



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
E DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIE



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية عاوم الطبيعة و الحياة

Département Biologie animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie-oncologie

Intitulé

---

**Le cancer gastrique**  
**Epidémiologie - Anatomopathologie - Immunohistochimie**

---

Présenté et soutenu par : Bouchouka Racha-Lydia

Le 06/07/2017

**Jury d'évaluation**

**Président du jury :** ZERIZER Sakina

Professeur UFM Constantine

**Rapporteur :** TEBIBEL Soraya

Professeur UFM Constantine

**Co-encadreur :** MEDAH Abdelaziz

Maître Assistant HMRUC Constantine

**Examineur :** MESSAOUDI Saber

Maître Assistant A UFM Constantine

*Année universitaire*  
*2016 – 2017*

# *Remerciements*

## **A ma directrice de recherche : Madame Zidoune Soraya**

Je voudrais exprimer toute ma gratitude à mon encadreur pour son orientation,

Sa confiance, sa patience et son dévouement.

Vous êtes le professeur qui a réussi à m'inspirer, à me donner confiance en moi mais aussi qui a réussi à me donner l'envie d'apprendre.

Merci pour tout ce que vous avez fait.

Je tiens également à remercier docteur Rhamnia Abdelakrim et docteur Medah Abdelaziz pour l'aide précieuse qu'ils m'ont apportée, la disponibilité dont ils ont fait preuves ainsi que leur suivis pendant ma période de stage.

Sans oublier de remercier Madame Zerizer Sakina d'avoir bien voulu présider mon jury et pour le temps qu'elle a consacré à lire mon mémoire.

Mes remerciements vont également à monsieur Chettoum Aziz qui a bien voulu examiner ce modeste travail.

Je ne pourrai citer tous mes enseignants, je me contente donc d'un grand merci à tous.

# *Dédicaces*

## **Je dédie ce mémoire à ma très chère mère**

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement.

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et ton affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes cotés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te comblée à mon tour.

## **A mon très cher père**

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

## **A ma très chère sœur**

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi.

Mon ange gardien et ma complice de toujours, mon accompagnatrice dans les moments les plus délicats Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

## **A ma très chère grand-mère**

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler dans tes prières. Que Dieu te préserve pour moi.

## **A ma très chère tante Adra**

Tu as toujours été présente pour les bons conseils. ton affection et ton soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie professionnelle et personnelle. Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mes pensées. Je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

## **A mes chers oncles, tantes, cousins et amis**

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des êtres chers sur qui je peux compter.

# Sommaire

Liste des abréviations

Listes des figures

Liste des tableaux

**Introduction** .....1

## Chapitre 1 : Partie bibliographique

1-1 Anatomie de l'estomac.....3

1-2 Histologie de l'épithélium gastrique.....5

1-3 physiologie de l'estomac.....7

1-4 vascularisation de l'estomac.....8

## Chapitre 2 : *Helicobacter pylori*

2-1 Historique.....10

2-2 Microbiologie de *H.pylori*.....10

2- 3 Modes de transmission de l'*Helicobacter pylori*.....11

2-4 Pathogénicité de *H.pylori*.....11

2-5 Facteurs liée à l'hôte.....16

2-6 Méthodes de diagnostiques de l'infection à *Helicobacter pylori*.....18

2-7 Pathologies associées à l'infection par *Helicobacter pylori*.....20

2-8 Traitements d'éradication de l'*Helicobacter pylori*.....20

## Chapitre 3 : Inflammation et Cancérogénèse

3-1 Gastrites.....22

3-2 Ulcères.....24

3-3 Cancer de l'estomac.....28

## Partie pratique

1-Type de l'étude .....43

2-Population d'étude.....43

3- Recueil des données.....	43
-----------------------------	----

### **Etude anatomie pathologique**

1-L es prélèvements tissulaires .....	45
1-1Biopsie .....	45
1-2Pièces opératoires.....	46
2-Techniques d'étude morphologique des prélèvements tissulaires.....	46
2-1 Fixation .....	46
2-2 Enregistrement .....	47
2-3 Étude macroscopique.....	47
2-4 Circulation .....	47
2-5 L'inclusion.....	48
2-6Microtomie.....	48
2-7Coloration des lames.....	49
2-8Microscopie.....	50
3- Immunohistochimie.....	51
3-1 Protocole de l'immunohistochimie.....	51

### **Résultats et discussion**

1-Profil épidémiologique .....	55
1-1Le recrutement annuel .....	55
1-2La répartition selon le sexe et l'âge.....	56
1-3 Origine des malades .....	58
2-Etude clinique.....	59
2-1 Répartition des patients selon le groupage.....	59
2-2 Facteurs de risques .....	60
2-3 Infection à <i>Helicobacter pylori</i> .....	62
2-4 Les signes d'appel.....	63
3- Bilan biologique .....	64

4-Etude para clinique.....	<b>65</b>
4-1 La fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD).....	<b>65</b>
4-2 Etude anatomopathologique.....	<b>66</b>
4-3 Bilan d'extension.....	<b>67</b>
5- Etude histologique .....	<b>70</b>
Conclusion .....	<b>74</b>
Perspective .....	<b>74</b>
Référence bibliographique.	
Annexe.	
Résumé.	

## Liste des abréviations

HP	<i>Helicobacter pylori</i>
BabA	Blood group antigen-binding Adhesin
SabA	Sialic acid-binding Adhesin
Cag PAI	Cytotoxin associated gene Pathogenicity Island
SST4	Système de sécrétion de type 4
PG	Peptidoglycane
IL8	Interleukine-8
CagA	Cytotoxin-associated gene A
NF-KB	Facteur nucléaire KB
VacA	La cytotoxine Vacuolisante A
LPS	Lipopolysaccharide
TNF $\alpha$	Tumor Necrosis Factor
LT:	Lymphocyte T
LB	Lymphocyte B
IPP	Inhibiteur de la Pompe à Proton
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ADK	Adénocarcinome
IL1	Interleukine 1
UGD	Ulcère Gastroduodéal
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
GIST	Gastro-Intestinal Stromal Tumor
EGC	Early Gastric Cancer
LMNH	Lymphome Non Hodgkinien
MALT	Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses

FOGD	Fibroskopie Œsogastroduodénale
TDM	Tomodensitométrie thoraco-abdominal
MO	Microscopie optique
HB	Hémoglobine
CA19-9	Antigène Carbohydrate
ACE	Antigène Carcino Embryonnaire
GCA	Gastrite Chronique Atrophique
NO	Oxyde Nitrique
COX2	Cyclooxygénase 2

## Liste des illustrations

### Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Situation de l'estomac.....	3
<b>Figure 2.</b> Les différentes régions de l'estomac.....	4
<b>Figure 3.</b> La paroi interne de l'estomac.....	5
<b>Figure 4.</b> Composition cellulaire de l'épithélium gastrique.....	6
<b>Figure 5.</b> La structure de <i>l'Helicobacter pylori</i> .....	10
<b>Figure 6.</b> Modèle du fonctionnement de l'appareil de sécrétion de type IV de <i>H. pylori</i> .....	13
<b>Figure 7.</b> Effets pathologiques de VacA sur les cellules de l'hôte.....	15
<b>Figure 8.</b> Colonisation de la muqueuse gastrique et genèse des lésions par <i>HP</i> .....	16
<b>Figure 9.</b> Interaction entre les facteurs de virulence de l' <i>HP</i> et la réponse de l'hôte.....	18
<b>Figure 10.</b> Principe du test respiratoire à l'urée marqué.....	19
<b>Figure 11.</b> Pathologies gastriques induite par <i>HP</i> .....	20
<b>Figure 12.</b> Stratégie d'éradication de <i>H.pylori</i> .....	20
<b>Figure 13.</b> Evaluation de la gastrite à <i>H.pylori</i> .....	23
<b>Figure 14.</b> Expression de l'affection gastroduodénale à <i>H.Pylori</i> en fonction de la topographie de la gastrite chronique et de ses conséquences sur la sécrétion acide.....	23
<b>Figure 15.</b> Infection par <i>H.Pylori</i> et modification des sécrétions gastriques.....	24
<b>Figure 16.</b> Schéma physiopathologique de l'ulcère gastroduodéal.....	25
<b>Figure 17.</b> Aspect macroscopique de l'adénocarcinome de l'estomac. Forme nodulaire.....	33
<b>Figure 18.</b> Aspect macroscopique de l'adénocarcinome de l'estomac. Forme nodulaire plus étendue avec quelques ulcérations visibles en superficie.....	33
<b>Figure 19.</b> Aspect macroscopique de l'adénocarcinome de l'estomac. Forme ulcérée.....	34
<b>Figure 20.</b> Aspect macroscopique de l'adénocarcinome de l'estomac. Forme ulcérovégétante.....	34
<b>Figure 21.</b> Aspect macroscopique de l'adénocarcinome de l'estomac. Lignite.....	35
<b>Figure 22.</b> Représentation schématique des différentes étapes de la cancérogenèse.....	38
<b>Figure 23.</b> Les caractéristiques des cellules cancéreuses.....	39
<b>Figure 24.</b> Biopsie gastrique effectuée à l'aide d'un endoscope.....	45
<b>Figure 25.</b> Gastrectomie partielle.....	46

<b>Figure 26.</b> La pénétration de la paraffine au sein du tissu.....	<b>48</b>
<b>Figure 27.</b> L'inclusion .....	<b>48</b>
<b>Figure 28.</b> La microtomie.....	<b>49</b>
<b>Figure 29.</b> Coloration des lames .....	<b>50</b>
<b>Figure 30.</b> Lecture des lames sous microscope.....	<b>50</b>
<b>Figure 31.</b> Montage des lames.....	<b>53</b>
<b>Figure 32.</b> Répartition des patients selon le sexe.....	<b>56</b>
<b>Figure 33.</b> Répartition des malades par tranche d'âge et selon le sexe.....	<b>57</b>
<b>Figure 34.</b> Pourcentage des facteurs de risque.....	<b>62</b>
<b>Figure 35.</b> Fréquence des signes d'appel retrouvés dans notre série.....	<b>63</b>
<b>Figure 36.</b> Siège de la tumeur établi par la FOGD.....	<b>65</b>
<b>Figure 37 A.</b> Aspect histologique d'une muqueuse gastrique seine sous microscopeoptique (G 40).....	<b>71</b>
<b>Figure 37 B.</b> Adénocarcinome gastrique bien différencier sous microscope optique (G40) .....	<b>71</b>
<b>Figure 37 C.</b> Adénocarcinome gastrique moyennement différencier sous microscope optique ( G 40).....	<b>71</b>
<b>Figure 37 D.</b> Coupe histologique gastrique montrant un LMNH sous microscope optique (G 40).....	<b>71</b>
<b>Figure 38.</b> Immunomarquage avec l'AC anti-CD3 montrant une positivité membranaire dans 50% des cellules tumorales d'un LT (G 40).....	<b>72</b>
<b>Figure 39.</b> Immunomarquage avec l'AC anti-CD20 montrant une positivité membranaire des cellules tumorales d'un LB ( G 40).....	<b>72</b>
<b>Figure 40.</b> Immunomarquage avec l'AC anti-CD20 montrant une positivité membranaire dans 100% des cellules tumorales d'un LB (G 40).....	<b>73</b>

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau 1.</b> Les tumeurs primitives dans la classification TNM.....	<b>31</b>
<b>Tableau 2.</b> Les ganglions régionaux dans la classification TNM.....	<b>31</b>
<b>Tableau 3.</b> Les métastases dans la classification TNM.....	<b>31</b>
<b>Tableau 4.</b> Incidence hospitalière annuelle des cancers gastrique.....	<b>55</b>
<b>Tableau 5.</b> Répartition des malades selon leur origine.....	<b>58</b>
<b>Tableau 6.</b> Répartition des malades selon le groupage.....	<b>59</b>
<b>Tableau 7.</b> Aspect endoscopique de la tumeur au FOGD.....	<b>66</b>
<b>Tableau 8.</b> Degré de différenciation des adénocarcinomes.....	<b>66</b>
<b>Tableau 9.</b> L'envahissement locorégional du cancer de l'estomac selon TDM.....	<b>67</b>
<b>Tableau 10.</b> Le siège des adénopathies selon TDM.....	<b>68</b>
<b>Tableau 11.</b> Métastases selon TDM.....	<b>68</b>
<b>Tableau 12.</b> Les autres anomalies selon TDM.....	<b>69</b>

## ***Introduction***

Le cancer de l'estomac constitue un problème de santé publique par sa fréquence et sa gravité. Bien que son incidence ait diminué au cours des deux dernières décennies, le cancer gastrique représente encore de nos jours un sérieux problème de santé publique mondiale (Fadlouallah et al ; 2014).

Selon les données des trois registres (Oran, Sétif et Alger), l'Algérie est parmi les premiers pays de l'Afrique et du monde arabe qui détiennent un chiffre record des personnes atteints de cancer. Elle enregistre annuellement 30000 nouveaux cas de différents types de cancer.

Les tumeurs malignes primitives de l'estomac sont le plus souvent épithéliales (adénocarcinomes) mais peuvent se développer aux dépens de la sous-muqueuse ou GIST, des cellules endocrines ou du système immunitaire (lymphome) (Vialle et al ; 2009).

Plusieurs études épidémiologique, menées afin d'identifier les différents facteurs de risque du cancer de l'estomac, ont publié que c'est un cancer multifactoriel mais en grande majorité, le cancer gastrique résulte d'une infection par la bactérie *Helicobacter pylori*.

La survenue du cancer de l'estomac est le fruit de transformations cellulaires sur plusieurs années. Au contact de la muqueuse pariétale, cette bactérie pénètre le microbiome et provoque une inflammation des tissus. Progressivement, les taux d'acidité des sécrétions gastriques diminuent. S'en suivent des épisodes de gastrites chroniques, de métaplasies intestinales, de dysphagies puis de carcinomes traduisant le stade cancer (Mellouki et al ; 2014)

L'objectif de cette investigation est d'entreprendre une étude épidémiologique rétrospective descriptive, analytique et histologique concernant l'anatomopathologie et l'immunohistochimie, au niveau de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine (HMRUC) portant sur 65 patients porteurs d'un adénocarcinome gastrique ou d'un lymphome confirmé histologiquement et résident à travers l'Est Algérien.

# Chapitre 01 : la bibliographie

## 1-1 Anatomie de l'estomac

### 1-1-1 Anatomie descriptive

L'estomac est un organe musculaire creux de l'appareil digestif en forme de poche ou en forme d'un J majuscule, située dans la partie supérieure de l'abdomen entre l'œsophage et le duodénum.

Chez l'adulte, il mesure 20 cm de long, 10 à 12 cm de largeur, 8 à 9 mm d'épaisseur, une capacité de 1.5 à 3 litres et un pH qui varie entre 1.5 et 5 (Figure 1) (Guénard ; 2001).



Figure 1. Situation de l'estomac (Guénard ; 2001)

### 1-1-2 Situation de l'estomac

L'estomac est en rapport anatomique avec :

- en haut : le diaphragme par le ligament gastro-phrénique.
- à droite : le foie par le ligament hépato-gastrique.
- à gauche : la rate par le ligament gastro-splénique.
- en arrière : le pancréas.
- en bas : les intestins (Marieb ; 2008).

### 1-1-3La configuration de l'estomac

Les différentes régions de l'estomac portent des noms précis :

- le cardia, est la région qui entoure l'orifice du cardia par lequel la nourriture provenant de l'œsophage pénètre dans l'estomac.
- le fundus, de l'estomac est la région en forme de dôme située du côté latéral du cardia.
- le corps, de l'estomac est la partie moyenne qui va en rétrécissant vers le bas et se prolonge par l'antrum pylorique, lui-même débouchant sur le pylore en forme d'entonnoir.
- le pylore, communique avec l'intestin grêle par l'orifice pylorique, qui est fermé par le muscle sphincter pylorique.
- La face latérale convexe de l'estomac est appelée grande courbure et sa face médiale concave petite courbure (Figure2) (Marieb ; 2008).

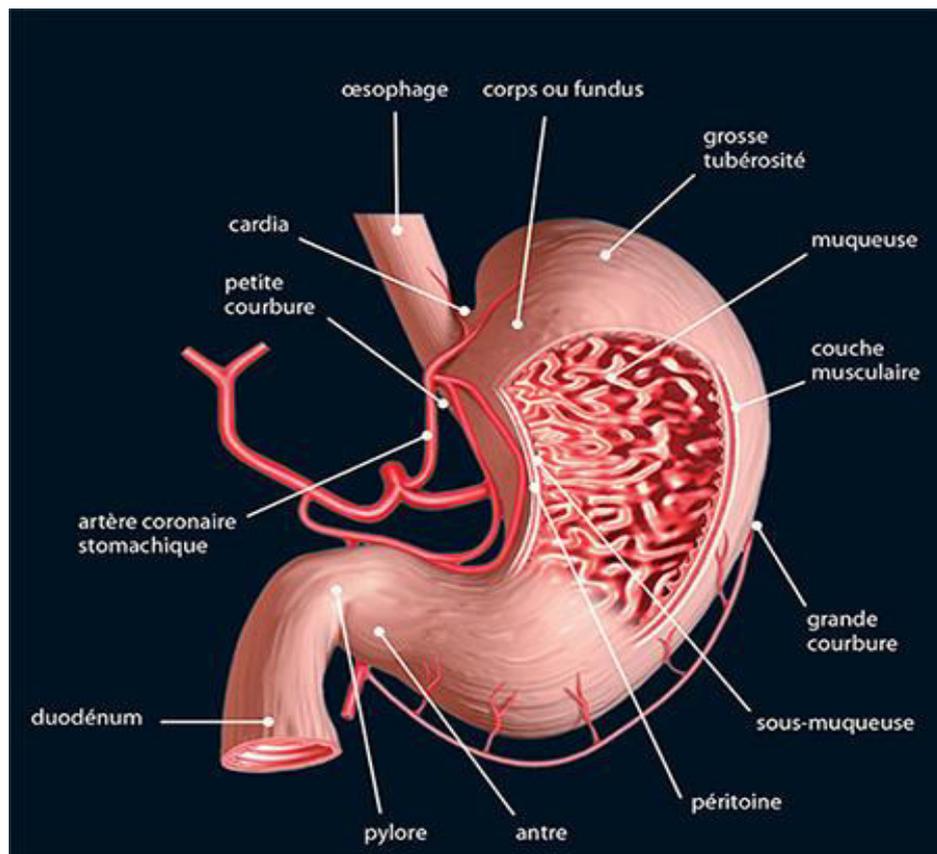


Figure 2. Les différentes régions de l'estomac (Marieb ; 2008)

## 1-1-4 La constitution de la paroi interne de l'estomac

1-1-4-1 La muqueuse est une membrane humide qui tapisse la cavité de l'organe, appelée lumière de l'organe. Elle est formée d'un épithélium ainsi que d'une petite quantité de tissu conjonctif (lamina propria) et d'une mince couche de muscle lisse.

1-1-4-2 La sous muqueuse est une couche de tissu conjonctif fibreux contenant des vaisseaux sanguin, des neurofibres, des follicules lymphatiques ainsi que des vaisseaux lymphatiques.

1-1-4-3 La musculieuse est constituée d'une couche circulaire interne et d'une couche longitudinale externe composées de myocytes lisses.

1-1-4-4 La séreuse est formée de plusieurs couches de tissu conjonctif recouvrant la totalité de la paroi externe de l'estomac (Figure 3) (Sherwood ; 2006).

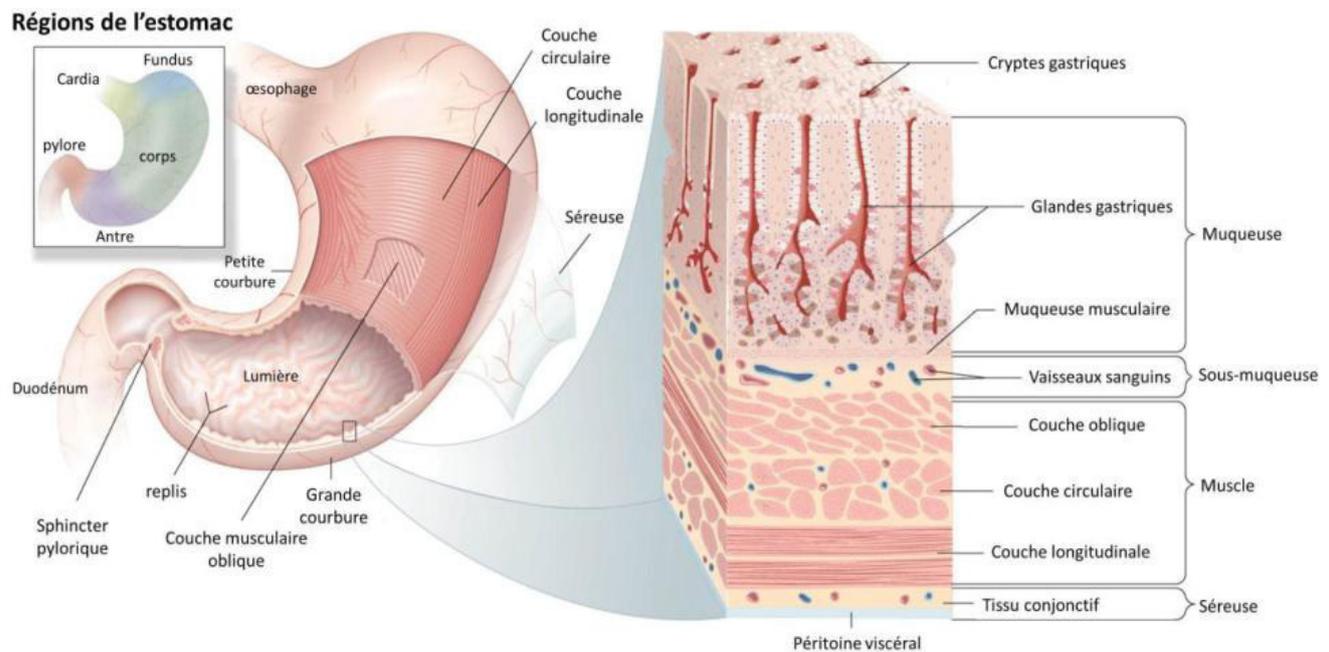


Figure 03 : La paroi interne de l'estomac (Sherwood ; 2006)

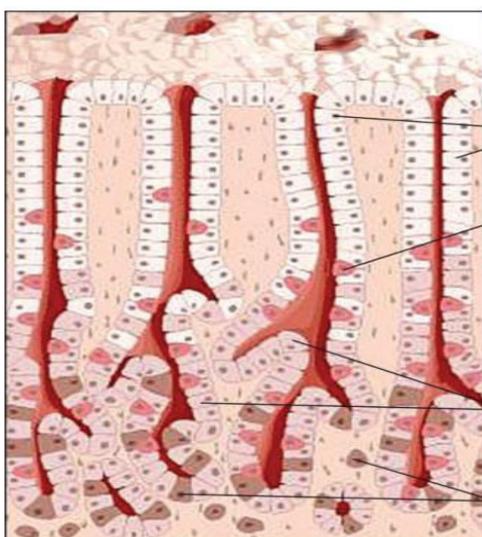
## 1-2 Histologie de l'épithélium gastrique

1-2-1 Les glandes gastriques sont identifiées en fonction de leur localisation et sont ancrées dans l'épithélium sous formes de cryptes (invaginations tubulaires).

1-2-2 Les glandes fundiques constituent entre 70 et 80% du total des glandes présentes dans l'estomac, elles comprennent 5 types de cellules épithéliales matures :

- les cellules à mucus (mucocytes) secrètent du mucus riche en glycoprotéines, le mucus joue un rôle dans la lubrification et la protection de la muqueuse contre l'autodigestion. (Allen ; 2005)
- les cellules pariétales secrètent l'acide chlorhydrique (HCl), nécessaire à la conversion du pepsinogène en pepsine, synthétisent également le facteur intrinsèque captant la vitamine B<sub>12</sub> dans la lumière gastrique pour être ensuite absorbée au niveau de l'iléon.
- les cellules endocrines déversent leurs produits de sécrétion directement dans le sang à travers la membrane basale ; d'où les types cellulaires sont : les cellules à gastrine (cellules G), les cellules à somatostatine (cellules D), les cellules glucagon-like, les cellules entérochromaffines sécrétant la sérotonine et les cellules entérochromaffines-like sécrétant l'histamine.
- les cellules principales secrètent deux molécules nécessaires à la digestion gastrique, le pepsinogène (précurseur de la pepsine) et une lipase gastrique, la première impliquée dans la dégradation des protéines en acides aminés et la deuxième assure la dégradation des lipides en acides gras.
- les cellules régénératrices (les cellules souches) sont impliquées dans les processus de réparation tissulaire, de régénération et auto-renouvellement de l'épithélium gastrique (Figure 4) (Bado ; 2011).

1-2-3 Les glandes pyloriques, situées au niveau du pylore, ne représentent que 15% des glandes gastriques et sont constituées de cellules endocrines, cellules à mucus et de cellules régénératrices.



Type de cellule	Fonction	Localisation
Mucocytes	Mucus	ANTRE
Cellules endocrines	Hormones (Gastrine, Somatostatine, cholecystokinine...)	
Cellules régénératrices	Renouvellement tissulaire	
Cellules pariétales	HCl et facteur intrinsèque	FONDUS
Cellules principales	Enzymes (lipase, pepsinogène)	

Figure 04 : composition cellulaire de l'épithélium gastrique (Marieb ; 2008)

## 1-3 La physiologie de l'estomac

L'estomac remplit quatre fonctions digestives primordiales

### 1-3-1 Le stockage des aliments

Les aliments déglutis peuvent être stockés dans le corps ou ils ne sont que faiblement mélangés, ils sont ensuite progressivement transférés dans l'antrum où a lieu leur brassage (Sherwood ; 2006).

