

Dédicaces

Je dédie cette thèse à ma merveilleuse famille qui m'a toujours soutenue, encouragée, aidée, aimée. Leur présence dans les moments difficiles comme dans les moments de joie a été indispensable.

Leur soutien inconditionnel a été une force qui m'a permis de dépasser les obstacles et d'atteindre mes objectifs.

Aux grands absents de ce jour
A ceux qui auraient été fiers de ce jour
A ceux pour qui ce jour voit le jour

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail:

A mes très chers parents qui m'ont donnés un magnifique de labeur, ce travail représente l'aboutissement du soutien et des encouragements qu'ils m'ont prodigués tout au long de ma vie.

A mes chères aimables sœurs Hadjer Mazora Romayssa Ama.

A mes frères Abdanour et Hamza.

Mes grands parents ainsi que mes oncles et mes tantes.

A la famille Rait, la famille Belhaj, la famille Caid, et la famille Iyad .

A mon promoteur Bessaad Mohamed El Amine

A tous ceux qui m'aiment.

SARAH

Remerciement

Avant toute chose, je remercie Dieu, le tout puissant de m'avoir donné de, la volonté, l'opportunité, la patience et beaucoup de courage de mener à bien ce modeste travail.

A mes chers parents qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur, ce travail représente l'aboutissement du soutien et des encouragements qu'ils m'ont prodigués tout au long de ma vie, je ne pourrai jamais les remercier à la hauteur de ce qu'ils m'offrent chaque jour.

Un grand merci :

- A mes chères aimables sœurs Hadjer, Fatima Zora, Amat el bari et Romayssa.
- A mes chers frères Abanour, Hamza Ibrahim, samir et Belkacem.
- A mes grands parents.
- A mes petits Haytem, Alaa Elrahman et Mohamed Iyad

J'ai eu la chance de pouvoir travailler avec Monsieur BESSAAD Mohamed El Amine, Maître de conférences à la faculté des sciences de la nature et de la vie à l'université Saad DAHLEB-Blida-1. Je le remercie pour l'orientation qu'il a insufflée à ma recherche et pour son aide, sa disponibilité et ses précieux conseils. Je le remercie pour son indéfectible soutien scientifique.

Je remercie Mme HARKET et Mm BENAZOUZ d'avoir pris le temps de lire ce manuscrit et de juger le travail présent en acceptant de faire partie des membres du jury.

Je tiens à remercier docteur MOULAI NABILA d'avoir accepté de co-encadrer ce mémoire et de s'être investi dans le suivi scientifique de mon travail, me faisant ainsi confiance pour faire avancer un peu plus le sujet de ce mémoire, et une disponibilité permanente malgré ses multiples charges. Je vous exprime toute ma gratitude.

Je remercie FATIMA et HODA et toute l'équipe de laboratoire d'anatomopathologie de frantz fanon, merci pour votre disponibilité à toute heure, malgré un emploi du temps chargé, pour votre gentillesse et votre écoute qui m'ont permis de mener sereinement ce travail. Votre soutien a été précieux, je vous exprime toute ma gratitude.

Je tiens à remercier aussi ma chère binôme MANEL, je lui souhaite une vie pleine de bonheur.

Je remercie toutes les personnes ayant contribué directement ou indirectement à la réalisation de cette étude.

Je tiens à exprimer également mes profondes reconnaissances à l'ensemble des Enseignants, qui ont contribué à ma formation.

Je remercie toute la promotion de la génétique 2015/2016, en particulier chahrazed kais pour leur encouragement et leur aide inestimable.

Sarah

Remerciement

Je remercie tous les membres du laboratoire d'anatomie pathologique, en particulier le professeur Ouahioun w. et le docteur MouleyN. de m'avoir accepté dans leur laboratoire et encadré durant ce travail.

A Monsieur Bessaad M. A. qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse, pour son dynamisme, ses encouragements et précieux conseils sans lesquels ce travail n'aurait pu aboutir.

A Madame Benazouz F. qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider la soutenance de cette thèse, à Madame Harket S. qui m'a fait l'honneur d'examiner ce modeste travail.

A tous nos enseignants, en particulier madame Guessaibia, pour m'avoir transmis leur enseignement riche et généreux.

Mes parents, pour leurs encouragements et chaleureuses attentions, mon frère Salah, mes sœurs Wensa, Ryme, Amira, Yasmina et ma belle sœur (et amie) Nadéa pour leur affection et leur patience infinie. Mes grands-parents,

A mon mari Farouk et à mes enfants Habib, Aymen, Salma, et Iyad pour avoir toujours tenté de me rappeler que le travail n'est pas le plus important.

Finalement, je remercie spécialement tata Assia, tonton Abd'elhaket à toute ma famille. Mes deux copines Honine et Karima, à toutes mes copines de l'établissement HURBAL.

Sommaire :

RESUME	1
I) Introduction	1
II) Epidémiologie	2
III) Diagnostic et traitements	2
IV) Généralité	5
IV-1) Rappel anatomo-histologique.....	5
IV-2) Notions d'anatomie pathologique.....	5
IV-3) Les différentes classifications de l'adénocarcinome gastrique.....	6
IV-3-a) Classification de l'OMS.....	6
IV-3-b) Classification de Lauren.....	7
IV-3-c) Classification de swieret.....	7
V) La physiopathologie et les mécanismes de la carcinogénèse de l'adénocarcinome gastrique	8
V-1) Histoire de la maladie.....	8
V-2) Facteurs étiopathogéniques.....	8
V-3) Le rôle d'helicobacter pylori et son mécanismes d'action.....	9
VI) Les anomalies du contenu en ADN	11
VII) Les altérations génétiques	11
VIII) L'étude moléculaire, cellulaire et structurale du récepteur HER2	12
VIII-1) la structure et le fonctionnement du récepteur HER2.....	12
VIII-1-1) Définition de HER2.....	13
VIII-1-2) Famille et fonction de la proteine	13
VIII-1-3) La structure du récepteur HER2.	13
VIII-2) Le mécanisme d'activation et de transduction du signale	14
VIII-2-1) La voie RAS /MAPK.....	16
VIII-2-2) la voie PI3K/AKT.....	18
VIII-3) Oncogène cellulaire	18
IX) Intérêt du récepteur HER2 dans la pratique clinique	20
IX-1) Données précliniques.....	20
IX-2) Données cliniques	20
X) Intérêt pronostic	26
Matériel et méthode	27
1. Type et population étudiée	27
2. Recueil des données	27
3. Déroulement de l'étude	27
4. Détermination de la surexpression du récepteur HER2	27
4-B La technique histologique.....	28
4-D- L'immunohistochimie.....	29
4-E- La technique Dual-HIS.....	32

Résultats et discussion	36
CONCLUSION	64
BIBLIOGRAPHIE	65

La liste des abréviations :

ADK: Adénocarcinome

ADCC: Antibody dependant cell mediated cytotoxicity

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor(= ERBB)

FEVG: Fraction d'éjection du ventricule gauche

FISH: Hybridation par fluorescence in situ

5FU: 5 Fluorouracile

GIST: Tumeurs Stromales Gastro-intestinales

HER-2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2(=EGFR2 ou ERBB2)

