti-p53 est négatif. Les marquages avec l'anti- α foetoprotéine, la vimentine et la thyroglobuline sont négatifs.

Commentaires

L'adénocarcinome de type biliaire étant de loin le type histologique le plus fréquemment décrit au niveau de la vésicule biliaire, cette observation revêt un caractère un peu « exotique ». Cependant, elle réunit dans une même observation plusieurs aspects lésionnels (en particulier précancéreux) et permet de discuter des localisations métastatiques vésiculaires. C'est également l'occasion de mettre en lumière l'importance de la prise en charge macroscopique de la vésicule biliaire dans un contexte de cancer.

Le cancer de la vésicule biliaire est le plus fréquent des cancers des voies biliaires. Cependant, en France comme aux Etats-Unis, les cancers des voies biliaires représentent 0,16% et 0,39% de tous les cancers atteignant l'homme et la femme respectivement, et un peu plus de 3% des cancers digestifs (5^{ème} rang des cancers digestifs). Comme les autres cancers des voies biliaires, le cancer de la vésicule biliaire est de mauvais pronostic avec un taux de survie de 5 à 20% à 5 ans [1]. Lorsqu'il est suspecté cliniquement (dans seulement 30% des cas), il est dans la majorité des cas à la limite de la résecabilité [2]. Dans tous les autres cas, c'est le pathologiste qui le découvre macroscopiquement ou seulement à l'examen microscopique. Son incidence est de 0,2 à 2,9% des cholécystectomies pour pathologie bénigne. Cependant, la cholécystectomie pour lithiase étant la deuxième ou troisième indication la plus fréquente en chirurgie digestive, la découverte d'un cancer à l'examen pathologique est une situation de plus en plus fréquente.

Caractéristiques cliniques

D'un point de vue épidémiologique, le cancer de la vésicule biliaire présente quelques caractéristiques bien spécifiques. (i) Il existe une grande disparité d'incidence entre d'une part l'Europe de l'Ouest et les Etats Unis où l'incidence est la plus faible (<2/100000 habitants), et d'autre part l'Amérique Latine (Chili et Equateur plus particulièrement), l'Inde, le Pakistan et l'Europe de l'Est (République Tchèque, Pologne) où cette incidence est 5 à 10 fois plus

élevée (jusqu'à 25/100000 habitants). (ii) C'est le seul cancer digestif à prédominance féminine (3/1) et ce, quelle que soit la région du monde. L'âge de survenue moyen est 71 ans. Enfin, (iii) son incidence diminue de façon inverse au taux de cholécystectomies.

Les principaux facteurs de risque de cancer de la vésicule biliaire communément admis sont la maladie lithiasique et l'inflammation chronique qui en découle, à un moindre degré les histoires familiales de cholécystite ou de cancer de la vésicule biliaire, l'obésité (probablement via la fabrication de lithiasique). Un sur-risque lié à des facteurs hormonaux tels que la multiparité, les traitements oestro-progestatifs pré et postménopausiques, ou à des agents pathogènes (*Salmonella Typhi* et *Paratyphi*, *Helicobacter Pylori* et parasites valables dans les régions à forte incidence de cancer de la vésicule biliaire) semble exister. Les patients atteints de cholangite sclérosante primitive ont un risque élevé de développement de cholangiocarcinome sur tout l'arbre biliaire et ceci inclue la vésicule biliaire (risque de 1-4%), même si le site de prédilection est représenté par les voies biliaires extrahépatiques (risque de 8-20%). Ce risque est accru en cas de maladie inflammatoire du tube digestif associée. La présence de calcifications éparses de la vésicule biliaire (cholécystite hyalinisante) est associée à un risque de cancer de la vésicule biliaire quatorze fois plus élevé, alors que la vésicule entièrement calcifiée ou « porcelaine » ne dégénère jamais. La présence de polypes de la vésicule biliaire est également un facteur de sur-risque de cancer de la vésicule mais il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur la taille critique (1 cm ?) et la valeur prédictive. Par contre, l'incidence élevée de cancer de la vésicule biliaire en Asie est souvent associée à une anomalie congénitale de l'arbre excréto-biliaire appelé le canal commun biliopancréatique. Il correspond à la fusion des canaux pancréatique et biliaire en dehors de la paroi duodénale. Il en résulte un long canal sujet à la stase et au reflux de bile et de suc pancréatique mêlés, à l'origine d'une réaction inflammatoire chronique avec activation de la prolifération cellulaire et du développement de cancer de la vésicule biliaire, le plus souvent k-ras mutés.

Les signes cliniques du cancer de la vésicule biliaire sont peu spécifiques et s'apparentent souvent à ceux d'une cholécystite chronique avec des douleurs du quadrant abdominal supérieur droit. La présence d'un ictère signe un cancer particulièrement évolué.

A l'imagerie, il est possible de suspecter un cancer de la vésicule biliaire devant une vésicule dilatée et lithiasique aux parois épaissies de façon diffuse ou au contraire localisée, ou le cas échéant face à un syndrome de masse englobant le parenchyme hépatique contigu.

Aspects macroscopiques

Dans 80% des cas, des calculs vésiculaires coexistent sur les pièces de carcinome vésiculaire : on parle alors de calculo-cancer. Le plus souvent aucune lésion n'est repérée en dehors d'un épaissement diffus panpariétal de cholécystite chronique hypertrophique. Cependant, elle peut parfois se présenter comme une lésion polypoïde ou au contraire plane, enchassée dans la paroi. Le plus souvent, le cancer se développe aux dépens du fond vésiculaire (60%), et plus rarement du corps (30%) et du collet (10%) (3). En cas de suspicion de cancer de la vésicule biliaire, il est indispensable d'adapter la prise en charge macroscopique notamment :

- situer de façon précise la tumeur par rapport :
 - o aux différentes portions de la vésicule (collet, corps et fond)
 - o aux bords hépatique /libre
- inclure la totalité de la tumeur si repérable
- échantillonner les limites d'exérèse (limite cystique, marge hépatique)
- rechercher assidûment le ganglion du collet

En cas de découverte microscopique de cancer de la vésicule biliaire, la totalité de celle-ci doit être incluse et examinée secondairement.

Aspects histologiques

- *Types histologiques*

Tous les types histologiques de tumeur peuvent atteindre la vésicule biliaire. Cependant, certains comme les lymphomes, tumeurs endocrines, carcinomes épidermoïdes et autres tumeurs stromales restent rares et ne seront pas abordés ici. Plus de 98% des tumeurs malignes de la vésicule biliaire sont des carcinomes (4) et les adénocarcinomes sont les plus fréquents. Plusieurs types d'adénocarcinomes sont distingués dans la classification OMS 2010. Le plus fréquent est *l'adénocarcinome de type biliaire* constitué de tubes et glandes bordées de cellules plus ou moins hautes rappelant l'épithélium biliaire. De la mucine est souvent retrouvée. Selon la proportion de glandes constituant ces adénocarcinomes, 4 types de différenciation sont décrits : bien, moyennement et peu différenciés correspondant à 95%, 40-94% et 5-39% de structures glandulaires présentes. Dans les carcinomes indifférenciés moins de 5% de glandes sont observées. Quelques formes particulières d'adénocarcinomes méritent d'être connus ou reconnus du fait de leurs aspects particuliers et de leur pronostic parfois différent de l'adénocarcinome de type biliaire.

L'adénocarcinome papillaire (4% des cancers de la vésicule biliaire) est une tumeur essentiellement papillaire bordée de cellules cubocylindriques pouvant contenir de la mucine. Leur phénotype est souvent biliaire mais une différenciation intestinale (avec cellules

caliciformes, cellules de Paneth, cellules endocrines) est parfois observée. La particularité de cette tumeur est son développement superficiel et extensif premier avant d'infiltrer dans un second temps l'épaisseur de la paroi vésiculaire sous forme de tubes dispersés. La simple cholécystectomie suffit en général et le pronostic de ces adénocarcinomes même infiltrant est bien meilleur que celui des adénocarcinomes invasifs sans autre spécificité.

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

L'adénocarcinome à cellules claires de la vésicule biliaire est une entité rare. Elle se compose essentiellement de cellules claires aux limites cellulaires nettes et au noyau hyperchromatique. Leur cytoplasme est souvent riche en glycogène. Il s'y associe quelques cellules au cytoplasme éosinophile granuleux. Ces cellules s'organisent en tubes, amas, cordons, travées ou papilles. Des foyers d'adénocarcinome conventionnel peuvent coexister et sont à rechercher pour confirmer l'origine biliaire et non métastatique de la prolifération. Des foyers de différenciation hépatoïde (avec parfois production d' α -fœtoprotéine), ainsi que des aspects rappelant la phase sécrétoire de l'endomètre (vacuoles claires sus ou sous nucléaire) ont été rapportés.

Le carcinome cribriforme est une forme particulière et rare de carcinome de la vésicule biliaire (<1% des carcinomes de la vésicule biliaire) qui se rapproche du carcinome cribriforme du sein. Il touche cependant des patientes plus jeunes et se caractérise par l'architecture cribriforme typique. Des tumeurs de bas et de haut grade sont décrites selon l'activité mitotique et la nécrose, l'aspect comédocarcinome correspondant aux tumeurs de haut grade. Contrairement à son homologue du sein, le carcinome cribriforme de la vésicule biliaire n'exprime pas les récepteurs hormonaux et se comporte en terme pronostique comme les adénocarcinomes biliaires conventionnels.

- *Classification TNM* (cf Annexe)

Les cancers de la vésicule biliaire ont une classification TNM spécifique. Cependant celui-ci peut être mis en défaut en cas de cancer sur cholécystite hyalinisante. En effet, comme par définition, toutes les tuniques de la paroi sont méconnaissables, remplacées par un abondant matériel hyalin parfois parsemé de calcification, il est souvent impossible de déterminer avec fiabilité le niveau d'invasion pariétal de la tumeur. La colonisation des sinus de Rokitansky-Aschoff (RA) peut également poser des problèmes de stadification. Les sinus de RA représentent des hernies de la muqueuse dans le chorion, la musculuse ou la sous séreuse. Ils

ont des contours arrondis et sont bordés d'un épithélium unistratifié cylindrique de type biliaire. Il peut s'y associer une hyperplasie réactionnelle du muscle à l'origine d'un aspect adénomyomateux, ou une réaction fibreuse lorsque le sinus atteint les tissus périmusculaires. Un contexte inflammatoire peut engendrer des dystrophies cytonucléaires de leur revêtement pouvant prêter à confusion. Ainsi, dans un contexte carcinomateux il est parfois difficile de distinguer la colonisation d'un sinus de RA par un adénocarcinome intra-épithélial, d'une authentique composante invasive. La présence de secteurs carcinomateux en continuité avec le revêtement normal du sinus de RA et ce en l'absence de lésion transitionnelle (dysplasie), et le respect de la lame basale sous épithéliale du sinus de RA doivent faire suspecter une colonisation.

- *Facteurs histopronostiques*

Outre le type histologique et le stade TNM, il est fondamental de préciser dans le compte-rendu pathologique les éléments indispensables à l'évaluation de l'extension et de l'agressivité tumorales, puisque de celle-ci découlera la prise en charge ultérieure et donc le pronostic du patient. Ces éléments sont :

- la localisation tumorale par rapport aux faces péritonéale/hépatique. En effet, l'absence de feuillet péritonéal à la face hépatique de la vésicule biliaire abouti à la connexion directe entre la paroi vésiculaire et le foie et donc à un risque d'extension tumorale directe majeur. A la face opposée, le péritoine joue son rôle de barrière physiologique au développement de la tumeur en dehors de la paroi vésiculaire.
- La qualité de l'exérèse c'est-à-dire les rapports de la tumeur avec les limites d'exérèse représentées par la limite du canal cystique et le cas échéant à la marge circonférentielle pour les tumeurs situées à la face hépatique.
- la présence d'images d'invasion vasculaire et périnerveuse.

- *Compte rendu anatomopathologique*

Il n'existe pas à ce jour de compte-rendu standardisé actualisé pour les cancers de la vésicule biliaire. Or, un travail récent effectué en partenariat avec les chirurgiens français [5] a montré à partir d'une centaine de compte-rendus pour cancers de la vésicule biliaire pris en charge en France entre 2004 et 2007, que nos compte-rendus manquaient de précision et ce y compris pour les principaux facteurs pronostiques (localisation tumorale, marge d'exérèse, invasion vasculaire et périnerveuse, statut ganglionnaire). Une proposition de compte-rendu standardisé est soumise en annexe afin d'améliorer le recueil des informations indispensables à la prise en charge optimale du patient.

