

Mécanismes de la carcinogenèse biliaire et lésions pré-néoplasiques

Le cancer des voies biliaires intra et extra-hépatiques est rare. Dans la plupart des cas l'étiologie de ces cancers est encore obscure. En fonction du siège, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés comme, les calculs biliaires intra ou extra-hépatiques, les kystes congénitaux, les lésions dysplasiques de l'arbre biliaire, les maladies inflammatoires du tube digestif, l'exposition au thorotrast, les sels biliaires conjugués, la stase et le reflux de liquide pancréatique, l'infection chronique par la douve de Chine (*Clonorchis sinensis*) ou par *Opisthorchis viverrini*, et enfin les cholangites chroniques. De nombreuses études suggèrent que dans la plupart des cas de cancers biliaires, la carcinogenèse de l'épithélium biliaire est un processus à étapes débutant par l'hyperplasie, évoluant vers la métaplasie, l'adénome, la dysplasie adénomateuse, l'adénocarcinome *in situ*, et enfin l'adénocarcinome invasif. La carcinogenèse biliaire repose sur différents mécanismes : lésions de l'ADN produites par le monoxyde d'azote (NO) ou d'autres composés réactifs oxygénés présents dans les tissus inflammatoires, mutations spécifiques de proto-oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeurs. Ces transformations peuvent être produites par des lésions tissulaires mécaniques provoquées par les calculs biliaires ou les parasites, ou par le reflux et stase des enzymes pancréatiques et des sels biliaires. Il est vraisemblable que d'autres facteurs encore non identifiés participent à cette carcinogenèse.

Fernando HOLZINGER
Markus W. BÜCHLER

F. Holzinger, M.W. Büchler :
département de chirurgie viscérale
et de transplantation, Inselspital,
université de Berne, CH-3010,
Berne, Suisse.

Tirés à part : F. Holzinger.

Mots clés : voies biliaires, carcinogenèse, cholangiocarcinome, parasitoses hépatiques.

La classification (Tableau 1) du carcinome des voies biliaires comprend : (1) le cholangiocarcinome ; (2) le carcinome de la vésicule biliaire ; (3) le carcinome des voies biliaires

extra-hépatiques : (a) proximal jusqu'à la jonction avec le canal cystique incluant le cancer de la région hilaire (tumeur de Klatskin) ; (b) de la portion moyenne (comprenant le cancer du cystique) ou

Références

1. Baczako K, Büchler MW, Beger HG, Kirkpatrick CJ, Haferkamp O. Morphogenesis and possible precursor lesions of invasive carcinoma of the papilla of Vater. *Hum Pathol* 1985 ; 16 : 305-10.
2. Terada T, Nakanuma Y, Ohta T, Nagakawa T. Histological features and interphase nucleolar organizer regions in hyperplastic and neoplastic epithelium of intrahepatic bile ducts in hepatolithiasis. *Histopathology* 1992 ; 21 : 233-40.
3. Kozuka S, Tsubone M, Yasui A. Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder. *Cancer* 1982 ; 50 : 2226.
4. Kozuka S. Premalignancy of the mucosal polyps in the large intestine. *Dis Colon Rectum* 1975 ; 18 : 483-93.
5. Parkin DM, Ohshima H. Cholangiocarcinoma : epidemiology, mechanisms of carcinogenesis and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993 ; 2 : 537-44.
6. NIH consensus development conference. Statement on gallstones and laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1993 ; 165 : 390-6.
7. Baggenstoss AH. Major duodenal papilla. *Arch Pathol* 1983 ; 26 : 853.
8. Kamiyama Y, Tobe T. Treatment of primary liver cancer in Japan : a national study. In : Okuda K, Ishak KG, eds. *Neoplasms of the liver*. Tokyo : Springer, 1987 : 385-80.
9. Naomi I, Yanagihara J, Tokiwa K, Shimotake T, Nakamura K. Congenital choledochal dilatation with emphasis on pathophysiology of the biliary tract. *Ann Surg* 1992 ; 215 : 27-30.
10. Kimura K, Ohto M, Saisho H. Association of gallbladder carcinoma and anomalous pancreaticobiliary ductal union. *Gastroenterology* 1985 ; 89 : 1258-65.
11. Gallagher PJ, Millis RR, Mitchinson MJ. Congenital dilatation of the intrahepatic bile ducts with cholangiocarcinoma. *J Clin Pathol* 1972 ; 25 : 804-8.

Tableau 1
Classification des cancers biliaires

1. Cholangiocarcinome (intra-hépatique)
2. Carcinome de la vésicule biliaire
3. Cancer des canaux biliaires extra-hépatiques
 - a. Portion proximale (tumeur de Klatskin)
 - b. Portion moyenne du cholédoque et canal cystique
 - c. Portion terminale du cholédoque
4. Carcinome de l'ampoule de Vater

Tableau 2
Prévalence des différents cancers biliaires dans les études autopsiques

1. Cholangiocarcinome	0,1-0,5 %
2. Carcinome de la vésicule biliaire	1-2 %
3. Cancer des canaux biliaires extra-hépatiques	0,01-0,5 %
4. Carcinome de l'ampoule de Vater	0,2-0,3 %

Tableau 3
Facteurs de risque de la carcinogénèse biliaire

Prouvés	Possibles
<ul style="list-style-type: none"> • lithiases intra-hépatiques • lésions kystiques congénitales • malformations congénitales des canaux bilio-pancréatiques • cholécystite • cholangite (cholangite sclérosante primitive) • rectocolite ulcéro-hémorragique • polypose adénomateuse familiale • thorotrast • parasites (<i>Clonorchis sinensis</i> et <i>Opistorchis viverrini</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • lithiase vésiculaire • lithiase cholécystienne • nitrosamines

basse de la voie biliaire principale ; (c) de la portion terminale de la voie biliaire principale ; (4) le carcinome de l'ampoule de Vater. Cette classification est justifiée par des différences d'incidence, de prévalence, de pronostic et de modalités thérapeutiques. Le pronostic est nettement plus péjoratif pour les lésions affectant la région hilare (tumeur de Klatskin), et meilleur pour les lésions voisines de la papille. Différentes études histo-morphologiques suggèrent une filiation entre l'hyperplasie épithéliale, la transformation adénomateuse, la dysplasie et l'évolution vers l'adénocarcinome

non invasif et finalement l'adénocarcinome invasif [1-3]. Cette séquence, observée en carcinogénèse biliaire est généralement acceptée pour le développement de l'ensemble des cancers du tractus gastrointestinal (estomac et côlon) [4]. Les aspects épidémiologiques des cancers biliaires, les facteurs de risque supposés de la carcinogénèse biliaire, les mécanismes impliqués, et les principales découvertes histologiques seront détaillés. Enfin, quelques stratégies de prévention de l'apparition ou du développement du cancer biliaire seront proposées.