### 1-3-2 La sécrétion de l'acide chlorhydrique(HCl) et des enzymes

1-3-2-1 L'acide chlorhydrique sécrété par les cellules pariétales gastriques n'est pas directement impliqué dans la digestion, mais il a un rôle adjuvant. L'acide chlorhydrique :

- active le pepsinogène en pepsine active,
- contribue à la fragmentation des tissus conjonctifs et musculaires ce qui réduit la taille des particules d'aliments,
- dénature les protéines,
- conjointement avec le lysozyme salivaire, ils détruisent la plupart des microorganismes ingérés avec les aliments.

1-3-2-2 Le pepsinogène est le précurseur enzymatique inactif produit par les cellules principales. Une fois le pepsinogène sécrété dans la lumière l'HCl en détache un petit fragment ce qui donne naissance à l'enzyme actif (la pepsine), une fois formée la pepsine elle-même active de nouvelles molécules de pepsinogène. La pepsine commence la digestion des protéines en coupant certaines liaisons peptidiques ce qui produit de petites chaînes d'acides aminés.

1-3-2-3 Le facteur intrinsèque : c'est un autre produit de sécrétion des cellules pariétales, indispensable pour l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub>, le complexe facteur intrinsèque-vitamine B<sub>12</sub> se lie à un récepteur spécifique de l'iléon, ce qui déclenche son endocytose (Sherwood ; 2006).

### 1-3-3 Le brassage des aliments et l'évacuation de l'estomac

Les fortes contractions péristaltiques de l'antrum sont responsables du mélange des aliments au suc gastrique ce qui produit le chyme.

Chaque contraction péristaltique pousse le chyme vers le sphincter pylorique. Le pylore est maintenu presque fermé par la contraction tonique du sphincter sauf quand une forte contraction de l'antre force le passage et laisse passer quelques-uns des 30ml de chyme avant la refermeture du sphincter pylorique (Sherwood ; 2006).

### **1-4-la vascularisation de l'estomac**

L'estomac est un organe très richement vascularisé, il reçoit de nombreux vaisseaux qui lui viennent de trois branches du tronc cœliaque (artère coronaire, artère hépatique, artère stomachique et artère splénique).

La circulation veineuse est calquée sur la circulation artérielle et se rend à la veine porte.

Le drainage de l'estomac est assuré par trois chaînes ganglionnaires ;

- chaîne de l'artère coronaire stomachique.
- chaînes splénique.
- chaîne hépatique (Guénard ; 2001).

# Chapitre 02 : *Helicobacter pylori*

## 2-1 L'historique

*L'Helicobacter pylori* ou *HP* a été découverte en 1983 par Warren et Marshall, couronnés par le prix Nobel de médecine en 2005.

Il est apparu au cours des années qui ont suivi cette découverte que l'infection bactérienne est responsable de la majorité des gastrites chroniques et des ulcères gastroduodénaux. Il est aussi prouvé aujourd'hui que l'infection chronique de l'estomac peut être à l'origine de cancers gastriques. D'ailleurs, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a classé l'*HP* en 1994 comme un agent carcinogène de type 1. (Sokpon et al ; 2016)

## 2-2 Microbiologie de *H.pylori*

*L'Helicobacter pylori*, bactérie spiralée microaérophile à gram négatif, colonise la muqueuse gastrique de l'homme. Sa taille est de 2.4 à 4µm de long et de 0.5à1µm de large. *H.pylori* se présente comme un bacille incurvé en forme de « S » et représente à son extrémité 5 à 6 flagelles nécessaires à sa mobilité. (Figure5) (Korwin et al ; 2010)

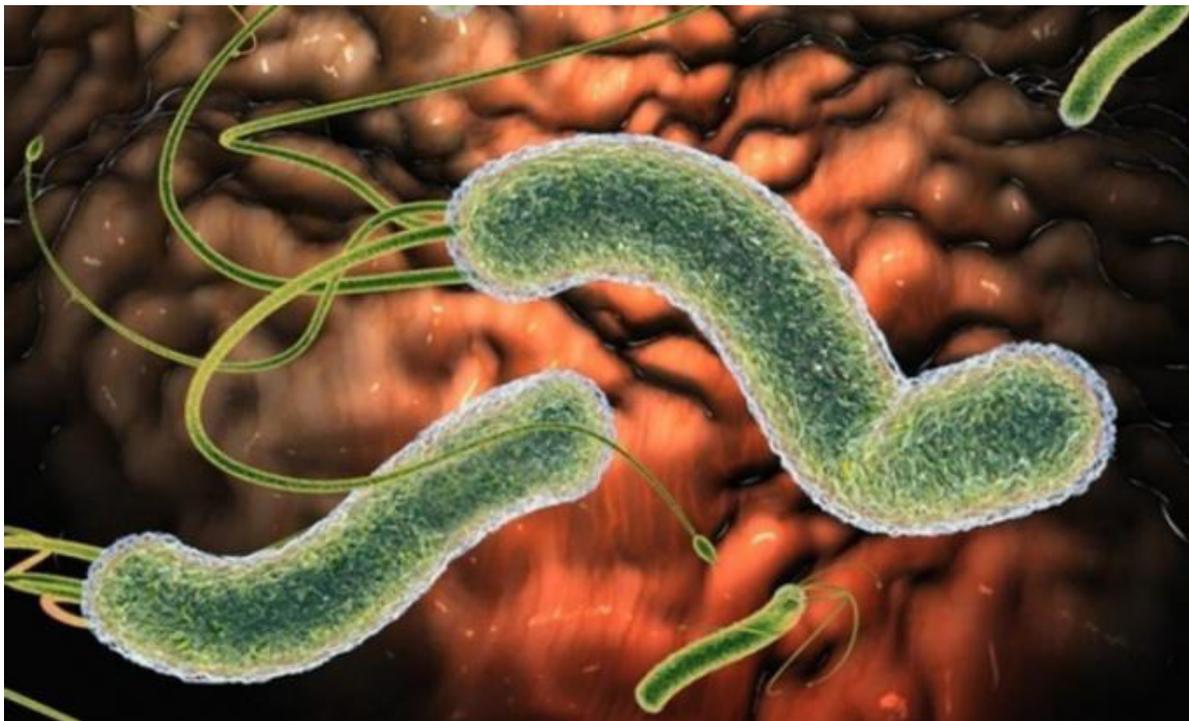


Figure 5. La structure de *l'Helicobacter pylori* (Bouyssou ; 2014)

## **2- 3 Modes de transmission de l'*Helicobacter pylori***

La transmission de l'infection à *HP* est principalement interhumaine par voie orale-orale ou/et fécale orale.

La voie de transmission orale-orale est possible via la salive contaminée ou les vomissements. L'*HP* ne survit pas longtemps en dehors de l'estomac, cette voie de transmission nécessite un contact étroit entre individus et constitue la voie de transmission privilégiée à la fois dans les pays en voie de développement et dans les pays développés. (Bouyssou ; 2014)

*H.pylori* ne survit pas au passage de la barrière intestinale en raison à la fois au changement du pH et de la présence de sels biliaires. Cependant, en cas de transit accéléré, des bactéries peuvent être éliminées en faible quantité et constituer un facteur de risque de contamination fécale-orale (Korwin et al ; 2010).

## **2-4 Pathogénicité de *H.pylori***

Le rôle de l'infection à *H.pylori* dans la pathologie digestive et en particulier dans la carcinogénèse tient à la présence de facteurs de virulence (Korwin et al ; 2010).

### **2-4-1 Facteurs de colonisation et de persistance bactérienne**

2-4-1-1 L'uréase, métallo-enzyme, de localisation cytoplasmique, est présente dans la majorité des souches de *H.pylori*. Cette enzyme hydrolyse l'urée et la transforme en ammoniac et dioxyde de carbone. L'ammoniac, en neutralisant les ions H<sup>+</sup> du milieu gastrique, augmente le pH indispensable à la survie de la bactérie dans l'environnement acide (Contreras et al ; 2003).

2-4-1-2 La mobilité : *H.pylori* ne peut pas survivre très longtemps au pH acide de l'estomac. Pour subsister, la bactérie doit donc abréger son séjour dans la lumière gastrique et se diriger vers la muqueuse où le pH est plus élevé. (Schreiber et al ; 2005)

Sa mobilité est donc un facteur indispensable à sa survie et à la colonisation de la muqueuse gastrique. Cette propriété est assurée par sa forme spiralée et par la présence de ses flagelles unipolaires dont la rotation assure sa propulsion. (Contreras et al ; 2003)

2-4-1-3 L'adhérence bactérienne est un caractère déterminant pour le pouvoir pathogène de *H.pylori*. Certaines bactéries entrent en interaction avec les cellules épithéliales par le biais

des adhésines, par cet ancrage, la bactérie est ainsi capable de demeurer dans l'estomac en résistant au péristaltisme gastrique et au renouvellement cellulaire (Yamaoka ; 2010).

Parmi ces adhésines, deux principales ont été identifiées mais ne sont pas toujours présentes :

- BabA (Blood group antigen-binding Adhesin) est une adhésine codée par le gène babA qui existe sous deux formes alléliques : babA1 et babA2. Elle se lie à l'antigène fucosylé Lewis situé à la surface des cellules épithéliales gastriques (Styer et al ; 2010). L'expression de l'allèle babA2 favorise l'ulcère duodéal et le cancer gastrique. (Fujimoto et al ; 2007)
- SabA (Sialic acid-binding Adhesin) est une Adhésine qui se lie à la structure sialylée de l'antigène Lewis exprimé à la surface des cellules épithéliales gastriques, elle est associée au risque de développement de cancer gastrique mais pas au risque d'ulcère duodéal. (Yamaoka et al ; 2006)

## 2-4-2 Facteurs de lésions tissulaires

### 2-4-2-1 L'îlot de Pathogénicité Cag PAI et l'oncoprotéine CagA

L'îlot de Pathogénicité Cag PAI (Cytotoxin associated gene Pathogenicity Island) est présent dans environ la moitié des souches occidentales et près de 90% des souches asiatiques.

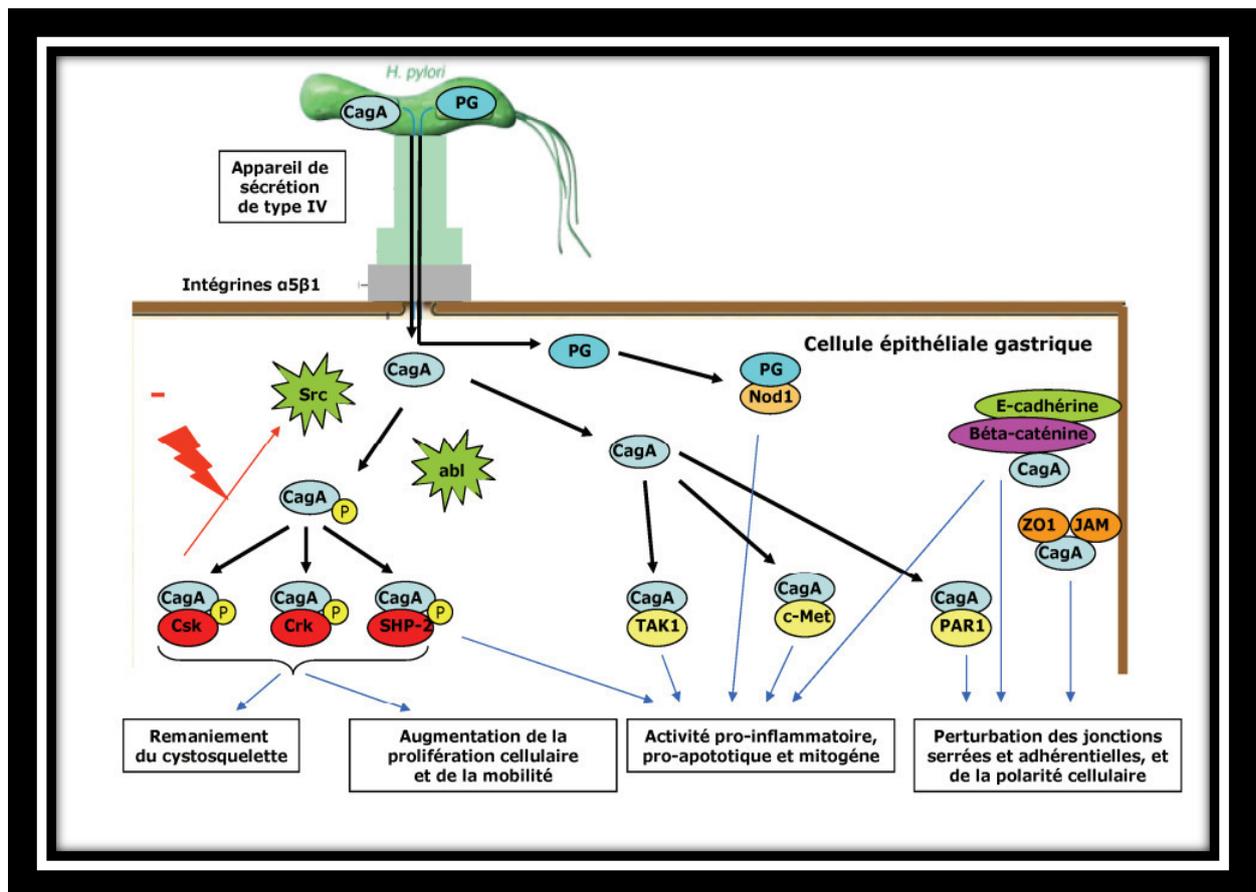
Cette région génomique de 40 Kb constituée d'une trentaine de gènes code pour des protéines formant un système de sécrétion de type 4 (SST4) et pour des protéines de la famille Cag notamment la CagA (Varon et Mégraud ; 2013).

- A- le SST4 est un complexe multi-protéique localisée au niveau de la membrane de *H.pylori*, de structure analogue à une seringue permettant l'injection de différents effecteurs bactériens directement dans le cytoplasme de la cellule hôte notamment du peptidoglycane (PG), ainsi que la protéine CagA. Cet appareil de sécrétion permet aussi l'induction de la synthèse de l'interleukine-8 (IL8) à partir des cellules épithéliales. La bactérie active cette production par la voie du facteur nucléaire KB (NF-KB) via l'activation de la P21-kinase (Roesler et Rabelo-Gonçalves ; 2014).
- B- la protéine CagA (**Cytotoxin-associated gene A**) est phosphorylée une fois dans le cytoplasme au niveau des séquences répétées EPIYA par la tyrosine kinase de la cellule hôte (Korwin et al ; 2010).

CagA sous sa forme phosphorylée (CagA-P) interagit avec des facteurs de l'hôte contenant un domaine SH2 (Src homology 2) comme la tyrosine phosphatase **SHP-2**, la tyrosine kinase **Csk** et la protéine adaptatrice **Crk**. La combinaison de ces trois facteurs est responsable de remaniement du cytosquelette et d'une augmentation de la mobilité cellulaire, ce qui va entraîner des altérations morphologiques nommées « becs de colibri ». La CagA perturbe également le cycle de la cellule épithélial via l'activation du facteur de transcription AP-1 qui est à l'origine de l'expression des proto-oncogènes.

La protéine CagA non phosphorylée peut aussi avoir des effets pathogènes à l'intérieur de la cellule, sa translocation entraîne l'activation de la B-caténine, des altérations au niveau des jonctions cellulaires apicales et une perte de polarité cellulaire.

L'infection par une souche de H.Pylori CagA+ est capable d'induire en seulement 16 semaines la cascade de lésions histopathologiques conduisant au développement d'adénocarcinomes gastriques invasifs (Figure 6) (Varron et Mégraud ; 2013).



**Figure6. Modèle du fonctionnement de l'appareil de sécrétion de type IV de *H. pylori* (Tegtmeyer ; 2011)**

## 2-4-2-2 La cytotoxine vacuolisante VacA

Toutes les souches de *H.pylori* possèdent le gène VacA codant pour une cytotoxine vacuolisante appelée protéine VacA (Piazuelo et al ;2010).

La protéine VacA a la particularité d'être une cytotoxine multifonctionnelle, dès qu'elle est sécrétée par la bactérie elle peut exercer de multiples fonctions :

- se fixer sur son récepteur et initier la voie pro-inflammatoire par sécrétion de cytokines (IL6-IL10-IL13-TNF $\alpha$ ...).
- s'accumuler à la membrane mitochondriale une fois dans le cytoplasme et provoquer l'apoptose par la réduction de la perméabilité membranaire et la libération du cytochrome C.
- induire la formation de vacuoles intracellulaires : des monomères de VacA insérés dans la bicouche lipidique, sont capable de se réassocier au niveau membranaire pour former un pore hexamérique impliqué dans le transport d'anions.
- après endocytose, ces pores sont traités au niveau des compartiments endosomiaux, dans lesquels subissent un gonflement osmotique pour devenir de larges vacuoles qui engendrent des dégâts intracellulaires.
- former un canal membranaire par regroupement de plusieurs protéines VacA pour la libération des nutriments hors de la cellule épithélial.
- traverser les jonctions serrées intracellulaires, inhiber l'activation et la prolifération des lymphocytes T, altérer la capacité à présenter des antigènes par les lymphocytes B (Figure7)(Isomoto ;2010).

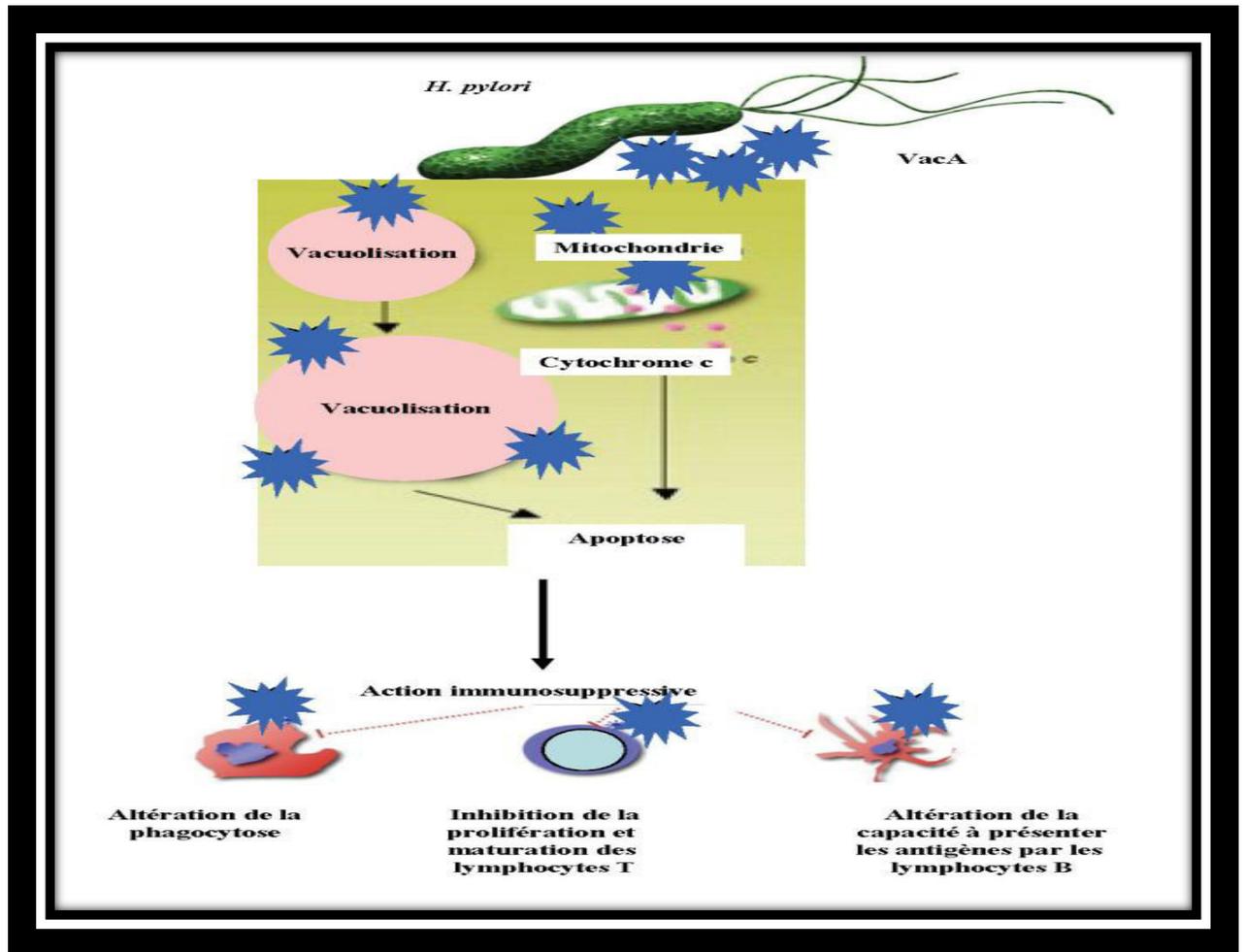


Figure 07.Effets pathologiques de VacA sur les cellules de l'hôte (Selbach, 2008)

**2-4-2-3 Le lipopolysaccharide (LPS)** situé à la surface bactérienne est présent uniquement chez les bactéries à gram négatif. Il joue un rôle important dans l'activation du système immunitaire et dans la réponse inflammatoire, il stimule la libération de cytokine (IL8) et active les monocytes. Le LPS inhibe la synthèse de la mucine et stimule la sécrétion du pepsinogène (précurseur de la pepsine) (Figure 8) (Kusters et al ; 2006).

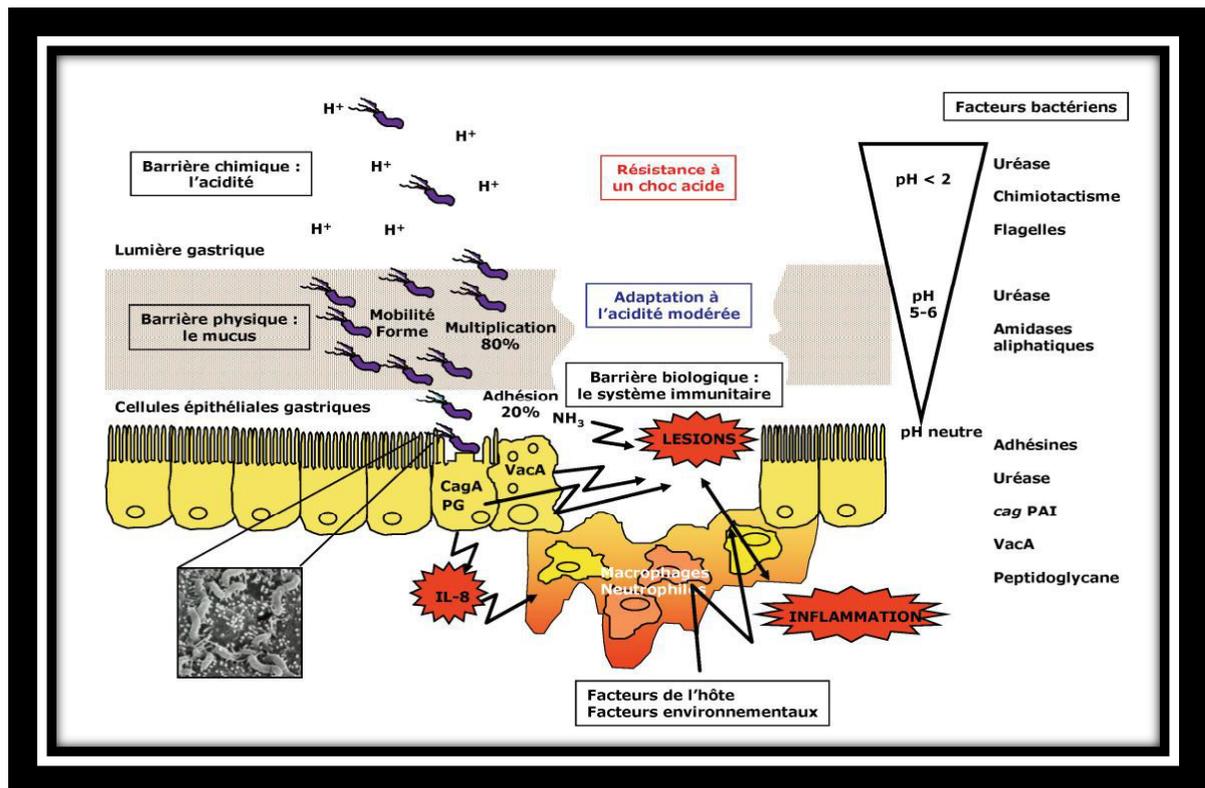


Figure 8. Colonisation de la muqueuse gastrique et genèse des lésions par *HP* (Selbach ; 2008)

## 2-5 Facteurs liée à l'hôte

Les facteurs de virulence bactériens ne sont pas les seuls facteurs en cause dans l'évolution de l'infection vers des pathologies sévères, la réponse inflammatoire et immunitaire, les polymorphismes génétiques de l'hôte et le degré de sécrétion d'acide gastrique conditionnent également l'expression pathologique de l'infection.

### 2-5-1 Réponses inflammatoire et immunitaire chez l'hôte

L'infection à *H.pylori* induit dans un premier temps une réaction inflammatoire au niveau de la muqueuse gastrique en présence de polynucléaires et de lymphocytes.

La persistance de la bactérie cause une forte réponse immunitaire cellulaire et humorale impliquées dans les lésions gastriques (Lamarque et al ; 2002).