Diagnostics différentiels / pièges diagnostiques

- *Hyperplasie des canaux de Luschka* (également appelés canaux sous/supra vésiculaires, canaux biliaires accessoires, ou vasa aberrantia [6]). Ces canaux ont été précisément décrits en 1863 par le médecin qui leur a laissée son nom (Herbert Von Luschka). Il s'agit de canaux biliaires ou ductules aberrants cheminant dans le lit vésiculaire hépatique. Ils mesurent 1 à 2 mm de diamètre et se disposent le plus souvent en réseau. Ils communiquent avec les canaux biliaires intrahépatiques (canal hépatique droit, commun, sous segmentaire V ou IV) mais leur extrémité distale est souvent borgne. Par contre, ils ne communiquent pas avec la lumière vésiculaire. Leur incidence varie de 1 à 50%. Ils sont responsables de complications telles que la fistule et la péritonite biliaire au décours de cholécystectomie. Ils sont en général limités par un revêtement unistratifié cubique à cylindrique et entourés d'un manchon fibreux. Dans un contexte inflammatoire, ils peuvent devenir hyperplasiques et mimer un adénocarcinome vésiculaire. Quelques éléments morphologiques permettent de faire la différence entre ces 2 entités et sont récapitulés sur le Tableau 1. Une étude immunohistochimique complémentaire avec les anticorps anti-p53 et mib1 pourra être d'une aide précieuse pour écarter l'adénocarcinome.

- Les *glandes périliaires du collet* peuvent également être difficiles à distinguer de structures carcinomateuses infiltrantes. Leur caractère organoïde (finement soulignée par une couronne fibreuse) et leur disposition régulière autour du collet, la conservation de leur mucosécrétion et l'absence d'atypies cytonucléaires doivent aider à les reconnaître.

- *Adénocarcinome des canaux de Luschka* : l'adénocarcinome des canaux de Luschka est exceptionnel : 2 cas ont été décrits à ce jour dans la littérature. Il sera pertinent de rechercher des lésions in situ dans les canaux avoisinants pour affirmer l'origine primitive de cet adénocarcinome.

- D'authentiques cas d'*adénocarcinome développés dans un sinus de RA* ont été rapportés. Il s'agit de tumeurs rares. L'absence d'atteinte du revêtement de surface et la localisation dans le muscle ou la sous séreuse sont en faveur d'un point de départ dans un sinus.

- *Métastases* : les métastases de la vésicule biliaire sont rares et plutôt de découverte autopsique. Elles surviennent en général dans un contexte de carcinose péritonéale (voie transcoelomique). Elles peuvent simuler une tumeur primitive. Les tumeurs les plus souvent métastatiques à la vésicule biliaire sont le mélanome et les carcinomes d'origine rénale (et tout particulièrement les carcinomes à cellules claires du rein qui peuvent tout à fait mimer des adénocarcinomes à cellules claires primitif de la vésicule biliaire comme celui de notre observation), pulmonaire, mammaire, ovarienne et œsophagienne.

- *Envahissement par contiguïté* de la paroi vésiculaire par des carcinomes du pancréas, estomac, colon ou foie. Ce sont le contexte clinique, les prélèvements complémentaires, l'absence de lésion précancéreuse et l'étude immunohistochimique complémentaire qui permettront de faire le diagnostic.

Anomalies génétiques/ caractéristiques moléculaires

Les données de la littérature montrent que dans la vésicule biliaire la *séquence adénome-carcinome* est rare au profit de la *voie inflammation chronique-métaplasie-dysplasie-carcinome*. Cependant, les séquences moléculaires de la carcinogenèse vésiculaire restent encore à élucider. Une méta-analyse récente a montré qu'aucune association significative n'avait été trouvée entre polymorphisme génétique et cancer de la vésicule biliaire [7]. Cela dit quelques candidats semblent identifiés au premier rang desquels les mutations du gène *k-ras* particulièrement fréquentes en cas de carcinome de la vésicule biliaire développé sur un canal commun biliopancréatique. Les mutations du gène suppresseur de tumeur *p53* sont retrouvées dans 27 à 70% des cancers de la vésicule biliaire évolués alors qu'elles restent exceptionnelles aux stades précoces.

Evolution

Les voies de dissémination du cancer de la vésicule biliaire sont :

- l'extension par contiguïté aux organes adjacents tels que le foie, mais aussi le colon, duodénum, pédicule hépatique
- la dissémination péritonéale
- la voie hématogène directe dans le foie par le réseau veineux vésiculaire
- la voie lymphatique via les ganglions et les plexus lymphatiques

Traitement et pronostic

Le seul traitement efficace est la chirurgie carcinologique avec une résection de type R0. En cas de découverte fortuite du cancer, une reprise chirurgicale sous forme de résection radicale secondaire peut être proposée selon le stade tumoral. Cette résection radicale complémentaire comprend habituellement la résection du lit vésiculaire hépatique ou une segmentectomie IVB-V associée à une lymphadénectomie emportant le ligament hépatoduodéal qui relie le collet au duodénum. La résection du canal hépatique commun est réalisée selon le statut envahi ou non de la limite du canal cystique (examen extemporané souvent demandé) car il s'agit d'un geste lourd, responsable d'une forte morbidité. La résection radicale secondaire pour cancer de la vésicule biliaire offre un vrai gain de survie pour les patients avec des cancers peu évolués, T1b et T2 (60% versus 0%). Pour les autres stades, l'intérêt d'une reprise est controversé. Les cancers T1a ne justifient pas une résection complémentaire. Dans

plus de la moitié des cas, un reliquat tumoral est retrouvé sur la pièce de résection complémentaire (8).

Points importants à retenir

- cancer de la vésicule biliaire rare et souvent méconnu
- découverte le plus souvent par le pathologiste
- examen macroscopique soigneux en cas de lésion tumorale et CR exhaustif
- adénocarcinome de type biliaire habituellement
- voire de carcinogénèse principale : inflammation chronique-métaplasie-dysplasie
- traitement = chirurgie si résécable
- mauvais pronostic

REFERENCES

- [1] Randi G, Malvezzi M, Levi F, Ferlay J, Negri E, Franceschi S, et al. Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol* 2009;20:146-59.
- [2] Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, Bachellier P, Raventos A, Pruvot FR, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World J Surg* 2011;35:1887-97.
- [3] Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver* 2012;6:172-87.
- [4] Henson DE, Albores-Saavedra J, Compton CC. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the gallbladder, including those showing focal endocrine differentiation: a basis for checklists. Cancer Committee of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:37-40.
- [5] Chatelain D, Fuks D, Farges O, Attencourt C, Pruvot FR, Regimbeau JM. Pathology report assessment of incidental gallbladder carcinoma diagnosed from cholecystectomy specimens: Results of a French multicentre survey. *Dig Liver Dis* 2013; 45:1056-60.
- [6] Singhi AD, Adsay NV, Swierczynski SL, Torbenson M, Anders RA, Hruban RH, et al. Hyperplastic Luschka ducts: a mimic of adenocarcinoma in the gallbladder fossa. *Am J Surg Pathol* 2011;35:883-90.
- [7] Srivastava K, Srivastava A, Sharma KL, Mittal B. Candidate gene studies in gallbladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Mutat Res* 2011;728:67-79.

[8] Pawlik TM, Gleisner AL, Vigano L, Kooby DA, Bauer TW, Frilling A, et al. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1478-87.

Tableau 1: Comparaison morphologique entre les canaux de Luschka et l'adénocarcinome invasif de la vésicule biliaire.

Aspects morphologiques	Canaux de Luschka	Adénocarcinome invasif
Topographie dans la paroi	Adventice	Toute épaisseur
Architecture	Lobulaire, linéaire	Hasard
Fibrose	Concentrique	Irrégulière
Cytologie	Dystrophie avec inflammation	Anisocaryose marquée (dans une même glande)
Mitoses	Rares ou absentes	Présentes
Autre		Invasion vasculaire et périnerveuse.

Annexe 1: Proposition de compte-rendu standardisé avec sa feuille de prescription spécifique.

CANCER de la VESICULE BILIAIRE DEMANDE D'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

NOM : **Service**

Prénom : **Nom du Chirurgien**.....

Date de naissance : **Date d'intervention :**.....

Type de chirurgie :

Procédure : laparotomie laparoscopie

Cholécystectomie simple

Cholécystectomie radicale

Résection élargie monobloc

Précisez les structures

Renseignements cliniques :

.....
.....

Données peropératoires :

.....
.....
.....
.....

EXAMEN MACROSCOPIQUE

1- PIECE OPERATOIRE

- Pièce fraîche Prélèvements congelés : oui non
- Pièce fixée Fixateur :
 - * formol tamponné
 - * autre Précisez :
- Ouverture préalable : oui non
- Repère chirurgical : oui non Précisez :
- Dimensions :
 - vésicule biliaire :(l).x.....(L) cm
 - épaisseur paroi :mm
 - autre tissu associé : Précisez : :x.....cm
- Calculs biliaires : oui non
 - nombre :/ type :/ taille :mm
- Autre anomalie contenu :

2- TUMEUR

- Localisation(s) : collet corps fond
- Face vésiculaire : libre hépatique
- Aspect :
 - Bourgeonnant Plan Végétant Infiltrant
 - Autre Précisez :
- Extension : lamina propria muscle sous-séreuse foie autre

3- LIMITES ET MARGES

- Limite cystique : libre envahie
 - précisez : dysplasie.. carcinome in situ adénocarcinome infiltrant
- Limite hépatique: envahie libre
- Marge circonférentielle:mm
- Autre (précisez):

4- GANGLIONS REGIONAUX

- Localisation : cystique autre précisez :
- Nombre :

5- AUTRE

.....

**Cas N°06 Catherine Guettier,
CHU de Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre**

Renseignements cliniques

Femme de 55 ans d'origine Laotienne. Ictère avec selles décolorées. A l'imagerie, dilatation des voies biliaires intra-hépatiques et kystes intra-hépatiques prédominant dans le foie gauche et le segment I dont le caractère communiquant n'est pas certain. Suspicion d'une lésion de la convergence biliaire supérieure. Décision d'une hépatectomie droite élargie au segment I avec résection de la voie biliaire principale sans preuve cytologique ni histologique.

Diagnostic

Cholangiocarcinome hilair bien différencié pT2bN1

Description macroscopique

La pièce opératoire pèse 749g. La voie biliaire repérée par un fil violet à son extrémité inférieure et par un fil noir à son extrémité supérieure en regard de la tranche de section du canal hépatique gauche mesure 4,2cm de long. La paroi du canal hépatique commun juste au dessous de la convergence est épaissie par une infiltration tumorale blanchâtre très ferme qui s'étend vers le canal hépatique droit dont la lumière est entièrement obstruée. La tumeur mesure 2,5cm de hauteur et 1,7cm de diamètre transversal. Elle infiltre le parenchyme hépatique. Deux ganglions lymphatiques sont individualisés au contact de la voie biliaire.

Le parenchyme hépatique d'aspect réticulé est cholestatique. Les voies biliaires intra-hépatiques sont irrégulièrement dilatées. Il est noté plusieurs lésions kystiques intra-hépatiques non communicantes avec les voies biliaires ; la plus volumineuse de 5cm de grand axe fait saillie en regard de la partie supérieure de la tranche de section parenchymateuse et correspond pratiquement au segment I. Les autres kystes intra-hépatiques sont de plus petite taille et siègent dans les segments V et VIII.

Description histologique

La prolifération tumorale très infiltrante correspond majoritairement à un cholangiocarcinome bien différencié ; elle s'organise en structures glandulaires de taille et de forme irrégulières dans un stroma fibreux abondant et inflammatoire. Les cellules tumorales sont cylindrocubiques et comportent des atypies cytonucléaires modérées. Il est observé quelques flaques de mucus bordées de cellules carcinomateuses.

La tumeur infiltre toute la paroi biliaire et s'étend très largement dans le tissu péricanalaire. L'extension tumorale s'accompagne de très nombreuses images d'engainement périnerveux

et d'embols intra-vasculaires. En périphérie du canal hépatique droit, l'infiltration tumorale pénètre le parenchyme hépatique sur 2mm ; les cellules tumorales y prennent un aspect clair, mucosécrétant.

Dans le pédicule hépatique, le tronc porte et l'artère hépatique sont libres.

La limite de résection péricanalaire passe en tissu sain avec une marge inframillimétrique. La limite de résection parenchymateuse est saine.

Un des deux ganglions individualisés est métastatique.