Aspects épidémiologiques du cancer biliaire

Le cancer biliaire est un cancer rare (Tableau 2). Les cholangiocarcinomes, qui sont à proprement parler les seules tumeurs des voies biliaires intra-hépatiques, représentent de 5 à 30 % de l'ensemble des cancers du foie. L'autopsie varie de 0,1 à 0,5 % avec une prévalence très élevée au nord-est de la Thaïlande et à Hong-Kong en raison de la présence endémique des parasites biliaires dans ces régions. L'incidence mondiale des cholangiocarcinomes est évaluée à 46 000 nouveaux cas par an. Cependant, au moins 80 % de ces lésions ne sont pas dues à une infection parasitaire par *Opisthorchis viverrini* [5]. En raison de l'efficacité du traitement antiparasitaire par le praziquantel une réduction de l'incidence du cholangiocarcinome dans les régions à haut risque d'Asie paraît possible. Un carcinome de la vésicule biliaire est présent sur 1 à 2 % des cholécystectomies réalisées. Le risque annuel d'apparition d'un cancer de la vésicule biliaire chez des patients porteurs de lithiases vésiculaires est de 0,01 % [6]. Le cancer de la vésicule biliaire est le plus fréquent des cancers biliaires et représente le cinquième cancer gastro-intestinal. Le cancer des voies biliaires extra-hépatiques a une prévalence à l'autopsie de 0,01 à 0,5 % et le pronostic est le plus péjoratif en cas de localisation hilare. L'adénocarcinome vésiculaire est présent sur 0,2 % de l'ensemble des autopsies. Il représente 1 % de toutes les tumeurs épithéliales malignes et 5 % de l'ensemble des tumeurs gastro-intestinales. Un cancer papillaire peut être diagnostiqué précocement et a un bon pronostic après traitement chirurgical [1], par comparaison à celui du cancer de la vésicule, du cancer hilare ou du cholangiocarcinome dont le mauvais pronostic est lié à un diagnostic tardif dans la plupart des cas [8].

Facteurs de risque de la carcinogénèse biliaire

L'épidémiologie du cancer biliaire est mal connue car peu d'études ont été réalisées. La plupart des informations

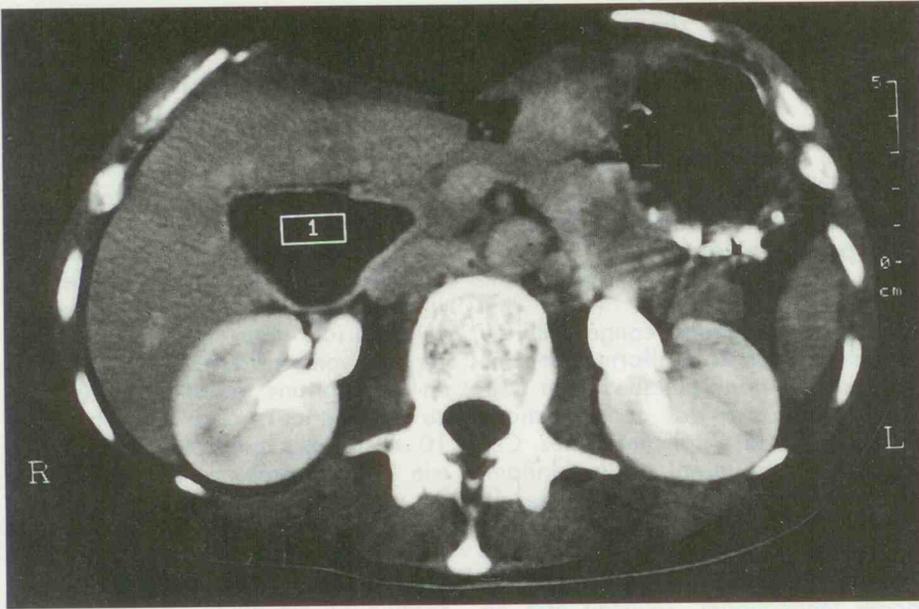


Figure 1. Aspect tomographique d'une lésion kystique sous-hépatique (1) représentant un kyste cholédocien de type 1 selon la classification de Todani. L'examen peropératoire a permis de découvrir un adénocarcinome de la paroi du kyste.

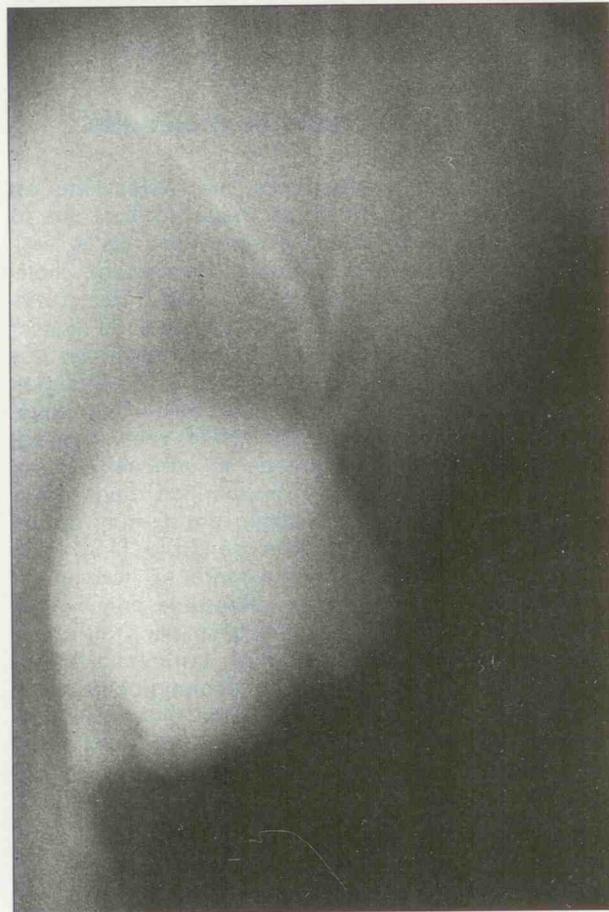


Figure 2. Cholangiographie intraveineuse du même patient (figure 1) révélant le kyste cholédocien de type 1.