Lorsque la bactérie adhère aux cellules épithéliales précisément au niveau de l'antre, elle active des voies de signalisation de NF-KB un facteur de régulation de la transcription des gènes impliqués dans la réponse immunitaire et inflammatoire. Ceci va déclencher la production de cytokines, notamment IL8 qui ont un rôle chimiotactique sur les polynucléaires

et les macrophages, ces derniers vont à leur tour produire des cytokines pro-inflammatoire et entretenir l'inflammation gastrique (Lamarque et al ; 2002).

Au cours de l'infection par *HP*, le nombre de lymphocytes T et B augmente, les cytokines produites par les LT conduisent à la réponse humorale avec production d'immunoglobuline IgA et IgG par les LB.

*HP* est un pathogène essentiellement extracellulaire ceci explique l'échec de son élimination par la réponse immune de l'hôte et les altérations de l'épithélium qui sont observées, les réponses inflammatoires et immunitaires jouent un rôle clef dans le processus inflammatoire et dans l'évolution de l'infection (Sobhani et al ; 2005).

### **2-5-2 Perturbation dans la sécrétion d'acide gastrique**

L'antrum est la région gastrique privilégiée de *HP*, à ce niveau, la gastrite chronique conduit à une hypersécrétion d'acide suite à une production excessive de gastrine (Blaser et Atherton ; 2004). Cette dernière peut être expliquée par deux mécanismes : premièrement l'action des cytokines issues de processus inflammatoire engendré par *HP* qui ont un effet direct sur les cellules G responsables de la sécrétion de gastrine et deuxièmement, le blocage de la somatostatine qui exerce un effet inhibiteur sur la sécrétion de la gastrine (Lamarque et al ; 2003).

Par contre l'infection aiguë est souvent associée à une hypochlorhydrie résultant d'une surproduction de la cytokine pro-inflammatoire IL-1 $\beta$  et de l'inhibition du promoteur de la sous unité  $\alpha$  de la pompe H<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> ATPase (Schuber et Peura ; 2008)

La gastrite touchant l'ensemble de l'estomac est généralement associée à une hypochlorhydrie pouvant évoluer vers un cancer gastrique, à l'inverse, la gastrite à prédominance antrale provoque une hyperchlorhydrie qui peut conduire au développement d'un ulcère duodénal (Atherton ; 2006).

### **2-5-3 Polymorphismes génétique de l'hôte**

Une explication à l'évolution de la gastrite antrale vers la gastrite fundique a été donnée : Le polymorphisme des gènes impliqués dans la production des cytokines serait en cause.

Le gène codant pour IL-1 $\beta$  présente certains allèles capables d'entraîner une production plus importante de cette cytokine pro-inflammatoire, il en résulte une inhibition plus puissante de

la sécrétion d'acide par la diminution de la gastrine et une évolution vers l'atrophie gastrique et l'adénocarcinome. Il en est de même pour le gène codant pour le TNF $\alpha$  et IL8 (Figure 9) (Amieva et El-Omar EM ;2008).

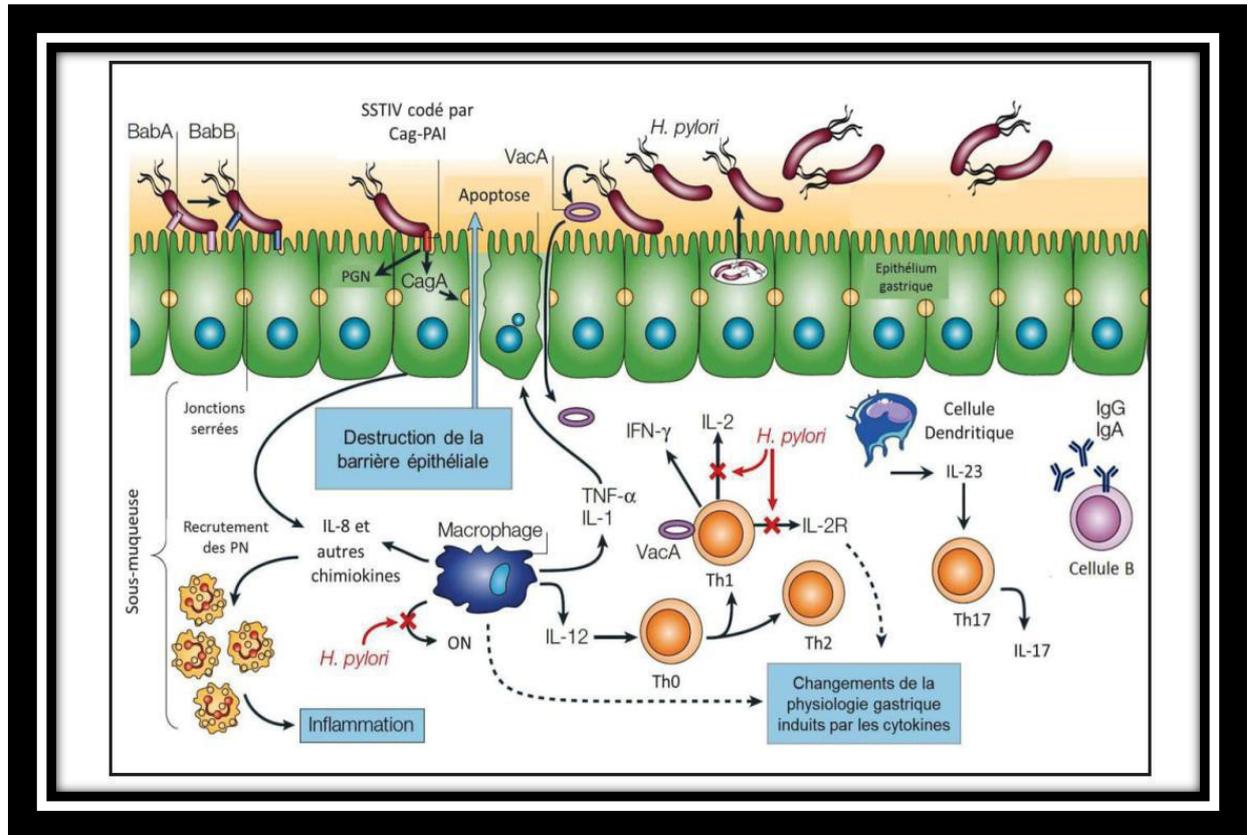


Figure 9. Interaction entre les facteurs de virulence de l'HP et la réponse de l'hôte.

(Monack ; 2004)

## 2-6 Méthodes de diagnostics de l'infection à *Helicobacter pylori*

### 2-6-1 Méthodes invasives

**2-6-1-1 L'examen anatomopathologique (Biopsie) :** Lorsqu'une exploration endoscopique est réalisée, le gastro-entérologue pratique plusieurs biopsie sur différents sites, ils peuvent par la suite être observés sous microscope après fixation et coloration spécifique afin de détecter l'infection et évaluer les lésions (Bouyssou ; 2014).

### 2-6-2 Méthodes non invasives

**2-6-2-1 Test respiratoire à l'urée marquée :** C'est la technique de référence pour le diagnostic de *HP*, ce test doit être réalisé au moins quatre semaines après la prise d'antibiotique et au moins deux semaine après la prise d'IPP (Mégraud ; 2010).

Le test respiratoire à l'urée marqué repose sur la mise en évidence de l'activité uréase de *HP*, le patient à jeun depuis la veille absorbe avant l'ingestion de l'urée marquée une solution d'acide citrique (repas de l'épreuve) qui retarde la vidange gastrique, et augmente le temps de contact entre l'*Helicobacter pylori* et l'urée marquée.

Il souffle après dans un tube correspondant au premier recueil d'air expiré (T0), ensuite il ingère 75 mg d'urée marquée avec un isotope non radioactif (C13) diluée dans de l'eau, le malade reste ensuite au repos sans manger ni boire ni fumer pendant trente minutes et souffle alors dans un deuxième tube(T30), en cas d'infection par l'HP, l'ingestion d'urée C13 est suivie d'un enrichissement de l'air expiré en  $^{13}\text{CO}_2$  (Figure10)(Bouyssou ,2014).

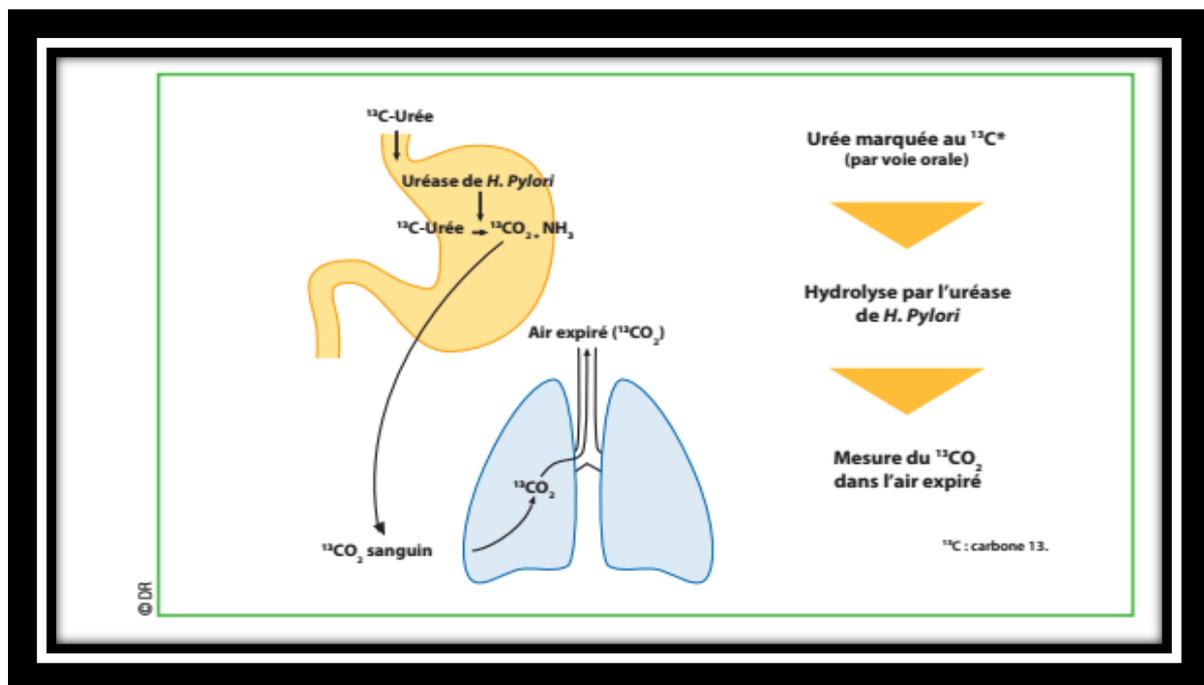


Figure 10. Principe du test respiratoire à l'urée marqué (Bouyssou ; 2014)

### 2-6-2-2 La sérologie

Cette technique nécessite une simple prise de sang du malade et l'utilisation de la méthode de l'ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) pour la détection d'anti corps spécifiques à HP de type IgG qui apparaissent deux à trois semaines après le début de l'infection.(Nahon et al ;2008).

**2-6-2-3 Détection des antigènes bactériens dans les selles** La recherche d'antigène de H.Pylori dans les selles permet d'identifier une infection active. La détection est réalisée soit

par l'ELISA soit par immuno-chromatographie à l'aide d'un AC monoclonal dirigé contre la bactérie (Korwin et Lehours ; 2010).

## 2-7 Pathologies associées à l'infection par *Helicobacter pylori*

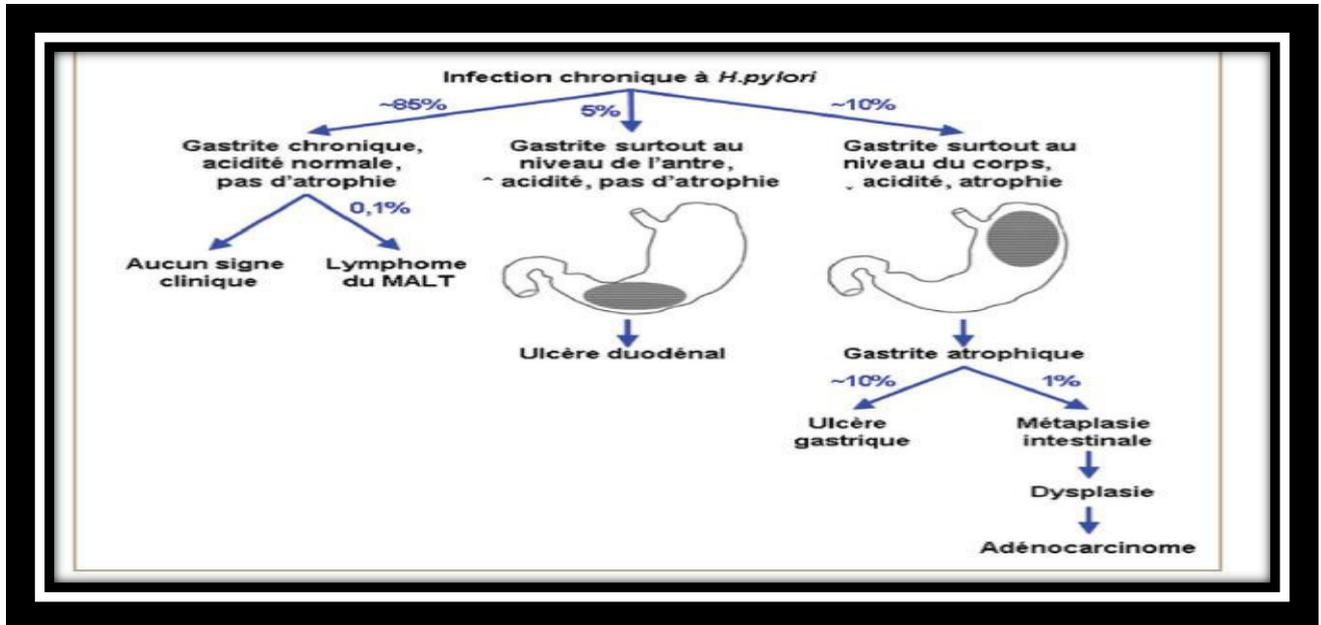


Figure 11. Pathologies gastriques induites par *HP* (Varron ; 2013)

## 2-8 Traitements d'éradication de *Helicobacter pylori*

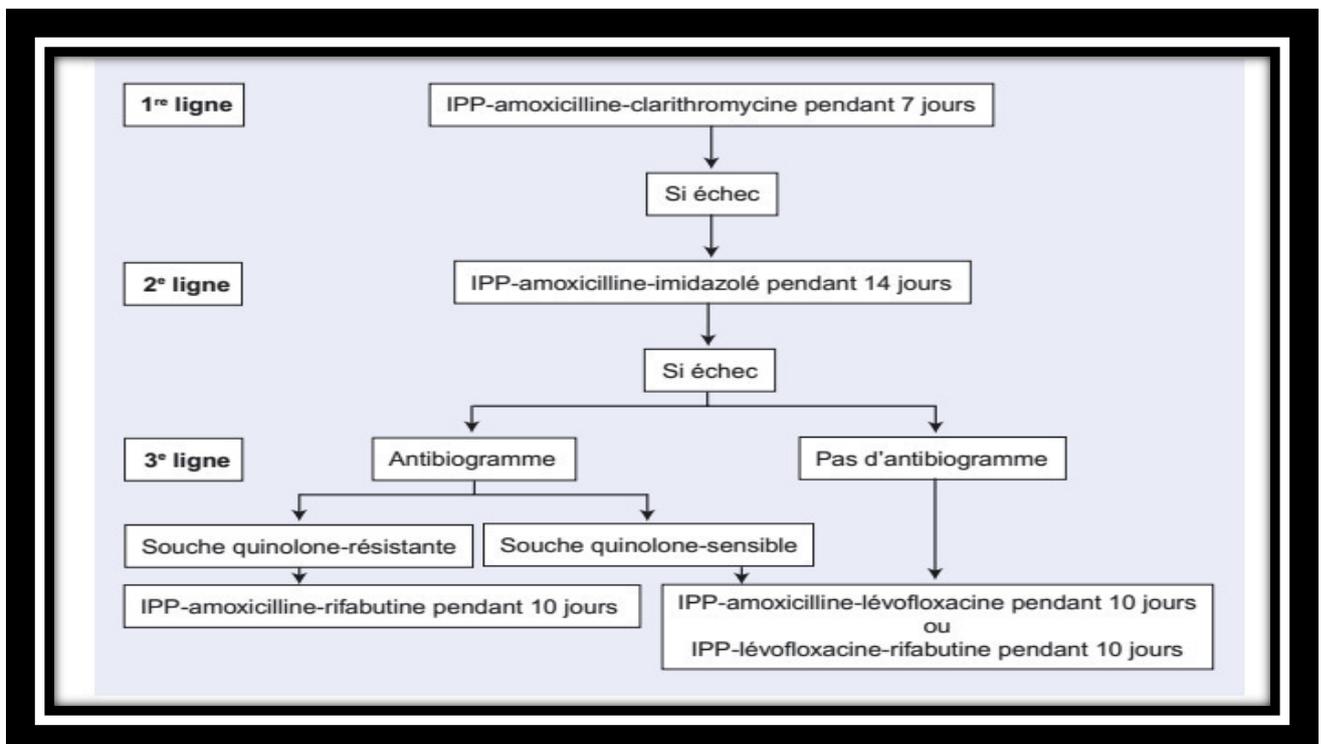


Figure 12. Stratégie d'éradication de *H. Pylori* (Korwin ; 2010)

## Chapitre 03 : inflammation et cancérogenèse

### **3-1 Les gastrites**

Les gastrites correspondent en anatomie pathologie à des lésions inflammatoires de la muqueuse gastrique. Elles sont généralement classées en gastrites aiguës avec la présence d'un infiltrat polynucléé neutrophile ou chroniques avec un infiltrat essentiellement lymphocytaire et plasmocytaire, en fonction de leur étiologie et leur potentiel évolutif.

On distingue les gastrites infectieuses (la plus fréquente est celle causé par la bactérie, (*Helicobacter pylori*), toxiques, médicamenteuses, immunes et idiopathiques (Chatelin et al ; 2014).

#### **3-1-1 Les gastrites aiguës et chroniques**

Lors de la contamination par *H.pylori* une réaction inflammatoire de la muqueuse gastrique apparaît c'est la gastrite. La forme aiguë est habituellement transitoire, en cas d'atteinte légère on note un œdème et une légère congestion au sein de la lamina propria, mais dans les formes les plus sévères des érosions (perte de substance au niveau de l'épithélium superficiel et une partie de la muqueuse.) et des hémorragies (Korwin et al ; 2010)

La forme chronique se définit comme une atteinte inflammatoire chronique de la muqueuse, elle ne présente pas de symptômes ni d'anomalies morphologiques visible en endoscopie, mais des signes de réponse inflammatoire de la muqueuse sont détectables à l'examen histologique. La présence d'une infection à la surface de la muqueuse entraîne d'une part un afflux de polynucléaires neutrophiles au niveau de l'épithélium, mais aussi une réaction inflammatoire du chorion sous la forme d'une augmentation de la population lymphoplasmocytaire. Au cours du temps apparaissent des signes d'atrophie qui sont dans la plus part du temps associés à une métaplasie intestinale (remplacement des cellules épithélial gastrique par des cellules de type intestinal), par la suite, apparaissent chez certains patients des signes de dysplasie. (Figure 13) (Delchier ; 2008)

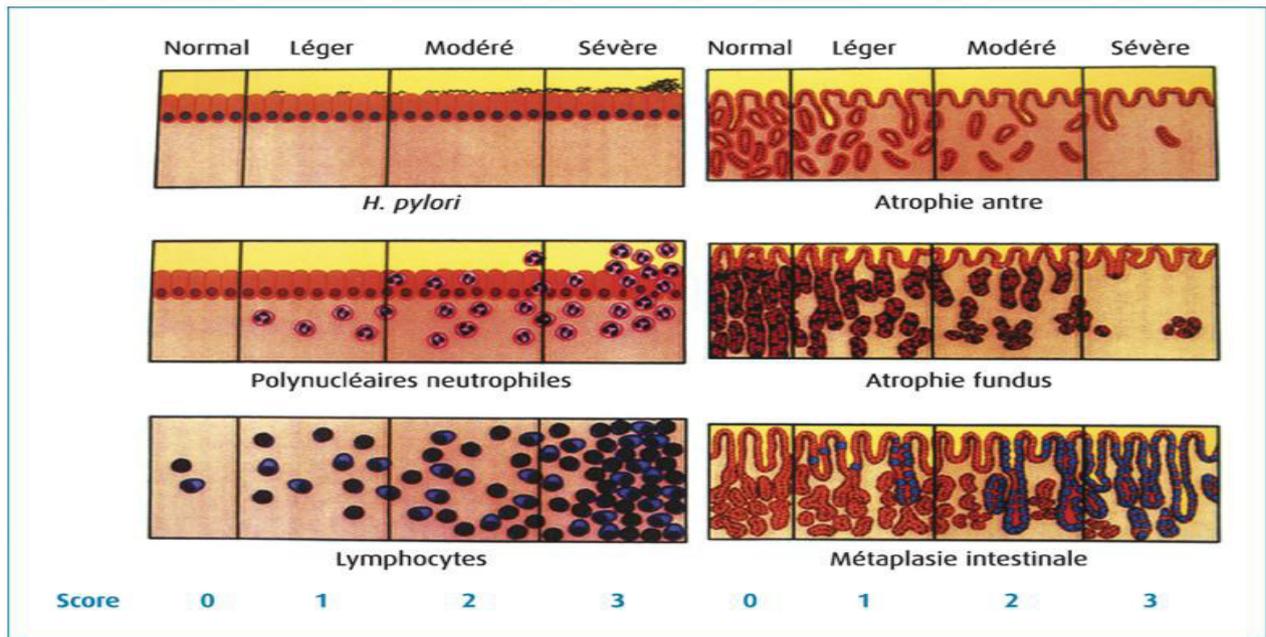


Figure 13. Evaluation de la gastrite à *H. pylori* (Delchier ; 2008)

En cas d'infection purement antrale, l'inflammation induite entraîne une hypergastrinémie avec une augmentation de la production d'acide par le fundus qui est le siège des cellules pariétales, à l'inverse en cas d'infection au niveau du fundus ou pangastrique, l'inflammation induit suite à une production d'interleukine 1, une hypochlorhydrie qui est le marqueur de l'ulcère gastrique et du cancer. (Figure 14 et 15) (Delchier ;2008)

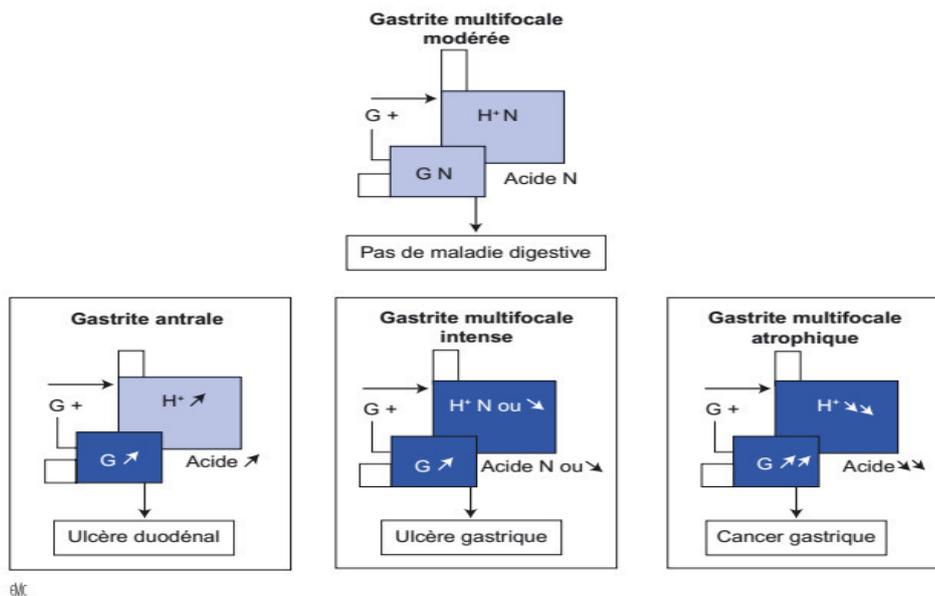
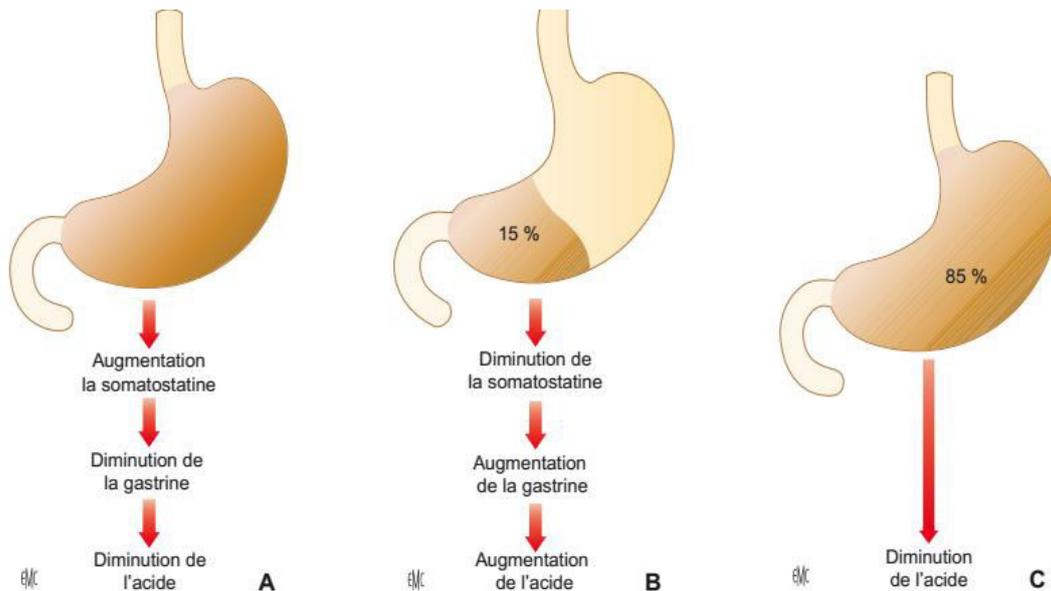


Figure 14. Expression de l'affection gastroduodénale à *H. pylori* en fonction de la topographie de la gastrite chronique et de ses conséquences sur la sécrétion acide. G : gastrine ; H+ : acide ; N : normal (Korwin, 2010)



**Figure 15. Infection par *H. pylori* et modification des sécrétions gastriques. A : gastrite aiguë. B : Gastrite antrale. C : gastrite totale (Bado ; 2011)**

## 3-2 Les ulcères

L'ulcère gastrique et duodénal se caractérise par des lésions de la muqueuse s'étendant au moins jusqu'à la musculaire-muqueuse, il résulte d'une inflammation chronique favorisée par la bactérie *Helicobacter pylori* (Burri et Meier ; 2011).