De rares canaux sont le siège de lésions de néoplasie biliaire intra-épithéliale de grade III.

Le parenchyme hépatique est remanié par une fibrose portale et interportale qui est le siège d'une prolifération cholangiolaire associée à un infiltrat inflammatoire polymorphe. Les canaux biliaires de moyen et grand calibre irrégulièrement dilatés sont remaniés par des lésions de cholangite sclérosante secondaire. Les kystes intra-hépatiques sont bordés par une paroi fibro-hyaline tapissée par un revêtement cubique ou endothéliforme ; la paroi du kyste le plus volumineux renferme un complexe de von Meyenbourg partiellement kystisé. Ces aspects évoquent le diagnostic de polykystose hépatique de type autosomique dominante non associée à une maladie polykystique rénale.

Les deux ganglions du curage de l'artère hépatique transmis à part sont exempts de localisation métastatique.

Commentaires

Le cholangiocarcinome est un adénocarcinome développé à partir des cellules épithéliales biliaires ou cholangiocytes. Les cholangiocytes ne sont pas une seule et même cellule mais ont des caractéristiques biologiques très différentes selon qu'ils tapissent la muqueuse vésiculaire, celle des canaux biliaires de grande taille, les glandes péri-biliaires annexées aux grands canaux, les canaux interlobulaires ou les ductules périportaux. Cette diversité explique l'existence de plusieurs sous-types de cholangiocarcinome [1].

Historiquement, le cholangiocarcinome est divisé sur des critères anatomiques en 2 grandes catégories : les **cholangiocarcinomes extra-hépatiques** qui incluent les cholangiocarcinomes hilaires ou tumeurs de Klatskin et les cholangiocarcinomes de la voie biliaire distale et les **cholangiocarcinomes intra-hépatiques** ou périphériques. Les tumeurs hilaires intéressent la convergence supérieure et les canaux hépatiques droit et/ou gauche. Les tumeurs de la voie biliaire distale s'étendent de la convergence canal hépatique commun/canal cystique jusqu'à l'ampoule de Vater. Les cholangiocarcinomes intra-hépatiques se développent à partir des voies biliaires intra-hépatiques au delà de la deuxième segmentation.

Les **cholangiocarcinomes hilaires** partagent les mêmes caractéristiques morphologiques que les cholangiocarcinomes de la voie biliaire distale ; ces caractéristiques sont aussi celles des adénocarcinomes canaux du pancréas. Ce sont des tumeurs mucosecrétantes, bien à moyennement différenciées, plutôt de petite taille (2).

Les **cholangiocarcinomes périphériques** sont au contraire des tumeurs plutôt volumineuses, non mucosecrétantes ; elles sont beaucoup plus hétérogènes que les cholangiocarcinomes extrahépatiques avec en particulier un sous-type cholangiolocellulaire supposé correspondre à la prolifération de cellules progénitrices et pouvant comporter à la fois des secteurs hépatocellulaires et des secteurs mucosecrétants [1].

La classification anatomique des cholangiocarcinomes a évidemment toute sa justification d'un point de vue chirurgical mais ne recouvre pas exactement les sous-types morphologiques du cholangiocarcinome ; une partie des cholangiocarcinomes intrahépatiques développés à partir des canaux biliaires situés au-delà de la deuxième segmentation mais de siège périhilaire sont morphologiquement des cholangiocarcinomes mucosecrétants de type hilaire.

Caractéristiques cliniques

Les cholangiocarcinomes hilaires représentent environ 60% de l'ensemble des cholangiocarcinomes. L'âge moyen de survenue est aux alentours de 60 ans et le sex ratio de 2,2]. L'épidémiologie des cholangiocarcinomes a fait l'objet ces 10 dernières années de nombreuses études. Au contraire des cholangiocarcinomes intrahépatiques dont l'incidence a nettement augmenté dans les pays occidentaux et au Japon, celle des cholangiocarcinomes extrahépatiques et en particulier hilaires est stable [4].

La très grande majorité des cholangiocarcinomes hilaires surviennent en l'absence de facteur de risque identifiable. Le principal facteur de risque dans les pays occidentaux est la cholangite sclérosante primitive. L'incidence du cholangiocarcinome au cours de cette maladie inflammatoire chronique des voies biliaires est évaluée à 1,5% par an. En Asie, le principal facteur de risque du cholangiocarcinome est représenté par les parasitoses biliaires.

Les cholangiocarcinomes hilaires se manifestent cliniquement par des signes d'obstruction biliaire, le plus souvent un ictère parfois dans le contexte d'un épisode de cholangite aiguë ou plus rarement par une cholestase anictérique quand l'obstruction n'intéresse qu'un seul des canaux, droit ou gauche. Un drainage biliaire est parfois réalisé en préopératoire soit pour améliorer l'état général du patient quand la cholestase ictérique est majeure ou en cas de cholangite.

Précédemment, le diagnostic de cholangiocarcinome devant une sténose biliaire était très fréquemment porté uniquement sur la clinique et l'imagerie et le patient opéré sans preuve histologique ni cytologique de malignité. Cette attitude était dictée par le faible rendement diagnostique de la cytologie biliaire et des biopsies endobiliaires et par le danger des explorations endobiliaires rétrogrades. Néanmoins à l'examen de la pièce opératoire, 8 à 14% des sténoses hilaires sont bénignes [5] et quelques-unes peu nombreuses sont dues à une tumeur autre qu'un cholangiocarcinome (métastase endobiliaire ou lymphome). Le développement des ponctions à l'aiguille fine guidées sous échoendoscopie et surtout des techniques d'endoscopie biliaire ont conduit progressivement les cliniciens à une recherche plus agressive de la preuve histologique. L'intérêt est d'éviter une chirurgie lourde à des patients dont la sténose bénigne pourrait bénéficier d'une simple dilatation mais surtout de ne pas engager un traitement néoadjuvant très lourd de radiochimiothérapie en vue d'une transplantation hépatique ou les traitements palliatifs de chimiothérapie et de photothérapie dynamique pour les patients non réséquables sans diagnostic histologique. En pratique, actuellement si la clinique et l'imagerie sont typiques, le diagnostic probabiliste de cholangiocarcinome devant une sténose hilaire prévaut encore, en particulier si le patient ne nécessite pas de drainage biliaire préopératoire.

Parmi les prélèvements effectués à visée diagnostique, la combinaison du brossage biliaire et des biopsies endobiliaires sous contrôle scopique au cours d'une cholangiographie rétrograde a été la procédure la plus utilisée avec une spécificité de 100% mais une sensibilité de 54 à 70%. La ponction à l'aiguille fine sous échoendoscopie est envisageable lorsque la tumeur forme une masse visible en imagerie ou s'il existe une adénopathie hilaire satellite ; sa sensibilité est opérateur dépendante, variant entre 43 et 89% selon les séries mais elle permet d'éviter des manœuvres endobiliaires rétrogrades. Les prélèvements guidés sous cholangioscopie (SpyGlass) nécessitent une sphinctérotomie mais assure une sensibilité diagnostique bien meilleure de l'ordre de 90%. Dans le contexte d'une cholangite sclérosante primitive, une preuve histologique de malignité doit être obtenue pour toute sténose suspecte pour poser l'indication d'une éventuelle transplantation hépatique.

Aspects macroscopiques

La classification macroscopique élaborée en 1992 par le Liver Study Group of Japan reste à ce jour la plus utilisée. Elle est basée sur le mode de croissance tumorale, permettant une bonne corrélation avec l'imagerie et recouvre à la fois les cholangiocarcinomes intra- et extra-hépatiques. Cette classification décrit 3 types principaux de cholangiocarcinomes : *mass-*

forming = masse intraparenchymateuse, *periductal infiltrating* = infiltration péricanalaire et *intraductal growth* = développement intra-canalair. La grande majorité des cholangiocarcinomes hilaires sont de type *periductal infiltrating* et réalisent une infiltration péricanalaire responsable d'une sténose indurée et de dilatations des voies biliaires d'amont. Dans les formes plus évoluées, l'infiltration tumorale s'étend dans le tissu conjonctivo-adipeux hilaire et dans le parenchyme hépatique. La taille moyenne de ces tumeurs infiltrantes est de 2,7cm]. Un petit contingent de l'ordre de 15% des cholangiocarcinomes hilaires sont caractérisés par une prolifération tumorale à développement intraluminal [6]; cet aspect macroscopique est très étroitement corrélé à une architecture histologique de type papillaire et associé à un meilleur pronostic car correspondant à des lésions qui restent longtemps non invasives (tumeurs papillaires intra-canaliaires des voies biliaires). Le type macroscopique *mass-forming* est essentiellement observé dans les cholangiocarcinomes périphériques.

La prise en charge macroscopique des pièces opératoires de cholangiocarcinome hilaire est complexe ; en effet si la résection de la voie biliaire principale est le cœur du traitement de ce cholangiocarcinome extrahépatique, la situation hilaire de la tumeur oblige à une hépatectomie associée droite ou gauche selon le siège tumoral. L'hépatectomie est systématiquement étendue au segment I, ce qui a nettement diminué le nombre de récives postopératoires. La prise en charge de ces pièces est d'autant plus complexe qu'une enquête récente à l'échelon national a montré que la pièce opératoire n'était transmise au pathologiste avec des fils de repérage des sections canaliaires que dans 24% des cas [3].

L'utilisation d'un protocole d'étude systématique de ces pièces comme celui publié par le Collège des pathologistes américains est indispensable à une bonne prise en charge [7]. Les points essentiels en macroscopie sont

- l'encrage de la périphérie du pédicule hépatique pour définir la marge latérale,
- le prélèvement des limites proximales et distales de section canaliaire (en règle préalablement adressées pour examen extemporané),
- le prélèvement en tranches séries transversales de la voie biliaire principale, de la convergence et des canaux hépatiques droits et gauches, en repérant les rapports de la tumeur avec les vaisseaux hilaires et pédiculaires et avec le parenchyme hépatique,
- l'identification et le prélèvement des ganglions du pédicule hépatique et du hile,
- la recherche d'éventuelles métastases intra-parenchymateuses.

Aspects histologiques

Plus de 90% des carcinomes des voies biliaires extrahépatiques sont des adénocarcinomes (cholangiocarcinomes). Les formes adénosquameuses sont essentiellement observées après chimiothérapie et/ou radiothérapie.

Malgré la liste relativement longue des sous-types de la classification OMS 2010, l'aspect histologique des cholangiocarcinomes hilaires est le plus souvent stéréotypé : il s'agit d'adénocarcinomes mucosecrétants bien à moyennement différenciés à stroma fibreux abondant. En immunohistochimie, les cholangiocarcinomes hilaires sont dans 100% des cas CK7+, CK19 + et S100P+. La protéine S100P, membre de la famille des protéines fixant le calcium S100, est d'ailleurs considérée comme un marqueur utile pour identifier les formes hilaires des cholangiocarcinomes intra-hépatiques car elle n'est pas exprimée dans les cholangiocarcinomes périphériques [8]. MUC1 + est exprimé dans 60% des cas, MUC5AC+ dans 44% et CK20 dans 10% des cas des cholangiocarcinomes hilaires [2].

Les cholangiocarcinomes hilaires s'étendent à la fois longitudinalement et transversalement, le long et dans la paroi des canaux biliaires. L'extension tumorale longitudinale est difficile à évaluer précisément à la fois en imagerie et à l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire ; cette difficulté justifie la réalisation d'un examen extemporané des recoups biliaires. Les tubes et les travées carcinomateuses infiltrent la paroi biliaire en s'insinuant entre les glandes péribilières. L'infiltration péricanalaire au-delà de la paroi du canal biliaire s'associe très fréquemment à des embols carcinomateux intralympatiques et des engainements carcinomateux périnerveux ; ces derniers sont observés dans 80% des cholangiocarcinomes hilaires et sont souvent nombreux et florides.

Deux types de lésions biliaires précancéreuses peuvent être associées sur les pièces opératoires au cholangiocarcinome infiltrant. Le premier type est représenté par des lésions planes ou micropapillaires identifiables uniquement à l'échelon microscopique appelées néoplasies biliaires intraépithéliales (Biliary intraepithelial neoplasia ou BilIN) qui sont l'exact pendant des néoplasies intraépithéliales pancréatiques (Pancreatic intraepithelial neoplasia ou PanIN) ; ces néoplasies planes ou micropapillaires sont classées en 3 grades histologiques de dysplasie BilIN-1,-2,-3 . elles sont plus fréquemment identifiées en cas de cholangite sclérosante primitive ou d'hépatolithiase. Leur phénotype en immunohistochimie est MUC2-/CK7+/CK20-.