Références

12. Ekblom A, Hsieh CC, Yuen J, Trichopoulos D, McLaughlin JK, Lan SJ, et al. Gallstones and bile duct cancer. *Gastroenterology* 1994 ; 107 : 1205-6.
13. Collier NA, Blumgart LH. Tumours of the gallbladder. In : Blumgart LH, ed. *Surgery of the liver and biliary tract*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1988 : 819-28.
14. Rosen CB, Nagorney DM, Wiesner RH, Coffey RJ, Larusso NF. Cholangiocarcinoma complication primary sclerosing cholangitis. *Ann Surg* 1991 ; 213 : 21-5.
15. Akwari OE, Van Heerden JA, Foulk WT, Baggenstoss AH. Cancer of the bile ducts associated with ulcerative colitis. *Ann Surg* 1975 ; 181 : 303-9.
16. Spiegelman AD, Owen RW, Hill MJ, Phillips RKS. Biliary bile acid profiles in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1991 ; 78 : 321-5.
17. Kato I, Kido C. Increased risk of death in thorotrast-exposed patients during the late follow-up period. *Jpn J Cancer Res* 1987 ; 78 : 1187-92.
18. Flavell DJ, Lucas SB. Potentiation by the human liver fluke, *Opisthorchis viverrini*, of the carcinogenic action of N-nitrosodimethylamine upon the biliary epithelium of the hamsters. *Br J Cancer* 1983 ; 46 : 985-9.
19. Parkin DM, Srivatanakul P, Khat M, Chenvidhay D, Chotiwan P, Insiripong S, et al. Liver cancer in Thailand : a case control study of cholangiocarcinoma. *Int Cancer* 1991 ; 48 : 328-8.
20. Forman D, Vincent TJ, Doll R. Cancer of the liver and the use of oral contraceptives. *Br J Med* 1986 ; 292 : 1357-61.
21. Komi N, Tamura T, Miyoshi Y, Hino M, Yada S, Kawahara H, et al. Histochemical and immunohistochemical studies on development of biliary carcinoma in forty-seven patients with choledochal cysts-special reference to intestinal metaplasia in the biliary duct. *Jpn J Surg* 1985 ; 15 : 273-8.
22. Cohen SM, Ellwein LB. Cell proliferation in carcinogenesis. *Science* 1990 ; 249 : 1007-11.
23. Tada M, Omata M, Otho M. High incidence of ras gene mutation in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 1992 ; 69 : 1115-8.

sur les facteurs de risque (Tableau 3) ont été obtenues à partir des séries cliniques.

Lésions kystiques congénitales, maladie de Caroli, et malformation des canaux bilio-pancréatiques

La dilatation kystique congénitale du cholédoque et la malformation des canaux bilio-pancréatiques sont souvent associées à des concentrations élevées d'amylase dans les kystes. Ces constatations suggèrent qu'une inflammation persistante et prolongée du tractus biliaire, favorisée par le reflux de liquide pancréatique et la formation des sels biliaires secondaires (acide lithocolique), pourrait être un des facteurs de carcinogénèse de l'appareil biliaire spécialement dans la vésicule biliaire et dans les kystes mal drainés du cholédoque [9, 10]. Le fonctionnement défectueux de l'appareil sphinctérien pourrait être à l'origine du reflux pancréatico-biliaire et de la stase biliaire. Il est actuellement admis qu'il existe une étiologie commune à la formation des kystes congénitaux du cholédoque et aux anomalies des canaux bilio-pancréatiques à l'exception de la maladie de Caroli et du cholédococèle. Plusieurs études cliniques ont montré que les kystes congénitaux du cholédoque étaient associés à des anomalies des canaux bilio-pancréatiques dans 90 % des cas de sténose du cholédoque terminal à la jonction pancréatico-biliaire [9]. La maladie de Caroli est également associée à une fréquence plus élevée d'apparition de cholangiocarcinome [11]. La prévalence du cancer biliaire chez les patients porteurs de kystes congénitaux de l'arbre biliaire et/ou de malformation des canaux bilio-pancréatiques est comprise entre 16 et 28 % [9-11]. Les figures 1 et 2 représentent l'aspect tomodensitométrique et cholangiographique des voies biliaires d'une femme de 35 ans présentant un kyste congénital du cholédoque de type 1 selon la classification de Todani. Nous avons malheureusement découvert à la laparotomie un large adénocarcinome de la paroi du kyste qui a conduit à l'association de la résection du kyste une intervention de Whipple afin d'obtenir une cure radicale de la lésion.

Calculs biliaires

Le carcinome de la vésicule biliaire est une complication connue de la lithiase vésiculaire. Une lithiase vésiculaire est dans plus de 98 % des carcinomes vésiculaires. Cependant, ce cancer survient chez seulement 1 % des patients porteurs de lithiases vésiculaires [6]. Une étude récente suggère que les calculs vésiculaires pourraient également jouer un rôle dans l'apparition de cancer des voies biliaires extra-hépatiques en montrant une réduction de l'incidence des cancers des voies biliaires 10 ans ou plus après une cholécystectomie [12]. La présence de calculs dans les voies biliaires intra-hépatiques est fréquemment observée en cas de cholangiocarcinome intra-hépatique [2]. Dans plus de 17 % des lithiases intra-hépatiques, un cholangiocarcinome a été découvert à proximité immédiate des canaux intra-hépatiques contenant le ou les calculs (calculs de bilirubinate de calcium le plus souvent) [2]. Le lien hypothétique entre calcul vésiculaire et carcinome serait l'existence de traumatismes répétés et d'inflammation chronique de la muqueuse vésiculaire aboutissant à l'apparition de lésions dysplasiques puis au carcinome.

Cholécystite et cholangite

Histologiquement, la cholécystite est habituellement présente lors de la découverte d'un carcinome de la vésicule biliaire. Lorsqu'il existe une cholécystite chronique associée à des calcifications pariétales le risque de cancer semble plus élevé, notamment en cas de vésicule porcelaine [13]. Des porteurs chroniques de bacille typhique, qui favorise également une inflammation chronique de la vésicule biliaire, ont un risque d'apparition d'un cancer vésiculaire multiplié par 6 par rapport à la population générale [13]. Une cholangite persistante et notamment une cholangite sclérosante primitive est associée à une augmentation du risque d'apparition d'un cancer biliaire. L'apparition d'un cholangiocarcinome au cours de l'évolution d'une cholangite sclérosante primitive est parfaitement démontrée. Dans les études autopsiques, un cholangiocarcinome est présent chez 33 à 42 % des patients porteurs d'une cholangite sclérosante primitive [14]. Comme la cholangite sclérosante primitive survient fréquem-

ment chez les patients porteurs d'une rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH), des mécanismes similaires d'apparition du cancer colique en cas de RCH et de cancer biliaire en cas de cholangite sclérosante ont été suggérés [14]. Rosen *et al.* [14] ont trouvé une association entre cholangite sclérosante primitive et RCH chez 83 % de leurs patients. De façon très intéressante, des mutations ponctuelles et identiques du gène ras ont été découvertes dans les deux groupes, suggérant ainsi une similitude dans les mécanismes de carcinogénèse du côlon et de l'arbre biliaire. Dans le même temps, l'inflammation chronique due à la stase biliaire entraînerait une dégradation bactérienne des sels biliaires avec formation de sels biliaires secondaires qui compléterait le processus par étapes de la carcinogénèse chez ces patients. Les figures 3 et 4 montrent la cholangiographie rétrograde et l'aspect tomographique d'un cholangiocarcinome du lobe hépatique droit développé chez un patient porteur d'une cholangite sclérosante primitive découverte 4 ans auparavant.