HIS: Hybridation in situ

IHC: immunohistochimie

JOG: Jonction œso-gastrique

MAP: Mitogen-activated protein kinase

mTOR: Mammalian target of rapamycin

PI3K: Phosphatidyl-inositol 3-kinase

SG: Survie Globale

SSP: Survie sans Progression

Liste des figures

Figure n°1: Représente une coupe longitudinale au niveau de l'estomac.....	05
Figure n°2 : Représentation schématique de la classification de swieret.....	07
Figure n°3 : Schéma représente l'histoire de la maladie.....	08
Figure n°4: Mécanisme d'action de H.Pylori.....	09
Figure n°5: Localisation du récepteur HER2 sur le chromosome 17	12
Figure n°6: Famille des ERBB récepteurs.....	13
Figure n°7: Famille des ERBB récepteurs	13
Figure n°8: Hétéro-dimérisation des récepteurs ERBB2-ERBB3 et voies de signalisation sous-jacentes.....	15
Figure n°9: Activation du récepteur de l'EGF et des voies de signalisation intracellulaire en aval.....	16
Figure n°10: Schémas simplifié de la voie RAS/MAP.....	17
Figure n°11: La forme active et inactive de la protéine RAS.....	17
Figure n°12: Schémas général simplifié des voies RAS/MAPK et PI3K/AKT/mTOR qui sont étroitement interconnectées.....	18
Figure n°13: Algorithmes des tests dans le cancer gastrique.....	22
Figure n° 14: Mécanismes d'action du trastuzumab.....	23
Figure n° 15: Mécanismes d'action du pertuzumab	24
Figure n°16: Mécanismes d'action du lapatinib	24
Figure n°17 : Représente le principe de la SISH.....	32
Figure n°18: Représente le principe de la Dual-HIS.....	33
Figure n°19: Représente les deux méthodes de lecture et d'interprétation des résultats SISH	35
Figure n°20: Représente les résultats de la technique SISH et Dual-HIS.	35
Figure n°21 : Répartition des malades selon l'âge.....	36
Figure n°22 : Répartition des patients selon le sexe.....	37
Figure n°23 : Répartition des malades selon la localisation.....	38
Figure n°24 : Répartition des malades selon la localisation de la tumeur.....	38
Figure n°25 : Degré de différenciation des ADK.....	39
Figure n°26 : Types de gastrectomie des malades.....	40
Figure n°27: Présence des métastases.....	41
Figure n°28 : L'infiltration des filets nerveux chez les patients.....	41
Figure n°29 : La nature de la limite d'exérèse.....	42
Figure n°30: Présente des embolies vasculaires.....	42
Figure n°31 : L'infection à H. Pylori.....	43
Figure n°32 : Le paramètre T.....	44
Figure n°33 : Le paramètre N.....	44
Figure n°34 : Expression de récepteur HER2.....	45
Figure n° 35 : Pourcentage de l'expression de récepteur HER2 pour chaque score.....	47
Figure n°36: Répartition des résultats de l'IHC en fonction de prélèvement.....	48

Figure n°37 : Répartition des scores obtenus par IHC en fonction des tranches d'âge.....	50
Figure n°38: Répartition des scores obtenus par IHC en fonction de sexe des malades.....	51
Figure n°39 : Le diagramme représente le pourcentage de chaque score au niveau de chaque localisation.....	52
Figure n°40 : Répartition des scores en fonction de type histologique.....	53
Figure n°41: Répartition des scores en fonction de la présence d'embolies vasculaire.....	54
Figure n°42: Représente les résultats de la technique histologique(HE) selon les scores déterminés par IHC.....	56
Figure n°43 : Représente les résultats de la technique HE.....	57
Figure n°44 :Représente les résultats des différents scores de la technique IHC.	58
Figure n°45 : Représente la coloration marron de la membrane plasmique et la coloration violette de noyau.....	59
Figures n°46: Représentants les résultats des différents scores (0-+1-+3) de la technique Dual-HIS.....	60
Figure n°47 : Représentants les résultats de la technique Dual-HIS.....	61
Figures n°48: Représentant les résultats des trois techniques (HE-IHC-DualHIS) selon les différents scores.....	62

Liste des tableaux

Tableau n°1 : Les principaux essais de phase III évaluant une thérapie ciblée en première ligne.....	04
Tableau n° 2: Classification histologique de l'OMS.....	06
Tableau n°3 : Résultat de l'essai ToGA dans la population globale	21
Tableau n°4 : les différents types de prélèvement.....	28
Tableau n°5: Score d'évaluation de l'intensité du marquage.....	31
Tableau n°6: répartition des différents scores en fonction de type de prélèvement.....	48
Tableau n°7 : Corrélation entre l'âge et le profil d'expression de HER2.....	49
Tableau n°8 : Corrélation entre le sexe et l'expression de HER2.....	50
Tableau n°9 : Représente le pourcentage de chaque score au niveau de chaque localisation.	51
Tableau n°10 : Répartition de chaque score en fonction de type histologique.....	53
Tableau n°11 : Répartition de chaque score en fonction de la présence d'embolie.....	54
Tableau n°12 :Les résultats de la technique Dual-HIS.....	55

RESUME

Le cancer de l'estomac représente la 2ème cause de décès par cancer dans le monde, il est grevé d'un mauvais pronostic. L'avènement de la thérapie ciblée par le trastuzumab (l'Herceptine) rend la recherche de nouveaux facteurs pronostiques comme le récepteur HER2 indispensable pour une meilleure prise en charge, d'où la grande nécessité d'évaluer le taux de HER2 par immunohistochimie et hybridation in situ.

L'objectif de notre travail est de déterminer à quel point l'IHC et la Dual-HIS sont en mesure d'évaluer avec précision le profil d'expression du HER2. Dans un deuxième temps nous cherchons à mettre la lumière sur le taux d'expression du récepteur HER2 dans le cancer gastrique dans le contexte Algérien afin d'avoir une approche de la corrélation entre la surexpression de HER2 et les paramètres cliniques et histologiques.

Matériel et méthode : Nous avons mené une étude prospective descriptive et analytique, tenue entre mars et septembre 2016, soit une période de 7 mois, au sein du laboratoire d'anatomopathologie de l'hôpital Frantz fanon. Nous avons inclus durant cette période 30 patients, dont 22 cas ont pu bénéficier de la recherche du profil HER2 par immunohistochimie sur des coupes fixées et incluses en paraffine, et vérifiées pour 10 d'entre eux, par l'hybridation in situ (Dual HIS).

Résultats : L'âge de nos patients est compris entre 19 et 92 ans. Une prédominance masculine est observée avec 26 hommes et 04 femmes, soit un sexe ratio de 6,5. Les résultats épidémiologiques dans notre série concordent avec ceux de la littérature. En effet, ce cancer est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, La localisation antrale était prédominante (46.60%), les ADK étaient majoritairement bien différenciés. Les métastase étaient fréquentes (72.72%), Les embolies vasculaires ont été trouvés dans 33% des cas.

L'étude immuno-histochimique a révélée un taux de surexpression de l'HER2 de 22.72%, cette surexpression du récepteur HER2 reste dans les limites recommandées par la littérature de 4% à 28%.

Dans notre série, 17 cas étaient de score 0 et 1, 5 cas de score+3 (3 d'entre eux avaient un ADK dans la région antrale) ce qui appuie le fait que HER2 soit associé à un mauvais pronostic et à une diminution de la survie globale et suggère une recherche systématique du profil HER2 chez les patients présentant un cancer de l'estomac.

Conclusion: Une concordance de 100% entre les résultats de l'IHC et la Dual-HIS est à noter dans notre étude. Cette précision nous a permis de sélectionner 5 cas éligible au traitement par trastuzumab. HER2 est associé à un mauvais pronostic et à une diminution de la survie globale ce qui suggère une recherche systématique du profil HER2 chez les patients présentant un cancer de l'estomac.

Summary

A gastric cancer represents the second cause of death by cancer in the world, it is generally a bad prognostic, the advent of the targeted therapy by the trastuzumab (herceptine) makes the research of new prognostic factors like HER2 receptor essential for a better take care so the big necessity to evaluate the level of HER2 by immunohistochemistry and in situ hybridization.

The objective of our work is to determine at what point the IHC and the Dual-His are able to evaluate with precision a profile of HER2 expression .

In the second time we look for to put a light on the level of HER2 receptor expression in the gastric cancer in Algerian context in order to have a approaches of the correlation between the overexpression of the HER2 and the clinical and histological parameters .

Material and methods:

We have lead a prospective, analytic, descriptive study, that hold between march and September 2016 ,period of 7 months, in anatomopathology laboratory of Frantz Fanon hospital .We have included during this period 30 patients, including 22 that have benefit from the research of HER2 profile by immune-histochemistry on section fixed and included in paraffin checked for 10 of them by in situ hybridization (Dual His) .

Result:

The age of our patients is included between 19 and 92 years ,a male predominance is observed with 26 men and 4 women ,with a sex ratio of 6.5 .Epidemiological results in our series agrees with those of the literature, in fact this cancer is more common in men than in women .

The antral localization is predominant(46,60%) ,adenocarcinomas were predominantly well differentiated ,the metastases were frequent (72,72 %), the vascular emboli were found in 33% of cases .

The IHC study revealed an overexpression rate of HER2 (22,72%), this overexpression of HER2 receptor remains within recommended limits by the literature (4 à 28%) .

In our series 17 cases were score 0 or 1, 5 cases were score 3,(three between them have an adenocarcinoma in the antral region)this explain that HER2 is associated with a poor prognosis and a decrease in global survival what suggests a systematic search of the HER2 profile in patients with stomach cancer.

Conclusion:

A concordance of 100% between the results of IHC and Dual His is noteworthy in our study

This precision enabled us to select 5 eligible cases for treatment with trastuzumab.HER2 is associated with a poor prognosis and to decrease in global survival what suggests a systematic search of the HER2 profile in patients with stomach cancer.

Introduction

Le cancer gastrique a représenté pendant longtemps le cancer le plus fréquent dans le monde tout comme il est aussi la seconde cause de mortalité dans sa classe de pathologie.