Le deuxième type de lésions précancéreuses sont les tumeurs ou néoplasies biliaires papillaires intracanalaires (intraductal papillary neoplasm of the bile duct ou IPN-B)_qui

sont le pendant des tumeurs intracanales papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP). Ces lésions correspondent au type macroscopique de cholangiocarcinome à développement intracanalair ; elles restent probablement très longtemps non invasives bien qu'une composante invasive, le plus souvent tubuleuse plus rarement mucineuse soit observée dans 70% à 80% des cas [6]. Histologiquement, ces tumeurs sont caractérisées par une prolifération intraluminaire d'architecture papillaire très inconstamment associée à une accumulation de mucus. Elles comportent les 4 sous-types histologiques décrits dans les tumeurs intracanales du pancréas, pancréatico-biliaire, gastrique, intestinal et oncocytaire avec une nette prédominance du sous-type pancréaticobiliaire.

Le parenchyme non tumoral est en règle cholestatique avec des signes histologiques d'obstacle biliaire et parfois des lésions de cholangite suppurée.

La classification TNM AJCC/UICC version 2010 des cholangiocarcinomes « périhilaires » est distincte de celle des cholangiocarcinomes de la voie biliaire distale, prenant en compte l'infiltration du parenchyme hépatique et des vaisseaux portes ou artériels hépatiques du hile.

Les comptes-rendus anatomopathologiques de ces tumeurs sont complexes et comportent de nombreux items. Une enquête récente effectuée à l'échelon national sur 263 comptes-rendus provenant de 22 structures différentes entre 1994 et 2008 a montré l'absence fréquente d'informations importantes en particulier sur des critères à valeur pronostique comme par exemple la différenciation tumorale non mentionnée dans 27% des cas ou la marge circonférentielle péricanalair non mentionnée dans 89% des cas [3].

Pronostic

Les cholangiocarcinomes hilaires sont une tumeur de mauvais pronostic avec une survie inférieure à 40% à 5 ans [2]. Seul le protocole de la Mayo Clinic qui combine radio- et chimiothérapie suivies d'une transplantation hépatique chez des patients hypersélectionnés semble capable d'inverser cette tendance. Les principaux facteurs histopronostiques sont le type histologique de la tumeur avec une évolution plus favorable du type papillaire, le degré de différenciation tumorale, l'extension de l'atteinte canalair, la présence d'une invasion vasculaire, les marges de résection en particulier biliaire et le statut ganglionnaire. La marge de résection biliaire est un élément essentiel avec une survie à 5 ans inférieure à 25% pour les patients avec résection R1 et supérieure à 50% pour les patients avec une résection R0 [9]. L'importance de ce facteur pronostic et la difficulté d'évaluer radiologiquement ou macroscopiquement l'extension longitudinale de ces tumeurs justifie le recours à un examen extemporané des limites de résection biliaire dans 69% des cas. Ces examens extemporanés

sont souvent difficiles en raison des remaniements inflammatoires induits par une éventuelle prothèse biliaire et de la distorsion des glandes péribiliaries. Le taux d'erreur est évalué à 6% avec une majorité de faux négatifs [3]. Plus la marge de résection biliaire est grande, plus le risque de récurrence locale est faible tombant à 0 pour une marge supérieure à 5mm [10].

Points importants à retenir

- Localisation la plus fréquente des cholangiocarcinomes
- Adénocarcinome bien différencié et mucosécrétant
- Intérêt du diagnostic préopératoire : 8% à 14% des sténoses hilaires sont bénignes
- Importance pronostique des marges en particulier biliaires
- Tumeur de mauvais pronostic

REFERENCES

- [1] Komuta M, Govaere O, Vandecaveye V, Akiba J, Van Steenberghe W, Verslype C, et al. Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes. *Hepatology* 2012;55:1876-88.
- [2] Guedj N, Zhan Q, Perigny M, Rautou PE, Degos F, Belghiti J, et al. Comparative protein expression profiles of hilar and peripheral hepatic cholangiocarcinomas. *J Hepatol* 2009;51:93-101.
- [3] Chatelain D, Farges O, Fuks D, Trouillet N, Pruvot FR, Regimbeau JM. Assessment of pathology reports on hilar cholangiocarcinoma: the results of a nationwide, multicenter survey performed by the AFC-HC-2009 study group. *J Hepatol* 2012;56:1121-8.
- [4] Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013 sous presse.
- [5] Hattori M, Nagino M, Ebata T, Kato K, Okada K, Shimoyama Y. Prospective study of biliary cytology in suspected perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2011;98:704-9.
- [6] Rocha FG, Lee H, Katabi N, DeMatteo RP, Fong Y, D'Angelica MI, et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: a biliary equivalent to intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas? *Hepatology* 2012;56:1352-60.
- [7] Washington MK, Berlin J, Branton PA, Burgart LJ, Carter DK, Compton CC, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the perihilar bile ducts. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:e19-24.

- [8] Tsai JH, Huang WC, Kuo KT, Yuan RH, Chen YL, Jeng YM. S100P immunostaining identifies a subset of peripheral-type intrahepatic cholangiocarcinomas with morphological and molecular features similar to those of perihilar and extrahepatic cholangiocarcinomas. *Histopathology* 2012;61:1106-16.
- [9] Rocha FG, Matsuo K, Blumgart LH, Jarnagin WR. Hilar cholangiocarcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010;17:490-6.
- [10] Guedj N, Bedossa P, Paradis V. [Pathology of cholangiocarcinoma]. *Ann Pathol* 2010;30:455-63.

Cas N°07 Catherine Guettier

CHU de Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre

Renseignements cliniques

Jeune homme de 22 ans. Père décédé d'une rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale. Lors d'une échographie pour contrôle de l'aorte, découverte de 3 polypes de 5mm pour le plus volumineux, dans une vésicule non lithiasique. En raison d'une augmentation de taille du polype le plus volumineux à 7,5mm et d'une élévation du taux sérique du CA19-9 de 1,96 à 5,7U/ml en deux ans, décision de cholécystectomie.

Diagnostic

Adénome tubulo-papillaire de type biliaire

Description macroscopique

La vésicule biliaire mesure 6cm de long sur 2,2cm de diamètre corporel. Elle ne contient pas de calcul. La muqueuse est diffusément hyperplasique d'aspect velvétique. Elle comporte 3 lésions polypoides friables de 0,2, 0,3 et 0,7cm de grand axe situées dans la région du corps vésiculaire. La paroi vésiculaire est souple.

Description histologique

Les 3 polypes ont un aspect identique avec une architecture majoritairement papillaire et plus rarement tubulaire. L'axe des papilles est fin sans infiltration inflammatoire. Leur revêtement est cubique de type biliaire sans pluristratification ni atypies cytonucléaires. En immunohistochimie, les cellules sont CK7+, CDX2- et CK20 très rarement +. Elles sont négatives pour MUC1 et MUC2. Elles expriment MUC5AC de façon diffuse comme les cellules de la muqueuse adjacente.

La muqueuse vésiculaire est le siège d'une hyperplasie villo-glandulaire diffuse sans métaplasie ni dysplasie associée. Elle n'est pas inflammatoire.

Commentaires

Cette observation tout à fait particulière associe une hyperplasie villo-glandulaire diffuse de la muqueuse vésiculaire et la présence de plusieurs polypes vésiculaires chez un patient jeune âgé de 22 ans. Cette hyperplasie villo-glandulaire sans métaplasie ni dysplasie est tout à fait identique à celle décrite par des auteurs japonais chez des enfants présentant des anomalies de la jonction duodéno-pancréatique en particulier dans les formes où c'est le canal pancréatique qui rejoint la voie biliaire [1]. Ces anomalies sont rares, probablement plus fréquentes en Asie et particulièrement au Japon que dans les pays occidentaux. Elles consistent en une

confluence anormale des canaux biliaires et pancréatiques qui se fait en dehors de la paroi duodénale et donc du sphincter d'Oddi. Cette disposition permet le reflux du suc pancréatique dans le système canalaire biliaire et sa stagnation au contact de la muqueuse biliaire canalaire et vésiculaire [2] et représente un facteur de risque de la survenue de cholangiocarcinome de la voie biliaire et d'adénocarcinome de la vésicule biliaire, avec une séquence probable hyperplasie/dysplasie/cancer. Les anomalies de la jonction pancréatico-biliaire sans dilatation des voies biliaires sont plus fréquemment associées au cancer de la vésicule biliaire. Au plan moléculaire, l'hyperplasie muqueuse simple sans dysplasie serait déjà associée à une mutation de KiRas dans près de 40% des cas. Dans ce contexte, les polypes observés pourraient correspondre à des foyers de progression de l'hyperplasie muqueuse.

Cette observation, bien qu'inhabituelle, est l'occasion de commenter les différents types de polypes vésiculaires.

La présence de polypes dans la vésicule biliaire est observée dans 2 à 12% des vésicules opérées. Leur prévalence est plus élevée en Asie (9,7%) qu'en Occident (2%) [3]. La majorité d'entre eux sont en fait des lésions pseudotumorales, polypes cholestéroliques ou inflammatoires. Les polypes néoplasiques de nature épithéliale sont observés dans seulement 0,4% des pièces de cholécystectomie en ne considérant que les lésions de plus d'un cm ; ce sont des lésions précancéreuses dont la nosologie complexe et jusqu'à présent confuse est en cours de remaniement pour se calquer sur la terminologie des tumeurs intracanales non invasives des canaux pancréatiques et biliaires.

La plupart des polypes vésiculaires sont asymptomatiques et par conséquent découverts de façon fortuite sur les pièces de cholécystectomie pour lithiase. Quelques-uns sont dépistés lors de la pratique d'une échographie abdominale, comme dans l'observation présentée. D'autres, beaucoup plus rares sont révélés par un tableau de coliques hépatiques liées au détachement et à la migration de petits fragments tissulaires. Ainsi, les polypes vésiculaires ne sont-ils que rarement l'indication d'une cholécystectomie.

Les examens d'imagerie en particulier l'échographie y compris sophistiquée ne sont pas extrêmement performants pour différencier avec fiabilité les polypes néoplasiques et non néoplasiques. En pratique, les polypes de plus de 1cm voire pour certaines équipes de plus de 0,6 cm sont une indication de cholécystectomie en raison du risque de transformation maligne des polypes épithéliaux. Dans ce cas de figure, le pathologiste peut être sollicité pour un examen extemporané.

Les polypes de la vésicule biliaire correspondent à trois grands types de lésions histologiques : les polypes non néoplasiques ou pseudo-tumeurs, les tumeurs épithéliales à caractère précancéreux parfois associées à une composante carcinomateuse invasive et les tumeurs mésoenchymateuses (tumeur à cellules granuleuses, léiomyome, lipome, hémangiome) dont il ne sera pas fait mention davantage.

1/ Les polypes non néoplasiques

Les plus fréquents d'entre eux de loin sont les **polypes cholestéroliques** qui représentent plus de 70% des polypes vésiculaires. Ils sont plus fréquents chez les hommes même si la différence n'est pas significative dans toutes les études [3]. L'âge moyen du diagnostic est de 49 ans. L'association à un BMI augmenté a été suggérée mais n'est pas prouvée.

Les polypes cholestéroliques sont en règle de petite taille, inférieurs à 10 mm et sont le plus souvent multiples. Ils sont de couleur jaune et peuvent être associés à une cholestérose vésiculaire. Histologiquement, ils sont constitués par l'accumulation dans le chorion de la muqueuse vésiculaire de macrophages spumeux surchargés en esters de cholestérol et en triglycérides.

Leur évolution est bénigne sans augmentation de leur taille ni risque de transformation maligne.

Les **polypes inflammatoires** décrits par certains auteurs correspondent en réalité à des bourgeons charnus réépithélialisés observés au sein de lésions de cholécystite chronique.

Les **adénomyomes** du fond vésiculaires peuvent former une lésion polypoïde mais la très grande majorité se manifestent comme un nodule intra-pariétal du fond vésiculaire.