### 3-2-1 ULCÈRE GASTRIQUE ET DUODÉNAL

#### 3-2-1-1 Anatomopathologie

L'ulcère gastroduodénal se définit comme une perte de substance de la paroi gastrique ou duodénale interrompant la muqueuse et la musculature. Son fond est tapissé par un enduit fibrinoleucocytaire reposant sur un bloc scléro-inflammatoire d'aspect différent selon l'âge de l'ulcère. Il se différencie des érosions qui sont des lésions limitées à la muqueuse, et des ulcérations qui atteignent la sous muqueuse sans la dépasser (Ferec et al ; 2008).

#### 3-2-1-2 Physiopathologie

Avant l'identification de *HP*, la sécrétion d'acide était considérée comme la cause unique, ceci était validé par le fait qu'en stoppant la sécrétion d'acide chirurgicalement il n'y avait plus d'ulcère. Mais en fait plusieurs éléments sont impliqués (Ferec et al ; 2008).

Il y a, en temps normal, un équilibre entre les facteurs d'agression de la muqueuse et les facteurs protecteurs (mucus bicarbonate, microcirculation, renouvellement cellulaire). Un ulcère peut donc être la cause d'une augmentation de la sécrétion d'acide due au syndrome de Zollinger-Ellison lié à la sécrétion paranéoplasique de gastrine. Il peut également être lié à la diminution des facteurs de défense avec diminution de sécrétion du mucus bicarbonate et/ou de la microcirculation muqueuse (Ferec et al ; 2008).

L'implication d'*Helicobacter pylori* est plus récente, Cette bactérie est responsable de la gastrite chronique avec une localisation antrale dominante, cette gastrite chronique est responsable d'une hypergastrinémie et donc d'une hypersécrétion d'acide. Celle-ci peut favoriser l'apparition d'ulcères (Figure16) (Ferec et al ; 2008).

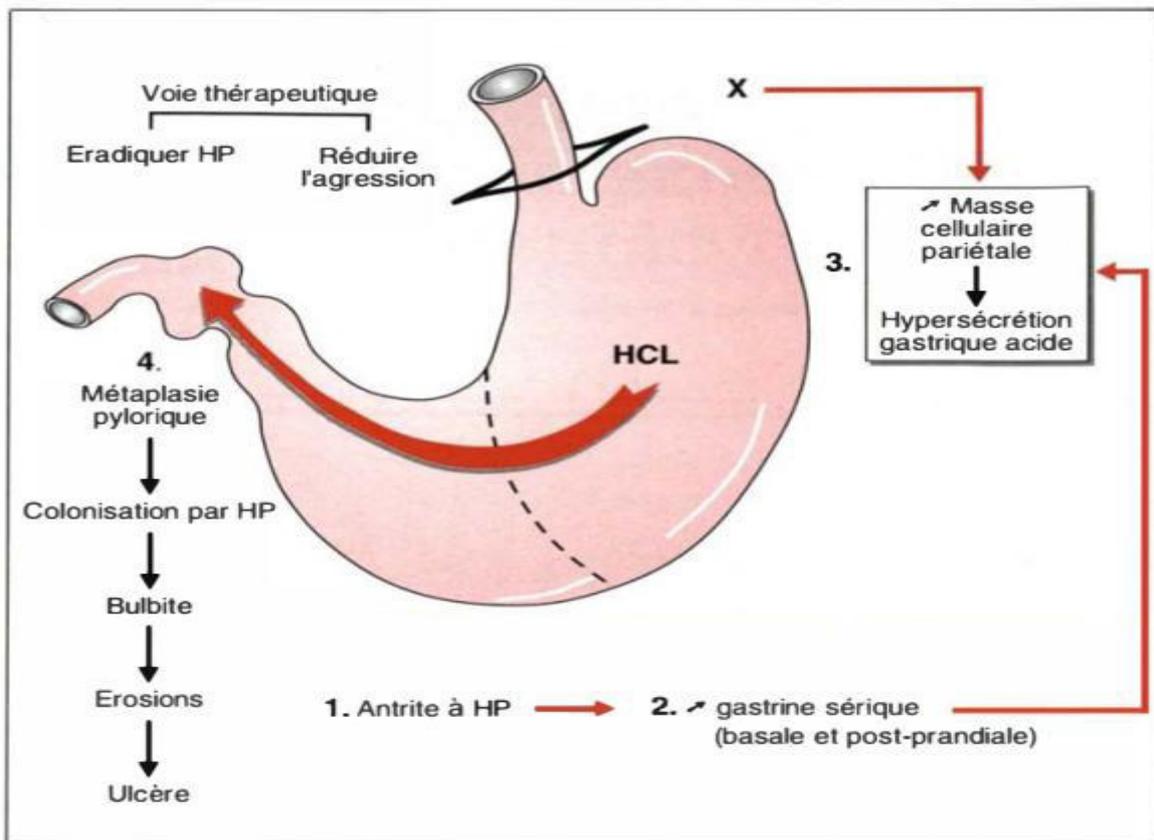


Figure16.Schéma physiopathologique de l'ulcère gastroduodénal (Mignon ; 1995)

### 3-2-1-3 Étiologie

Bien que l'infection par *H. pylori* et l'usage des AINS expliquent la plupart des cas d'ulcère, il existe d'autres causes importantes, moins communes, notamment les ulcères de stress, les néoplasies et les ulcères idiopathiques (Douglas et al ; 2011).

**3-2-1-3-1 *Helicobacter pylori*** : L'infection à *Helicobacter pylori* est la principale cause de la maladie ulcéreuse. Cette bactérie doit donc être recherchée systématiquement devant tout ulcère (Ferec et al ; 2008).

**3-2-1-3-2 AINS et aspirine** : Les AINS sont particulièrement utilisés notamment dans la symptomatologie douloureuse. Néanmoins, leurs effets secondaires peuvent être sévères et ils font partie des causes de décès intra hospitaliers (par saignements digestifs et intracrâniens) les plus fréquents (Ferec et al ; 2008).

Les AINS endommagent principalement la muqueuse par une inhibition systémique de la synthèse des prostaglandines et en favorisant l'adhérence de neutrophiles à l'endothélium vasculaire de la muqueuse, L'inhibition de la cyclo-oxygénase supprime la synthèse des prostaglandines et ainsi les effets médiés par les prostaglandines (stimulation de la production de mucus, sécrétion de bicarbonate, prolifération cellulaire épithéliale, circulation sanguine au niveau des muqueuses) destinés à protéger la muqueuse gastrique (Burri et Meier ;2011).

**3-2-1-3-3 Syndrome de Zollinger-Ellison** : Le syndrome de Zollinger-Ellison est lié à une sécrétion paranéoplasique inappropriée de gastrine par une tumeur neuroendocrine localisée généralement au niveau du duodénum ou au niveau de la tête du pancréas. . Cette sécrétion stimule une hyperproduction d'acide gastrique et des lésions généralement multiples. Ce syndrome doit donc être suspecté devant l'association de plusieurs ulcères gastroduodénaux (Ferec et al ; 2008).

### **3-2-1-4 Complications**

**3-2-1-4-1 Les hémorragies** : Le mode de révélation d'un ulcère gastroduodéal peut être une hémorragie, Elle peut être chronique révélée par une anémie chronique ou aiguë sous forme d'hématémèse, de méléna, voire de rectorragies lors d'un saignement abondant (Ferec et al ; 2008).

**3-2-1-4-2 Perforation** : Une perforation se révèle par des douleurs intenses initialement localisées «véritable coup de poignard péritonéal » qui vont secondairement se généraliser à l'occasion de la constitution d'une péritonite. (Ferec et al ; 2008)

**3-2-1-4-3 Sténose** : Les sténose se forment en cas d'ulcère volumineux, ou s'il est situé au niveau de l'antre ou au niveau du pylore. Les sténoses se manifestent par une occlusion haute avec vomissements et douleurs abdominales. (Ferec et al ; 2008)

### **3-2-1-5 traitements des ulcères**

L'objectif du traitement est de soulager les symptômes, guérir l'ulcère, prévenir des complications et diminuer le risque d'ulcère récurrent.

De multiples formes de thérapie (antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine, inhibiteurs de la pompe à protons [IPP] sont efficaces pour soulager les symptômes et guérir un ulcère.

Le rôle de *H. pylori* dans la formation d'ulcères duodénaux et gastriques est indiscutable. Si l'infection est objectivée, il est important de l'éliminer par la trithérapie qui est formée d'un IPP et de deux antibiotiques pendant 10 à 15 jours. (Douglas et al ; 2011)

## 3-3 Cancer de l'estomac

Le cancer de l'estomac est l'un des cancers les plus fréquemment diagnostiqué dans le monde. Il reste un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale, car il représente la deuxième cause de mortalité par le cancer après le cancer du poumon. (Yaghoobi et al ; 2010)

### 3-3-1 Facteurs étiologiques

#### 3-3-1-1 Environnement

Les facteurs de risques alimentaires ou environnementaux jouent très probablement un rôle majeur dans la carcinogenèse gastrique.

Le sel ainsi que les aliments salés, fumés ou frits sont incriminés dans la genèse des cancers de l'estomac, La consommation de viandes rouges favoriserait également la survenue de la pathologie alors qu'un régime riche en fibre et pauvre en graisse a un rôle protecteur.

Fumer du tabac accroît également le risque de cancer de l'estomac, certaines études ont démontré que l'exposition à la fumée fait aussi augmenter le risque. (Aparicio et al ; 2003)

#### 3-3-1-2 certains troubles de l'estomac

Les troubles non cancéreux font augmenter le risque de cancer de l'estomac.

**3-3-1-2-1 La gastrite atrophique chronique** : Au cours de la gastrite chronique atrophique avec métaplasie intestinale, 11 % des patients développeront un cancer gastrique. L'origine de cette pathologie est multifactorielle. La cause la plus fréquente est l'infection à *Helicobacter pylori*, beaucoup plus rarement il peut s'agir d'une anémie de Biermer. (Aparicio et al ; 2003)

**3-3-1-2-2 La métaplasie intestinale** est caractérisée par le remplacement des cellules de l'estomac par des cellules qui tapissent l'intestin. Elle peut être causée par une infection à *HP*, un trouble héréditaire, l'alimentation ou autres facteurs. (Aparicio et al ; 2003)

**3-3-1-2-3 La dysplasie épithéliale gastrique** est un état précancéreux qui apparaît lorsque les cellules du revêtement de l'estomac changent et deviennent anormales. Ces cellules anormales peuvent évoluer en adénocarcinome avec le temps. (Aparicio et al ; 2003)

**3-3-1-2-4 L'adénome, ou polype adénomateux**, est un type de polype fait de cellules glandulaires anormales qui apparaît dans le revêtement de l'estomac. Il est précancéreux, surtout si l'adénome mesure plus de 2 cm. (Tasu et al ; 2009)

**3-3-1-2-5 L'ulcère gastrique** : Le risque relatif de cancer gastrique est de 1,5 à 2 fois plus élevé chez les sujets présentant un ulcère gastrique par rapport à une population témoin. (Aparicio et al ; 2003)

**3-3-1-2-6** l'utilisation prolongée des inhibiteurs des récepteurs H2 à l'histamine ou des inhibiteurs de la pompe à protons ne sont pas associées directement à un risque accru de cancer gastrique. Cependant, l'administration prolongée de ces traitements augmente le risque de gastrite atrophique chez les sujets infectés par *Helicobacter pylori*.(Tasu et al ; 2009)

Assez étrangement, les personnes qui ont subi une chirurgie de l'estomac (gastrectomie partielle) risquent d'avantage d'être atteintes d'un cancer de l'estomac. C'est peut-être à cause de la bile présente dans l'intestin grêle qui remonte dans la partie restante de l'estomac et cause l'inflammation. (Tasu et al ; 2009)

### **3-3-1-3 Troubles génétiques héréditaires**

La présence de facteurs génétiques influençant le risque individuel de développer un cancer gastrique est également suggéré. Il existe en effet un risque multiplié par deux ou trois chez les apparentés au premier degré d'un sujet atteint. (Tasu et al ; 2009)

## **3- 3-2 classifications histologiques du cancer de l'estomac**

Plusieurs classifications histologiques ont été proposées pour les adénocarcinomes gastriques :

### **3-3-2-1 Classification de Lauren**

La classification de Lauren se base sur l'apparence et le comportement du tissu gastrique lors de l'examen au microscope. Ce système est celui qui est le plus souvent utilisé pour décrire à quoi ressemble l'adénocarcinome.

La classification de Lauren divise l'adénocarcinome de l'estomac en deux principaux types :

- **Type intestinal** : les cellules tumorales sont bien différencier, se développent lentement et ont tendance à former des glandes ;

- **Type diffus** : les cellules tumorales sont peu différenciées, se comportent agressivement et ont tendance à se disperser dans tout l'estomac (Plutôt que de former des glandes). Ce type se propage à d'autres parties du corps (métastases) plus rapidement que les tumeurs de type intestinal. Les cancers de type diffus ont des localisations secondaires préférentiellement ganglionnaires et péritonéales ;
- La classification de Lauren comporte également un type d'adénocarcinome dit mixte, composé des types intestinal et diffus. (Junli et al ;2016)

### 3-3-2-2 Classification de l'OMS

La classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) est plus détaillée que la classification de Lauren, elle divise le cancer de l'estomac en 5 principaux types :

- **Adénocarcinome tubuleux** : Ce type est composé de petits tubes (tubules) ramifiés de différentes tailles ;
- **Adénocarcinome papillaire** : Cette tumeur croît hors de la paroi gastrique, composé de saillies épithéliales digitiformes avec axes fibreux ;
- **Adénocarcinome mucineux** : (ou colloïde muqueux) ces cellules apparaissent en petits groupes flottant dans des lacs de mucine ; il se présente souvent macroscopiquement comme une « galette » bien limitée ;
- l'adénocarcinome à cellules indépendantes en « bague à chaton » ; il constitue la forme histologique habituelle de la limite plastique.
- En dehors des adénocarcinomes, l'OMS distingue des formes rares : Le carcinome adénosquameux associant des aspects glandulaires et épidermoïdes et ayant un pronostic plus défavorable que l'adénocarcinome pur. (Mourra et Fléjou ; 2001)

### 3-3-2-3 Classification de Goseki

La classification de Goseki divise les adénocarcinomes gastriques en quatre sous-types histologiques, selon le degré de la différenciation tubulaire et la quantité de mucus intracytoplasmique. Les cancers de type I (tubes bien différenciés, peu de mucus) métastasent par voie hématogène, tandis que l'extension des cancers de type IV (tubes peu différenciés, beaucoup de mucus) se fait directement par voies ganglionnaire et péritonéale. (Mourra et Fléjou ; 2001)

### 3-3-2-4 Classification TNM

Le TNM est un système de classement reposant sur l'extension tumorale locale, régionale (ganglionnaire) et métastatique.

Le stade selon la classification TNM des cancers gastriques est évalué à partir de l'imagerie disponible, soit la scanographie thoraco-abdomino-pelvienne ou l'écho-endoscopie.

- ❖ T décrit la taille de la tumeur primitive et son développement dans les tissus qui entourent l'estomac ;
- ❖ N décrit les ganglions lymphatiques entourant l'estomac ;
- ❖ M décrit si le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps (métastases). (Tableau 1, 2,3) (Mineur et al ; 2010)

**Tableau 1. Les tumeurs primitives dans la classification TNM (Mineur et al ; 2010)**

<b>T0</b> pas de tumeur primitive
<b>Tis</b> carcinome in situ
<b>T1</b> tumeur envahissant la lamina propria, ou la sous-muqueuse
<b>T1a</b> tumeur envahissant la lamina propria
<b>T1b</b> tumeur envahissant la sous-muqueuse
<b>T2</b> tumeur envahissant la principale couche musculaire de l'estomac (la musculuse)
<b>T4</b> tumeur envahissant les structures adjacentes
<b>T4a</b> tumeur envahissant toute la séreuse
<b>T4b</b> tumeur envahissant les structures adjacentes

**Tableau2. Les ganglions régionaux dans la classification TNM (Mineur et al ;2010)**

<b>N0</b> pas d'envahissement des ganglions régionaux
<b>N1</b> 1 à 2 ganglions envahis
<b>N2</b> 3 à 6 ganglions envahis
<b>N3a</b> 7 à15 ganglions envahis
<b>N3b</b> 16 ganglions et plus envahis
<b>Nx</b> ganglions non évaluables

**Tableau 3. Les métastases dans la classification TNM (Mineur et al ; 2010)**

<b>M0</b> pas de métastase à distance
<b>M1</b> présence de métastase à distance
<b>MX</b> les métastases ne peuvent pas être déterminées

### **3-3-3 Les tumeurs de l'estomac**

Le cancer de l'estomac est une tumeur maligne qui se développe lentement, Les principales tumeurs malignes de l'estomac sont les adénocarcinomes, les lymphomes, les tumeurs stromales gastro-intestinales (gastro intestinal stromal tumor, GIST), les tumeurs neuroendocriniennes et les cancers gastriques héréditaires diffus. (Ahn et al ;2009)

#### **3-3-3-1 Adénocarcinome gastrique**

L'Adénocarcinome gastrique est une tumeur épithéliale maligne développée à partir de la muqueuse gastrique. Il s'agit de la troisième tumeur maligne du tube digestif après le cancer colorectal et le cancer pancréatique. Sa localisation préférentielle se situe sur la petite courbure gastrique (60 % des cas), soit au cardia soit au dernier tiers de l'antra gastrique (Ahn et al ; 2009).

##### **3-3-3-1-1 L'histoire de la maladie**

L'histoire de la maladie peut être décomposée en deux phases. La première phase est lentement évolutive par érosion permanente de la superficie de la tumeur. Cette phase, appelée early gastric cancer (EGC) pour les Anglo-Saxons, se caractérise par une agressivité réduite, elle se définit par une atteinte exclusive de la muqueuse et de la sous-muqueuse. À ce stade, le risque d'envahissement ganglionnaire ou métastatique est très faible. Cette phase peut durer de 10 à 15 ans. L'infiltration des couches les plus profondes accélère la croissance tumorale avec une diffusion métastatique rapide, cette phase a une durée moyenne de 2 à 3 ans. (Tasu et al ; 2009)

##### **3-3-3-1-2 Aspects pathologiques et histologiques**

L'adénocarcinome gastrique se présente sous deux formes : le cancer gastrique diffus composé de cellules néoplasiques individuelles infiltrantes qui ne forment pas de structures glandulaires et l'adénocarcinome de type intestinal qui progresse à travers une série d'étapes histologiques. Ce dernier est initié par la transition d'une muqueuse normale vers une gastrite chronique superficielle suivie d'une atrophie gastrique et d'une métaplasie intestinale pour enfin engendrer une dysplasie et un adénocarcinome. (Wroblewski et al ;2010)

Il existe aussi plusieurs classifications anatomopathologiques des adénocarcinomes gastriques. Sur le plan macroscopique, on décrit cinq formes :

- ❖ Nodulaire (44%). (Figure17)
- ❖ ulcérée (40 %). (Figure18)
- ❖ végétante (7 %). (Figure19)
- ❖ linite plastique (7 %). (Figure20)
- ❖ à extension superficielle (2 %). (Tasu et al ;2009) (Figure21)



**Figure 17. Aspect macroscopique de l'adénocarcinome de l'estomac. Forme nodulaire (flèche)(Tasu et al ;2009)**



**Figure 18. Aspect macroscopique de l'adénocarcinome de l'estomac. Forme nodulaire plus étendue avec quelques ulcérations visibles en surface. (Tasu et al ; 2009)**



Figure 19. Aspect macroscopique de l'adénocarcinome de l'estomac. Forme ulcérée.  
(Tasu et al ; 2009)

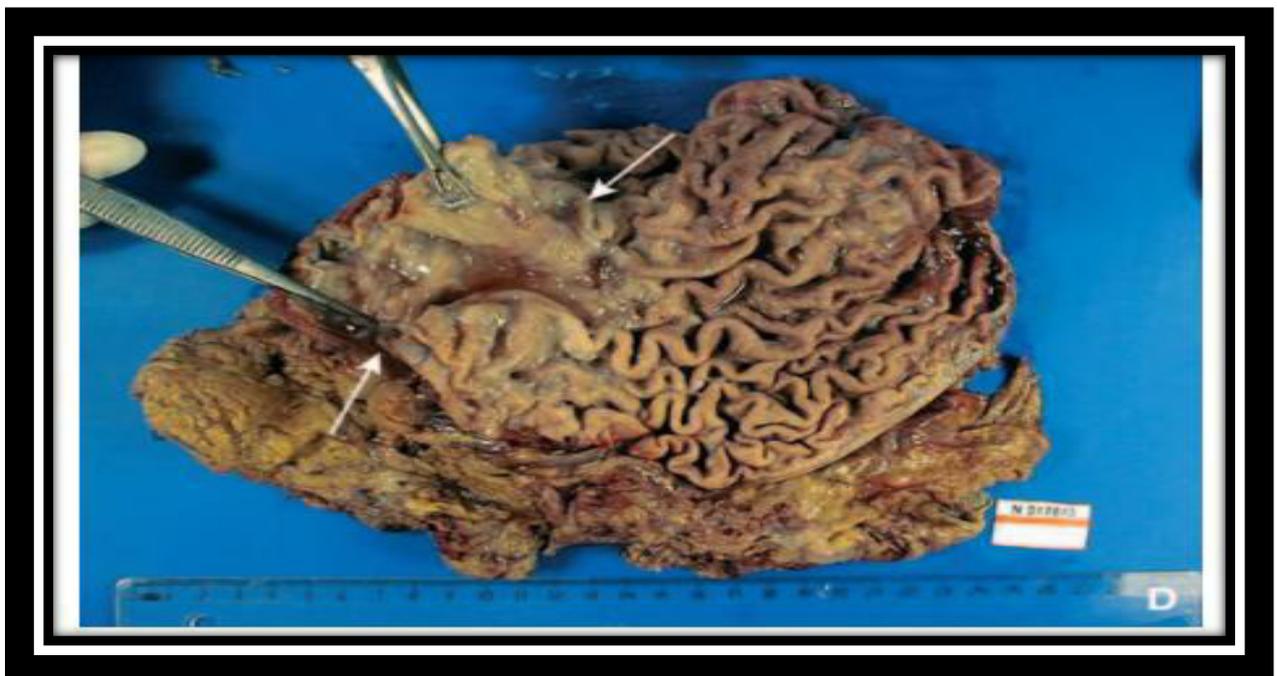
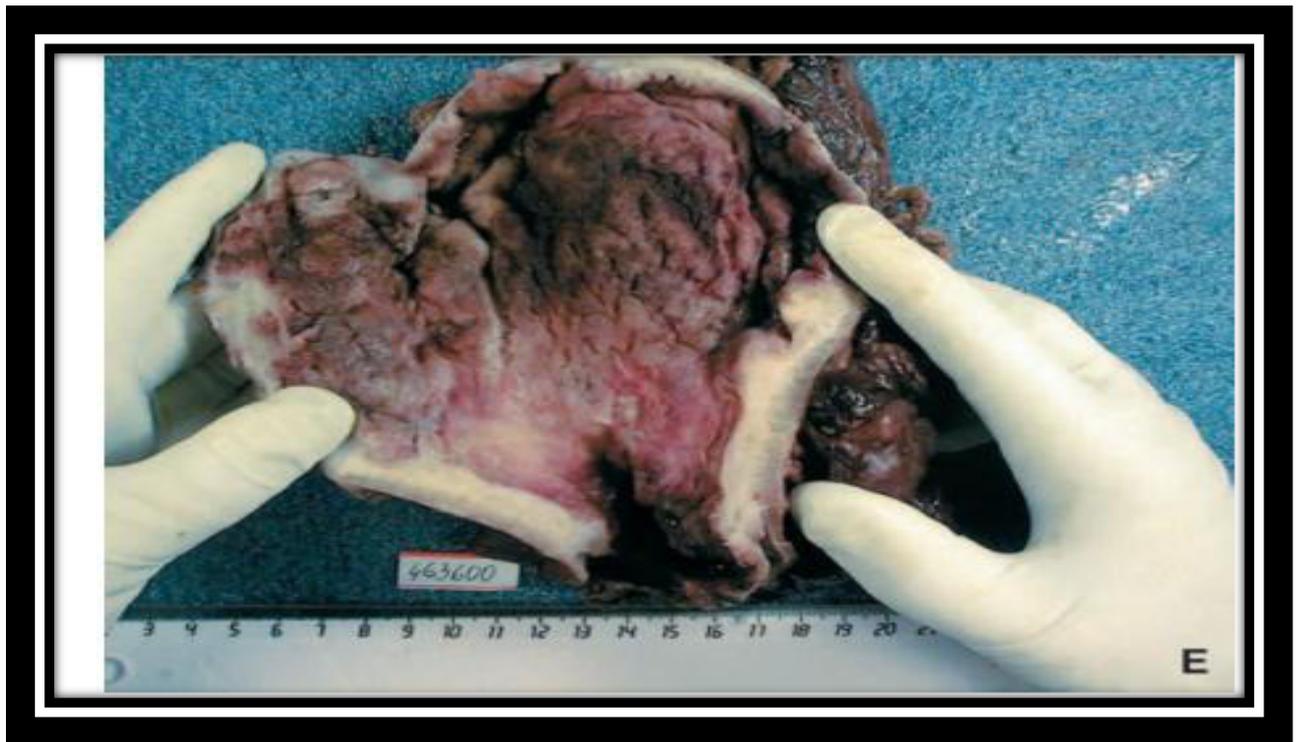


Figure 20. Aspect macroscopique de l'adénocarcinome de l'estomac. Forme ulcéro-végétante  
(flèches). (Tasu et al ;2009)



**Figure 21.** Aspect macroscopique de l'adénocarcinome de l'estomac. Lignite (Tasu et al ; 2009)

### **3-3-3-1-2-1 Cancer superficiel de l'estomac**

Il se définit comme un cancer limité à la muqueuse avec une extension possible dans la sous-muqueuse, avec ou sans métastase ganglionnaire. (Mourra et Fléjou ; 2001)

### **3-3-3-1-2-2 Linite plastique**

Elle représente la forme typique des cancers infiltrants. La paroi gastrique est épaissie (10 à 20 mm), rétractée de façon circulaire dans tout l'estomac. Les plis du fundus ou de l'antrum sont effacés ou épaissis par l'infiltration carcinomateuse.