Le cancer de l'estomac est grevé d'un mauvais pronostic; la durée moyenne de survie après le diagnostic est d'environ 10-11 mois avec les traitements actuellement disponibles

Un diagnostic précoce de cette maladie est difficile, car la plupart des patients restent longtemps asymptomatiques.

Il correspond majoritairement à des adénocarcinomes, qui font l'objet de notre étude caractérisé par une surexpression du HER2.

La mise en place de nouvelles thérapies ciblées devient alors de plus en plus nécessaire pour améliorer le pronostic.

Dans ce cadre, et en raison des effets secondaires de ces thérapies, la détermination du statut HER2 est devenue indispensable pour sélectionner les patients qui vont en bénéficier.

Cette surexpression est considérée comme un facteur pronostic péjoratif et elle est liée à une diminution de la survie et à un potentiel agressif de la maladie

Dans le laboratoire d'anatomopathologie de Frantz Fanon, on exploite l'évaluation de l'expression du HER2 pour décider d'une thérapie ciblée. Pour cela on utilise la technique d'immunohistochimie et la Dual-IHC. Cette stratégie est décisive et critique et représente pour le laboratoire d'anatomopathologie une problématique quant à la certitude et la fiabilité autour des résultats.

L'objectif de notre travail est donc de déterminer, dans un premier temps, à quel point l'IHC et la Dual-IHC sont en mesure d'évaluer avec précision le profil d'expression du HER2. Dans un deuxième temps nous cherchons à mettre la lumière sur le taux d'expression du récepteur HER2 dans le cancer gastrique, dans le contexte Algérien, avec une approche par la corrélation entre la surexpression de HER2 et les paramètres cliniques et histologiques du l'ADK gastrique.

II-Epidémiologie :

Le cancer gastrique est le quatrième cancer le plus fréquent dans le monde,(1) (2)(3) (4)(5) ,il est au deuxième rang de fréquence des cancers gastriques d'après les données duGlobocan 2008, avec plus d'un million de nouveaux cas diagnostiqués par an pour lesquels la survie globale médiane est inférieur à un an , chaque année ce dernier cause plus de 800000 décès dans le monde. (6) (4)(5) (2)(7)

Son incidence dans le monde est de 22/100 000 habitants pour les hommes et 10.3/100 000 habitants pour les femmes (8).

Son pronostic est mauvais due à la fréquence élevée de métastases (9)(10), il demeure l'une des dix premières causes mondiales de mortalité liée au cancer(11), et selon plusieurs études il représente la seconde cause de mortalité par cancer à l'échelle mondiale. (1)(12)(3) (13) (14)

En Algérie les cancers représentent 45000 nouveaux cas par an, dont 30% sont des cancers digestifs. Le cancer gastrique est classé au 4eme rang des cancers après le poumon, le sein et les cancers colorectaux; avec une moyenne annuelle de 3000 cas pour les hommes et 2000 nouveaux cas /an pour les femmes. Son incidence est de 10 cas pour 100.000 habitants. Selon le registre des cancers d'Alger. (32)

L'incidence mondiale a nettement diminué au cours de la 2^{ème} moitié du 20^{ème} siècle, elle concerne le cancer de l'estomac distal, de l'antré et du corps. (11) (15) (16) (17)

III) Diagnostic et Traitements :

Le diagnostic de la maladie est difficile à poser en raison d'une symptomatologie pauvre ou non spécifique, et celui-ci est porté à un stade avancé c'est-à-dire que les malades se présenteront majoritairement avec une maladie localement avancée, métastatique ou inopérables au moment du diagnostic, pour ces patients, le pronostic est sombre avec une survie médiane de d'environ 5 mois en l'absence de traitement , (1)(18)(9)(10)(19).

Le diagnostic repose sur l'endoscopie digestive haute, le recours aux examens radiologiques à beaucoup d'intérêt dans le cadre du bilan d'extension et dans l'orientation thérapeutique. Le diagnostic de certitude est basé sur l'étude anatomopathologique de prélèvement tumoral (6)

Le traitement à visée curatif s'applique pour les formes précoces et associe en règle générale la chirurgie à la chimio-radiothérapie. (20) (21)(22) (2)

Le traitement palliatif s'adresse aux formes avancées et il est basé sur : (20) (21)(22)

La chirurgie : en situation non symptomatique la gastrectomie n'est pas recommandée (23), mais elle peut être discutée au cas par cas en situation métastatique, à visée symptomatique (des douleurs incontrôlables, perforation, sténose hémorragie) en tenant compte des alternatives endoscopiques ou radiologiques interventionnelles (24)

GENERALITE

Les formes potentiellement curatives de cancer gastrique, qui sont accessibles à un traitement chirurgical, ne représentent que moins de la moitié des cas au diagnostic, de plus malgré un traitement chirurgical à visé curative, les récides métastatiques sont fréquentes suite à la résection nonobstant les progrès apportés par les traitements complémentaires péri ou postopératoires .les formes métastatiques restent encore majoritaires (6)(25)

La chimiothérapie : avec association de 5-FU (5- fluoro-uracil) et sel de platine voire une trithérapie 5-FU, sels de platine et épirubicine ou docetaxel sont les plus fréquemment utilisés (1) oubiensels de platine, fluoropyrimidines, anthracyclines, et plus récemment taxanes et irinotécan. (31),les patients atteints par l'adénocarcinome gastrique à des stades avancés peuvent bénéficier de la chimiothérapie, mais leur survie reste peu élevée (la médiane de survie ne dépassant pas les 12 mois) suggérant que les progrès de la chimiothérapie au stade métastatique sont modestes. (31)(20) (21)(22)(30)

Les régimes combinés de chimiothérapie sont plus actifs que les agents seuls mais au prix d'une tolérance moins bonne, en plus, le bénéfice en terme de survie demeure toujours faible. (9)(26)(27)

La radiothérapie : elle a pour but d'améliorer le contrôle local et régional de la maladie

Malgré le développement de la chimiothérapie et de la radiothérapie, la médiane de survie globale (SG) de un an n'avait jamais encore était atteinte dans les essais cliniques randomisés de phase III évaluant diverses combinaisons de chimiothérapies (confirmée par une méta-analyse publiée par le groupe cochrane en 2010),en fait même avec ces traitements la plus part des patients ayant une maladie avancée ont une médiane de survie générale allant de 6 à 11 mois.(1)(9)

Ces résultats décevants obtenus avec les chimiothérapies conventionnelles ont réorienté les chercheurs vers des biothérapies ciblées visant l'HER2, un récepteur de facteur de croissance impliqué dans la prolifération cellulaire via une activité tyrosine kinase. (18)

La thérapie ciblée : de nouvelles thérapeutiques sont introduites notamment ciblées, dans lesquelles le pathologiste joue un rôle central, puisque en identifiant « la cible à atteindre » il va sélectionner les patients éligibles à ce type de traitement, ce qui s'applique plus particulièrement aux traitements ciblés anti-HER2 (31)

D'autre thérapies ciblées sont développées dans le cancer de l'estomac, essentiellement dans les stades avancés, plusieurs essais randomisés sont en cours et trois d'entre eux sont déjà publiés (Tableau) (23)

Tableau 1 (12) : les principaux essais de phase III évaluant une thérapie ciblée en première ligne.

GENERALITE

Cible	molécule	Essai	phase	Ligne	résultats
Métalloprotéases	marimastat	Bramhall	III	1 re ou 2 ^e	Négatif
HER2	Trastuzumab	ToGA	III	1 re	Positif
VEGF	Bévacizumab	AVAGAST	III	1 re	Négatif
EGFR	cétuximab	EXPAND	III	1 re	En cours
EGFR	panitumumab	REAL-3	III	1 re	En cours

L'HER2 fait partie de la famille EGFR (epidermal growth factor receptor), cette dernière est l'une des cibles les plus importantes dans la malignité humaine. (28)

L'amplification et ou la surexpression du gène HER2 (human epidermal growth factor receptor2) chez les patients atteints d'un cancer gastrique est un facteur de mauvais pronostic, et serait de plus, utile dans la prédiction de la réponse thérapeutique.

L'HER2 prend une importance considérable en tant que cible thérapeutique potentielle dans le cadre d'une thérapie anti-tumorale spécifique par le trastuzumab.

Il a modifié le concept même de la chimiothérapie et confirme l'importance des informations qu'apportent les marqueurs de sensibilité aux traitements. (29)

Le trastuzumab (l'herceptin) fait partie du protocole thérapeutique des malades souffrants de cancers gastrique ou de la JOG métastatique surexprimant l'HER2, cette thérapie ciblée fait preuve d'efficacité en matière de survie globale, mais la plupart des patients ne peuvent pas bénéficier du traitement vu le coût élevé et leur niveau socio-économique bas.