2/ Les polypes épithéliaux

Ces polypes vésiculaires correspondent essentiellement à des tumeurs épithéliales non invasives. La notion de taille est importante dans la classification des néoplasies intra-épithéliales de la vésicule biliaire. Comme dans le reste du tractus biliaire, il est décrit deux grands types de lésions:

- les lésions planes non visibles macroscopiquement (< 5 mm) appelées néoplasies biliaires intra-épithéliales (en anglais biliary intraepithelial neoplasia ou BilIN)
- les lésions exophytiques qui correspondent aux polypes épithéliaux de la vésicule biliaire et comprennent les adénomes et les néoplasies papillaires non invasives intra-vésiculaires ; pour ces lésions, la taille est essentielle et il est admis de façon plus ou moins arbitraire comme pour leurs contreparties pancréatiques que seules sont considérées les lésions de taille supérieure ou égale à 1 cm. En dessous de 1 cm, le risque de cancérisation ou de cancer

infiltrant déjà présent est considéré comme infime. Ce seuil de 1 cm décide en pratique de l'indication de la cholécystectomie pour les polypes vésiculaires diagnostiqués sur l'échographie. Les néoplasies papillaires intra-vésiculaires de moins de 1 cm doivent être considérées comme des lésions débutantes (petit polype deviendra grand !) et se pose donc la question de leur surveillance échographique.

La classification OMS 2010 différencie clairement les adénomes (tubulaires, papillaires ou tubulo-papillaires) et les néoplasies papillaires non invasives intravésiculaires (désignées sous le terme ambigu de néoplasies « intra-cystic »). En réalité, rien ne distingue clairement au plan morphologique un adénome papillaire et une néoplasie papillaire non invasive intra-vésiculaire, les auteurs de l'OMS le reconnaissent d'ailleurs eux-mêmes.

La tendance actuelle est d'unifier cette terminologie et de réunir l'ensemble des tumeurs épithéliales non invasives de la vésicule biliaire sous le terme de **tumeurs ou néoplasies papillaires et/ou tubuleuses intravésiculaires** (Intracholecystic Papillary-Tubular Neoplasms - ICPN); une étude internationale multicentrique de 123 cas de lésions exophytiques de plus de 1 cm de la vésicule biliaire publiée en 2012 [4] étaye cette proposition qui a l'avantage d'uniformiser les terminologies utilisées pour désigner les tumeurs intracanalaires non invasives du pancréas et de l'ensemble du tractus biliaire. Il ne s'agit encore que d'une proposition et le terme d'adénome de la vésicule biliaire reste encore utilisé dans la littérature [5].

Caractéristiques cliniques

Les tumeurs épithéliales bénignes ou précancéreuses de la vésicule biliaire surviennent majoritairement chez les femmes avec un sex ratio de 2/1 à un âge moyen d'environ 60 ans. La présence d'une lithiase vésiculaire associée varie de 20% des cas en Europe, aux Etats-Unis et en Asie à 60% en Amérique Latine. Ces lésions seraient plus fréquentes dans le cadre des syndrômes de Gardner et de Peutz-Jeghers. Elles sont associées à 6,4% des adénocarcinomes infiltrants de la vésicule biliaire.

Aspects macroscopiques

Ces lésions réalisent macroscopiquement des masses polypoïdes faisant saillie dans la lumière de la vésicule biliaire tantôt à surface relativement lisse avec une large base d'implantation tantôt d'aspect lobulé avec un pédicule fin. Les lésions à pédicule fin se détachent fréquemment de la muqueuse lors de la manipulation de la vésicule par le chirurgien et le pathologiste et peuvent être méconnues par l'examen anatomopathologique si l'on ne pense pas à prélever les débris intra-luminaux. La taille moyenne de ces formations polypoïdes est

de 2,6cm dans la principale série multicentrique (Europe, Etats-Unis, Asie) récemment publiée par V. Adsay [4] alors que dans la série mexicaine publiée dans la même période par J. Albores-Saavedra et al [5], 79% des lésions mesurent moins de 2 cm. Il s'agit dans la majorité des cas de lésions uniques.

Aspects histologiques

Ces lésions épithéliales non invasives intra-vésiculaires se définissent histologiquement par 3 critères :

1/ l'architecture

- Papillaire : > 75% de papilles
- Tubulaire : > 75% de tubes
- Tubulopapillaire : papilles < 75% et tubes < 75%

Toujours dans la même série multicentrique (4), les formes papillaires représentent 43%, les formes tubulaires 26% et les formes tubulopapillaires 31%.

2/ Le type cellulaire

Différents types cellulaires peuvent être identifiés au sein de ces lésions à l'instar de ceux décrits dans les tumeurs pancréatiques intracanalaires. Ces types cellulaires sont caractérisés par leur morphologie et leur immunophénotype. A la différence des tumeurs intra-canalaires du pancréas ou de l'ampoule de Vater, les tumeurs épithéliales non invasives intra-vésiculaires comportent fréquemment une grande diversité de types cellulaires rendant leur classification difficile. En considérant leur composante majoritaire > 75%, cinq catégories peuvent être identifiées :

- *Type biliaire* : le type biliaire est exceptionnel (3 adénomes sur 201) dans la série mexicaine récemment publiée, mais représente par contre le type le plus fréquent, dans la série multicentrique d'Adsay [4], correspondant à 50% des tumeurs épithéliales intra-vésiculaires. Ces tumeurs de type biliaire sont majoritairement d'architecture papillaire (56% de papillaire et 39% de tubulopapillaire). Les cellules sont en principe cubiques ou plus rarement cylindriques, parfois claires. Il peut être noté quelques aspects solides ou cribriformes. Le chorion peut être ponctué de macrophages spumeux, évoquant un aspect associé de polype cholestérolique. Il est souvent inflammatoire avec présence de polynucléaires neutrophiles dans plus de 1/3 des cas.

En immunohistochimie, les cellules de type biliaire sont positives pour la CK7 (100%) et pour MUC1 (74%). L'expression dans un nombre non négligeable de cas des marqueurs des autres lignages cellulaires (MUC2, MUC5AC, MUC6, CK20, CDX2) et la présence fréquente d'une

composante gastrique fovéolaire expliquent leur classification en type gastrique par d'autres auteurs et donc les discordances de chiffres observées dans la littérature.

Parmi ce sous-type biliaire, il existe une très petite sous-catégorie de lésions papillaires constituées de fines papilles bordées par des cellules biliaires d'aspect normal sans aucune modification dysplasique ; ces lésions sont appelées *Adénomes papillaires ou papillomes de type biliaire*.

- *Type gastrique fovéolaire* : le type gastrique fovéolaire, très proche en réalité du type biliaire représente 16% des cas de la série multicentrique d'Adsay et al [4] et 2,4% des adénomes de la série mexicaine [5]. Ce groupe est caractérisé par une architecture souvent tubulo-papillaire et par des cellules cylindriques hautes, mucosecrétantes à noyau basal. En immunohistochimie, les cellules de type fovéolaire sont positives pour MUC5AC (100%) et pour MUC6 (54%).

- *Type gastrique pylorique* : le type gastrique pylorique représente 20% des cas de la série multicentrique d'Adsay [4]. C'est de loin le sous-type le plus fréquent des adénomes vésiculaires dans la série mexicaine (82%) en accord avec la fréquence des lésions de métaplasie pylorique de la muqueuse vésiculaire [5].

Le *sous-type pylorique simple* distingué par Adsay et al (11%) est caractérisé par des glandes de type pylorique mucosecrétantes de petite taille, tassées les unes contre les autres avec très peu de chorion. Les noyaux sont de petite taille en situation basale. En immunohistochimie, les cellules pyloriques sont positives pour MUC6 (90%).

Le *sous-type pylorique complexe* (9% des cas dans la série d'Adsay et al [4]) se présente macroscopiquement sous forme de polypes pédiculés d'aspect multinodulaire dont se détachent fréquemment des petits fragments. La muqueuse vésiculaire adjacente est en règle normale. Leur architecture est tubuleuse, complexe avec des glandes non mucosecrétantes, de taille et de forme irrégulières, parfois kystisées. Près de 2/3 des cas comporte des morules squamoïdes formées de cellules méningothéliales-like qui forment des images d'enroulement. En immunohistochimie, les cellules pyloriques sont positives pour MUC6 et la CK7 (100%).

- *Type intestinal* : le type intestinal représente 8% seulement des cas de la série multicentrique d'Adsay [4] et 14% des cas de la série mexicaine [5]. Leur architecture est tubuleuse, tubulo-papillaire ou papillaire. Les cellules sont cylindriques, basophiles avec des noyaux allongés ; elles s'organisent de façon pseudo-stratifiée. En immunohistochimie, les cellules intestinales sont positives pour la CK20 (100%), la CK7 (100%), CDX2 (75%) et MUC2 (50%).

- *Type oncocytaire* : le type oncocytaire n'est décrit que dans l'article d'Adsay et al [4] où il représente 6% des cas. Il est caractérisé par une architecture papillaire arborescente complexe. Les cellules éosinophiles à cytoplasme abondant s'organisent en plusieurs couches à la surface des papilles. Elles renferment parfois des inclusions éosinophiles. Leur immunophénotype MUC1+ et CK7+ les rattache au type biliaire.

3/ Le degré de dysplasie et son extension

Ces tumeurs papillaires et/ou tubulaires intravésiculaires sont des tumeurs intra-épithéliales qui présentent des modifications dysplasiques classées en bas ou en haut grade et sont parfois même associées à une composante carcinomateuse invasive. La seule exception concerne les adénomes papillaires ou papillomes de type biliaire qui ne comportent aucune modification dysplasique.

Les critères de dysplasie sont un peu différents d'un sous-type à l'autre. Dans la plupart des cas, les atypies cytonucléaires sont un critère important : augmentation du rapport nucléocytoplasmique, nucléole proéminent, mitoses. Pour les tumeurs de type pylorique simple, le caractère dysplasique est au contraire défini par la taille de la lésion et la densité de la prolifération glandulaire sans interposition de stroma entre les glandes. La dysplasie de haut grade est définie par une architecture cribriforme ou de type comédo, une pluristratification, un pléiomorphisme nucléaire, une perte de la polarité cellulaire et une activité mitotique augmentée. Le compte-rendu anatomopathologique doit préciser son extension : **focale <25%, marquée 25 à 75%, extensive >75%**.

Dans l'étude d'Alsay et al [4], elle est fréquente dans ces lésions et souvent étendue : focale dans 24%, marquée dans 45%, extensive dans 31% des cas non associés à un carcinome invasif et focale dans 6%, marquée dans 23%, extensive dans 71% des cas associés à un carcinome invasif. Les lésions de type biliaire, gastrique foveolaire et intestinal sont les plus fréquemment associées à la dysplasie de haut grade. Au total, dans la série d'Alsay et al [4], 55% des tumeurs papillaires et/ou tubulaires intravésiculaires sont associées à un carcinome invasif.

Les résultats de l'étude mexicaine publiée par J. Albores-Saavedra et al [5] sont différents avec seulement 2% de carcinome invasif ; cette discordance est probablement liée à une taille moindre des lésions. Des foyers de dysplasie de haut grade sont présents dans 27% des « adénomes » pyloriques et 46% des « adénomes » de type intestinal.

Pronostic

La survie globale des patients après le diagnostic de tumeur papillaire et/ou tubulaire intravésiculaire sans carcinome invasif est de 90% à 1 an, 90% à 3 ans et 78% à 5 ans. Les cas avec carcinome invasif associé ont un meilleur pronostic que les adénocarcinomes classiques de type pancréatico-biliaire de la vésicule biliaire avec une médiane de survie à 35 mois versus 9 mois.

Anomalies moléculaires

Les similitudes observées entre les tumeurs intracanalaires non invasives pancréatiques et biliaires ont conduit à rechercher dans ces dernières les mêmes anomalies moléculaires que celles décrites dans les tumeurs intra-canalaires pancréatiques. Il s'agit essentiellement de mutations de KiRAS, de mutations de BRAF et de mutations de GNAS (qui code pour la sous-unité alpha de la stimulatory G-protein). Les mutations de KiRAS identifiées dans près de 80% des tumeurs intra-canalaires pancréatiques sont beaucoup moins fréquentes aux alentours de 20-25% dans les tumeurs intra-canalaires biliaires et intravésiculaires et seraient plus volontiers associées au sous-type pylorique [6,7]. De façon étonnante, les adénocarcinomes vésiculaires ne sont que très rarement mutés pour KiRAS. Les mutations de BRAF n'ont été que très peu étudiées avec seulement 1 cas rapporté sur une série de 16 adénomes de la vésicule biliaire. Les mutations de GNAS présentes dans environ les 2/3 des tumeurs pancréatiques semblent exceptionnelles dans les tumeurs biliaires intra-canalaires et intra-vésiculaires. Il est probable par ailleurs que ces altérations moléculaires ne soient pas identiques d'une région du monde à l'autre.