Histologiquement, il s'agit d'un adénocarcinome à cellules indépendantes en « bague à chaton » ; l'infiltration néoplasique épaissit tous les plans de la paroi, dissocie la musculature sans la détruire, et s'accompagne d'un stroma scléreux très abondant. Le diagnostic peut être très difficile en l'absence de destruction de la muqueuse. Le pronostic de la linite plastique est très défavorable et dépend de la hauteur de la tumeur et de l'invasion en profondeur de la paroi gastrique. (Mourra et Fléjou ; 2001)

### **3-3-3-2 Lymphomes gastriques**

La localisation gastrique est la plus fréquente des localisations lymphomateuses du tube digestif (35 %), le lymphome gastrique primitif est rare (de 2 % à 5 % des tumeurs malignes de l'estomac). La grande majorité des lymphomes sont des lymphomes non hodgkinien (LMNH) de phénotype B : les deux LMNH de type B observés dans plus de 90 % des cas sont le lymphome diffus à grandes cellules B (de haut grade) et le lymphome de la zone marginale extra ganglionnaire du tissu lymphoïde associé aux muqueuses ou lymphome du MALT (de bas grade). (Tasu et al ; 2009)

### **3-3-3-3 Gastrointestinal stromal tumors (GIST)**

Les GIST sont des tumeurs méenchymateuses les plus fréquentes du tractus gastro-intestinal. Elles sont définies par l'expression d'un récepteur transmembranaire tyrosine kinase dépendant appelé C-kit (ou CD 117). L'activation permanente du récepteur c-kit et donc de la tyrosine kinase par un ligand participerait à la pathogenèse des GIST. Ces tumeurs sont constituées de cellules épithélioïdes, fusiformes ou en bague à chatons. (Tasu et al ; 2009)

### **3-3-3-4 Cancer gastrique héréditaire diffus**

La perte de fonction de la protéine d'adhésion cellulaire E-cadhérine, liée à des mutations germinales du gène CDH1 de transmission autosomique dominante, provoque l'apparition de cancer gastrique de type diffus avec une très forte pénétrance. Cependant, cette mutation constitutionnelle est rare et ne concernerait que moins de 3 % des cancers gastriques. Lorsqu'elle est présente, un conseil génétique et la discussion d'une gastrectomie prophylactique sont nécessaires. (Svrcek ;2011)

### **3-3-3-5 TUMEURS NEUROENDOCRINES**

#### **3-3-3-5-1 Carcinoïde (tumeur neuroendocrine bien différenciée)**

Il s'agit d'une forme rare de cancers de l'estomac (la prévalence est estimée à environ 0,3 %). On distingue trois sous types de tumeurs gastriques carcinoïdes :

Le type un est associé à une hyperplasie de cellules entérochromaffines responsables d'une hypergastriménie, d'une gastrique atrophique avec ou sans anémie. Ces lésions sont généralement bénignes et l'envahissement ganglionnaire ou métastatique est très rare.

Le type deux est la moins fréquente des tumeurs carcinoïdes de l'estomac (de 5 % à 10 %). Elle s'associe à une hypergastrimémie responsable d'un syndrome de Zollinger. Les lésions sont multicentriques et l'envahissement ganglionnaire est fréquent. L'aspect en imagerie peut être trompeur car elles se présentent comme un épaississement diffus de la paroi gastrique.

Le type trois est caractérisé par des tumeurs carcinoïdes sporadiques sans hypergastrimémie. Elles représentent 13 % des tumeurs gastriques carcinoïdes et sont souvent découvertes à un stade tardif, où elles sont volumineuses et compliquées de métastase. (Tasu et al ; 2009)

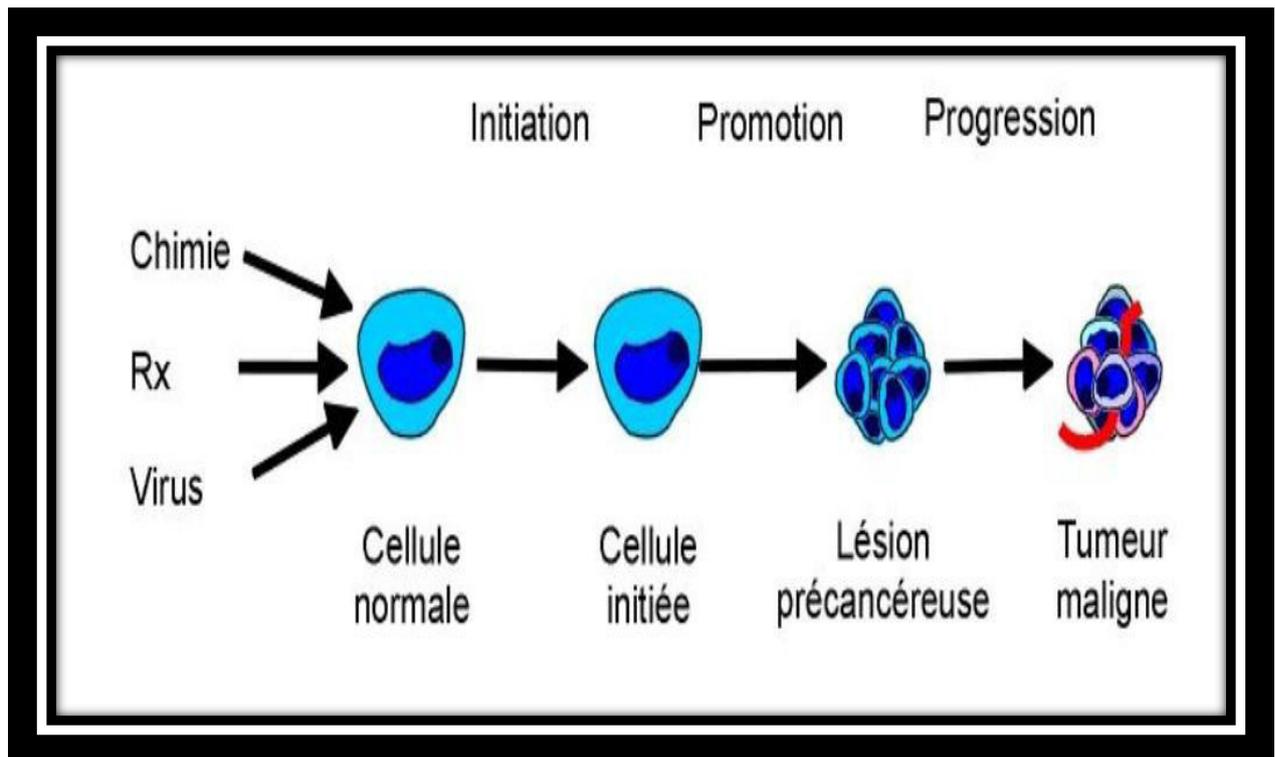
### 3-3-4 développement tumoral

Un cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anarchique au sein d'un tissu normal de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone (cellule initiatrice) qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment.

L'apparition d'une cellule cancéreuse est liée à l'accumulation des anomalies dans son ADN, son comportement anormal est dû au dérèglement de certains de ses gènes.

La cancérogénèse comprend trois étapes : l'initiation, la promotion et la progression (Figure, 22).

- **L'initiation** se caractérise par des altérations génomiques (mutations, perte de gène, réarrangements chromosomiques...), elle reste sous contrôle tant que les mécanismes de régulation de l'homéostasie cellulaire fonctionnent.
- **La promotion** est l'étape caractérisée par la survie et l'expansion clonale des cellules « initiées ». Cette prolifération cellulaire intervient lorsque les cellules sont plus sensibles aux signaux stimulateurs de la croissance.
- **Au cours de la progression** la taille de la tumeur augmente substantiellement, Devenue autonome, la cellule cancéreuse peut aussi envahir d'autres tissus et former des métastases. ( Rakoff-Nahoum ;2006)



**Figure 22. Représentation schématique des différentes étapes de la cancérogenèse**  
(Rakoff-Nahoum ; 2006)

Cette transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse est un processus long, qui peut durer des dizaines d'années. Au cours de cette transformation, la cellule cancéreuse a acquis un certain nombre de caractéristiques : son indépendance vis-à-vis des signaux qui régulent (favorisent ou freinent) habituellement sa croissance et sa division, sa capacité à échapper au processus de la mort cellulaire programmée et sa capacité à se diviser indéfiniment. (Figure23) (Hanahan et al ; 2011)

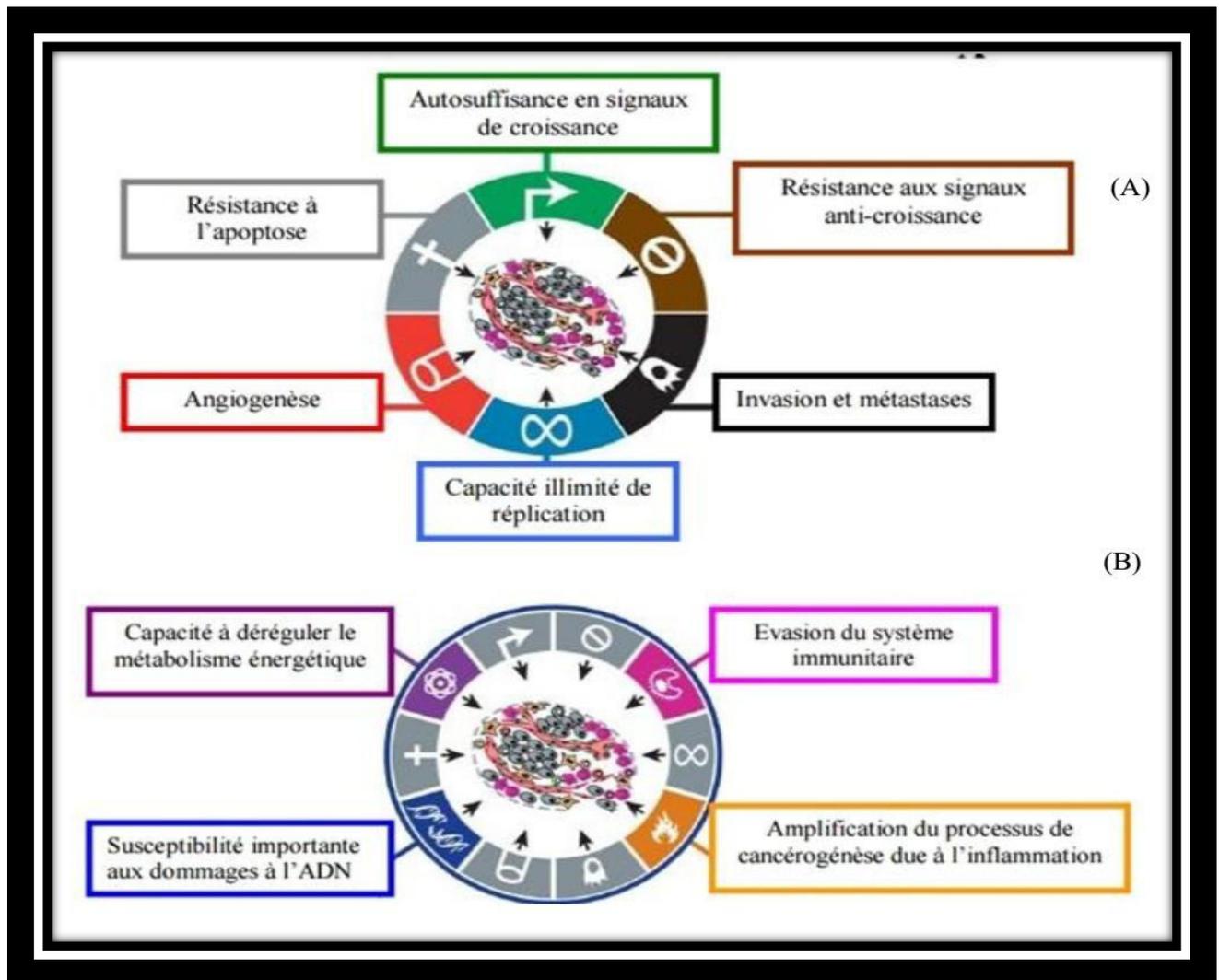


Figure23. Les caractéristiques des cellules cancéreuses. (A) : Propriétés initiales de la cellule cancéreuse. (B) : Caractéristiques nouvelles de la cellule cancéreuse. ( Hanahan et al ;2011)

### 3-3-4-1 ONCOGÈNES ET GÈNES SUPPRESSEURS DE TUMEURS

Ce sont les gènes qui contrôlent à l'état normal la prolifération cellulaire et l'homéostasie tissulaire. La plupart peuvent être impliqués dans le développement des cancers par l'intermédiaire de diverses altérations. (Mourra et al ; 2001)

Les modifications décrites dans les cancers gastriques sont surtout des amplifications et des mutations ponctuelles, ces modifications aboutissent dans certains cas à une expression anormale des protéines. (Mourra et al ; 2001)

Les oncogènes de la famille ras jouent un rôle dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaires. La mutation du gène K-ras est relativement fréquente dans les cancers de l'estomac. Une augmentation de l'expression de la protéine p21 ras est plus

fréquente dans les cancers de type intestinal que dans les cancers de type diffus et plus dans les cancers avancés que dans les cancers peu évolués. (Mourra et al ;2001)

Parmi les autres altérations génétiques présentes dans les cancers de l'estomac, citons les altérations des gènes p53, p21 et p27, les altérations d'adhésion (CD44, E-cadhérine) les altérations des gènes codant pour différents facteurs de croissance (HGF, FGF, EGF) et pour leurs récepteurs (TGFb-RII). (Mourra et al ;2001)

### **3-3-5 Manifestations cliniques**

Une perte de poids et des douleurs abdominales, des vomissements, la sensation de satiété précoce, et/ou la dysphagie représentent les symptômes les plus fréquents lors du diagnostic initial.

Un saignement extériorisé par une hématemèse ou un méléna est retrouvé dans 20 % des cas.

Il peut s'agir aussi de manifestations cutanées (kératose séborrhéique diffuse, d'anémie hémolytique, de micro angiopathie, de néphropathies membrano- prolifératives et de syndromes d'hyper coagulation (syndrome de Trousseau).

Les signes d'extension tumorale peuvent représenter les premiers éléments révélateurs : ganglion de Troisier, carcinose péritonéale révélée par une ascite ou une occlusion, métastases hépatiques ou ovariennes (tumeurs de Krükenberg) (Aparicio et al ; 2003).

### **3-3-6 MODALITES THERAPEUTIQUES**

#### **3-3-6-1 La chirurgie**

La résection chirurgicale de la tumeur peut être réalisée selon trois modalités:

- ✓ Lorsque la tumeur est très petite, peu profonde et sans extension aux ganglions ou à d'autres organes, une résection par endoscopie est possible.
- ✓ Lorsque la tumeur est moins superficielle et située dans la partie inférieure de l'estomac (antre), une gastrectomie partielle est pratiquée.
- ✓ Lorsque la tumeur est située au niveau du corps de l'estomac ou du cardia, la gastrectomie doit être totale. Dans ce cas, l'estomac est retiré entièrement. L'extrémité de l'œsophage est alors raccordée à l'intestin : cette reconstruction est appelée anastomose œso-jéjunale. (Aparicio et al ;2003)

### **3-3-6-2 La chimiothérapie**

La chimiothérapie consiste à administrer des médicaments qui détruisent les cellules au moment de leur division. Elle tue préférentiellement les cellules cancéreuses car ces dernières se multiplient plus fréquemment que les autres cellules de l'organisme. Cependant, il n'est pas possible d'empêcher son action sur les cellules normales qui se divisent aussi : c'est ce qui explique les effets indésirables du traitement. (Jayr et al ; 2010)

### **3-3-6-3 La radiothérapie**

La radiothérapie consiste à administrer des rayons de haute énergie au niveau du site de la tumeur afin de tuer les cellules cancéreuses. La radiothérapie seule n'a pas d'efficacité démontrée dans le traitement à visée curative du cancer de l'estomac. (Aparicio et al ;2003)

### **3-3-6-4 Les thérapies ciblées**

Lorsque le cancer gastrique est avancé et que des métastases se sont formées dans d'autres organes, certaines « thérapies ciblées » peuvent être proposées.

À la différence des chimiothérapies classiques qui interrompent le cycle cellulaire et ne sont pas spécifiques, les thérapies ciblées inhibent une voie métabolique nécessaire à la survie et la prolifération des cellules tumorales.

Le trastuzumab est la première thérapie ciblée efficace dans le traitement des cancers gastriques métastatiques, D'autres molécules de thérapie ciblée prometteuses sont actuellement en cours de développement. (Michel et al ;2016)

# Partie pratique

## **1-Patients et méthodes**

Cette étude rétrospective et analytique, étalée sur une période de 7 ans (2010-2017), concerne 65 malades pris en charge et admis pour un adénocarcinome gastrique au service d'oncologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine (HMRUC).

## **2-Population d'étude**

La comparaison des données sur dossiers a permis d'établir les différents critères.

### **➤ Critères d'inclusion**

Dans notre étude nous avons inclus tous les patients admis au sein du service d'oncologie, porteurs d'un adénocarcinome gastrique ou d'un lymphome confirmé histologiquement.

### **➤ Critères d'exclusion**

Les patients ayant une tumeur dont le type histologique est autre que l'adénocarcinome et le lymphome.

Les patients ayant des métastases.

Les dossiers incomplets.

## **3- méthode de travail**

Les données sont issues des dossiers d'hospitalisation contenant l'observation médicale, bilan biologiques et autres paramètres (âge, sexe, groupe sanguin, lieu de résidence, antécédents familiaux, autres pathologies, etc.)

# Etude anatomie pathologie

L'anatomie pathologie est une discipline médicale qui étudie les lésions provoquées par les maladies, ou associées à celle-ci, sur les organes, tissu ou cellule, en utilisant des techniques fondées sur la morphologie macroscopique ou microscopique.

L'examen anatomopathologique ou histologique, ou examen anapath consiste à analyser au microscope des tissus prélevés sur un organe ce qui permet d'établir de façon définitive le diagnostic de cancer.

## **1-L es prélèvements tissulaires**

Ils sont effectués selon trois modalités : la biopsie, les pièces opératoires.

### **1-1 Biopsie :**

La biopsie consiste à prélever un fragment de tissu sur un être vivant en vue d'un examen anatomopathologique. Elle peut être effectuée au cours d'une endoscopie (pince montée sur l'endoscope) : fragments de 0,5mm à 2 mm. (Figure 24)



**Figure 24. Biopsie gastrique effectuée à l'aide d'un endoscope**

## 1-2 Pièces opératoires

En cas de pièce opératoire, l'échantillon initial est un fragment de la tumeur. Il résulte d'un geste d'échantillonnage réalisé au bloc opératoire (figure 25).



**Figure 25. Gastrectomie partielle**

## 2-Techniques d'étude morphologique des prélèvements tissulaires

Les différentes techniques de préparation des coupes après prélèvement se déroulent par les étapes suivantes : fixation, déshydratation, inclusion, microtonisation, coloration, montage, microscopie (acquisition et analyses d'image).

### 2-1 Fixation

La fixation est indispensable pour conserver la morphologie cellulaire, elle doit être immédiate ou au moins très rapidement débutée après l'obtention du prélèvement. Toute fixation défectueuse rend l'étude anatomopathologique difficile voire impossible.

#### 2-1-1 Intérêt de la fixation :

- immobilisation des constituants tissulaires/cellulaires ;
- prévient l'autolyse cellulaire ;
- prévient de la putréfaction bactérienne post-mortem ;
- permet la technique histologique et les colorations ultérieures.

### **2-1-2 Nature du fixateur**

Le fixateur le plus commun en microscopie optique (MO) et le plus utilisé dans le monde est le formaldéhyde à 10% et La durée de la fixation dépend de la taille du prélèvement : au minimum 2 à 5 heures pour une biopsie et 24 heures pour une pièce opératoire.

### **2-2 Enregistrement**

Lorsqu'un prélèvement parvient au laboratoire, il est enregistré et reçoit un numéro d'identification unique. Celui-ci sera retranscrit sur les blocs et les lames, qui seront examinées au microscope après le traitement technique du prélèvement.

### **2-3 Étude macroscopique**

L'examen macroscopique est une partie essentielle de l'étude d'une pièce opératoire : la pièce est examinée, mesurée, pesée, palpée puis disséquée.

L'examen macroscopique donne des indications pour le pronostic de la maladie (notamment la taille et la localisation d'un cancer) et il permet de sélectionner les territoires à prélever pour l'étude microscopique : zones lésées, zones d'aspect macroscopique sain et limites d'exérèse.

### **2-4 Circulation :**

C'est l'étape qui consiste à faire pénétrer la paraffine au sein du tissu :

**2-4-1 Déshydratation des tissus :** 3 bains d'alcool à concentration croissantes c'est-à-dire : 70°-80°-90°, pour que le tissu ne subisse ni distorsion ni durcissement. On termine avec trois bain d'alcool absolu afin d'enlever complètement l'eau des tissu.

**2-4-2 L'éclaircissement :** 3 bains de toluène à 100° qui servent à remplacer l'alcool dans les tissus afin que celui-ci soit miscible avec la paraffine. Le toluène éclaircira le tissu pour que son indice de réfraction soit plus élevé et augmentera sa transparence.

**2-4-3 L'imprégnation :** Bains de paraffine chaude (44°C à 60°C) pour solidifier le tissu. (Figure 26)



**Figure 26. La pénétration de la paraffine au sein du tissu**

## 2-5 L'inclusion

Pour que la lumière puisse passer à travers le tissu à examiner, celui-ci doit être très fin. Or les tissus sont mous, il faut donc leur donner une consistance solide. C'est le principe de l'inclusion : l'inclusion en paraffine consiste à infiltrer et à enrober les tissus à examiner avec de la paraffine. ( Figure 27)



**Figure 27. L'inclusion**

## 2-6 Microtomie

Le microtome sert à produire des rubans de coupes de très faible épaisseur (de 2 à 3 $\mu$ m), observables au microscope optique, à partir d'un bloc obtenu après inclusion à la paraffine, les coupes obtenues placées entre lame et lamelle sont colorées ensuite pour en différencier les cellules et les tissus organiques. ( Figure 28 )



**Figure 28. La microtomie**

## **2-7Coloration des lames**

Les tissus de l'organisme ne sont pas spontanément colorés, ce qui rend les observations difficiles.

La coloration la plus utilisée est HES : hématoéine/éosine/safran. L'hématoéine est une substance plutôt basique, qui colore les noyaux en violet donc colore les acides nucléiques. L'éosine est une substance plutôt acide, qui colore les cytoplasmes (en rose) donc colore les protéines. Enfin, le safran colore les fibres de collagène en jaune.

Cependant, pour que l'on puisse utiliser une coloration, la paraffine doit être éliminée. On procède donc au déparaffinage, qui consiste à passer les lames dans des bains de toluène ou de xylène afin de dissoudre la paraffine. On effectue ensuite une réhydratation : on passe les lames dans des bains d'alcool de degré décroissant (de 100°-90°-80°-70°).