IV) Généralités

IV-1) Rappel anatomo-histologique: voire annexe 1 et annexe 2

L'estomac naît à la jonction gastro-œsophagienne ou « cardia » Il comprend une portion verticale qui correspond au corps (2/3 de l'organe) et une portion horizontale ou antrum qui se termine par le pylore. (33)

Ces différentes zones anatomiques sont des structures histologiques distinctes. Le cardia présente essentiellement des cellules sécrétant de la mucine. Le fundus, contient des cellules mucoïdes, des cellules principales et des cellules pariétales. Le pylore est constitué de cellules produisant du mucus et de cellules endocrines (34)

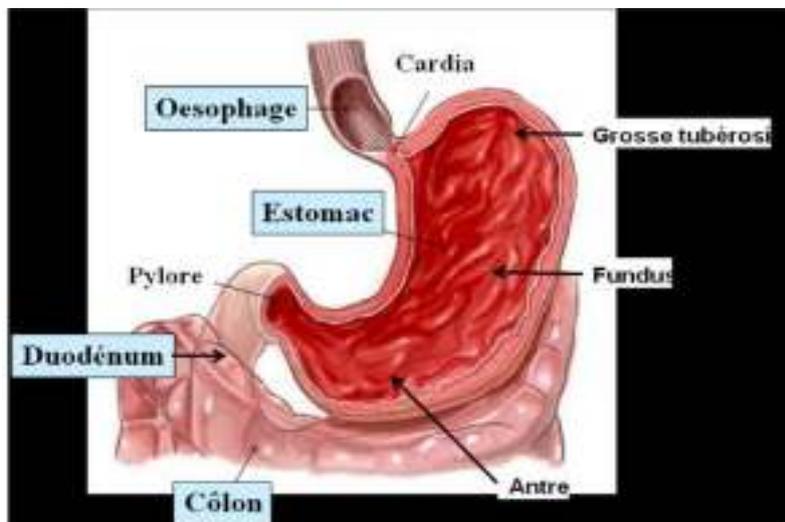


Figure n°1 : Représente une coupe longitudinale au niveau de l'estomac.(34)

Histologiquement, la poche gastrique comporte quatre tuniques, de la lumière vers l'extérieur :

- 1- la muqueuse constituée d'un épithélium de surface cylindrique mucosécrétant qui s'invagine en cryptes et des glandes spécialisées : cardiales, fundiques ou antrales. Entre les cryptes et les glandes spécialisées, il existe un chorion ou lamina propria.
- 2- la sous-muqueuse, tissu conjonctif.
- 3- la musculuse.
- 4- la séreuse (avec une sous séreuse).(33)

IV-2) Notions d'anatomie pathologique :

Les principales tumeurs malignes de l'estomac sont les adénocarcinomes, les lymphomes (5%), les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST pour gastrointestinal stromal tumeur) et les tumeurs neuroendocriniennes (3%), les polypes de l'estomac qui correspondent à un aspect macroscopique particulier.

Un diagnostic histologique précis est nécessaire pour apprécier le pronostic et adapter le traitement et de ces tumeurs. (30)(35)

GENERALITE

Selon la classification de l'OMS 2010 « le type histologique le plus fréquent des tumeurs gastriques ou de la JOG est l'adénocarcinome », il représente 90 % des cancers de l'estomac(36)(27), développé aux dépens de l'épithélium gastrique(2)(31)(35).et il est l'objet de notre étude .

La majorité des cancers gastriques se situent au niveau de l'antra gastrique (2).

En fait les adénocarcinomes siègent par ordre décroissant dans l'antra, le corps et le cardia. Dans cette dernière localisation, il est difficile de les différencier des adénocarcinomes œsophagiens (33).L'adénocarcinome gastrique est en fait une tumeur épithéliale maligne (carcinome), glandulaire (adéno-). (30)

Les cancers gastriques sont habituellement invasifs et plus rarement superficiels, les formes diffuses sont encore plus rares.

Le pronostic de la maladie repose sur de nombreux facteurs dont la localisation ainsi que le stade de la maladie défini par l'extension tumorale locale et la présence de métastases ganglionnaires ou de métastases à distance.(2)

Les cancers invasifs se présentent sous trois formes : ulcéro-végétante et infiltrante qui est la plus habituelle, végétant ou infiltrant. (33)

Les cancers du cardia et de la portion verticale de l'estomac sont le plus souvent végétant spolypoïdes,les cancers de l'antra sont souvent en « lobe d'oreille » ou ulcériformes. (35)

IV-3) Les différentes classifications de l'adénocarcinome gastrique :

Plusieurs classifications histologiques existent pour distinguer les différents types d'adénocarcinomes gastriques, les plus utilisées sont :

IV-3-a)La classification OMS en 2010 : elle tient compte de 2 paramètres:Tableau n°2 : Classification histologique de l'OMS 2000(37)(27)

Type histologique	Degré de différenciation
<ul style="list-style-type: none">- Adénocarcinome tubuleux- Adénocarcinome papillaire- Adénocarcinome muqueux (en lante muqueux)- Adénocarcinome à cellules indépendantes (en bague à clous)- Carcinomes adéno-épineux- Carcinomes épidermoïdes- Carcinomes à petites cellules- Carcinomes indifférenciés	<ul style="list-style-type: none">- Bien différencié- Moyennement différencié- Peu différencié

IV-3-b) La classification de Lauren : Elle est moins précise que la classification OMS mais elle est la plus couramment utilisée(38), elle inclut à la fois les critères histologiques et architecturaux et des critères de mode d'extension (39) il y a :l'adénocarcinome de type intestinal (53%) majoritairement constitué par les ADK papillaires ou (muqueux tubulé) moyennement à bien différenciés, la forme intestinal est bien limitée en

GENERALITE

périphérie. (39)(27) L'adénocarcinome de type diffus (33%) représenté par les ADK avec présence de cellules indépendantes mucosécrétantes, peu à non différenciées, la forme diffuse est mal limitée et son pronostic est plus mauvais. (39) (27) l'adénocarcinome de type mixte ou inclassable, les formes mixtes sont fréquentes. (27)

Les formes particulières d'adénocarcinomes sont :

- La limite gastrique appelée parfois limite « plastique »
- le cancer superficiel de l'estomac (appelé aussi earlygastric cancer)

Les tumeurs de la jonction œsogastrique sont considérées comme des cancers de l'œsophage sauf si leur épïcentre est dans l'estomac à plus de 5 cm de la jonction œsogastrique ou si l'épïcentre est gastrique à moins de 5 cm de la JOG mais sans extension œsophagienne.

IV-3-c) La classification de Swieret : est la classification la plus communément admise :

- Les adénocarcinomes du bas œsophage : lorsque le centre tumoral est situé entre 1 et 5 cm au-dessus de la ligne Z, ils correspondent au type 1
- Les adénocarcinomes du cardia vrai : lorsque le centre tumoral est situé entre 1 cm au-dessus et 2 cm au-dessous de la ligne Z, ils correspondent au type 2
- L'adénocarcinome sous cardial de l'estomac : lorsque le centre tumoral est situé entre 2 et 5 cm au-dessous de la ligne Z, ils correspondent au type 3 La ligne Z étant la jonction œso-gastrique endoscopique et histologique. (6)(40)

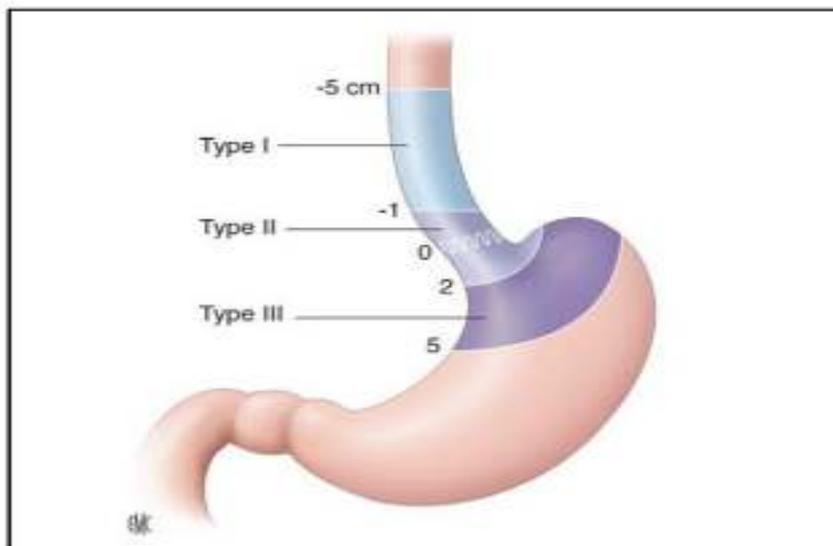


Figure n°2 : Représentation schématique de la classification de swieret. (41)