Points importants à retenir

- La rareté des polypes épithéliaux
- Une nouvelle terminologie calquée sur celle des tumeurs non invasives intra-canalaires papillaires (et mucineuses) des canaux biliaires et pancréatiques
- Un risque de carcinome invasif à partir de 1 cm de taille
- Des sous-types biliaires, gastrique fovéolaire, gastrique pylorique, intestinal ou oncocytaire difficiles à distinguer
- Grader la dysplasie (bas grade/haut grade) et préciser l'extension des lésions de haut grade
- Traquer le carcinome invasif associé (base du polype)

REFERENCES

- [1] Tokiwa K, Iwai N. Early mucosal changes of the gallbladder in patients with anomalous arrangement of the pancreaticobiliary duct. *Gastroenterology* 1996;110:1614-8.
- [2] Tsuchida A, Itoi T. Carcinogenesis and chemoprevention of biliary tract cancer in pancreaticobiliary maljunction. *World J Gastrointest Oncol* 2010;2:130-5.
- [3] Colecchia A, Larocca A, Scaioli E, Bacchi-Reggiani ML, Di Biase AR, Azzaroli F, et al. Natural history of small gallbladder polyps is benign: evidence from a clinical and pathogenetic study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:624-9.
- [4] Adsay V, Jang KT, Roa JC, Dursun N, Ohike N, Bagci P, et al. Intracholecystic papillary-tubular neoplasms (ICPN) of the gallbladder (neoplastic polyps, adenomas, and papillary neoplasms that are ≥ 1.0 cm): clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 123 cases. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1279-301.
- [5] Albores-Saavedra J, Chable-Montero F, Gonzalez-Romo MA, Ramirez Jaramillo M, Henson DE. Adenomas of the gallbladder. Morphologic features, expression of gastric and intestinal mucins, and incidence of high-grade dysplasia/carcinoma in situ and invasive carcinoma. *Hum Pathol* 2012;43:1506-13.
- [6] Pai RK, Mojtahed K, Pai RK. Mutations in the RAS/RAF/MAP kinase pathway commonly occur in gallbladder adenomas but are uncommon in gallbladder adenocarcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2011;19:133-40.
- [7] Matthaei H, Wu J, Dal Molin M, Debeljak M, Lingohr P, Katabi N, et al. GNAS codon 201 mutations are uncommon in intraductal papillary neoplasms of the bile duct. *HPB (Oxford)* 2012;14:677-83.

Cas N°08 Brigitte Le Bail

Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux

Renseignements cliniques

Homme de 41 ans sans antécédents. Douleurs abdominales et ictère font découvrir une dilatation des voies biliaires intra- et extra-hépatiques (9,1 mm), étendue jusqu'au cholédoque proximal, s'arrêtant en « queue de radis » sur un obstacle intra-luminal de la partie moyenne du cholédoque, dans un contexte de pancréas annulaire et de mésentère commun. Résection d'emblée de la jonction cholédoco-cystique, sans diagnostic anatomo-pathologique ni pose de prothèse endo-biliaire. En per-opératoire, aspect de « nappe villeuse étendue sur tout l'hépatocolédoque, focalement indurée ». Les anomalies des limites canalaire distales à l'examen extemporané et la malformation du pancréas conduisent à compléter l'exérèse de la voie biliaire extra-hépatique et à réaliser une DPC. Sections transversales du cholédoque à examiner.

Diagnostic

Tumeur papillaire intra-canaire de la VBEH, sans carcinome invasif (OMS 2010), avec néoplasie intra-épithéliale de haut grade / carcinome in situ (pTisN0, TNM 7^{ème} édition) = « papillomatose biliaire dysplasique et dégénérée, mais non invasive ».

Description macroscopique

La pièce de résection biliaire reçue à l'état frais ouverte longitudinalement et épinglée, avec des fils repère (Fig 1) et un schéma, mesure 6,5 cm de haut et a emporté le canal hépatique commun, la jonction hépato-cystique, un moignon de canal cystique, et 1,5 cm de cholédoque (la vésicule biliaire et le reste du canal cystique ont été adressés à part). Sur 6 cm de haut, la muqueuse est irrégulièrement épaissie par des plages charnues coalescentes d'aspect exophytique, « en chou fleur », aux contours irréguliers, blanchâtres et friables, sans mucus à leur surface, qui sont mieux visibles après fixation. La paroi fibro-musculaire reste fine et souple, et la graisse péri-canaire n'est pas remaniée. Après encrage circonférentiel du pédicule hépatique, la voie biliaire principale a été échantillonnée en totalité sur coupes transversales étagées. Toutes les limites ont été prélevées pour analyse, soit extemporanée (limite canalaire proximale et 1^{ère} limite distale), soit conventionnelle: limites pancréatique, duodénale, gastrique. Dix huit ganglions lymphatiques (16 disséqués sur la pièce opératoire, les autres adressés à part) ont été examinés, ainsi que la DPC.

Description histologique

La muqueuse canalaire est le siège d'une prolifération épithéliale floride, d'architecture essentiellement papillaire (rares tubes), étendue en une nappe horizontale épaisse de 3 à 4 mm faite de cellules tumorales cylindriques hautes, à différenciation majoritairement biliaire réparties le long d'axes conjonctivo-vasculaires très grêles, plus rarement intestinale, avec quelques foyers de cellules claires et de très rares vacuoles de muco-sécrétion. Très souvent, on observe aussi des structures tubulo-papillaires complexes et des massifs cribriformes. Il existe de façon étendue des atypies marquées de l'épithélium : noyaux allongés et pseudo-stratifiés, de taille et de contours plus ou moins irréguliers, à chromatine épaisse et mottée, parfois mitotiques, en dehors de contexte inflammatoire notable ou d'ulcération. La prolifération s'appuie et refoule la tunique fibro-musculaire (« pushing ») colonise quelques micro-replis diverticulaires en créant de faux aspects d'invasion du muscle; cependant, aucune image évidente d'effraction de la membrane basale, ni de remaniements fibro-inflammatoires suspects des tissus musculaires et péri-musculaires n'a été retrouvée sur l'ensemble des coupes. La tunique fibro-musculaire contient quelques glandes péri-biliaires normales et les tissus fibro-adipeux péri-canaux sont dépourvus d'infiltration tumorale, d'embolies vasculaires ou d'engainements tumoraux périnerveux.

En immunohistochimie, l'index de prolifération MIB1 est > 50%, le marquage de P53 est intense dans 20% des cellules environ et le marquage de P16 est hétérogène, effacé dans des foyers atypiques. MUC1 n'est pas exprimée.

Les 18 ganglions lymphatiques régionaux sont réactionnels. La vésicule biliaire ne comporte qu'un adénomyome banal. Le canal cystique comporte des plages de néoplasie épithéliale de bas grade plane ou micro-papillaire en continuité avec la prolifération villositaire. L'examen du pancréas annulaire révèle des lésions fibro-inflammatoires des canaux, des plages de métaplasie mucineuse et quelques foyers d'atypies épithéliales réalisant des aspects de PanIN-IB. La limite biliaire proximale est saine, les limites pancréatiques, gastriques et duodénales également.

Commentaires

Ce cas rare amène à aborder une des voies de la carcinogenèse décrite dans les voies biliaires : les tumeurs biliaires papillaires, voie minoritaire par rapport à celle de la néoplasie biliaire intra-épithéliale (Bill-N), qui sera abordée dans le diagnostic différentiel. Le terme de tumeur (ou néoplasie) papillaire intra-canaux des voies biliaires (ou IPN-B, *pour intraductal papillary neoplasm of the biliary tract*) a été retenu dans la classification OMS 2010 des

tumeurs digestives pour recouvrir la classique « papillomatose biliaire » des canaux biliaires intra et extra-hépatique et les rares adénomes des voies biliaires [1]. Cette terminologie résulte de l'analogie frappante de ces lésions tumorales avec celles des canaux pancréatiques, les TIPM-P [2], mais elle n'est pas encore d'usage courant chez les chirurgiens, ni même tous les pathologistes. Depuis 2010, une littérature abondante s'est accumulée à propos des deux principales lésions précancéreuses des voies biliaires, IPN-B et BilIN. Les particularités de ces lésions ont été relevées, et il semble que leur intégration actuelle dans la nomenclature générale des tumeurs de VBEH (OMS 2010) et dans les classifications TNM des cancers des voies biliaires (UICC 2009 et AJCC 2010) n'est pas satisfaisante [3] : elle sera sans doute remaniée.

Les IPN-B sont des néoplasies épithéliales biliaires précancéreuses d'architecture papillaire, rarement uniques (« papillome biliaire » : voir cas n°6), plus souvent multifocales et diffuses le long des grosses voies biliaires comme dans cette observation (« papillomatose »). Par définition, elles forment des tumeurs endo-canalaires, repérables en imagerie et macroscopiquement. Il s'agit de tumeurs rares par rapport aux cholangiocarcinomes habituels des voies biliaires, dont elles se distinguent par une croissance longtemps endo-luminale et longitudinale. Moins de 300 cas ont été rapportés à ce jour, et les plus grandes séries publiées (avec 16 à 93 cas) proviennent surtout d'Asie du Sud Est : Japon, Taiwan ou Corée notamment [2,4-8]. Récemment, une série Européenne collaborative de 45 cas a été publiée [9] soulignant une épidémiologie et une présentation relativement différentes en Occident. Les variantes kystiques de ces proliférations (cIPN-B pour *cystic intraductal papillary neoplasm of the biliary tract*) sont exceptionnelles en extra-hépatique. L'atteinte vésiculaire des papillomatoses biliaires est très rare, et le terme de néoplasie ou tumeur tubulo-papillaire intra-vésiculaire (ICPN pour *intracholecystic papillary neoplasm*) a été proposé dans ce cas. La plupart de ces lésions papillaires s'accompagnent d'aspects dysplasiques, désignées dans la classification OMS 2010 comme « néoplasie intra-épithéliale » (*intraepithelial neoplasia*), avec 3 grades possibles: bas grade, grade intermédiaire et haut grade. Cette terminologie des atypies sur lésions papillaires biliaires est ambiguë, puisqu'elle rappelle le terme de néoplasie biliaire intra-épithéliale (BilIN : *biliary intraepithelial neoplasia*) de grade 1 (BilIN-1), 2 (BilIN-2) ou 3 (BilIN3) recommandé par l'OMS pour décrire les lésions précancéreuses développées sur muqueuse plane, et dont l'aspect cytologique est très voisin. Les tumeurs papillaires des VBEH, comme celles du reste de l'arbre biliaire, sont fréquemment associées à une dégénérescence maligne en cholangiocarcinome d'architecture papillaire, mais son

développement reste longtemps intra-canalair et longitudinal, avant de devenir invasif (croissance verticale), à travers la paroi fibro-musculaire du canal. Pour bien souligner le potentiel agressif des papillomatoses des VBEH, Adsay préconisait en 2009 de leur préférer le terme de carcinome papillaire intra-canalair [10]. En 2010, les sept rédacteurs du chapitre concerné de la classification OMS ont retenu le terme de « tumeur papillaire des voies biliaires (IPN-B) avec ou sans carcinome invasif associé », et ont classé les IPN-B non invasives en « IPN-B associées à de la néoplasie intra-épithéliale de bas grade, de grade intermédiaire, ou de haut grade » [1]. L'individualisation de ce type de néoplasie biliaire semble parfaitement justifiée par son aspect histologique et son mode de croissance singuliers, et par son pronostic globalement meilleur en cas de carcinome associé, par rapport aux autres cholangiocarcinomes des VBEH ; en outre, les études moléculaires suggèrent que ces tumeurs répondent à des mécanismes de carcinogénèse distincts. Comme le discute Terada [11], il est probable que les tumeurs jusque là désignées comme « cholangiocarcinomes papillaires des voies biliaires extra-hépatiques », dont le pronostic favorable avait été souligné, fassent partie du même spectre lésionnel. Le terme de carcinome papillaire a donc disparu de la dernière mise à jour de la classification OMS des tumeurs biliaires en 2010, où les tumeurs papillaires avec néoplasie intra-épithéliale de haut grade désignent dorénavant les anciens carcinomes papillaires non invasifs.