La coupe colorée est protégée par une lamelle de verre collée avec une résine synthétique, ou par un film plastique transparent. Elle est alors prête à être analysée au microscope par un médecin anatomopathologiste.(Figure 29)



Figure 29. Coloration des lames

## 2-8 Microscopie

Le microscope photonique permet la lecture des lames, leur visualisation et l'enregistrement de l'image observée. Au début on utilise un faible grossissement pour la capture d'une bonne image de la tumeur, puis on passe au fort grossissement pour mieux analyser les détails de la tumeur (cellulaire et nucléaire). Une bonne lecture des lames est indispensable pour un diagnostic précis du stade et du grade de la tumeur.( Figure 30)



Figure 30. Lecture des lames sous microscope

### **3- Immunohistochimie**

L'immunohistochimie consiste à mettre en évidence divers antigènes (Ag) cellulaires, ou extracellulaires, grâce à des anticorps (AC) spécifiquement dirigés contre eux, sur des préparations cytologiques, ou sur des coupes de tissus congelés, ou fixés, et inclus en paraffine. Les Ag recherchés peuvent être des Ag membranaires, cytoplasmiques ou nucléaires, ou des protéines de la matrice extracellulaire.

Cette étape se réalise après l'examen d'anatomopathologie. Son but est de diagnostiquer et déterminer la thérapeutique adéquate.

#### **3-1 Protocole de l'immunohistochimie**

De nouvelles coupes sont réalisées à partir des blocs précédents, le microtome est réglé pour obtenir des échantillons d'une épaisseur de 1,5-2µm.

3-1-1 Le déparaffinage : Les lames sont mises dans l'étuve à 37° toute la nuit ce qui élimine le film liquidien compris entre la lame et la coupe paraffinée.

3-1-2 La fixation : tremper les lames dans deux bains successifs de xylène (20mn) ( pour déparaffiner encore les lames) puis dans des bains d'alcool absolu (100° et 90°) vers des alcools de degré inférieur ( 80° et 70°) pendant 20mn jusqu'à l'eau distillée 5 mn.

3-1-3 Le démasquage : Un démasquage des sites antigéniques est nécessaire suite à la fixation, qui induit un changement de conformation des épitopes et donc une mauvaise reconnaissance de l'antigène par l'anticorps correspondant.

Pour le démasquage, il faut préparer des bacs avec des solutions pH6 (900 ml d'eau distillée + 100 ml de la solution à pH 6) ou pH 9(900 ml d'eau distillée + 100 ml de la solution à pH 9), les disposer dans le bain marie à 92-98°, y déposer le panier des lames 40-45 mn, après refroidir les bacs en les déposants dans un bain d'eau du robinet.

NB : Il faut toujours disposer les lames dans un milieu humide (idéalement une chambre humide, sinon un plateau avec des gaz humidifiées en dessous).

3-1-4 Faire une délimitation des tissus, à l'aide d'un marqueur hydrophobe (stylo Dako-Pen)

3-1-5 Déposer 2 gouttes de peroxydase block pendant 10 mn ce qui permet de neutraliser les peroxydases endogènes (dans le tissu).

3-1-6-1 Rinçages avec le TBS pendant 5 mn

3-1-6-2 Rinçage des lames avec une seconde solution de TBS pendant 5mn

3-1-7 déposer 2 gouttes de protéine block pendant 5 mn. Pour éviter les marquages diffus non spécifiques qui peuvent résulter d'interactions hydrophobes et ioniques entre les anticorps et les composantes du tissu.

3-1-8-1 Rinçage avec le TBS pendant 5 mn

3-1-8-2 Rinçage des lames avec une seconde solution de TBS pendant 5mn

3-1-9 déposer 100µl d'anticorps primaire, le temps de repos diffère d'un AC à un autre (CD3-CD15 1 heure, CD30 40 mn, CD20 30mn....)

3-1-10-1 Rinçage avec le TBS pendant 5 mn.

3-1-10-2 Rinçage des lames avec une seconde solution de TBS pendant 5mn

3-1-11 Ajouter l'AC secondaire et le laisser agir pendant 30 mn.

3-1-12-1 Rinçage avec le TBS pendant 5 mn.

3-1-12-2 Rinçage des lames avec une seconde solution de TBS pendant 5mn

3-1-13 Ajouter le polymère pendant 30 mn.

3-1-14-1 Rinçage avec le TBS pendant 5 mn.

3-1-14-2 Rinçage des lames avec une seconde solution de TBS pendant 5mn

3-1-15 Dilution du DAB 50 µl dans 1ml d'eau distillé.

3-1-16 Ajout du DAB dilué sur les lames pendant 3 mn.

3-1-17-1 Rinçage avec le TBS pendant 5 mn.

3-1-17-2 Rinçage des lames avec une seconde solution de TBS pendant 5mn

3-1-17-3 Rinçage des lames avec une troisième solution de TBS pendant 5 mn

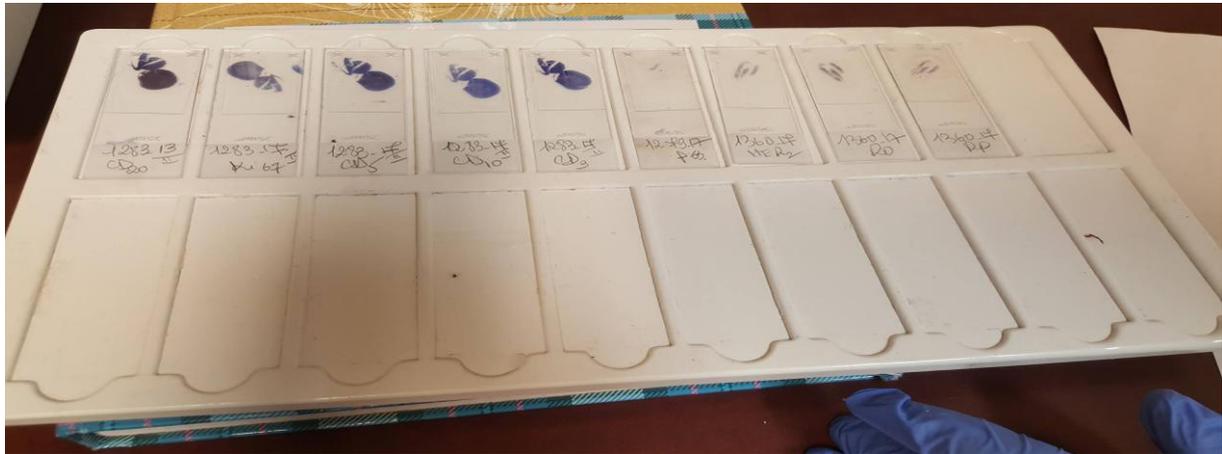
3-1-18 Coloration à l'Hématoxyline pendant 5 mn.

3-1-19 Rinçage à l'eau du robinet pendant 3mn.

3-1-20 Rinçage au TBS pendant 3 mn.

3-1-21 Rinçage à l'eau distillée pendant 3 mn.

3-1-22 Montage des lames. (Figure 31)



**Figure 31. Montage des lames**

3-1-23 Observation sous microscope optique.

# Résultats et discussions

## 1-Profil épidémiologique

### 1-1Le recrutement annuel

**Tableau 4. Incidence hospitalière annuelle des cancers gastriques**

Année	Nombre de cas
2010	1
2011	2
2012	3
2013	4
2014	16
2015	17
2016	15
2017	7
Total	65

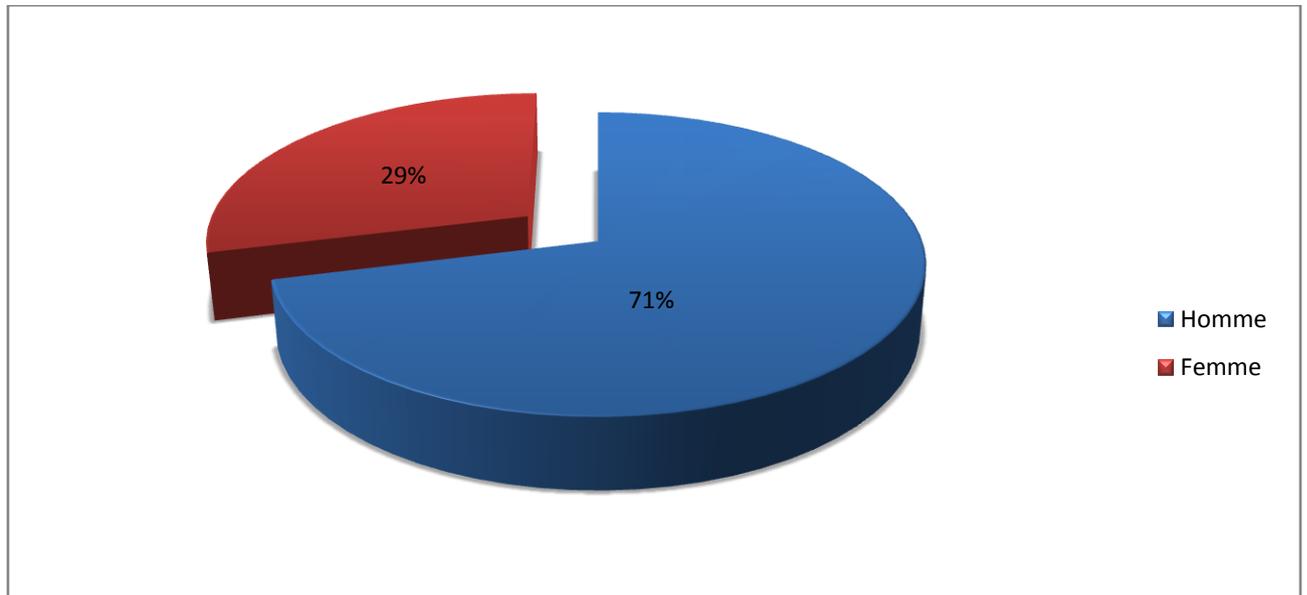
Au cours de l'analyse des dossiers cliniques, nous avons retenu que 65 cas de cancer gastriques sur 80, 15 dossier ont été exclu par carence de renseignements.

Le tableau ci-dessus montre la fréquence de la population ayant un cancer gastrique, la plus marqué se situe en 2015 (17 cas) (Tableau 4).

En Algérie, les centres d'oncologie ne disposent pas de registre national des cancers permettant d'apprécier avec précision la fréquence du cancer gastrique ; de ce fait la comparaison des données recueillies au sein de notre investigation ne peut être effectuée.

## 1-2 La répartition selon le sexe et l'âge

### 1-2-1 Sexe

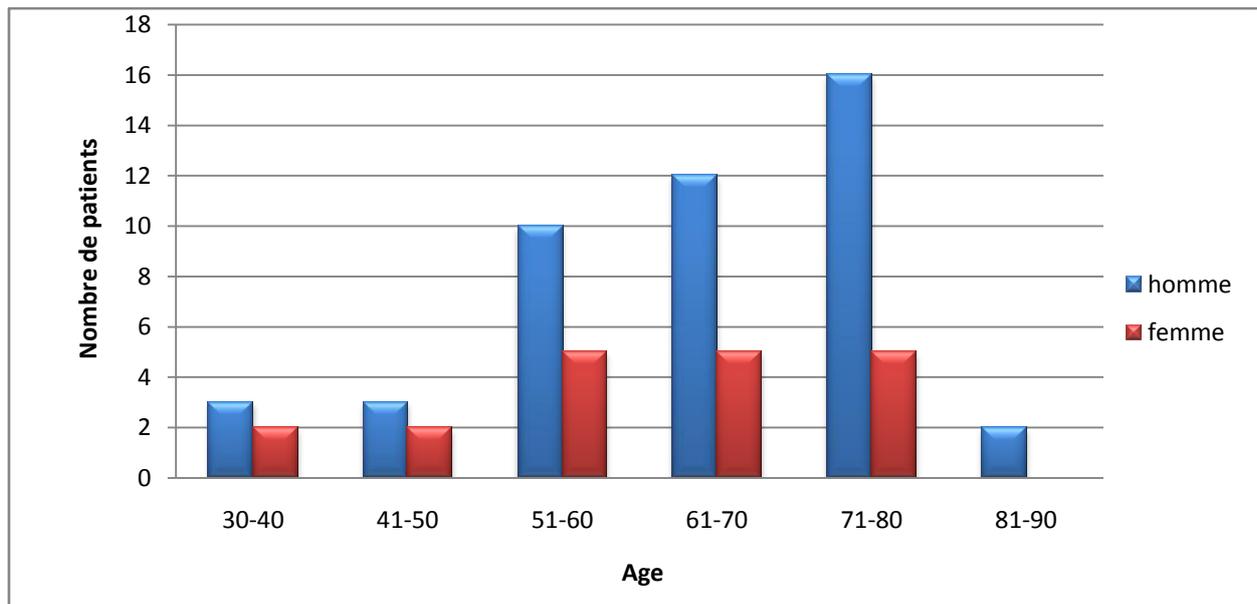


**Figure 32. Répartition des patients selon le sexe**

La prédominance masculine est nette, parmi les 65 cas colligés dans le service d'oncologie durant la période d'étude, 46 cas sont de sexe masculin et 19 cas de sexe féminin soit un sex-ratio de 2,4. (Figure 32)

Après comparaison, nos résultats sont similaires à ceux de Mellouki et al (2014) et Lambert (2010) soulignant que le cancer de l'estomac touche plus les hommes que les femmes aussi bien en Afrique que dans les autres continents avec un sex-ratio variant de 1,3 à 2,5.

## 1-2-2 Age



**Figure 33. Répartition des malades par tranche d'âge et selon le sexe**

L'âge moyen de nos patients est de 56,5 tout sexe confondu avec des extrêmes allant de 31 ans à 82 ans.

L'analyse de nos patients selon le sexe retrouve que :

Chez les femmes (N =19) : L'âge moyen est de 58ans (de 36 à 80ans).

Chez les hommes (N=46) : L'âge moyen est de 56,5 ans (de 31 à 82 ans). (Figure 33)

Nos résultats se rapprochent de ceux trouvés dans les études maghrébines (Fadlouallah et al, 2014) indiquant un âge moyen de 56,9 ans tout sexe confondu, avec des extrêmes allant de 20 à 79 ans, Ils expliquent aussi que La tranche d'âge entre 60 et 69 ans était la plus touchée.

L'âge moyen des patients en Afrique est nettement inférieur à celui des malades en France, qui est de 70 ans, selon Bouglouga et al (2015)

Le jeune âge des patients en Afrique pourrait s'expliquer d'une part, par une prise en charge tardive des affections pré disposantes et d'autre part, par l'infection à *Helicobacter pylori*.

### 1-3 Origine des malades

**Tableau 5. Répartition des malades selon leur origine**

Wilaya	Nombre	Pourcentage
Constantine	12	18,46
Mila	12	18,46
Sétif	2	3,08
Tébessa	7	10,77
EL Tarf	5	7,69
Souk-Ahras	11	16,92
Skikda	7	10,77
Oum-el bouaghi	1	1,54
Khenchla	1	1,54
Batna	2	3,08
Guelma	5	7,69
Total	65	100

La répartition établie selon la wilaya indique que les patients les plus touchés par le cancer de l'estomac résident dans les wilayas de Constantine, Mila et Souk-Ahras ( Tableau 5).

L'incidence du cancer gastrique varie d'une région du monde à une autre. Selon une étude réalisée par l'Agence Internationale de la Recherche contre le Cancer, il existe des zones de forte incidence de cancer gastrique (le Japon, la Corée du nord, l'Europe de l'Est, l'Amérique central et l'Amérique du sud) et des zones de faible incidence (USA, l'Asie du sud, l'Afrique du nord et de l'Est) (Jon et al, 2003).

Par conséquent , plusieurs études ont démontré que l'origine n'a pas d'effet sur l'apparition du cancer gastrique, c'est plutôt le niveau socio économique et le mode de vie médiocre qui ont un effet favorable sur l'apparition des cancer gastriques par un régime hyper glucidique, hypo protidique, pauvre en fruit, consommation excessive de graisse, conservation défectueuse des aliments et irrégularité des repas (Kadende et al, 1990) (Lamarque, 2008).

## 2-Etude clinique

### 2-1 Répartition des patients selon le groupage

**Tableau6.Répartition des malades selon le groupage**

Groupage	Nombre de patients	Pourcentage
A+	5	31,25
B+	1	6,25
O+	9	56,25
A-	1	6,25
TOTAL	16	100

Notre étude s'est intéressée à analyser s'il existe une relation entre le groupage sanguin et le cancer gastrique. Le groupage sanguin n'a été mentionné que chez 16 malades seulement.

Nous constatons que le groupe sanguin, le plus fréquent dans notre étude, est le O<sup>+</sup> (56,25%), suivie du groupe A<sup>+</sup> (31,25%) (Tableau 6)

Nos résultats sont analogues à ceux de Niang (1991) et Kerroucha (2013) qui publient une prédominance de ces deux groupes sanguins O<sup>+</sup> et A<sup>+</sup> dans le cancer gastrique.

Selon une ancienne publication de Mehigan et Brit.Med (1954),les cancéreux gastriques font plus souvent partie du groupe A+, contrairement aux ulcéreux qui eux font partie du groupe O<sup>+</sup>, ils ont peut déduire qu'une personne appartenant au groupe A+ aura plus de probabilité de voir se développer un cancer d'estomac, tandis que les donneurs universels (O+) auront une chance sur trois de plus que les porteurs d'autre groupes sanguin de souffrir d'un ulcère. Mais l'explication de ces faits reste encore hypothétique.

## **2-2 Facteurs de risques**

### **2-2-1 Antécédents médicaux**

Dans notre série nous notons :

- 15 cas présentant un antécédent d'ulcère gastrique.
- 09 cas présentant un antécédent de gastrite.
- 02 cas présentant un antécédent de polype gastrique.
- 04 cas présentent un antécédent d'anémie de Biermer.

Nos constatations concernant les gastrites sont largement compatibles avec les travaux de Kelly et al (2003), Mitry et al (2011), Binan et al (2011) qui publient que :

La gastrite apparaît comme le dénominateur commun de toutes les lésions précancéreuses, il s'agit d'une atteinte inflammatoire chronique de la muqueuse gastrique. La gastrite chronique atrophique (GCA) est très fréquente dans les régions à haut risque de cancer gastrique. Elle augmente le risque de survenue d'adénocarcinome gastrique de plus de 4 à 5 fois par rapport à la population générale.

La cancérisation de l'ulcère gastrique a fait l'objet de nombreuses controverses, Manami (2000) a démontré dans une étude sur 5373 patients que le risque relatif a été estimé à 0,83, par contre d'autres chercheurs croient à cette transformation maligne dite ulcère-cancer, Hanson et al (1996) a démontré dans une étude que chez 29287 malades porteurs d'un ulcère gastrique, 782 ont développés un cancer gastrique avec une estimation du ratio d'incidence à 4,3.

En outre, les résultats de Fadlouallah et al (2014) vont dans le sens de nos données en indiquant que les polypes gastriques et l'anémie de Biermer ne sont responsables que d'une très faible proportion de cancers gastriques.

### **2-2-2 Antécédent chirurgicaux**

L'effectif étudié montre que 1,54%, a déclaré un cancer gastrique, un an après avoir subi une gastrectomie partielle. Ce résultat converge avec les études de Sinning (2007) et Zerbib (2003), qui affirment que la fréquence des adénocarcinomes après gastrectomie est de 1,1 à 7 %. Ces auteurs suggèrent que d'une part le reflux bilio-pancréatique peut entraîner des modifications histologiques au niveau du moignon gastrique (gastrite, dysplasie, métaplasie et adénome) mais le mécanisme par lequel le reflux aboutit à ces lésions reste inconnu ; et

d'autre part, l'hypochlorhydrie par antrectomie entraîne une élévation du pH gastrique, milieu favorable à la colonisation bactérienne.

### **2-2-3 Antécédent familiaux**

Deux cas avaient la notion de cancer gastrique chez un membre de leur famille.

Le premier patient âgé de 61 ans dont le frère et la mère sont décédés suite à un cancer gastrique.

Le second patient âgé de 46 ans a perdu son père suite à un cancer gastrique.

Nos résultats se rapprochent des résultats de Lambert (2010), soulignant que le cancer gastrique familial est reconnu dans environ 10 % des cas et qu'il s'agit d'une mutation germinale de l'anti-oncogène CDH1 avec perte de fonction de la protéine E-cadhérine.

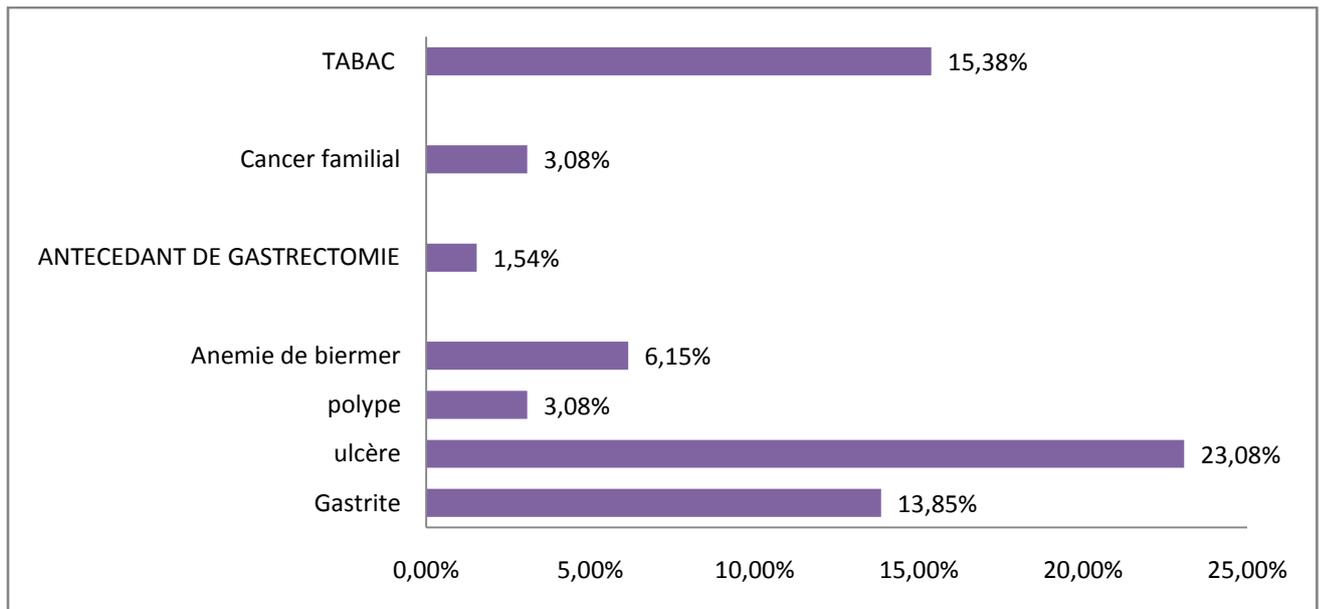
Le diagnostic doit être évoqué lorsqu'il existe dans une famille 2 cas de cancer gastrique de type diffus chez des apparentés au premier ou au deuxième degré avec une prise en charge particulière.

### **2-2-4 Habitudes toxiques**

Dans notre série, la notion de tabagisme est retrouvée chez 10 patients (soit 15,40%), les résultats obtenus sont analogues à ceux de Bjerregaard et al (2006) et de Lamarque (2008) soulignant que la consommation de tabac est associée à la survenue de cancer gastrique et que le risque attribuable au tabac dans l'étiologie du cancer gastrique serait de 26%.

La consommation du tabac pourrait expliquer la différence d'incidence homme-femme et également le fait que le cancer du cardia a moins diminué de fréquence par rapport au cancer de la région antrale.

Au total 43 de nos patients avaient un facteur de risque par ailleurs le reste des patients (22) était sans particularité. (Figure 34)



**Figure 34. Pourcentage des facteurs de risque**

### **2-3 Infection à *Helicobacter pylori***

L'antécédent d'une infection à *HP* n'a pas pu être précisé chez tous nos patients, elle a été détectée chez 3 malades seulement au moment du diagnostic du cancer gastrique.

Divers travaux de Malaty (2007), Andoulo et al (2013) ont publié que la prévalence de *Helicobacter pylori* varie fortement entre les pays développés et les pays en voie de développement. La prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* est d'environ 30% dans les pays développés et de 80 à 90% dans les pays en voie de développement.

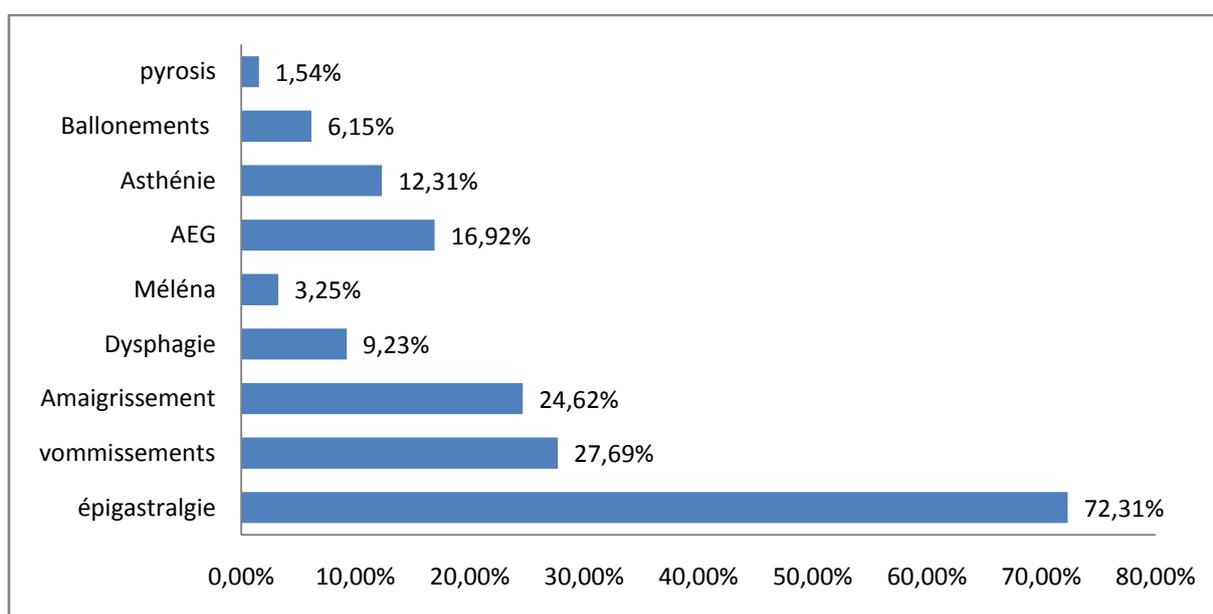
Par ailleurs, Forman et al (2006) estiment que l'infection par *Helicobacter pylori* s'associe à 20% de risque de voir se développer un cancer gastrique au cours de la vie.