V) La physiopathologie et Les mécanismes de la carcinogénèse de l'adénocarcinome gastrique :

V-1) L'histoire de la maladie :

GENERALITE

Dans l'adénocarcinome gastrique on a :

- Un risque de transformation maligne des lésions dysplasiques.
- Le fait que c'est un processus lent qui se fait en 2 phases:
 - 1) Earlygastric cancer pouvant durer 10 à 15 ans
 - 2) Infiltration des couches (42)

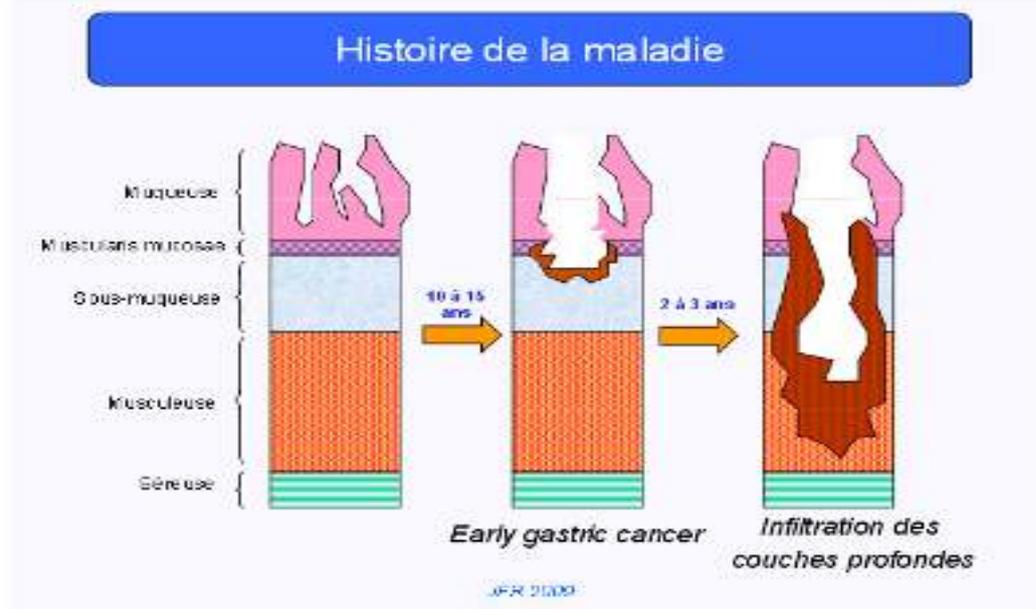


Figure n°3 : Schémas représentant l'histoire de la maladie. (42)

Depuis 1970, l'adénocarcinome est connu comme l'étape finale de la gastrite chronique avec une évolution successive vers l'atrophie gastrique/métaplasie intestinale/dysplasie/l'adénocarcinome.(43)(30)(44)Ce sont en particulier les travaux de Correa qui ont montré que la carcinogénèse gastrique se faisait généralement selon cette succession d'altérations morphologiques. (35)(45)

V-2)Facteurs étiopathogéniques :

Plusieurs facteurs environnementaux, génétiques et un certain nombre d'affections ont été incriminés dans la survenue du cancer gastrique.

Parmi les facteurs environnementaux, les facteurs alimentaires jouent un rôle important dans la cancérogenèse gastrique.Ainsi la consommation importante de sel et l'exposition aux nitrosamines sont associées à un risque accru de cancer gastrique, (46) , ce dernier a été classé par l'agence internationale de recherche des cancer (IARC) comme carcinogène du groupe 1 au niveau gastrique.(49)(50) (51)(35) A l'inverse ,les antioxydants comme l'alpha-tocophérol (vitamine E) ou l'acide ascorbique (vitamine C), présents dans les fruits et les légumes, ont un effet protecteur en bloquant la formation de mutagènes. (35)Concernant l'alcool, les études n'ont pas montré un rôle clairement établi de ce facteur dans la survenue du cancer gastrique. (11)

GENERALITE

Différentes études mondiales ont prouvé que *Helicobacter pylori* était un facteur de risque du cancer gastrique, avec un risque relatif de cancer gastrique de 2 à 6 fois plus élevé chez les patients infectés par l'HP par rapport à une population non infectée.(11)(52)

Des facteurs génétiques peuvent aussi être incriminés dans la survenue de ce cancer, en fait cette susceptibilité peut être impliquée à différentes étapes de carcinogénèse (protection de la muqueuse gastrique, réponse inflammatoire, détoxification des carcinogènes, oncogène).(11)

V-3) le rôle d'*Helicobacter pylori* et son mécanisme d'action :

Le cycle de l'infection humaine est une contamination orale dans l'enfance qui s'accroît avec l'âge et peut être suivie d'une séroconversion après l'éradication avec des réinfections possibles. (7)

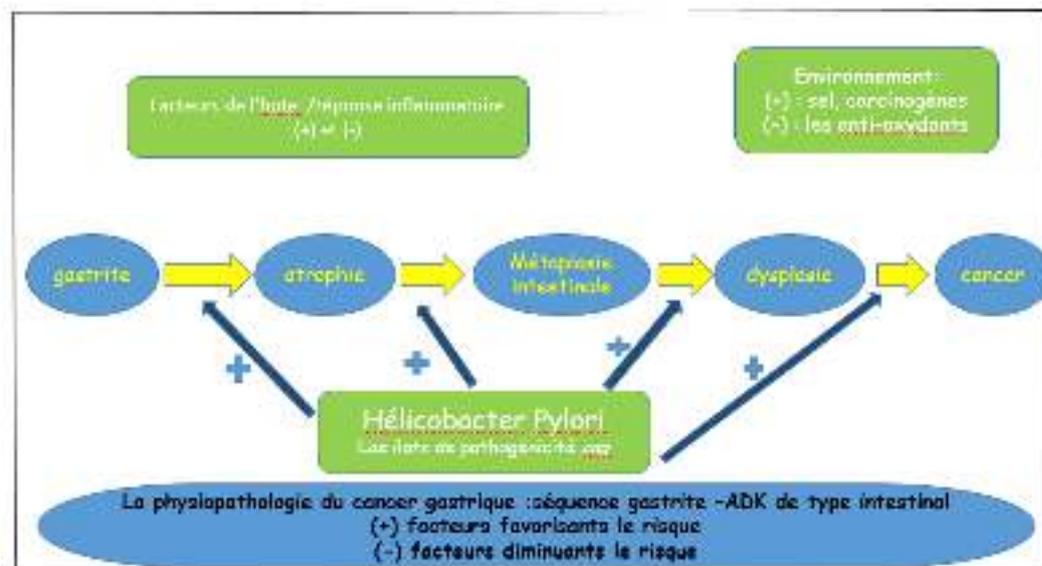


Figure n°4: Mécanisme d'action de H .Pylori (53)

H.P est une bactérie spiralée à Gram négatif, (55) elle peut entraîner soit :

- une gastrite à prédominance antrale.
- une gastrite mixte (touchant l'antra et le fundus)
- Une gastrite à prédominance fundique où la sécrétion acide est diminuée et l'atrophie s'installe, cette forme est volontiers associée au cancer en passant par des étapes précancéreuses. (56)

Dans l'hypothèse proposée par P. Correa (45), H.P semble altérer les propriétés physiques et chimiques du mucus gastrique, le rendant plus sensible aux facteurs carcinogènes. (57)

Une muqueuse de type intestinal remplace progressivement la muqueuse gastrique, c'est la métaplasie gastrique, les cellules souches gastriques sont alors remplacées par des cellules

GENERALITE

souches d'origine médullaire incapables de restaurer une différenciation cellulaire complète. Le cancer qui va ainsi se développer est plutôt de type intestinal : c'est la forme la plus fréquente des cancers gastriques.(58)(59) (56) (60)

Enfin les lésions de dysplasie et l'adénocarcinome s'installent. (58)(59)(56)

La spécificité génétique de l'hôte, en particulier lors de la réponse inflammatoire, est un des facteurs influençant le risque de survenue du cancer (61) (62)

Le mécanisme par lequel l'infection à H.P est impliquée dans la carcinogénèse gastrique, pourrait faire intervenir :

- Une accélération du renouvellement des cellules épithéliales qui augmenterait le risque d'altération de l'acide désoxyribonucléique (ADN).
- Un effet direct des métabolites bactériens sur la muqueuse gastrique.
- L'effet de produits endogènes de l'inflammation comme l'ion superoxyde, pouvant être à l'origine, par stress oxydatif de mutations intervenant dans la transformation maligne.(35)

Des études cliniques révèlent que la présence de la protéine CagA(cytotoxin-associated genes A). Cette protéine est codée par un gène appartenant à l'îlot de pathogénicité cag (67) (56), elle est corrélée à l'évolutivité de la gastrite, à l'atrophie gastrique et au cancer.(65) (66)

CagA améliore la connexion avec l'antigène Lewis b des cellules gastriques. La protéine cag A génère l'inflammation de la muqueuse, et est associée à une protéine vacA qui produit des vacuoles dans les cellules. (35) (49) (50) (68) (69) (67) (56) (71)

Selon des études récentes, CagA induit l'apparition d'un phénotype particulier, dit colibri, qui mime une transition épithélio-mésenchymateuse (EMT), c'est-à-dire la transformation de cellules qui tapissent l'estomac en cellules dites « mésenchymateuses ». Cette EMT est à l'origine de l'émergence de cellules CD44^{high} présentant les caractéristiques de cellules souches cancéreuses(CSC).