Maladies inflammatoires du tube digestif et polypose adénomateuse familiale

La prévalence du carcinome des voies biliaires est plus élevée en cas de RCH. Par comparaison à la population générale des États-Unis, le risque relatif d'apparition d'un cancer biliaire chez les patients porteurs de RCH est de 75 [15]. Un cholangiocarcinome apparaît chez 1,4 % des patients porteurs d'une RCH [15]. Une proctocolectomie totale ne protège pas de l'apparition d'un cholangiocarcinome qui survient 15 à 20 ans en moyenne après la découverte de la RCH. Le risque de cancer péri-ampullaire est 200 fois plus important en cas de polypose adénomateuse familiale. On a observé des concentrations importantes d'acides biliaires dans la bile de ces patients [16]. Il est suggéré que ces anomalies des acides biliaires aient un rôle important dans la carcinogénèse du cancer biliaire aussi bien que dans celle du cancer colo-rectal [16].

Thorotrast

Le thorotrast est un produit de contraste radiologique qui a été très utilisé entre

Figure 3. **Cathétérisme rétrograde des voies biliaires d'un patient atteint d'une cholangite sclérosante primitive compliquée de cholangiocarcinome intra-hépatique.** Noter l'aspect rétréci segmentaire et diffus des canaux biliaires intra-hépatiques.

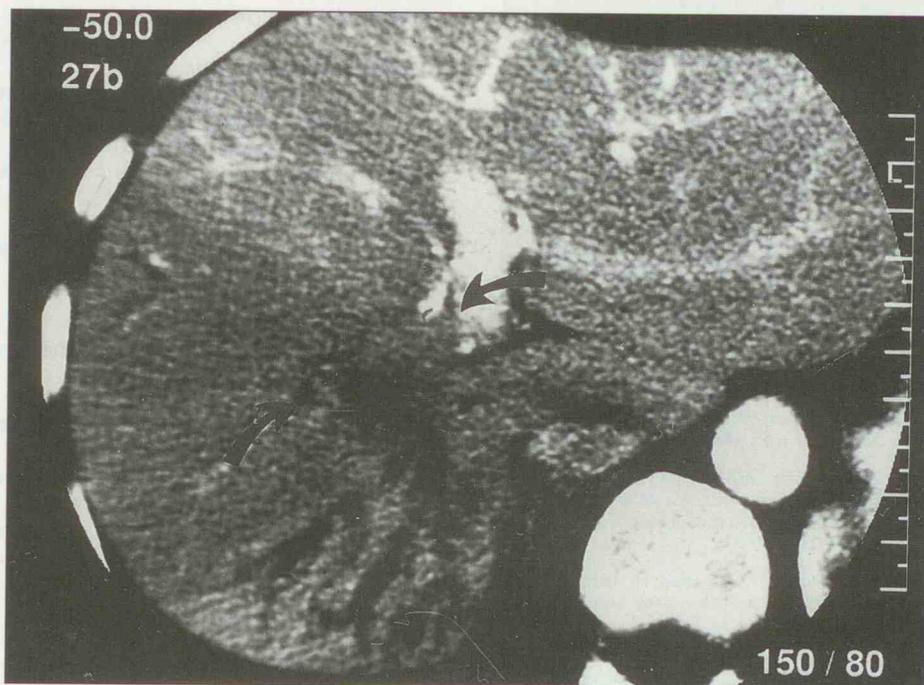
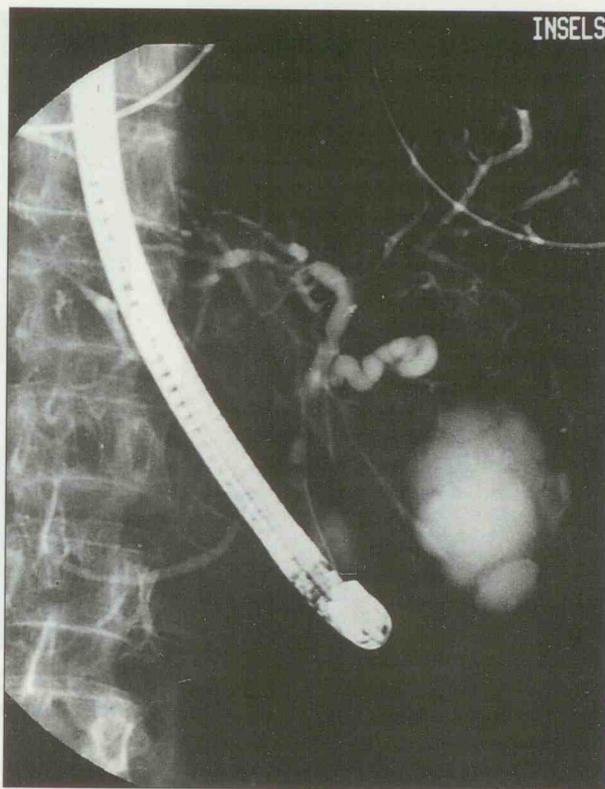


Figure 4. **Même patient que celui de la figure 3 avec cholangiocarcinome intra-hépatique du lobe hépatique droit compliquant une cholangite sclérosante primitive.**

1930 et 1955. Dix à 12 ans après l'exposition, des cancers du foie, des cancers des voies biliaires intra et extra-hépatiques et des tumeurs de la vésicule biliaire sont apparus chez un

grand nombre de patients exposés. A partir de séries autopsiques, le risque relatif d'apparition d'un cholangiocarcinome chez des patients exposés au thorotrast a été évalué à 303 [17].

Références

24. Haswell-Elkins MR, Satarug S, Tsuda M, Mairiang E, Esumi H, Sithithaworn P, *et al.* Liver fluke infection and cholangiocarcinoma: model of endogenous nitric oxide and extragastric nitrosation in human carcinogenesis. *Mutat Res* 1994 ; 305 : 241-52.
25. Ohshima H, Bartsch H. Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors: possible role of nitric oxide in carcinogenesis. *Mutat Res* 1994 ; 305 : 253-64.
26. Beckmann JS, Beckmann TW, Chen J, Marshall PA, Freemann BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 1620-4.
27. Leibovich SJ, Polverini PJ, Shepard HM, Wisemann DM, Shively V, Nuseir N. Macrophage-induced angiogenesis is mediated by tumor necrosis factor alpha. *Nature* 1987 ; 329 : 630-2.
28. Kozuka S, Tsubone M, Yamaguchi A. Adenomatous residue in cancerous papilla of Vater. *Gut* 1981 ; 22 : 1031.
29. Beazley RM, Blumgart LH. Benign tumours and pseudotumours of the biliary tract. In : Blumgart LH, ed. *Surgery of the liver and biliary tract*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1992 : 806-18.
30. Büchler M, Malfertheiner P, Baczako K, Merkle P, Beger HG. Aspects of morphogenesis in carcinoma of the ampulla of Vater. *Dig Surg* 1986 ; 3 : 15-20.
31. Mason BC, Sabin HL. Histological typing of intestinal tumours. International histological classification of tumours, n° 15, Geneva : WHO, 1976.
32. Yamagiwa H, Tomiyama H. Intestinal metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence of the gallbladder. *Acta Pathol Jpn* 1986 ; 36 : 989-97.
33. Terada T, Nakanuma Y. Cell kinetic analyses and expression of carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9 and DU-PAN-2 in hyperplastic, pre-neoplastic and neoplastic lesions of the intrahepatic bile ducts in livers with hepatoliths. *Virchows Arch A Pathol Anat* 1992 ; 420 : 327-35.
34. Bunnag D, Harinasuta T. Studies on the chemotherapy of human opisthorchiasis: Minimum effective dose of praziquantel. *Southeast Asian J Trop Med* 1981 ; 12 : 413-7.