L'*H.pylori* peut agir directement par sa capacité de produire des facteurs de virulence responsables de dommages tissulaires comme l'ammoniac, les adhésines et les cytotoxines. Les lésions tissulaires induisent des phénomènes de prolifération cellulaire et de régénération épithéliale qui augmentent le risque d'erreurs de l'ADN. La protéine CagA provoque l'activation, dans la cellule épithéliale, des voies de la transduction du signal cellulaire MAP kinase puis l'activation des facteurs transcriptionnels AP1 (Activator protein 1) qui induit une expression des proto-oncogènes.

La bactérie peut aussi entraîner une réponse immunitaire de type Th1 (cytokines pro-inflammatoires) et une gastrite, avec une augmentation de l'apoptose des cellules épithéliales gastriques (atrophie) engendrant une hyperprolifération cellulaire compensatrice et une altération de la différenciation à l'origine de la métaplasie. (Varon et Mégraud, 2013)

La production de la cyclooxygénase (COX2), de la NO synthase et de radicaux libres oxygénés et azotés suite à l'infection et à la réponse immunitaire TH1 sont la source d'erreurs durant les mitoses et participent à l'accumulation de mutations. (Varon et Mégraud, 2013)

## 2-4 Les signes d'appel



**Figure 35. Fréquence des signes d'appel retrouvés dans notre série**

Les épigastralgies sont le signe d'appel le plus fréquent retrouvé chez 47 patients soit 72,31% des malades de notre série, suivies des vomissements retrouvés chez 18 patients soit 27,69% et d'amaigrissements retrouvés chez 16 malades soit 24,62%. (Figure 35)

Nos résultats sont identiques à ceux rapportés Diarra et al (2012), Bouglouga et al (2015) où les premiers signes d'appel dominants sont les épigastralgies.

### 3- Bilan biologique

Tous nos malades ont bénéficié d'un bilan biologique.

- Nous avons noté une anémie avec un taux d'HB entre 7g/dl et 10g/dl chez 40 patients soit 61,54% des cas, alors que le reste des patients de la série soit 25 malades (38,46%) présentaient un taux d'hémoglobine normal. Notre résultat est moins élevé que celui de Niang (1991) qui trouve 82,2% de cas d'anémie.
- Nous avons constaté aussi une insuffisance rénale fonctionnelle chez 10 malades (15,38%) avec un taux d'urée qui varie entre 9mmol/l et 11,8 mmol/l e et un taux de créatinine qui varie entre 12mol/l et 13,2mol/l.

#### 3-1 Le dosage des marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux dosés dans le cancer gastrique sont CA19-9, ACE et la CA125.

Le marqueur CA19-9 a été dosé chez 18 patients (27,69%), revenant supérieurs aux normes chez 9 malade soit 50% des cas.

Le marqueur ACE à été dosé chez 18 patients aussi (27,69%), revenant supérieurs aux normes chez 6 malades soit 33,33%.

Le marqueur CA125 a été dosé uniquement chez 7 patient (11,29%), revenant supérieurs aux normes chez 1 malade seulement soit 14,28%.

Les marqueurs tumoraux ne permettent pas de porter le diagnostic du cancer gastrique, mais ils sont utiles à la surveillance post-thérapeutique.

ACE (Antigène Carcino-Embryonnaire) Peut être élevé en cas de cancer gastrique, mais il n'a pas de valeur de spécificité car il existe également dans les cancers colo-rectaux, sa valeur n'est pas corrélée ni à la taille ni au stade de la tumeur. Par contre, il représente un élément de surveillance post-thérapeutique, sa réapparition ou son augmentation signe la récurrence ou la présence de métastases (Samalin-Scalzi et al, 2009).

CA 19-9 (Antigène Carbohydraté 19-9) est également peu spécifique au cancer gastrique, considéré positif pour des valeurs supérieures à 25 g/ml (Samalin-Scalzi et al, 2009).

## 4-Etude para clinique

### 4-1 La fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD)

Tous nos patients ont bénéficiés d'un examen fibroscopique dont les résultats sont détaillés comme suit :

#### 4-1-1Le siège

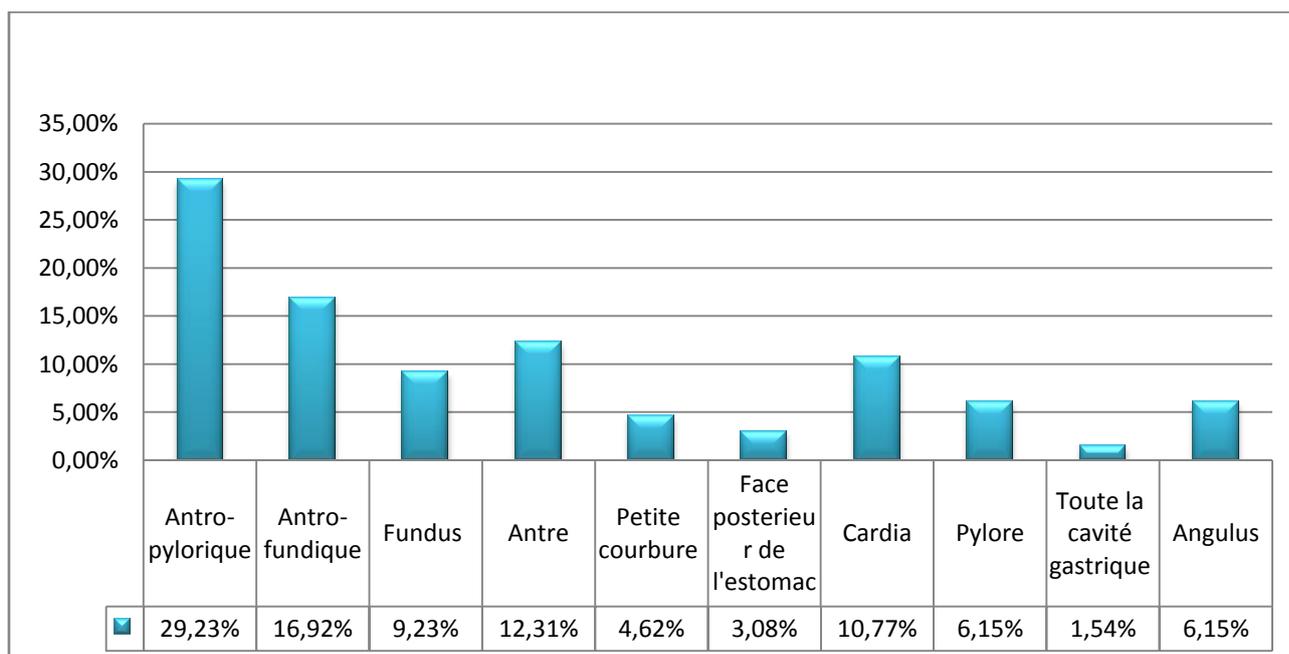


Figure 36.Siège de la tumeur établi par la FOGD

La localisation antro-pylorique est la localisation la plus fréquente retrouvés chez 19 cas soit 29,23%, suivie de la localisation antro-fundique retrouvés chez 11 patients soit 16,92% des malades. (Figure 36)

Ces constatations sont compatibles avec les données de certaines publications, Osamu et al (2000), Ayite et al (2002) et Fadlouallah et al (2014).

#### 4-1-2 L'aspect endoscopique

**Tableau 7. Aspect endoscopique de la tumeur au FOGD**

<b>Aspect endoscopique</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Ulcère-bourgeonnant</b>	<b>33</b>	<b>50,77</b>
<b>Ulcéré</b>	<b>22</b>	<b>33,85</b>
<b>Bourgeonnant</b>	<b>5</b>	<b>7,69</b>
<b>Infiltrant</b>	<b>4</b>	<b>6,15</b>
<b>végétant</b>	<b>1</b>	<b>1,54</b>
<b>Total</b>	<b>65</b>	<b>100</b>

L'aspect ulcère-bourgeonnant est le plus dominant, il est retrouvé chez 33 patients (soit 50,77%), suivie de l'aspect ulcéré retrouvé chez 22 malades (soit 33,85%). (Tableau 7)

Ces constatations convergent avec celles de Fadlouallah et al (2014) qui mentionnent 58% de forme ulcère-bourgeonnant, 20 % de forme ulcérée, 10% de forme infiltrante, 5% de forme végétante dans leur population d'étude présentant un cancer gastrique

#### 4-2 Etude anatomopathologique

Elle a été pratiquée chez tous les patients de notre série, sur des biopsies endoscopiques (48 cas) ou sur des pièces opératoires (17 cas).

**Tableau 8. Degré de différenciation des adénocarcinomes**

<b>Différenciation</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>ADK peu différencier</b>	<b>10</b>	<b>15,38</b>
<b>ADK bien différencier</b>	<b>17</b>	<b>26,15</b>
<b>ADK moyennement différencier</b>	<b>20</b>	<b>30,77</b>
<b>ADK à cellule indépendante</b>	<b>15</b>	<b>23,08</b>
<b>ADK indifférencier</b>	<b>1</b>	<b>1,54</b>
<b>Non mentionner</b>	<b>2</b>	<b>3,08</b>

D'après les chiffres indiqués dans le tableau ci-dessus indiquant le degré de différenciation, le type le plus représentatif est l'adénocarcinome moyennement différencié avec 20 cas (soit 30,77%), suivi d'adénocarcinome bien différencié avec 17 cas (soit 26,15%)

(Tableau 8). Cette constatation diverge aux études de Fadlouallah et al (2014) qui constate que l'adénocarcinome bien différencié est le plus représentatif dans son effectif.

Selon la classification TNM qui a été réalisé sur 14 biopsies opératoires, 13 cas présentent des tumeurs ayant envahit la séreuse et plusieurs ganglions régionaux.

### **4-3 Bilan d'extension**

#### **4-3-1 Tomodensitométrie thoraco-abdominal**

La TDM a été réalisée chez 56 de nos patients soit 86,15 % des cas.

##### **4-3-1-1 Envahissement loco régional**

**Tableau 9.L'envahissement locorégional du cancer de l'estomac selon TDM**

<b>Envahissement loco régional</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Foie</b>	<b>6</b>	<b>10,71</b>
<b>La queue du pancréas</b>	<b>1</b>	<b>1,79</b>
<b>Le colon transverse</b>	<b>1</b>	<b>1,79</b>
<b>Pas d'extension</b>	<b>48</b>	<b>85,71</b>
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>100</b>

La TDM avait objectivée la présence d'un envahissement loco régional chez 8 patients (soit 12,31%), nous avons constaté que l'envahissement le plus fréquent est celui du foie avec 6 malades soit 9,23%.( Tableau 9)

### 4-3-1-2 Adénopathies

Les adénopathies ont été retrouvées chez 15 cas, dont le siège est détaillé dans le tableau suivant : (Tableau 10)

**Tableau 10. Le siège des adénopathies selon TDM**

<b>Adénopathies</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Péri gastrique</b>	<b>12</b>	<b>21,43</b>
<b>Hilaire hépatique</b>	<b>2</b>	<b>3,57</b>
<b>Coronaire stomatique</b>	<b>1</b>	<b>1,79</b>
<b>Absence</b>	<b>41</b>	<b>73,21</b>
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>100</b>

### 4-3-1-3 Les métastases

**Tableau 11. Métastases selon TDM**

<b>Métastases</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Hépatiques</b>	<b>10</b>	<b>17,86</b>
<b>Ganglionnaires</b>	<b>5</b>	<b>8,93</b>
<b>Osseuses</b>	<b>6</b>	<b>10,71</b>
<b>Pulmonaires</b>	<b>2</b>	<b>3,57</b>
<b>Surréaliens</b>	<b>1</b>	<b>1,79</b>
<b>Spléniques</b>	<b>1</b>	<b>1,79</b>
<b>Ovariennes (krukenberg)</b>	<b>2</b>	<b>3,57</b>
<b>Absents</b>	<b>29</b>	<b>51,78</b>
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>100</b>

Chez 27 patients la TDM avait objectivée des métastases soit un pourcentage de 48,21%. (Tableau 11).

**3-3-1-4 Les autres anomalies retrouvées dans la TDM sont récapitulées dans le tableau 12 :**

**Tableau 12. Les autres anomalies selon TDM**

<b>Autres anomalies de la TDM</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
Adénomégalie péri-gastrique	<b>3</b>	<b>5,36</b>
Ascite	<b>15</b>	<b>26,79</b>
Nodule pulmonaire	<b>6</b>	<b>10,71</b>
Épaississent pariétal	<b>12</b>	<b>21,43</b>
Nodule hépatiques	<b>3</b>	<b>5,36</b>
Carcinose péritonéal	<b>2</b>	<b>3,57</b>
Nodule de la tête du pancréas	<b>2</b>	<b>3,57</b>
Hépatomégalie	<b>2</b>	<b>3,57</b>
Hypertrophie de la prostate	<b>5</b>	<b>8,93</b>

Dans notre série, la TDM thoraco-abdominale a été réalisée chez tous les malades. Elle a permis de visualiser une tumeur localisée à l'estomac dans 85,75% des cas, des envahissements locorégionaux dans 12,31% des cas et a objectivée des adénopathies profondes dans 26,79 % des cas, et plusieurs localisations métastatiques (hépatiques 17,86%, ganglionnaires 8,93%, osseuse 10,71% ....) ainsi que de l'ascite (26,79%), des hépatomégalies et une hypertrophie de la prostate.

Nos résultats concordent fortement avec les résultats de Fadlouallah et al (2014) qui indiquent la présence d'envahissement locorégionaux dans 3,68% des cas, des adénopathies dans 16,6% des cas, des métastases hépatiques dans 13,6% cas et de l'ascite dans 21,4% des cas.

## 5-Etude histologique

Nous avons comparé les différentes structures architecturales d'un tissu sain et d'un tissu tumoral gastrique traités par le même protocole et colorés par l'hématoxyline. (Figure 37, A- B- C-D)

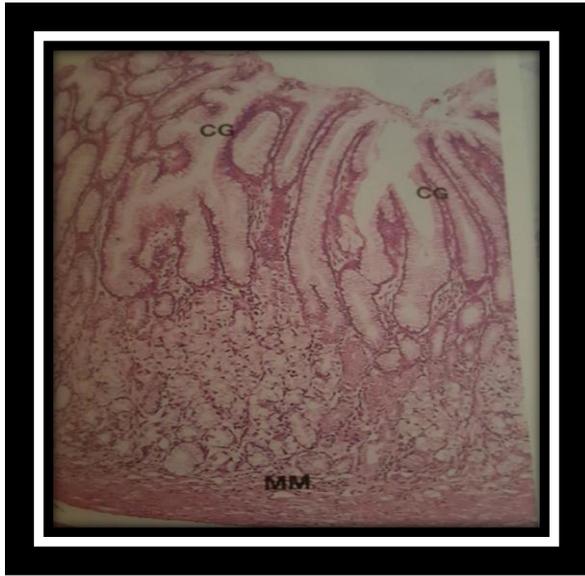
Nous avons choisis trois patients atteints d'un cancer gastrique : Un homme âgé de 58 ans atteint d'un ADK bien différencier, un homme âgé de 65 ans atteint d'un ADK moyennement différencié et un jeune homme de 17 ans atteint d'un lymphome du MALT.

La figure 37 (A) montre une partie saine de la muqueuse gastrique, qui comporte un revêtement épithélial, un tissu conjonctive (chorion) et une couche musculaire fine (la musculaire muqueuse), cette dernière sépare le chorion de la sous muqueuse.

La figure 37 (B) montre une paroi gastrique siégée d'une prolifération tumorale maligne carcinomateuse infiltrant la paroi jusqu'à la séreuse répondant à un ADK gastrique bien différencié. Cette prolifération est ulcérée et nécrosée et composée de structures glandulaires très riches en atypies cytonucléaires et mitotiques. Le stroma tumoral est abondant de type fibro-inflammatoires

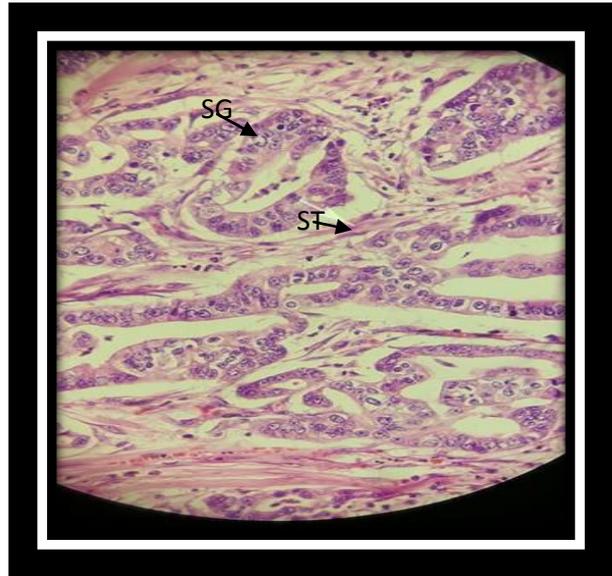
La figure 37 (C) montre une muqueuse gastrique siégée d'une prolifération épithéliale maligne infiltrant le chorion et ulcérée en surface. Elle est faite de rares glandes acineuse, de petits massifs et de structures trabéculo-cordonales. Leur revêtement épithélial est pluristratifié, fait de cellules cubiques ou cylindrique de grande taille, à cytoplasme basophile dédifférencié et à noyau rond ou ovale, hyper chromatique et fortement nucléolé, renferment de nombreuses mitoses. Le stroma est fibreux siégé d'un infiltrat inflammatoire.

La figure 37 (D) montre une muqueuse gastrique avec un chorion largement remontée, la présence d'une population lymphoïde polymorphe avec une diminution de la masse glandulaire et la présence de foyers d'abcès cryptiques ainsi que des secteurs de métaplasie intestinale.



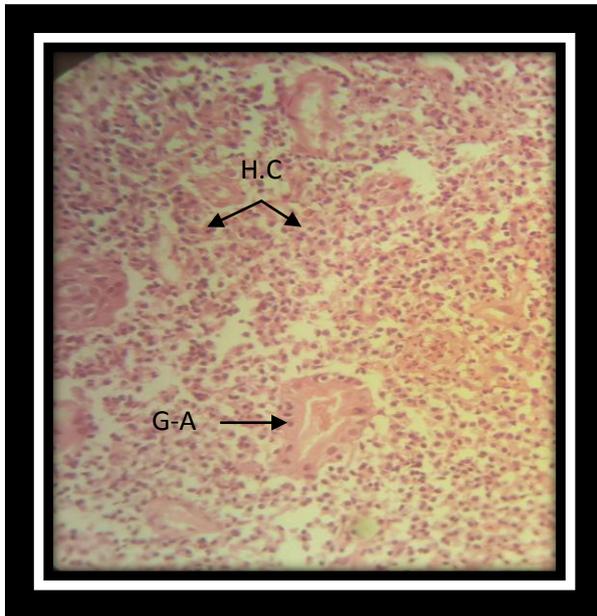
- Crypte Gastrique
- Musculaire Muqueuse

Aspect histologique d'une muqueuse gastrique Saine sous microscope optique (G 40).



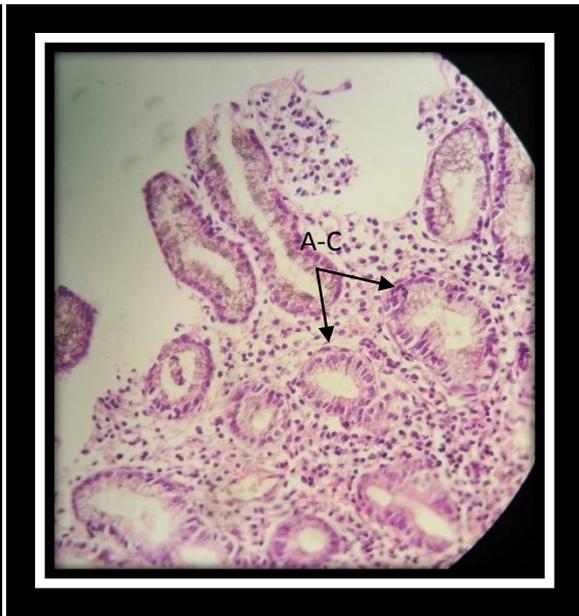
- Structure Glandulaire
- Stroma Tumoral

Adénocarcinome gastrique bien différencié sous microscope Optique (G40).



- Glande Acineuse
- noyaux Hyperchromatiques

Adénocarcinome gastrique moyennement différencié sous microscope optique (G40).

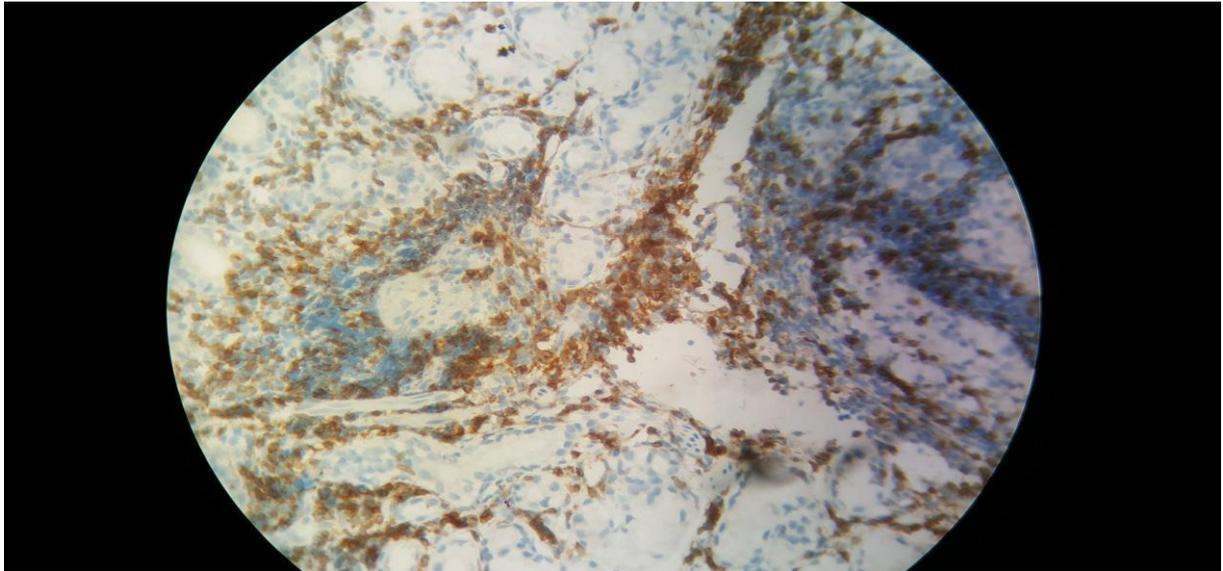


- Abscès cryptiques

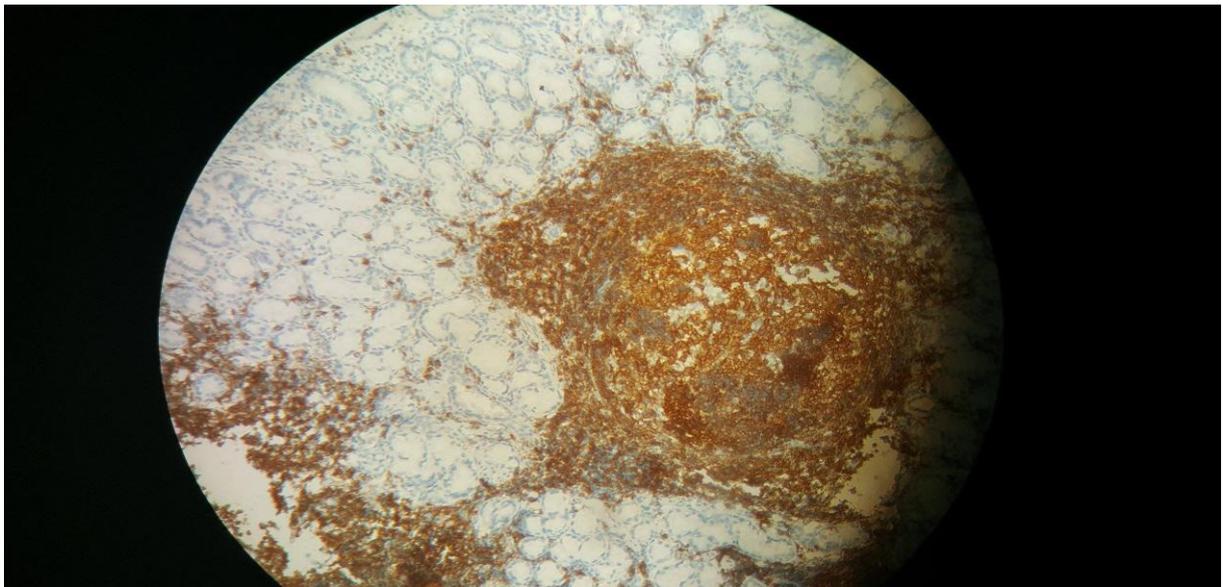
Coupe histologique gastrique montrant un LMNH sous microscope optique (G40)

## 5- 1Interprétation immunohistochimique

Nous avons réalisé la technique d'immunohistochimie afin de déterminé la nature de deux lymphomes gastriques détecté chez deux patients différents, pour sa nous avons utilisé des marqueurs tumoraux spécifique.