De plus, CagA déstabilise les jonctions cellulaires en perturbant l'E-cadhérine.

L'étude du rôle de la protéine IQGAP1, protéine assurant le maintien des jonctions cellulaires, elle est impliquée dans l'apparition de lésions néoplasiques.(70) (67)

Une protéine membranaire appelée HP-MP1 est pro-inflammatoire et stimule en particulier la production de TNF α (tumor necrosis factor α), IL-1, IL-8 et MIP1 α (mitogen inhibitor peptide α). (72)

VI) les anomalies du contenu en ADN :

Les cancers de l'estomac sont fréquemment ADN aneuploïdes, c'est-à-dire un contenu anormal en ADN, ce qui traduit l'existence d'importantes anomalies chromosomiques.

GENERALITE

Les cancers de type intestinal sont plus souvent ADN aneuploïdes que ceux de type diffus, et les cancers du cardia sont plus souvent ADN aneuploïdes que ceux du reste de l'estomac. (73) (74)

VII) Les altérations génétiques :

La séquence des mutations survenant dans la transition des lésions précancéreuses jusqu'au cancer comprend :

- ✓ les mutations sur les oncogènes (K-ras, b-caténine), les oncogènes de la famille *ras* jouent un rôle dans le contrôle de la prolifération et la différenciation cellulaires.

La mutation du gène *Ki-ras* est relativement fréquente dans les cancers de l'estomac, ainsi qu'une augmentation dans l'expression de la protéine p21 *ras* qui est plus fréquente dans les cancers de type intestinal que dans les cancers de type diffus et plus dans les cancers de type avancés que dans les cancers peu évolués (73).

- ✓ Les autres altérations génétiques sont les altérations des gènes p21 et p27 (75)(76)(77), les altérations des gènes codant pour les différents facteurs de croissance (HGF) , (FGF),(EGF) et pour leurs récepteurs (TGF beta-RII ,HER)(73) (78) les mutations sur les gènes suppresseurs ou régulateurs (APC, TP53), La fréquence de l'inactivation du gène p53 est retrouvée dans 45% des patients atteints de cancer gastrique. L'évènement mutationnel majoritaire est une transition (G vers A), c'est une localisation inhabituelle les mutations sur les gènes réparateurs MMR (hMLH1).
- ✓ la mutation d'un gène régulateur de la transcription de l'E-cadhérine (16q) joue le rôle majeur Pour le cancer gastrique *de novo*. (35)

Les modifications décrites dans les cancers gastriques sont surtout des amplifications et des mutations ponctuelles. (35)

VIII) L'étude moléculaire, cellulaire et structurale du récepteur HER2 :

VIII -1) La structure et le fonctionnement du récepteur HER2 :

VIII-1-1) Définition de HER2 :

C'est une glycoprotéine codée par un proto-oncogène appelé HER2 / neu ou c-erbB2 localisé au niveau du bras long du chromosome 17(chr17q21).(78)(79)(80)(29)(2)(81)

Il a été identifié en 1981, mais ce n'est qu'en 1987 que Salmon et al ont décrit la première fois son importance biologique dans le cancer du sein.(6)

La forte homologie avec un oncogène viral (v erb B) en fait aussi l'un des premier proto-oncogène ou oncogène caractérisé et cloné.(78) (82)

Il existe deux copies du gène HER2 par cellule mais son expression est variable d'un tissu à un autre.(29)

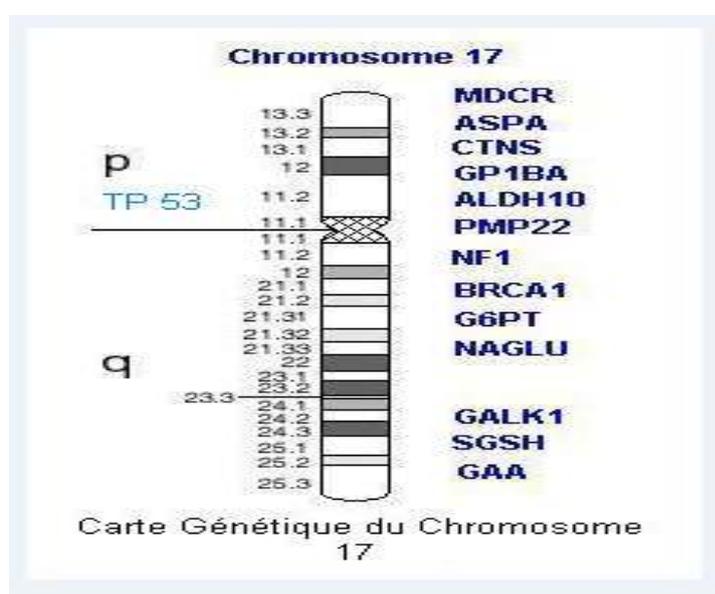


Figure n°5: Localisation du récepteur HER2 sur le chromosome 17.(158)

VIII-1-2) Famille et fonction de la protéine

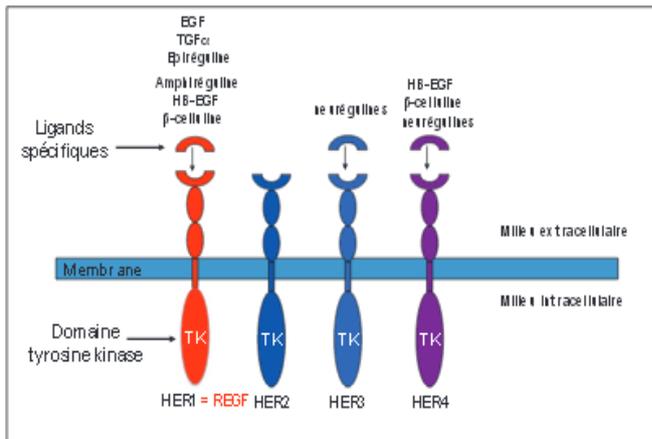
Cette protéine appartient à la famille HER, qui code quatre récepteurs transmembranaires ubiquitaires appelés : EGFR/HER1, HER2/neu, HER3 et HER4 (6).(81)

Leurs ligands sont le facteur de croissance EGF et des neurégulines (29) impliqués dans le développement et le fonctionnement normal de différents organes (6), ces récepteurs sont en fait rassemblés dans une sous famille de récepteurs de facteurs de croissance épidermique (ErbB) à activité tyrosine kinases :

- ✓ (erbb1 ou EGFR), impliqué dans la voie des MAP kinases (Mitogenactivated protein kinase).
- ✓ erbb2 (HER2).
- ✓ erbb3 (HER3) impliqué dans la voie PI3K (phosphatidyl-inositol 3-kinase) –AKT – mTOR (mammalian target of rapamycin).