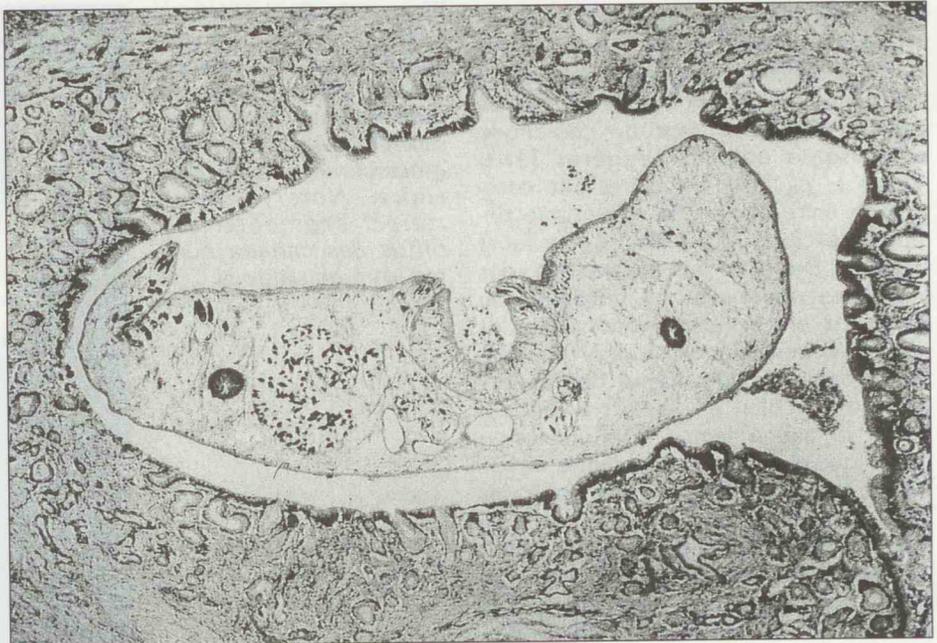


Figure 5. Douve de Chine (*Clonorchis sinensis*) dans les canaux biliaires intra-hépatiques responsables d'une inflammation chronique de l'épithélium biliaire.

Tableau 4

Mécanismes de la carcinogenèse biliaire

1. Infection chronique :

- obstruction biliaire avec cholangite chronique
- infection des kystes cholédociens
- cholécystite chronique
- parasites (*Clonorchis sinensis* et *Opisthorchis viverrini*)

2. Inflammation chronique :

- cholangite sclérosante primitive
- reflux de liquide pancréatique
- stase des sels biliaires

3. Lésions mécaniques de l'épithélium :

- lithiases biliaires

4. Activation et mutation d'oncogènes et de médiateurs :

- proto-oncogènes (ras)
- gènes suppresseurs de tumeurs (*p53*)
- dérivés oxygénés actifs (NO)
- cytokines (IL1, tumor necrosis factor)

Parasites

L'association entre la survenue d'un cholangiocarcinome et la présence de parasites hépatiques (*Clonorchis sinensis* et *Opisthorchis viverrini*) est actuellement parfaitement établie. L'infection est acquise lors de la consommation de poisson cru porteur de la larve infestante.

Les parasites infectent de façon chronique les canaux biliaires intra-hépatiques (figure 5). *Opisthorchis viverrini* est endémique au Nord-Est de la Thaïlande (30 % de la population infectée). Dans cette région il existe une incidence élevée de cholangiocarcinome avec un risque relatif de 5 pour les personnes porteurs d'un titre d'anti-