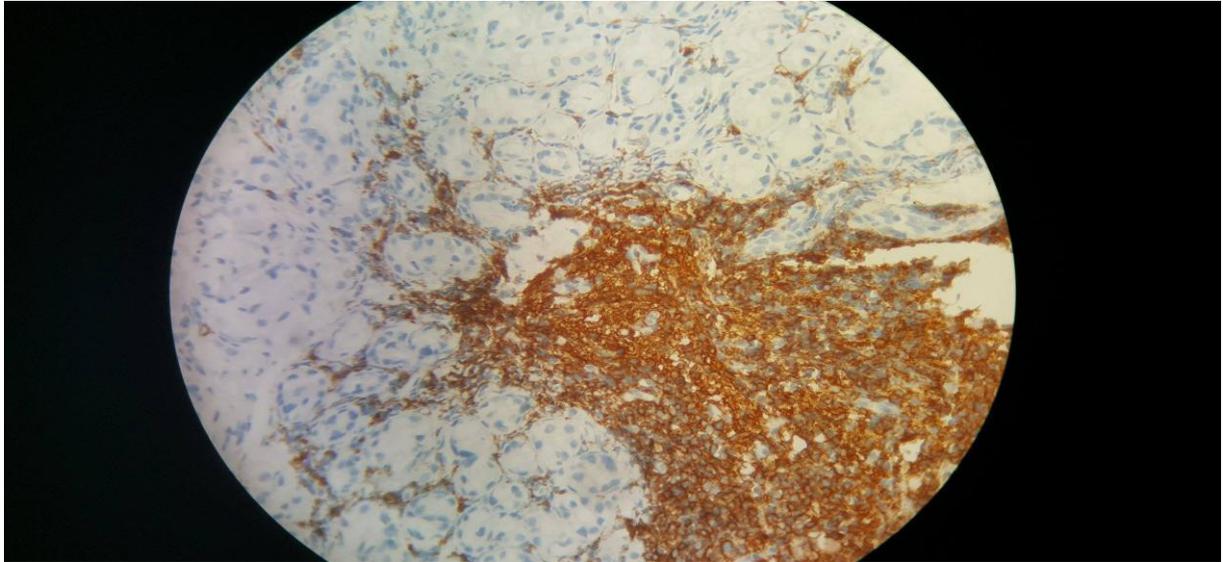


**Figure 38. Immunomarquage avec l'AC anti-CD3 montrant une positivité membranaire dans 50% des cellules tumorales d'un LT (G 40)**



**Figure 39. Immunomarquage avec l'anticorps anti-CD20 montrant une positivité membranaire des cellules tumorales d'un LB (G40)**

5-1-1 L'étude immunohistochimique du premier patient montre un marquage positif de la moitié des lymphocytes T par l'AC anti-CD3, et un marquage positif de l'AC anti-CD20 de manière diffuse et intense, avec la présence de lésions lymphoépithéliales positives au CD20 compatible à un lymphome non hodgkinien de type MALT de bas grade. (Figure 38 ,39)



**Figure 40. Immunomarquage avec l'anticorps anti-CD20 montrant une positivité membranaire dans 100% des cellules tumorales d'un LB (G40)**

5-1-2 L'étude immunohistochimique du second patient a montré un marquage positif de l'AC anti-CD20 de manière diffuse et intense de la totalité des cellules tumorales, la réaction positive se manifeste par un changement de couleur du bleu à la couleur marron, ce qui répond à un lymphome gastrique diffus à grande cellules B. (Figure 40)

## ***Conclusion***

Les cancers gastriques sont fréquents en Algérie avec un mauvais pronostic compte tenu du diagnostic tardif.

A long terme, une alimentation riche en sel, des préparations en conserves, peu de fruit et de légumes et le tabagisme favorisent le risque de cancer gastrique. Statistiquement, les pays industrialisés ont des incidences plus faibles de cette pathologie grâce à la réfrigération des aliments ne nécessitant pas l'adjonction de sel.

Des antécédents familiaux ou une prédisposition génétique augmentent le risque de développer un cancer de l'estomac. Mais seuls 1% à 3% des cancers gastriques sont héréditaires.

A la lumière de cette étude, des réponses à quelque questions concernant le cancer gastrique comme la fréquence de ce cancer, le sexe, sa répartition par tranche d'âge, wilaya, facteurs de risques impliquant son apparition, symptômes révélateurs, aspect endoscopique, aspect anatomopathologique et immunohistochimiques ont été analysés.

Cependant, les résultats obtenus, laissent entrevoir certaines perspectives :

- Elargir la taille de l'échantillon afin de pouvoir tirer des conclusions cohérentes et comparer nos résultats à d'autres travaux de recherche,
- Mettre en place un véritable registre des cancers régional et national afin de pouvoir apprécier de façon exhaustive le profil épidémiologique du cancer gastrique,
- Définir une population à haut risque de cancer gastrique chez qui une surveillance endoscopique pourrait être proposée,
- Etablir une stratégie d'éradication sélective de l'infection à l'*Helicobacter Pylori* plus précoce et mieux ciblée,
- Mettre en place des laboratoires de recherche d'immunologie, de cytogénétique et de biologie moléculaire dans les centres Anticancéreux (CAC)

## *Références bibliographique*

- Ahn HS, Lee HJ, Yoo MW, et al. Diagnostic accuracy of T and N stages with endoscopy, stomach protocol CT, and endoscopic ultrasonography in early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2009; 99:20-7.
- Amieva M.R, El-Omar E.M. Host-bacterial interactions in Helicobacter Pylori infections. *Gastroenterol* 2008; 134 (1):306-323.
- Andoulo F, Noah D, Tagni-Sartre M, Ndjitoyap Ndam E , Ngu Blackett K. Epidémiologie de l'infection à Helicobacter Pylori à Yaoundé : de la particularité à l'énigme Africaine. *Pan Afr Med J* 2013; 16; 115-130.
- Aparicio T, Yacoub M, Karila-Cohen P, René E. Gastric carcinoma: epidemiology, diagnosis and treatment. *EMC-Chirurgie* 2003; 1:47-66.
- Atherton JC. The pathogenesis of Helicobacter Pylori induced gastro-duodenal diseases. *Annu Rev Pathol* 2006;1: 63-96.
- Ayite A, Dosseh E, Senah K, Etey K, Lawani I, James K, Kpodzro K. Epidémiologie descriptive des cancers digestifs au chu de lome (TOGO). *Médecine d'Afrique Noire* 1998; 45 :259-261.
- Bado A, Sobhani I. Physiologie de la sécrétion gastrique. *Gastro-entérologie* 2011 ; 10 :1-14.
- Binan Y, Konan M, Konan SD, Adom H, Toutou T, Niamkey E. Helicobacter Pylori and gastric cancer : what about endoscopic center internal medicine department of Treichville hospital?. *Rev int sc méd* 2011; 1:18-22.
- Bjerregaard BK, Wilquin JL. The effect of occasional smoking on smoking –related cancers: In the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Causes Control* 2006; 17:1305-1309.
- Bouglouga O, Lawson-Ananissoh L.M, Bagny A, Kaaga L, Amegbor K. Stomach cancer: Epidemiological, clinical and histological aspects at the Lome Campus teaching hospital (Togo). *Médecine et Santé Tropicales* 2015 ; 25 : 65-68.

Bouyssou C. The key elements for understanding *Helicobacter pylori* Actualités pharmaceutiques 2014; 536:20-24.

Burri E, Meier R. Ulcères peptiques. Forum Med Suisse 2011 ; 49 :897-906.

Chatelain D, Attencourt C, Flejou J.F. The classifications of gastritis: A review. Revue francophone des laboratoires 2014 ; 458 :31-40.

Contreras M, Labigne A. Virulence factors of *Helicobacter pylori*: what are they? Gastroentérologie clinique et biologique 2003; 27(3): 401-408.

Delchier J-C. Gastrointestinal manifestations of *Helicobacter pylori* infection in adults: from gastritis to gastric cancer. Presse Med 2008; 3:519-524.

Diarra M, Konate A, Traoré CB, Souchko-Kaya A, Diarra CA, Doumbia-Samaké K, Diallo G, Traoré, HA, Maiga MY. Epidémiologie des cancers digestifs en milieu hospitalier à Bamako. Hegel 2012 ; 1 :12-22.

Douglas R, Morgan, Nicholas J, Shaheen. Ulcère gastroduodéal. Médecine interne de Netter (Second edition) 2011 ; 51 :407-412.

Fedlouallah M, Krami H, Errabih I, Benzzoubeir N, Ouazzani L, Ouazzani H. Le cancer gastrique: aspects épidémiologique au Maroc. J.AFR Cancer 2014; 10:1-8.

Ferec M, Bronstein J-A, Massoure M.-P, Richecoeur M, Lipovac A.-S. Clinique et endoscopie des ulcères gastroduodénaux. Gastro-entérologie 2008 ; 70 :1-11.

Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an over view of environmental risk factors. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2006; 4:633-649.

Fujimoto S, Olaniyi OO, Arnqvist A, Wu JY, Odenbreit S and al . *Helicobacter Pylori* BabA expression gastric mucosal injury and clinical outcome. Clin gastroenterol hepatol 2007; 5(1):49-58.

Guénard H. Digestion. Physiologie humaine. Ed Pradel 2001; 9: 413-417.

Hanahan D, Weiberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell Press 2011;5:646-674.

Hansson E, Nyrén O, Ann W, Staffan J, Wong-Ho Chow, Hans-Olov Adami MD. The Risk of Stomach Cancer in Patients with Gastric or Duodenal Ulcer Disease. *The New England Journal of medicine* 1996; 335:242-249.

Isomoto H, Moss J, Hirayama T. Pleiotropic actions of helicobacter pylori vacuolating cytotoxin, VacA. *Tohoku J Exp Med* 2010; 220:3-14.

Jayr C, Muret J. Mechanisms of oncogenesis and cancer treatment: Implication for anaesthetists. *Le Praticien en anesthésie réanimation* 2010; 14:347-366.

Jon R, Kelly, Jon M, Duggan. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Journal of clinical epidemiology* 2003; 56:1-9.

Junli MA, Shen H, Kapesa L, Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. *ONCOLOGY LETTERS* 2016; 11: 2959-2964.

Kadende P, Engels D, Ndoricimpa J, NDA Baneze E, Habomina D, Marewa G, Bigirimana V. Les cancers digestifs au burundi : premiers résultats d'une enquête menée à Bujumbura. *Médecine d'Afrique Noire* 1990; 37 :552-561.

Kelly, Jon R, Jon M, Duggan. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003; 56:1-9.

Kerroucha R, Moulessehou S. Le cancer gastrique en Algérie (étude rétrospective à propos de 282 cas). *Société Algérienne de diabétologie* 2013.

Korwin J-D, Lehours P. Helicobacter pylori : notions fondamentales, épidémiologie méthode diagnostiques. *Gastro-entérologie* 2010; 60:1-16.

Kusters J.G, Arnoud H.M, Kuspers E.J. Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. *Clin Microbial Rev* 2006; 19(3): 449-490.

Lamarque D, Tran Van Nhieu J, Bréban M, Delchier J.C. La réponse inflammatoire gastrique dans l'infection par Helicobacter Pylori. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2002 ; 26(2) :162-170.

Lamarque D, Tran Van Nhieu J, Bréban M.? What Are the Gastric Modifications Induced by Acute and Chronic Helicobacter Pylori Infection? *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27:391-400.

Lamarque D. Epidémiologie de l'adénocarcinome de l'estomac. John Libbey Eurotext 2008 ; 2 :101-110.

Lambert R. Epidemiology of gastric cancer in the world. *Cancero dig* 2010; 1:31-37.

Malaty HM. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21:205-214.

Manami I. Severity of chronic atrophic gastritis and subsequent gastric cancer occurrence: A 10 year prospective cohort study in Japan. *Cancer Letters* 2000; 161:105-112.

Marieb N. E. Le système digestif et le métabolisme. *Biologie humaine : principes d'anatomie et de physiologie*. Ed Pearson Education 2008; 14:496-541.

Mégraud F. Helicobacter pylori infection: Review and practice. *Press Med* 2010 ; 39 :815-822.

Mehigan J.N. *Brit.Med J. Groupe sanguin et maladies de l'estomac. Gastroenterologia* 1954; 4:17-18.

Mellouki I, Laazar N, Benyachou B, Aqodad N, Ibrahim A. Epidemiology of gastric cancer: experience of a Moroccan hospital. *The pan African Medical Journal* 2014; 3342:17-42.

Michel P, Sefrioui D, Di Fiore F. Thérapie ciblées en cancérologie digestive. *Gastro-entérologie* 2016; 11(3):1-6.

Mineur L, Jaegle E, Pointreau Y, Denis F. Gastric cancer. *Cancer/Radiothérapie* 2010 ; 14 :584-593.

Mitry E, Lepage C, Lambert R. Epidemiology of gastric cancers and the role of Helicobacter pylori. *Cancéro dig* 2011; 2:95-100.

Mourra N, Fléjou J-F. Cancer de l'estomac : anatomie pathologique. *Gastro-Entérologie* 2001 ; 5 :9-27.

Nahon S, Jouannaud N, Poupardin C, Lahmek P. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'infection à Helicobacter Pylori. *Gastroenterol* 2008 ; 9 :10-21.

Niang A. Aspects actuels du cancer gastrique au Sénégal : à propos d'une étude rétrospective de 220 cas. *Thèse Med. Dakar* 1991; 19:185-193.

Osamu hozokawa. Retrospective study of endoscopic findings: 250 cases of gastric cancer. Digestive endoscopy 2000; 12:136-140.

Piazuelo M.B, Epplein M, Correa P. Gastric cancer an infections disease. Infect Dis Clin North Am 2010; 24 (4):853-869.

Rakoff-Nahoum S. Why Cancer and Inflammation? Yale J Biol Med 2006; 79:123-130.

Roesler B.M, Rabelo-Gonçalves E.M.A, Zeitune J.M.R. Virulence factors of helicobacter pylori: A Review. Clin Med insights Gastroenterol 2014; 7:9-17.

Samalin-Scalzi E, Ychou M. Marqueurs tumoraux et cancers du tractus gastro-intestinal. Gastro-entérologie 2009 ; 22 :1-12.

Schreiber M, Bucker R, Groll C, Azevedo-Vethacke M, Garten D and al . Rapid loss of motility of helicobacter pylori in the gastric lumen in vivo. Infect immun 2005; 73:1584-1589.

Schubert M.L, Peura D.A. Control of gastric acid secretion in health and disease. Gastroenterology 2008; 134(7):1842-1860.

Sherwood. Appareil digestif. Physiologie humaine. Ed De Boeck 2006; 15:465-509.

Sinning C, Schaefer N, Standop J, Hirner A, Wolff M. Gastric stump carcinoma - epidemiology and current concepts in pathogenesis and treatment. Eur J Surg Oncol 2007; 33:133-139.

Sobhani I, Popsai D, Mignon M. Maladie ulcéreuse duodénal et gastrique non compliquée. Traité de gastro-entérologie. Paris : Flammarion 2005 :329-346.

Sokpon M, Salihoun M, Lahlou L, Acharki M., Razine R ,Kabbaj N. Facteurs prédictifs de l'infection à helicobacter pylori (HP) au cours de la gastrite chronique : à propos d'une étude marocaine. J.Afr.Hépatol.Gastroentérol 2016 ; 10 :1-5.

Styer C.M, Hansen M.H, Cooke C.L, Gundersen A.M, Sook Choi S and al .Expression of the BabA adhesin during experimental infection with helicobacter pylori. Infect immune 2010; 78:1593-1600.

Svrcek M. High-grade gastric intra-epithelial neoplasia (or dysplasia) treated by endoscopic mucosal resection. Annales de Pathologie 2011; 5:375-380.

Tasu J-P, Vialle R, Soyer P, Silvain C, Yacoub M, Hoeffel C. Imagerie préthérapeutique des cancers de l'estomac. Radiologie et imagerie medicale : abdominale-digestive 2009 ; 33 :1-14.

Varon CH, Mégraud F. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. Revue francophone des laboratoires 2013 ; 456 :67-76.

Wroblewski L, Peek E, RM. Helicobacter Pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. Clin Microbiol Rev 2010; 24:713-739.

Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer. Br J Cancer 2010; 102:237-242.

Yamaoka Y, Ojo O, Fujimoto S, Odenbreit, Haas R and al. Helicobacter pylori outer membrane proteins and gastro duodenal disease. Gut 2006; 55(6):775-781.

Yamaoka Y. Mechanisms of disease: Helicobacter Pylori virulence factors. Nat Rev gastroenterol hepatol 2010; 7 (11):629-641.

Zerbib P, Khoury-helou A, Chio F, Vandembrouke F, Chambon J-P, Lozac P. Adénocarcinome sur moignon gastrique. Annales de chirurgie 2003; 128:521-525.

## *Annexe*

### *Questionnaire*

#### 1/ Identité :

- Nom et prénom :
- Age :
- Sexe :
- Origine
- Date d'hospitalisation

#### 2/ Motif d'hospitalisation :

1. Douleurs épigastrique
2. Hématémèses
3. Vomissements
4. Amaigrissement
5. Méléna
6. Dysphagie
7. Anorexie
8. Anémie
9. Asthénie

#### 3/ Facteurs de risques :

1. ATCD de gastrectomie
2. Polypes gastriques
3. ATCS d'ulcère
4. ATCD de gastrite atrophique
5. Cancer familial
6. Tabac

#### 4/Examen physique :

1. Normal
2. Masse épigastrique
3. Hépatomégalie
4. Ascite
5. Ganglion de troisier

#### 5/ Biologie :

Hb.....g/dl  
Urée.....g/dl  
Créatinine.....g/dl  
ACE.....g/dl  
CA19-9.....g/dl  
CA125.....g/dl  
Groupage.

#### 6/ Fibroscopie

- A. Siège :
1. Antropylorique
  2. Petite courbure
  3. Corps
  4. Cardia
  5. Grande courbure
  6. Forme étendue

## **B. Macroscopie**

- 1. Tumeur végétante**
- 2. Ulcérée**
- 3. Ulcéro-végétante**
- 4. Infiltrant**

## **7/ Anapath :**

- 1. Adénocarcinome bien différencié**
- 2. ADK différencié**
- 3. ADK différencié**
- 4. ADK peu différencié**
- 5. ADK à cellule indépendante**
- 6. Lymphome**

## **8/ Bilan d'extension :**

### **A. TDM**

- 1. Siège**
- 2. Taille**
- 3. Extension locorégional**

**- Foie**

**- Colon**

**- Pancréas**

**- méso colon**

**- Adénopathies**

### **4. Extension à distance**

**- Hépatique**

**- Pulmonaire**

**- Ovarienne**

**- Pancréatiques**

**- Autres**

## *Résumé*

Le cancer de l'estomac ou cancer gastrique est un cancer agressif avec une disparité significative géographique. La diminution de sa fréquence est attribuée en partie à la réfrigération qui présente plusieurs conséquences bénéfiques, l'augmentation de la consommation de fruits et de légumes frais, la diminution de la consommation de sel, qui était largement utilisé comme conservateur alimentaire, ainsi que la moindre contamination de la nourriture par les composés carcinogènes.

L'infection à *l'Helicobacter pylori* est responsable de changements inflammatoires progressifs de la muqueuse gastrique évoluant généralement en cancer de l'estomac dans 80% des cas.

Cette étude épidémiologique et analytique, concerne 65 patients (46 hommes et 19 femmes) atteints d'adénocarcinomes gastriques dont l'âge moyen est de 56,5 ans avec une prédominance masculine présentant un sex ratio de 2,4.

Dans cette série, la symptomatologie clinique est dominée par des épigastralgies (72,31%), les vomissements (27,69%) et par un amaigrissement (24,62%).

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale ou FOGD effectuée chez les 65 patients révèle une prédominance de la localisation antro-pylorique 19 cas (soit 29,23%) et un aspect ulcéro-bourgeonnant chez 33 sujets (50,77%).

Sur le plan histologique, l'adénocarcinome moyennement différencié est retrouvé chez 30,77% des patients, suivi de l'adénocarcinome bien différencié avec 26,15% des malades

Ce cadre d'analyse a révélé certains facteurs de risque du cancer gastrique, tels que l'hygiène alimentaire, l'infection à *l'Helicobacter pylori*, le tabagisme et les antécédents familiaux.

## Abstract

Stomach cancer or gastric cancer is an aggressive cancer with a significant geographic disparity. The decrease in frequency is attributed in part to refrigeration, which has several beneficial consequences, increased consumption of fresh fruits and vegetables, reduced consumption of salt, which was widely used as a food preservative, and Less contamination of food by carcinogenic compounds.

Infection with *Helicobacter pylori* is responsible for progressive inflammatory changes in the gastric mucosa usually evolving into stomach cancer in 80% of cases.

This epidemiological and analytical study concerns 65 patients (46 men and 19 women) with gastric adenocarcinomas with an average age of 56.5 years and a male predominance with a sex ratio of 2.4.

In this series, the clinical symptoms are dominated by epigastralgia (72.31%), vomiting(27,69%), and slimming(24,62%).

The oeso-gastroduodenal fibroscopy or FOGD performed in the 65 patients revealed a predominance of the antro-pyloric localization 19 cases (ie 29.23%) and an ulcerocerconoration in 33 subjects (50,77%).

Histologically, moderately differentiated adenocarcinoma is found in 30.77% of patients, followed by well differentiated adenocarcinoma with 26.15% of patients.

This framework of analysis revealed some risk factors for gastric cancer,such as food ,hygiene, helicobacter,pylori infection,smoking and family history.

## ملخص

سرطان المعدة هو سرطان عدواني مع تفاوت جغرافي كبير. يعود انخفاضه إلى زيادة استهلاك الفواكه والخضروات، و انخفاض استهلاك كمية الملح التي كانت تستخدم على نطاق واسع كمادة حافظة للطعام و أيضا إلى انخفاض تلوث الأغذية بالمواد المسببة للسرطان.

العدوى بهيليكوباكتر بيلوري هي المسؤولة عن التغييرات التدريجية التي تؤدي إلى التهاب الغشاء المخاطي في المعدة و هذا عادة له دورا في ظهور سرطان المعدة في 80% من الحالات.

تتعلق هذه الدراسة الوبائية التحليلية ب65 مريضا (46 رجلا و 19 امرأة) مصابين بغدية المعدة معدل السن في هذه الدراسة يقدر ب 56.5 سنة مع غلبة الذكور نسبة الجنس تقدر ب2.4.

في هذه السلسلة، يهيمن على الأعراض السريرية ألم شرسوفي (72.31%)، والتقيؤ بنسبة (27.69%)، وفقدان الوزن بنسبة (24.62%).

التنظير الداخلي أظهر في أغلب الحالات أن السرطان المعدي الغدي يتمركز في المنطقة الغازية البوابية بنسبة 29.23% على شكل قرحة برعمية.

تشريحيًا، تم العثور على غدية متباينة معتدلة في 30.77% من المرضى، تليها غدية متباينة بشكل جيد مع 26.15% من المرضى.

وقد كشف هذا الإطار عوامل خطيرة تزيد من نسبة سرطان المعدة، مثل الصحة الغذائية، والعدوى بهيليكوباكتر بيلوري، والتدخين والتاريخ العائلي.

## LE CANCER GASTRIQUE EPIDÉMIOLOGIE, ANATOMOPATHOLOGIE, IMMUNOHISTOCHIMIE

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie-oncologie

Dans cette étude, nous avons analysé 65 observations d'adénocarcinomes gastriques colligés au service d'oncologie de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine (HMRUC) entre 2010 et 2017.

- Une nette prédominance masculine a été mise en évidence avec un sex ratio de 2,4.
- L'âge moyen de nos patients a été de 56,5 avec des extrêmes allant de 31 ans à 82 ans.
- La symptomatologie clinique est dominée par les épigastralgies (72,31%), les vomissements (27,69%) et par l'amaigrissement (24,62%).
- La FOGD a été réalisée chez les 65 patients et a montré une prédominance de la localisation antro-pylorique (29,23%) et de l'aspect ulcéro-bourgeonnant (50,77%).
- Sur le plan histologique, l'adénocarcinome moyennement différencié est le plus fréquent retrouvé chez 30,77% de nos patients.

Une comparaison des résultats retrouvés dans notre étude avec ceux retrouvés dans plusieurs études africaines, européennes, américaines et japonaises, nous ramène à dire que la prise en charge des adénocarcinomes de l'estomac au sein de notre formation, en tenant compte des conditions locales et du pronostic défavorable de cette pathologie, a été satisfaisante.

**Mots clés :** Estomac. Cancer. *Helicobacter pylori*. Epidémiologie. Immunohistochime

**Laboratoire de recherche :** L'hôpital militaire régional universitaire de Constantine (HMRUC)

Jury d'évaluation :

**Président du jury :** ZERIZER Sakina (Professeur UFM Constantine),  
**Rapporteur :** TEBIBEL Soraya (Professeur UFM Constantine),  
**Co-encadreur :** MEDAH Abdelaziz (Maitre assistant HMRUC Constantine),  
**Examineur :** MESSAOUDI Saber (Maitre assistant A UFM Constantine).

**Date de soutenance :** 06/07/2017