GENERALITE

- ✓ erbb4 (HER4) dont les mécanismes ne sont pas complètement identifiés. (29) (2) (83)



Famille des récepteurs de l'EGF
 EGF : Epidermal Growth Factor
 HB-EGF : Heparin-Binding Epidermal Growth Factor
 HER : Human Epidermal Growth Receptor
 TGFα : Transforming Growth Factor α

Figure n°6: Famille des ERBB récepteurs. (84)

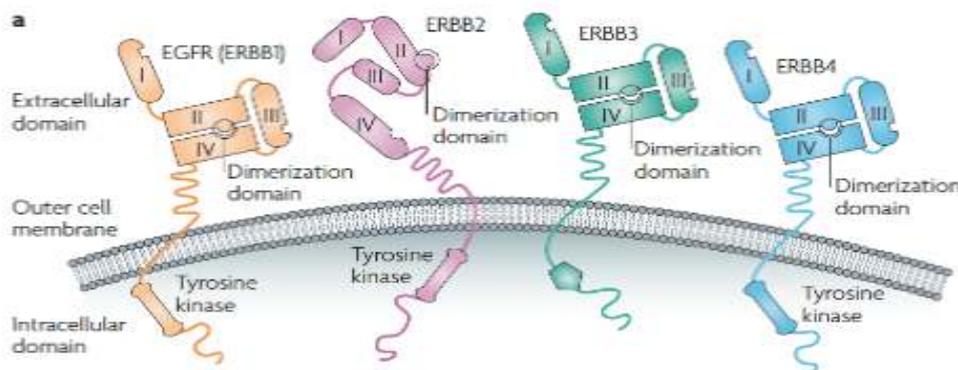


Figure n° 7 :Famille des ERBB récepteurs. (83)

VIII-1-3) La structure du récepteur HER2 :

Le gène HER2 code pour une glycoprotéine membranaire constituée de 1255 acides aminés (2)et ayant un poids moléculaire de 185 K dalton

La glycoprotéine est constituée de trois domaines distincts, stabilisés par une molécule chaperonne intracellulaireHsp90 (heatshockprotein):

- Le domaine extracellulaire : est le domaine de liaison au ligand, présent à la surface des cellules, c'est un complexe de quatre sous domaine (de un à quatre) dont deux sont riches en acides aminés cystéine répétés deux à deux et se succédant en alternance.(85) (86) (29)

GENERALITE

- Le domaine transmembranaire:est lipophile, constitué d'une courte séquence d'acides aminés (23 à 24 acides aminés) très hydrophobes. (6)
- Le domaine intra- cytoplasmique composé lui-même de trois régions
 - Une région juxta- membranaire : dont le rôle n'a pas encore été élucidé
 - Une région effectrice à activité tyrosine kinase
 - Une région C terminal riche en sites de phosphorylation, très importants pour la transduction du signal.(86) (87)

La région extracellulaire de l'ERBB2 est différente des autres, car elle a une conformation fixe ressemblant à l'état activé par le ligand, ce qui rend la liaison au ligand impossible parce que l'emplacement n'est pas accessible pour l'interaction.(88)

VIII-2) Le mécanisme d'activation et de transduction du signal :

Les récepteurs existent majoritairement sous forme de monomères inactifs,et cela en absence de ligand, mais dès qu'il y a liaison d'un ligand,cela conduit à la formation des dimères (homodimères ou hétérodimères),ceux qui comprennent l'HER2 sont les plus actifs.

Sachant qu'il ne possède pas de ligand (aucun ligand n'a encore été identifié), l'HER2 ne va être activé qu'en s'associant à un autre membre de la famille des récepteurs erbb tyrosine kinase. (90) (2) (72) (88) (89) (29)

Cette dimérisation nécessite l'action d'un ligand spécifique, ainsi l'action de l'EGF (facteur de croissance épithélial) conduira à la formation d'un hétérodimère HER1/HER2,la liaison des neurégulines spécifique de HER3 et HER4 formera des dimères HER3/HER2 HER4/HER2,ces dimères présentent une grande affinité au ligand dont le monomère autre que HER2 est spécifique.(101) (102) (2) (91) (92)

L' HER2/ HER3 est le dimère le plus actif des dimères de signalisation HER. (93.94)

La liaison du ligand entraine une émission très forte de signaux dans la cellule par l'HER2,ce dernier se comporte comme un amplificateur des signaux de croissance cellulaire des récepteurs erbb ce qui explique son rôle dans la cancérogénèse par un mécanisme d'amplification de la croissance cellulaire.(102)

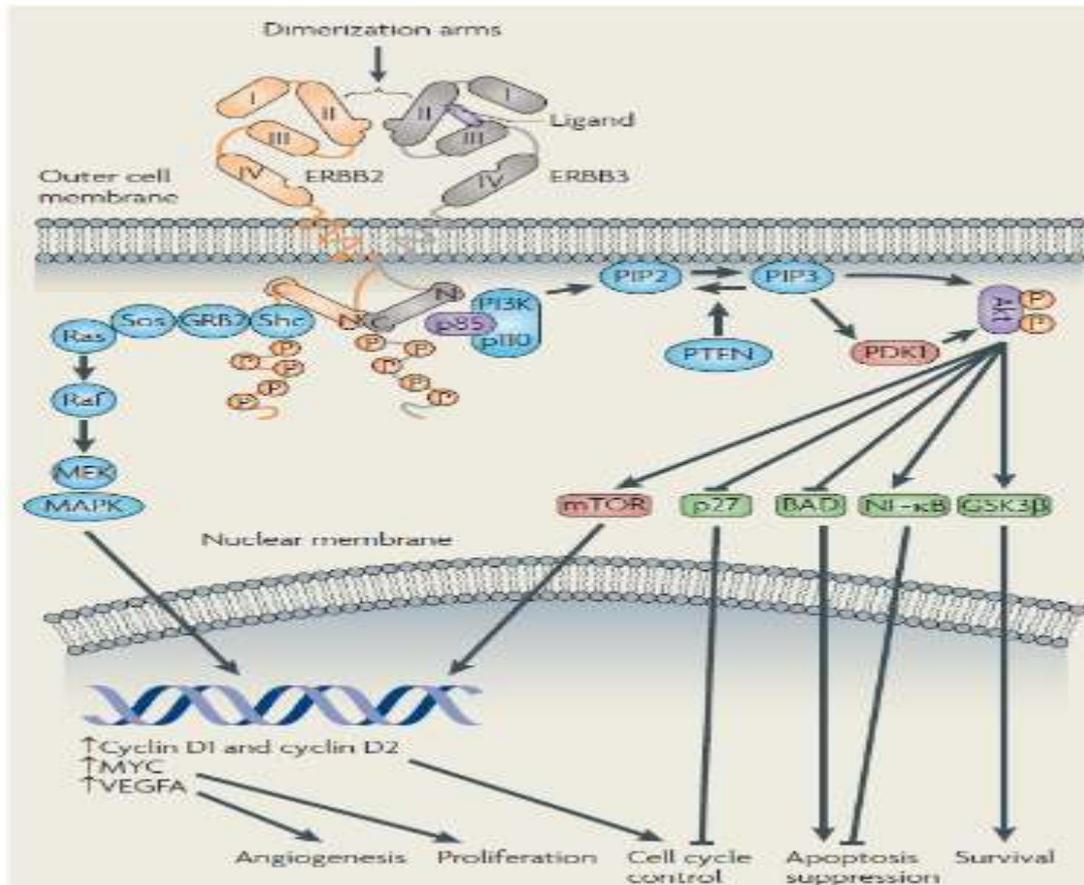


Figure n°8:Hétéro-dimérisation des récepteurs ERBB2-ERBB3 et voies de signalisation sous-jacentes (27)

En plus, il a été démontré que la surexpression de l'HER2 promouvait d'une façon agressive ces signaux, qui sont responsables de la régulation d'une variété de phénomènes biologiques tels que le cancer, la croissance cellulaire la différenciation et l'invasion. (95) (96)

C'est la dimérisation qui mène à l'activation de l'activité tyrosine kinase se traduisant par une autophosphorylation c'est-à-dire une phosphorylation des résidus tyrosines qui existent sur les récepteurs eux-mêmes (78)(88)(89), permettant leur activation et ainsi l'activation d'une cascade de phosphorylations de nombreuses protéines intracytoplasmiques qui sont généralement d'autres kinases.

En fait

ces résidus phosphorylés servent de sites d'amarrage pour un certain nombre de protéines intracellulaires contenant un domaine Src homology-2 (SH2) capable de reconnaître ces tyrosines phosphorylées.