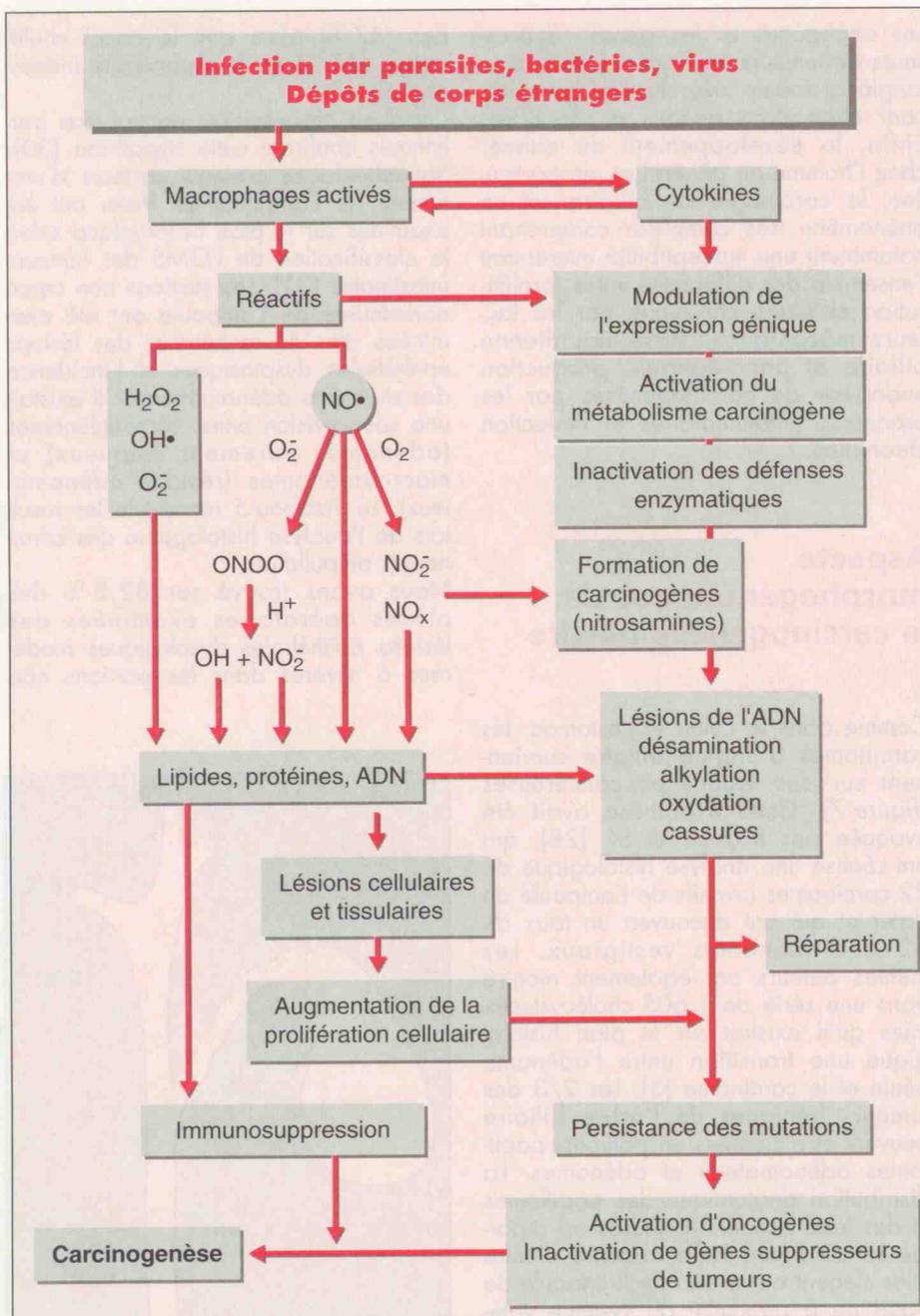


Figure 6. Schéma hypothétique proposé pour le rôle du NO et de celui d'autres réactifs oxygénés et nitrosamines dans le processus à étapes de la carcinogénèse déclenchée par une inflammation ou une infection chronique (d'après [25]).

corps supérieur à 1,40 pour OV [5]. Cela implique qu'au moins les 2/3 des cholangiocarcinomes de Thaïlande peuvent être attribués à l'infection par OV [5]. Au contraire, l'infection par *Fasciola hepatica* ou *Schistosoma* ne semble pas avoir d'effets carcinogènes similaires sur l'arbre biliaire.

Eau et aliments contaminés par les nitrosamines

De multiples études animales ont démontré que la nitrosamine et ses dérivés étaient des carcinogènes potentiels induisant des tumeurs dans de nombreux organes (spécialement dans

le foie et au niveau de l'arbre biliaire), dans de nombreuses espèces et étaient également suspectés de jouer un rôle dans la carcinogénèse humaine [18].

Absence de facteurs de risques pour la carcinogénèse biliaire

Aucune association significative entre cancer biliaire n'a été démontrée avec le portage chronique du virus de l'hépatite B, la consommation d'aflatoxine, l'usage de tabac et d'alcool et l'utilisation de pilules contraceptives [19, 20].

Mécanismes de la carcinogénèse

Il est généralement admis que les infections chroniques et les processus inflammatoires puissent initier et favoriser la carcinogénèse chez l'homme (Tableau 4). Des anomalies de développement canalaire peuvent avoir un effet d'obstruction de l'appareil biliaire. Le reflux de liquide pancréatique dans l'arbre biliaire et sa stase au niveau des kystes cholécystiens ou en cas de malformation des canaux bilio-pancréatiques aboutit à l'activation des enzymes pancréatiques, à la formation d'acides biliaires secondaires et de substances mutagènes diverses qui peuvent produire des lésions épithéliales (irritation, inflammation et ulcération) et aboutir parfois de l'apparition d'un carcinome biliaire [9, 21]. Des calculs biliaires intra ou extra-hépatiques et surtout les parasites des voies biliaires intra-hépatiques produisent également des lésions tissulaires mécaniques de l'épithélium qui entraînent une augmentation de la prolifération cellulaire, et la survenue de mutations spontanées nombreuses à un stade plus avancé de la carcinogénèse [22]. Un grand intérêt est actuellement porté à la relation entre les mutations de proto-oncogènes (comme le gène *ras*), de gènes suppresseurs de tumeurs (comme le gène *p 53*) et l'exposition à ces différents facteurs étiologiques [23]. Récemment Tada *et al.* [23] ont observé, en cas de cholangiocarcinome, des mutations ponctuelles du gène *ras* très similaires à celles observées en cas de cancer colique, suggérant un lien étiologique

qui pourrait expliquer le risque élevé de survenue de ces deux cancers en cas de RCH. En raison de la relation actuellement admise entre l'infection parasitaire hépatique et l'augmentation du risque de cholangiocarcinome, cette infection est un modèle d'étude intéressant pour analyser le lien entre inflammation et carcinogenèse [5, 24, 25]. Il a été suggéré que des dérivés oxygénés produits dans les tissus inflammatoires pourraient agresser des cellules cibles, entraîner des lésions de l'ADN, une prolifération cellulaire et l'apparition de fibrose ; tous ces facteurs faciliteraient l'activation d'oncogènes ou au contraire entraîneraient des lésions des gènes suppresseurs de tumeurs. De nombreux faits suggèrent que le monoxyde d'azote (NO) et ses dérivés, produits par les macrophages activés, pourraient également jouer un rôle dans le processus à étapes de la carcinogenèse [25]. Le NO endogène est une molécule signal essentielle, médiateur de nombreuses fonctions cellulaires, mais également inductrice d'effets cytotoxiques et mutagènes lorsqu'elle est présente en excès associée à une activité immunosuppressive [26]. L'infection parasitaire hépatique augmente la production endogène de NO mesurée sur les concentrations salivaires, urinaires et plasmatiques de nitrate chez les personnes infectées [24]. En outre, la présence de parasites pourrait stimuler la libération, à partir des macrophages ou d'autres types cellulaires, de cytokines comme l'interleukine 1 et le *tumor necrosis factor* qui pourraient favoriser la progression tumorale en stimulant l'angiogenèse [27]. Un schéma hypothétique du rôle du NO dans les différentes étapes de la carcinogenèse déclenchée par une infection chronique ou une inflammation est proposé sur la figure 6 [25].

Les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans le cholangiocarcinome associé aux parasites sont cependant encore à identifier. Enfin, le développement du cancer chez l'homme en général et, en particulier, la carcinogenèse biliaire est un phénomène très complexe comprenant notamment une susceptibilité intéressant l'ensemble des différentes voies (prolifération cellulaire chronique par les facteurs mécaniques, stase liquidienne biliaire et pancréatique, production endogène de carcinogènes par les processus inflammatoires et l'infection chronique).