Caractéristiques cliniques

Les IPN-B peuvent se développer dans des canaux sains ou inflammatoires, compliquant alors une cholangite sclérosante primitive, une maladie lithiasique, une anomalie congénitale des voies biliaires favorisant le reflux biliaire (comme dans notre cas) ou une infection parasitaire des voies biliaires (en Asie). Dans les séries asiatiques, cette pathologie rare touche autant l'homme que la femme, et l'âge du diagnostic se situe autour de 50-70 ans ; dans la série Européenne, 71% étaient des hommes et l'âge médian de 64 ans (41-85) [9]. De par leur croissance endo-luminale, les IPN-B des VBEH se manifestent rapidement par un syndrome obstructif avec ictère et parfois des épisodes d'angiocholite. Le CA 19.9 et l'ACE peuvent être élevés dans le sang, mais cette élévation reste peu spécifique (en cas de simple cholangite). L'échographie révèle des canaux dilatés en amont de l'obstacle. La cholangio-pancréatographie-IRM (Bili-IRM) est l'examen de choix pour visualiser les anomalies endo-luminales, évaluer leur étendue dans l'arbre biliaire, et rechercher les signes d'extension régionale dont dépendent le cTNM et la résecabilité. Pour les tumeurs papillaires intra-canalaires du hile, la stratégie chirurgicale est basée sur la classification anatomique des

cholangiocarcinomes hilaires de Bismuth et Cornette ; des classifications plus adaptées comme celle de Kato et collaborateurs [12], basées la taille des canaux atteints par la papillomatose (canaux principaux, branches secondaires, ou mixte) ont été proposées récemment, puisque l'atteinte isolée des canaux secondaires serait associée à des tumeurs moins invasives. En 2012, Terada soulignait que les tumeurs papillaires / papillomatoses ont surtout été décrites dans les voies biliaires intra-hépatiques, et qu'elles sont plus rares dans les VBEH, en particulier dans le cholédoque [11]. A l'inverse, 60% des cas de la série européenne siégeaient dans les VBEH, 33% étaient intra-hépatiques, et 7% mixtes. Le diagnostic pré-opératoire des tumeurs proximales peut être approché par des brossages réalisés lors de la cholangiographie trans-pariétale et trans-hépatique, rendue possible par la dilatation des VBIH, qui est aussi réalisée pour la pose d'un drain biliaire. La cholangiographie endoscopique rétrograde permet d'aborder les tumeurs distales. Le diagnostic pré-opératoire des IPN-B est difficile ; comme celui des autres cholangiocarcinomes des VBEH, la performance de l'examen cytologique pourrait être augmentée par le couplage de techniques complémentaires d'immunohistochimie (IMP3, S100P ou de biologie moléculaire) [13]. Les techniques récentes de cholangioscopie peuvent révéler l'aspect typiquement papillaire de la prolifération endo-luminale et être couplées à une micro-biopsie. L'échographie endoscopique peut être utile, isolée ou complétée par une biopsie à l'aiguille fine, pour évaluer le statut ganglionnaire ou un envahissement péritonéal.

Caractéristiques macroscopiques et examen extemporané

En cas d'IPN-B, les canaux biliaires atteints sont dilatés et remplis par une masse polypoïde et/ou villositaire en nappe qui s'étend en « tapis de laine », à la surface muqueuse. Les lésions peuvent être focales ou diffuses, diffuser sur plusieurs centimètres de long, remonter dans plusieurs canaux, être coalescentes ou séparées par des intervalles de muqueuse macroscopiquement saine. Elles sont d'épaisseur variable, friables, de teinte pâle ou rosée. Une muco-sécrétion est visible dans moins d'1/3 des cas. Les lésions débutantes moins florides et l'extension latérale des IPN-B entraînent un aspect irrégulièrement granité de la muqueuse, difficile à voir à l'œil nu et peu spécifique, dans ces canaux déjà remaniés (obstruction, inflammation, endoprothèse...). La partie fibro-musculaire de la paroi canalaire reste longtemps fine et souple, mais une invasion occulte focale est possible. En cas de tumeur invasive étendue, les tissus péri-musculaires sont cartonnés. Après encrage de la circonférence du pédicule hépatique, il est recommandé d'échantillonner toute la voie biliaire sur des coupes transversales étagées (y compris le canal cystique et la vésicule) pour évaluer l'étendue de la

lésion le long de l'arbre biliaire, rechercher un foyer d'invasion pariétale et juger de la qualité des limites circonférentielles.

Les adénopathies régionales péri-canalaires sont fréquentes, réactionnelles ou tumorales : elles devront être toutes échantillonnées, et il est recommandé d'examiner 12 ganglions ou plus. L'extension tumorale au foie, au pancréas, au duodénum ou à d'autres organes et la valeur des marges correspondantes doivent être documentées grâce à l'échantillonnage.

Il est important que les limites canalaire aient été repérées par le chirurgien pour les analyser. Leur examen extemporané est délicat, et la valeur du résultat moins tranchée que pour un cholangiocarcinome conventionnel, puisque les lésions intra-canalaires peuvent être discontinues et multifocales. En extemporané, le résultat des limites peut être négatif (pas de cancer) ou positif selon deux modalités : carcinome invasif, ou positif à type de carcinome *in situ* / dysplasie sévère. Le diagnostic extemporané de néoplasie de bas grade reste scabreux. Compte tenu de la morbidité des résections extensives des voies bilio-pancréatiques et de la lenteur d'évolutivité des IPN-B non invasives, de la multifocalité fréquente de ces tumeurs, les équipes japonaises ne recommandent pas d'étendre systématiquement les résections en cas de dysplasie sur limite, même de haut grade. La survie dans ces cas ne serait pas affectée, mais le risque accru de récurrence tardive implique une surveillance prolongée.

Caractéristiques microscopiques

La prolifération tumorale intra-luminale forme des tumeurs solides bourgeonnantes, ou des nappes étendues d'architecture papillaire ou villose, plus ou moins coalescentes. Les cellules épithéliales sont cylindriques, et quatre type de différenciation sont possibles : 1) bilio-pancréatique (la plus fréquente dans les VBEH : 30-40%), 2) intestinale (25-30%), 3) gastrique (rare) et, encore plus rarement, 4) oncocytaire. Des immuno-marquages (MUC1, MUC2, MUC5A, MUC6, CDX2) peuvent faciliter cette classification, mais aucun n'est spécifique. En outre, dans les voies biliaires, cette classification n'a pas pour l'instant de conséquence pratique pour la prise en charge. La muco-sécrétion est beaucoup moins fréquente que dans les lésions du pancréas (TIPM-P) et se voit essentiellement dans les voies biliaires intra-hépatiques. Les cellules épithéliales se répartissent le long d'axes fibro-vasculaires, particulièrement grêles en cas de différenciation bilio-pancréatique, plus larges dans les lésions de type gastrique ou oncocytaire. La lésion peut être ulcérée et inflammatoire en cas de traitement pré-opératoire par endo-prothèse ou de maladie inflammatoire associée.

La lésion est généralement diagnostiquée au stade pré-invasif (69% des cas dans la série Européenne), mais à l'instar des lésions cervicales utérines, il existe au minimum des atypies

légères, et des atypies modérées voire sévères / cholangiocarcinomes non invasifs ne sont pas rares (respectivement 39/45 et 14/45 dans cette même série). Dans la classification OMS 2010, les IPN-B sont classées en trois groupes selon le grade de la néoplasie intra-épithéliale (*intraepithelial neoplasia*) associée - bas grade, grade intermédiaire, et haut grade - et ce grading est défini uniquement sur des atypies cyto-nucléaires, reprenant les critères utilisés pour la BilIN sur lésions planes. Une classification à 2 niveaux, tenant compte de l'architecture est cependant utilisée dans les séries récentes. Une standardisation paraît donc souhaitable et une alternative à la classification OMS a déjà été proposée en 2012 par Jung et collaborateurs [3], avec 4 catégories d'IPN-B définies sur la base des atypies architecturales, d'une possible invasion stromale, et du degré de l'infiltration éventuelle de la paroi canalaire, plus que des atypies cellulaires. La catégorie 1 englobe toutes les IPN-B sans carcinome invasif ni atypie architecturale, quelles que soient les atypies cytologiques. La présence d'atypies architecturales ou une suspicion d'invasion stromale caractérise les IPN-B de catégorie 2. La catégorie 3 inclut les tumeurs malignes définies dans l'OMS comme IPN-B avec cholangiocarcinomes à croissance intra-canalaire de stade AJCC T1 (paroi envahie, non dépassée), et la catégorie 4 ceux avec cholangiocarcinome de stade AJCC T2 (au-delà de la paroi canalaire).

Les IPN-B avec néoplasie intra-épithéliale de bas grade sont caractérisée par peu d'atypies cyto-nucléaires : les noyaux restent petits, leurs contours sont peu irréguliers et la polarité nucléaire très peu perturbée. L'architecture papillaire est simple. Au contraire, dans *les IPN-B avec néoplasie intra-épithéliale de haut grade*, les atypies cyto-nucléaires sont franches et la polarité nucléaire est perdue ; l'architecture devient complexe, les glandes sont ramifiées, s'adossent, des ponts inter-papillaires et des aspects cribriformes sont possibles. Les mitoses sont fréquentes. Selon l'OMS, les *IPN-B avec néoplasie intra-épithéliale de grade intermédiaire* présentent des anomalies cytologiques intermédiaires.

La dégénérescence en cholangiocarcinome infiltrant est relativement rare et se fera sous la forme d'un adénocarcinome tubuleux en cas des IPN-B de type bilio-pancréatique, ou un carcinome mucineux (IPN-B de type intestinal). Les carcinomes infiltrants tubuleux sur IPN-B ont un mode de croissance uni-nodulaire, avec un front d'invasion mal limité. Ils sont peu cellulaires mais riches en stroma fibreux. Le caractère infiltrant de la prolifération et la qualité des marges circonférentielles peuvent donc être difficiles ce qui justifie l'examen de toute la voie biliaire et l'usage de recoupes. Ces formes tubuleuses invasives sont agressives, souvent associées à des embolies vasculaires sanguins et lymphatiques et à une infiltration péri-

nerveuse. A l'inverse, il ne faudra pas interpréter des amas organoïdes de glandes péri-biliaires normales ou des diverticules de Beale remaniés comme du carcinome infiltrant. En faveur d'un contingent glandulaire invasif : l'acidophilie cytoplasmique, l'uni-stratification et la forme plus cubique que cylindrique des cellules, la formation de petits tubes à lumière ouverte, et les irrégularités nettes des contours nucléaires [10]. L'immunohistochimie peut être utile en complément : l'expression de MUC1 est fréquente dans ces adénocarcinomes tubuleux, alors qu'elle est rare dans les IPN-B non invasives. Ce marqueur témoignerait donc de la progression des IPN-B vers un carcinome tubuleux, par contre, MUC1 est rare dans les adénocarcinomes mucineux. Les carcinomes mucineux infiltrants forment de multiples flaques mucoïdes dans lesquelles flottent quelques cellules tumorales. Leur phénotype est MUC1-/MUC2 +. Ils sont moins lymphophiles que les carcinomes tubuleux.

En cas de dégénérescence en carcinome papillaire, la différenciation intestinale est plus rare dans les VBEH que dans le pancréas, et de la dysplasie de haut grade est toujours retrouvée, même focalement.

Les signes d'une pathologie inflammatoire sous jacente, en particulier d'une cholangite sclérosante, peuvent être retrouvés dans la partie non tumorale de voies biliaires.

Il est important de noter l'existence d'envahissement micro-vasculaire, des gros vaisseaux sanguins (TNM différent), des lymphatiques et des filets nerveux et de décrire les limites canalaires et circonférentielles.

Diagnostic différentiel

Mis à part le cholangiocarcinome papillaire des voies biliaires intra-hépatiques, qui fait désormais partie du même spectre que les IPN-B, très peu d'autres lésions papillaires endoluminales sont à discuter : des lésions inflammatoires bourgeonnantes pseudo-tumorales comme les exceptionnelles cholangites xanthogranulomateuses ou malakoplakie des voies biliaires, de très rares néoplasies neuro-endocrines et de très rares tumeurs mésenchymateuses, la plus fréquente étant la tumeur à cellules granuleuses.