Aspects morphogénétiques de la carcinogenèse biliaire

Comme dans le colon et l'estomac, les carcinomes d'origine biliaire surviennent sur des lésions pré-cancéreuses (figure 7). Cette hypothèse avait été évoquée par Kozuka *et al.* [28], qui ont réalisé une analyse histologique de 22 carcinomes invasifs de l'ampoule de Vater et qui ont découvert un taux de 82 % d'adénomes vestigiaux. Les mêmes auteurs ont également montré dans une série de 1 605 cholécystectomies qu'il existait sur le plan histologique une transition entre l'adénome bénin et le carcinome [3]. Les 2/3 des tumeurs bénignes de l'arbre biliaire peuvent être classées en polypes, papillomes adénomateux et adénomes. La distribution anatomique des papillomes et des lésions adénomateuses est reportée sur la figure 8. La majorité d'entre elles siègent au niveau de l'ampoule de Vater ou à proximité du système vaté-

rien (47 %) alors que le canal cholédoque (27 %) est le second site intéressé [29].

L'analyse rétrospective de nos cas personnels confirme cette hypothèse [30]. Soixante-douze patients porteurs d'une tumeur de l'ampoule de Vater ont été examinés sur le plan histologique selon la classification de l'OMS des tumeurs intestinales [31]. Les sections non carcinomateuses de l'ampoule ont été examinées afin de rechercher des lésions épithéliales dysplasiques et l'incidence des structures adénomateuses. Il existait une sous-division entre micro-adénomes (adénomes purement muqueux) et macro-adénomes (résidus adénomateux). Le Tableau 5 récapitule les résultats de l'analyse histologique des carcinomes ampullaires.

Nous avons trouvé sur 82,8 % des pièces opératoires examinées des lésions épithéliales dysplasiques modérées à sévères dans les portions non

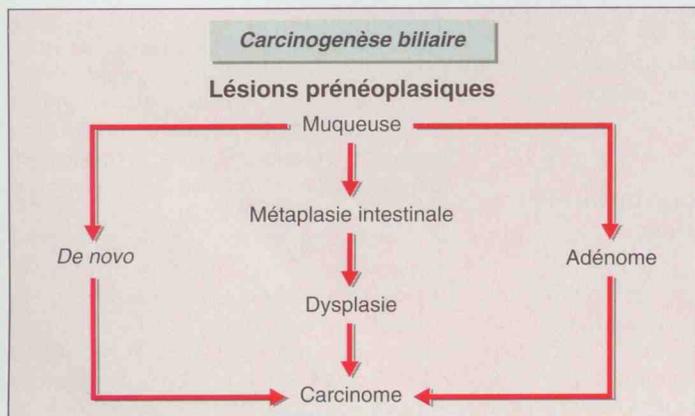


Figure 7. **Morphogénèse de l'épithélium des canaux biliaires lors de la cancérogénèse.** La séquence dysplasie-adénome-carcinome.

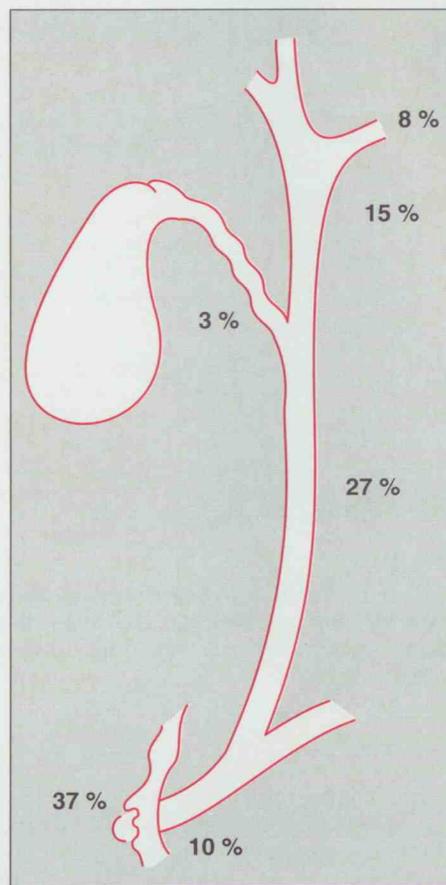


Figure 8. **Localisation et fréquence des papillomes et des adénomes situés entre la convergence biliaire et l'ampoule de Vater (d'après [29]).**

Tableau 5

Altérations histo-morphologiques de l'infiltration ampullaire non tumorale à proximité immédiate du carcinome (n = 58)

Dysplasie épithéliale		Micro-adénomes intramuqueux (%)	Macro-adénomes et résidus adénomateux (%)
Stades	(%)		
I	17,2		
II	44,9	58,6	32,8
III	37,9		
II+III	82,8	structures adénomateuses (total) 91,4	

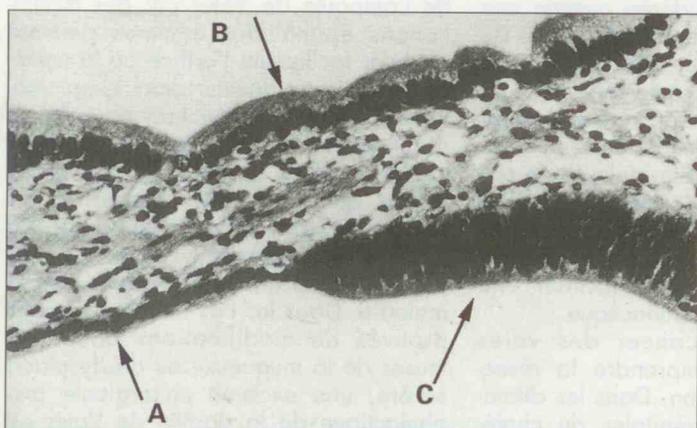


Figure 9. **Épithélium des canaux biliaires de l'ampoule de Vater à proximité d'un adénocarcinome.** A : épithélium de surface normal ; B : dysplasie épithéliale stades 1-2 ; C : dysplasie épithéliale stade 3.

carcinomateuses de l'ampoule (figure 9). Dans 91,4 % de ces pièces des structures adénomateuses ont été visualisées (figure 10). Ces résultats permettent de conclure que la morphogénèse des carcinomes de l'ampoule de Vater survient très fréquemment à partir de précurseurs pré-cancéreux. Les dysplasies et les adénomes sont des stades de développement dans la transformation néoplasique de l'épithélium. Ces constatations sont importantes pour le clinicien sur le plan diagnostique mais également thérapeutique. La recherche d'anomalies muqueuses à ce niveau par l'endoscopie et la réalisation de biopsies est donc d'un grand intérêt pour le dépistage de ces lésions pré-cancéreuses.

Un argument indirect a également été apporté en faveur de cette hypothèse par Yamagiwa *et al.* [32] qui ont montré que la séquence métaplasie intestinale-adénome-dysplasie-carcinome était présente dans un millier de pièces de cholécystectomies étudiées. De plus, l'étude récente de Terada *et al.* [2] sur la transformation néoplasique de l'arbre biliaire intra-hépatique en pré-

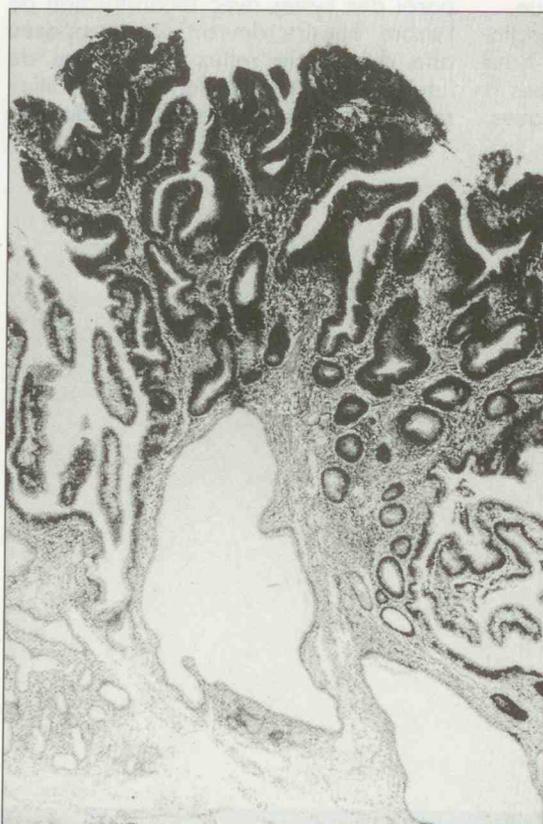


Figure 10. **Microadénome muqueux à proximité immédiate d'un carcinome de l'ampoule de Vater.** Dans l'adénome, on observe une dysplasie épithéliale de grade II.

sence de lithiase intra-hépatique confirme que la carcinogénèse des cellules épithéliales de l'arbre biliaire progresse suivant un processus à étapes débutant par l'hyperplasie, la dysplasie, puis l'adénocarcinome non invasif pour aboutir finalement à l'adénocarcinome invasif. Il existait dans tous les cas une hyperplasie muqueuse au niveau des canaux biliaires où siègeaient les calculs. De manière intéressante, l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) était exprimé sur toutes les cellules d'adénocarcinomes invasifs, sur la plupart des cellules d'adénocarcinome *in situ*, sur la moitié des cellules dysplasiques alors que l'ACE n'était jamais présent en cas d'hyperplasie épithéliale [33]. Ces résultats montrent que l'ACE est spécifique de la dysplasie et de la néoplasie épithéliale, qu'il apparaît dans des lésions préneoplasiques, et qu'il augmente en cas de transformation maligne de l'épithélium biliaire suggérant encore un processus à étapes de la carcinogénèse. Il semble également que l'utilisation de l'ACE pourrait aider à l'identification de cancers précoces en cas de modifications épithéliales des canaux biliaires. Le marquage immunocytochimique était positif pour l'ACE, mais négatif pour l' α -foetoprotéine dans

environ 50 % des cas. Des facteurs déterminants de ce processus à étapes restent encore non identifiés et des études sur la carcinogenèse sont donc encore parfaitement justifiées.

Prévention et stratégies thérapeutiques

En raison de l'absence de symptômes caractéristiques et de signes physiques précis, les tumeurs biliaires bénignes et les lésions pré-cancéreuses sont encore rarement diagnostiquées avant l'intervention. Les tumeurs adénomateuses bénignes de la portion proximale ou moyenne des canaux biliaires extra-hépatiques sont généralement difficiles à détecter. C'est peut-être la raison pour laquelle, par comparaison à la vésicule biliaire ou à la papille de Vater, il est difficile de prouver à ce niveau une association entre la présence d'adénomes ou de papillomes pré-existants et la survenue de carcinome de l'arbre biliaire. Les stratégies de prévention pour le cancer biliaire dépendent de la localisation et de la détection des lésions pré-cancéreuses et des facteurs de risque étiologique. La prévention primaire des cholangiocarcinomes dans les régions à haut risque, où les tumeurs sont associées à des infections parasitaires hépatiques,

repose sur l'utilisation du praziquantel qui, administré en dose unique, peut éliminer de façon définitive les parasites des personnes infectées [34]. Si le NO endogène est réellement un facteur important dans la carcinogenèse biliaire, il est possible que l'administration de vitamine C, qui interagit avec la synthèse de NO, puisse être efficace chez les patients à haut risque. L'absence d'étude clinique rend ce fait hypothétique.

Lorsque des lésions pré-cancéreuses sont trouvées dans la vésicule biliaire, la cholécystectomie est obligatoire. La vésicule biliaire lithiasique asymptomatique n'est pas considérée comme une lésion pré-cancéreuse car le risque de découvrir un cancer de la vésicule biliaire associé est seulement de 1 % approximativement. Les adénomes de la vésicule biliaire supérieurs à 1 cm de diamètre doivent être enlevés en raison de leur risque de dégénérescence maligne [3]. Le risque de cancer sur une vésicule porcelaine est également suffisamment élevé pour justifier une cholécystectomie prophylactique.

Le traitement du cancer des voies biliaires devrait comprendre la résection totale de la lésion. Dans les dilatactions kystiques congénitales du cholédoque, une résection précoce de la paroi des kystes avec reconstruction de l'arbre biliaire devrait être proposée afin d'éviter le reflux et la stase de liquide pancréatique dans l'arbre biliaire. En cas d'anomalie congénitale des

canaux bilio-pancréatiques, un traitement chirurgical comprenant l'excision complète des canaux biliaires extra-hépatiques suivie d'une reconstruction pourrait faire décroître la probabilité d'apparition d'un carcinome. Dans les tumeurs du hile la résection des canaux biliaires, associée à une résection hépatique, ne peut être réalisée que dans 20 % des cas. Les résultats obtenus sont meilleurs chez les patients réséqués que chez ceux traités par des techniques sans résection.

Les modalités diagnostiques (CPRE) et thérapeutiques sont meilleures pour les tumeurs et les lésions pré-cancéreuses de l'ampoule de Vater car des modifications épithéliales minimales peuvent obstruer facilement l'orifice ou la lumière canalaire et devenir alors symptomatiques. De plus, les tumeurs ampullaires n'ont habituellement pas d'extension veineuse alors que les lésions proximales, qu'elles soient sclérosantes ou nodulaires, sont fréquemment associées à un envahissement veineux ou nerveux aggravant le pronostic de la maladie. Dans les cas histologiquement prouvés de modifications adénomateuses de la muqueuse ou de dysplasie sévère, une excision chirurgicale prophylactique de la papille de Vater est indiquée. En cas de dysplasie légère ou modérée une surveillance endoscopique régulière (tous les 6 mois) associée à la pratique régulière de biopsies est préconisée afin de réduire le délai diagnostique ▼