L'autre lésion pré-cancéreuse principale dans les voies biliaires intra et extra-hépatiques est la dysplasie biliaire ou *néoplasie intra-épithéliale biliaire (BilIN)*, terme choisi par analogie aux lésions pancréatiques (PanIN) et qui s'applique aux lésions pré-cancéreuses planes de l'épithélium biliaire normal ou surtout modifié par des maladies inflammatoires chroniques (maladie lithiasique essentiellement, cholangite sclérosante...), qu'il s'agisse des canaux biliaires extra-hépatiques, de tous les types de canaux intra-hépatiques, de l'épithélium vésiculaire, ou de celui des glandes péri-biliaires. De la BilIN-3 est retrouvée dans 0,5 à 3%

des cholécystites chroniques lithiasiques, elle est significativement associée à la cholangite sclérosante, au reflux pancréatico-biliaire et à la présence de carcinome invasif. Outre l'inflammation, cette lésion pré-cancéreuse est très souvent intriquée à de la métaplasie intestinale ou pylorique. Elle se développe dans l'épithélium de surface mais peut coloniser secondairement les sinus de Rokitansky (vésicule) et les diverticules de Beale (gros canaux biliaires). Le diagnostic et le grading des BilIN reposent essentiellement sur les atypies cyto-nucléaires de l'épithélium : rapport nucléo-cytoplasmique, contours nucléaires, texture chromatinienne, et polarité du noyau dans la cellule [1,14]. Un premier schéma diagnostique a été proposé en 2005 par un groupe de pathologistes asiatiques [15], puis a été affiné en 2007, lors d'une réunion de consensus international [16], aboutissant à un grading en 3 niveaux. La concordance entre observateurs, même experts, reste modérée ($\kappa = 0,45$) [16].

Macroscopiquement, la muqueuse biliaire des BilIN est plane, mais on peut parfois observer quelques anomalies du relief muqueux: micro-granuleux, en plaque, ou trabéculé. Microscopiquement, il s'agit d'une prolifération épithéliale faite de cellules cylindriques avec des noyaux plus ou moins atypiques et pseudo-stratifiés, dont l'architecture est plane ou seulement pseudo-papillaire ou micro-papillaire. Trois grades de BilIN sont classiquement décrits : BilIN-1, 2 et 3, mais le système de regroupement en 2 niveaux (bas grade = BilIN-1 (légère) et 2 (modérée), versus haut grade/carcinome in situ = BilIN- 3) serait plus reproductible et plus pertinent sur le plan clinique, même s'il ne semble pas toujours applicable [16]. **Dans la BilIN-1** (dysplasie légère), l'architecture microscopique est souvent plane, rarement micro-papillaire. Les cellules présentent peu d'atypies cyto-nucléaires, en terme d'irrégularité des contours ou d'augmentation de taille des noyaux (noyaux ovoïdes, un peu allongés), et la polarité nucléaire est très peu perturbée (rares pseudo-stratifications) ; il n'y a pas de mitoses, ni de polynucléaires en exocytose. Ces anomalies sont à distinguer des atypies réactionnelles de l'épithélium au cours des cholécystites ou cholangites (cf discussion du cas n°1). **Dans la BilIN-2**, ou dysplasie modérée l'épithélium est plat, pseudo-papillaire ou micro-papillaire. Les atypies cyto-nucléaires sont nettes (noyaux hyper-chromatiques et membranes nucléaires irrégulières) et la polarité nucléaire est focalement perdue, avec des noyaux ascensionnés dans le 1/3 supérieur de l'épithélium (pseudo-stratification). Quelques mitoses sont possibles. Cependant, il n'est pas possible d'affirmer un carcinome in situ. **La BilIN-3 (haut grade), ou dysplasie sévère / carcinome in situ** est caractérisée par une perte complète et diffuse de la polarité des noyaux et par des atypies cyto-nucléaires franches. L'architecture est plus souvent micro ou pseudopapillaire que plane, et des aspects

cribriformes sont possibles. La colonisation des glandes péri-biliaires est fréquente. Récemment, Sato et collaborateurs ont insisté sur l'importance de deux signes pour grader la BilIN : la protrusion des noyaux à l'apex des cellules, et la désorganisation diffuse de la polarité cellulaire/nucléaire, et ont proposé un algorithme de grading histologique de la BilIN basé sur l'analyse de ces deux signes couplés au résultat du marquage de S100P, dont la signification est péjorative [17]. A noter que dans la classification OMS 2010, la BilIN-3 est considérée comme une lésion pré-cancéreuse, et, à ce titre, qu'elle ne devrait pas être cotée dans le staging des tumeurs AJCC (pT0), alors que seul le carcinome *in situ*, dont l'aspect peut être identique et qui est souvent couplé à la BilIN-3 (néoplasies de haut grade), est classé pTis.

En immunohistochimie, la BilIN exprime l'ACE et MUC1 de façon croissante en fonction de son grade, et elle est négative pour MUC2. L'Insulin-like growth factor II mRNA binding protein (IMP3) semble spécifiquement exprimé dans la BilIN-3 et le marquage S100P serait négatif dans l'épithélium biliaire non néoplasique et la BilIN-1 et augmenterait lors de la carcinogenèse [17]. L'apparition de l'expression nucléaire de TP53, la perte de SMAD4 et de P16 sont tardives dans les BilIN, et orientent vers des lésions de haut grade.

Données moléculaires concernant les IPN-B

La carcinogenèse des VBEH à partir de néoplasies papillaires impliquerait des voies de signalisations différentes de celles des adénocarcinomes développés sur muqueuse plane. Les mutations de KRAS, de P53 et la perte de SMAD4 seraient globalement moins fréquentes, et surtout rencontrées dans les tumeurs distales. En Asie, les mutations de GNAS et KRAS ont été retrouvées dans 29% et 32% des IPN-B. L'étude moléculaire et immunohistochimique extensive de 45 cas européens, récemment publiée, a clairement décrit la succession de nombreux évènements au cours des étapes de la carcinogenèse sur IPN-B [9], en particulier les anomalies précoces et d'incidence croissante de TP53, les anomalies précoces et d'incidence décroissante de KRAS et à un moindre degré de P16, et la perte tardive mais relativement rare de SMAD4. Les mutations de GNAS, particulières aux IPN-B, par rapport aux cholangiocarcinomes conventionnels des voies biliaires, seraient précoces et rares, et étroitement associées à une différenciation intestinale et à la mucosécrétion [9]. L'instabilité micro-satellitaire semble être un évènement rare (11%).

Evolution et traitement des IPN-B

L'incidence élevée de lésions malignes dans les IPN-B touchant les canaux principaux justifie leur exérèse chirurgicale [12] même s'il s'agit cependant surtout de cancers non invasifs. Il

n'y a pas de traitement standardisé ou spécifique des IPN-B, et la chirurgie radicale, de type cholangiocarcinome conventionnel, reste la thérapeutique de choix, même si elle peut sembler lourde (hépatectomie et duodéno-pancréatectomie) en cas de lésions étendues ou de haut grade mais non invasives, et dont l'évolution est lente. D'autres approches sont possibles : ablation laser sous cholangioscopie pour les formes locales, transplantation hépatique pour les formes diffuses (une dizaine de cas publiés), voire traitement palliatif (drainage, pose de stent, radiothérapie). Le pronostic varie considérablement selon différents critères cliniques et pathologiques : l'extension dans les voies biliaires, la résecabilité, la qualité des limites d'exérèse canalaire, et surtout la présence ou non d'un contingent de carcinome invasif, l'infiltration périnerveuse et le statut ganglionnaire. Le pronostic post-opératoire des IPN-B est globalement meilleur que celui des cholangiocarcinomes non papillaires conventionnels : la survie à 5 ans serait de 100 % dans les IPN-B non invasives (comme notre cas, vivant sans récurrence à 8 ans), et de 53 % dans les IPN-B invasives (dont 21% à 10 ans si cette invasion ne dépasse pas la paroi canalaire), versus 0 % dans les autres cholangiocarcinomes. Les formes non invasives sont classiquement considérées comme lentement évolutives, mais avec un risque élevé de récurrence, du fait de la multifocalité. Dans les formes très invasives, l'évolution est rapidement défavorable localement ou à distance : des cas de « papillomatose » avec décès par métastases ont été décrits. La surveillance des patients opérés doit être prolongée, puisque des récurrences ont été observées très tardivement (jusqu'à 12 ans) pour certaines tumeurs.

Points importants à retenir

Les tumeurs papillaires intracanales des voies biliaires :

- néoplasies biliaires d'architecture polypoïde ou villose, rares, souvent multifocales ou diffuses (« papillomatoses»), observables dans tout l'arbre biliaire distal, à partir des gros canaux intra-hépatiques
- croissance longtemps intra-épithéliale et endo-luminale (obstruction), mais formes invasives possibles
- architecture papillaire, différenciation bilio-pancréatique prédominante, et atypies de haut grade fréquentes
- séquence IPN-B, néoplasie intra-épithéliale de bas grade puis haut grade / carcinome *in situ*, et carcinome invasif

- complexité architecturale et atypies cyto-nucléaires (stratifications, mitoses) en faveur d'une néoplasie intra-épithéliale de haut grade / carcinome in situ:
- bon pronostic vital, mais récurrences tardives pour les IPN-B sans carcinome invasif ; très mauvais pronostic des formes invasives
- chirurgie lourde, importance de l'examen des limites canalaire (extemporané) et circonférentielles (conventionnel).

REFERENCES

- [1] Albores-Saavedra J, Adsay NV, Crawford JM, Klimstra DS, Klöppel G, Sripa B *et al.* Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *In* : Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO classification of Tumours of the Digestive System, 4th edition. Lyon: IARC, 2010.
- [2] Nakanuma Y. A novel approach to biliary tract pathology based on similarities to pancreatic counterparts: is biliary tract an incomplete pancreas? *Pathol Int* 2010;60:419-29.
- [3] Jung G, Park K-M, Lee SS, Yu E, Hong S-M, Kim J. Long-term clinical outcome of the surgically resected intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *J Hepatol* 2012; 57:787-93.
- [4] Albores-Saavedra J, Murakata L, Krueger JE, Henson DE. Non invasive and minimally invasive papillary carcinomas of the extrahepatic bile ducts. *Cancer* 2000;89:508-15.
- [5] Lee SS, Kim MH, Lee SK, *et al.* Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. *Cancer* 2004;100:783-93.
- [6] Paik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Intraductal papillary neoplasm of the bile ducts : the clinical features and surgical outcome of 25 cases. *J Surg Oncol* 2008;97:508-12.
- [7] Rocha FG, Lee H, Katabi N, DeMatteo RP, Fong Y, D'Angelica MI, Allen PJ *et al.* Intraductal papillary neoplasm of the bile duct : a biliary equivalent to intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas? *Hepatology* 2012;56:1352-60.
- [8] Naito Y, Kusano H, Nakashima O, Sadashima E, Hattori S, Taira T, Kawahara A, *et al.* Intraductal neoplasm of the intrahepatic bile duct: clinicopathological study of 24 cases. *World J Gastroenterol* 2012;18:3673-80.
- [9] Schlitter AM, Born D, Bettstetter M, Specht K, Kim-Fuchs C, Riener M-O, Jeliakova P *et al.* Intraductal papillary neoplasms of the bile duct : stepwise progression to carcinoma involves common molecular pathways. *Mod Pathol* 2014;27:73-86.

- [10] Adsay NV, Klimstra DS. Benign and Malignant tumors of the gallbladder and extrahepatic biliary tract. In Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. Second edition. Odze RD, Goldblum JR, Eds. Saunders Elsevier, 2009, pp 845-77.
- [11] Terada T. Non-invasive intraductal papillary neoplasms of the common bile duct : a clinicopathologic study of six cases. *Int J Clin Exp pathol* 2012;5:690-7.
- [12] Kato H, Tabata M, Azumi Y, Osawa I, Kishiwada M, Hamada T *et al.* Proposal for a morphological classification of intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPN-B). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:165-72.
- [13] Kawashima H, Itoh A, Ohno E, Miyahara R, Ohmiya N, Tanaka T, Shimoyama Y *et al.* Diagnostic and prognostic value of immunohistochemical expression of S100P and IMP3 in transpapillary biliary forceps biopsy samples of extrahepatic bile duct carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:441-7.
- [14] Klöppel G, Adsay V, Konukiewitz B, Kleeff J, Schlitter AM, Esposito I. Precancerous lesions of the biliary tree. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:285-97.
- [15] Zen Y, Aishima S, Ajioka Y, Haratake J, Kage M, Kondo F, Nimura Y *et al.* Proposal of histological criteria for intraepithelial atypical/proliferative biliary epithelial lesions of the bile duct in hepatolithiasis with respect to cholangiocarcinoma: Preliminary report based on interobserver agreement. *Pathol Intern* 2005;55:180-8.
- [16] Zen Y, Adsay NV, Bardadin K, Colombari R, Ferrell L, Haga H, Hong S-M *et al.* Biliary intraepithelial neoplasia: an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. *Mod Pathol* 2007;20:701-9.
- [17] Sato Y, Sasaki M, Harada K, Aishima S, Fukusato T, Ojima H, Kanai Y. Pathological diagnosis of flat epithelial lesions of the biliary tract with emphasis on biliary intraepithelial neoplasia. *J Gastroenterol* 2014;49:64-72.