.Le récepteur est ensuite internalisé puis dégradé. (87) (88) (89)

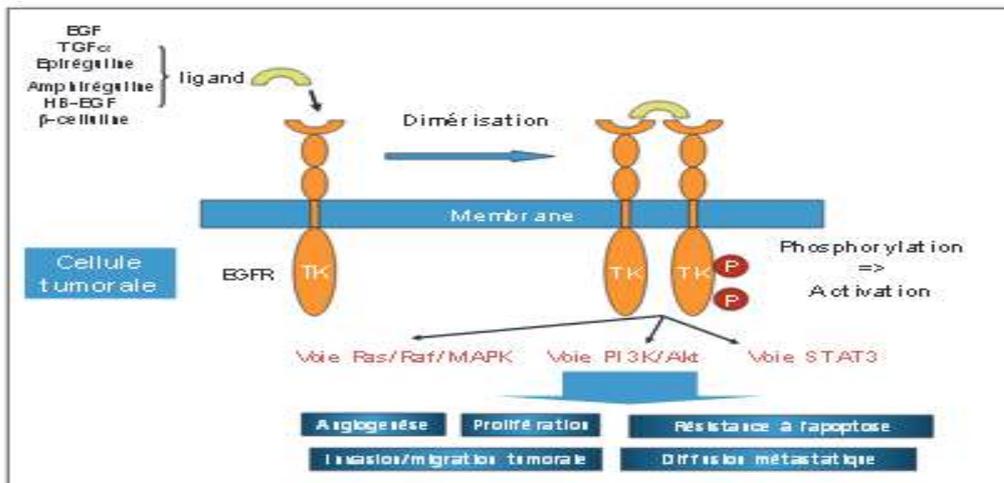


Figure n° 9:Activation du récepteur de l'EGF et des voies de signalisation intracellulaire en Aval.(84)

Ces protéines à domaine SH2 jouent donc un rôle central dans la transmission des signaux intracellulaires, raison pour la quelle on les retrouve dans la plupart des voies de signalisation: il s'agit du complexe Grb2/hSos qui active la protéine RAS dans la voie des RAS/MAPK et de la protéine PI3K qui phosphoryle certains lipides membranaires, ce qui aboutit au recrutement de la kinase AKT dans la voie PI3K/AKT de l'EGFR. (84)

- Les deux grandes voies impliquées dans la transduction du signal sont :La voie MAP Kinase (mitogenactivatedprotein kinase).
- La voie MAPK-indépendante p70/p85 s6k qui est couplée au PI3K.

Ainsi, l'activation de ces deux voies de signalisation aboutit, après une cascade de phosphorylations successives, à la mise en jeu de facteurs de transcription capables d'activer la transcription de gènes impliqués(84) dans la prolifération, la migration, l'invasion, la différenciation, l'adhésion, la survie cellulaire ainsi que l'angiogenèse et la résistance à l'apoptose. (84.29.78)

VIII-2-1) La voie RAS/MAPK :

Les protéines RAS et RAF :

La famille des proto-oncogènes RAS comprends trois gènes bien caractérisés, H RAS, NRAS, KRAS, ces gènes codent pour des protéines appelées p21, vu que chacune possède un poids moléculaire de 21 000 daltons, elles sont ancrées dans la couche phospholipidique membranaire par leur coté C terminal, et elles font partie de la famille des GTP ases, leur activation est déclenchée par l'intermédiaire de récepteurs membranaires dont l'HER2.

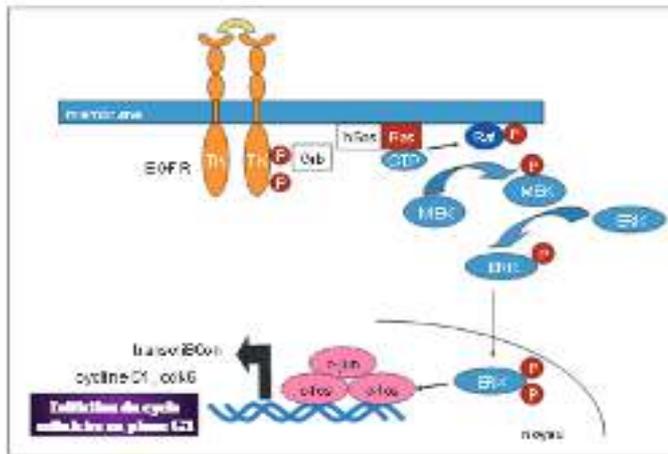


Figure n° 10 : Schémas simplifié de la voie RAS/MAPK. (84)

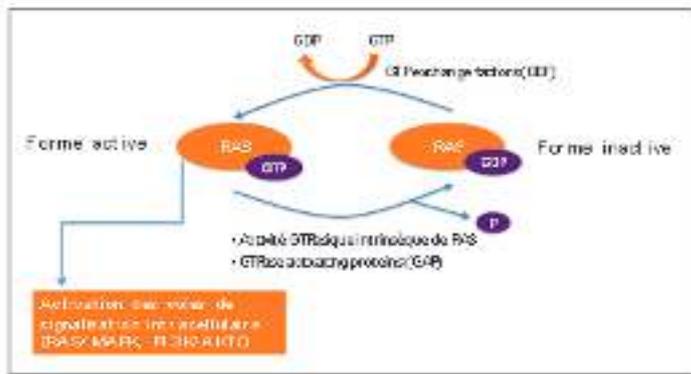


Figure n° 11 : La forme active et inactive de la protéine RAS. (84)

La famille RAF1 activée par les protéines RAS, est constituée par les protéines ARAF, BRAF, CRAF sont des sérines thréonines kinases. (84)

Les kinases intracellulaires effectrices de la voie MAPK (ERK) Extracellular signal regulated kinase :

l'activation de la voie des MAPK débute au moment du recrutement de la protéine RAF-1 à la membrane par RAS, en fait cette première protéine kinase va activer par phosphorylation la MAPK –kinase ou bien MEK (MAPK-ERK-kinase), à son tour la MEK va activer de manière hautement spécifique, par double phosphorylation, ERK, induisant sa translocation au niveau du noyau et l'expression de gènes précoces codant pour les facteurs de transcription c-FOS et autres (c-MYC, c-JUN, JUNB), ces derniers à leur tour vont stimuler l'expression d'un grand nombre de gènes en particulier ceux de la cycline D1 et de cdk6 ayant un rôle majeur dans l'initiation du cycle cellulaire en G1 (84)

VIII-2-2) La voie PI3K/AKT :

La voie phosphatidylinositol-3-kinase/protéine kinase-B/mammalian target of rapamycin

Cette voie peut être activée, soit :

- ✓ Directement par activation d'un récepteur à activité tyrosine kinase l'HER2 via son interaction avec HER-3 inhibant l'apoptose et stimulant survie et prolifération cellulaire.
- ✓ Indirectement par protéine RAS.

Il existe un lien étroit entre la voie de signalisation RAS/MAPK et la voie PI3K/AKT, par l'intermédiaire de RAS.

Les connexions qui existent entre ces deux voies font intervenir d'autres voies de signalisation intracellulaires comme la voie de la phospholipase C (PLC β), la voie STAT et la voie Src/FAC. (84)

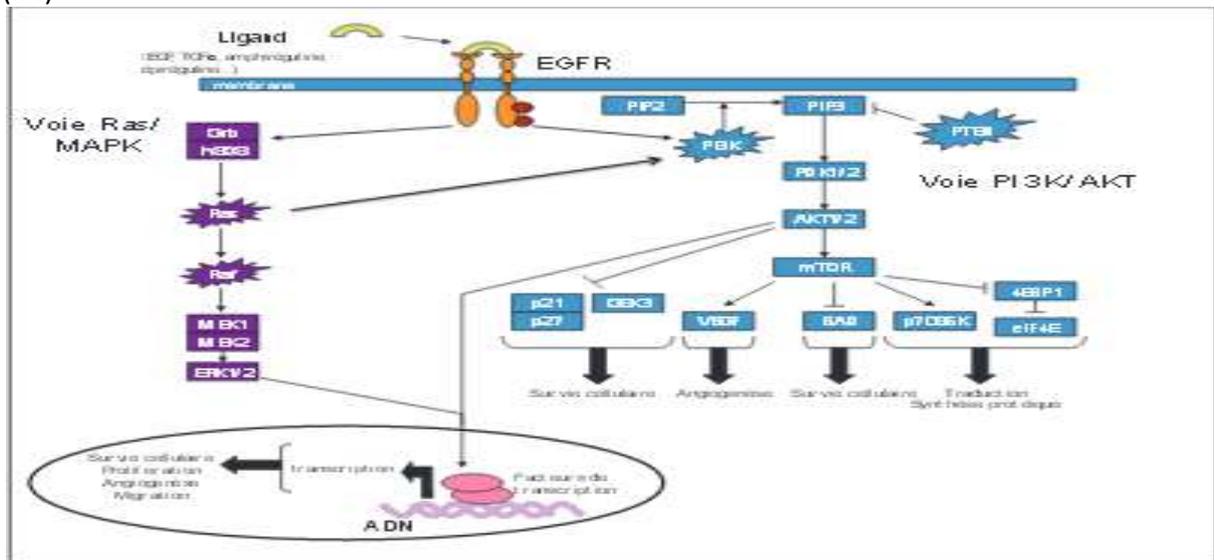


Figure n°12: Schémas général simplifié des voies RAS/RAF /MAPK et PI3K/AKT/mTOR qui sont étroitement interconnectées (84)

VIII-3)Oncogène cellulaire :

HER-2 est exprimée de façon constitutionnelle dans plusieurs tissus (sein, estomac, rein, cœur).(27)

Des études in vitro et in vivo ont démontré le rôle de HER2 dans la prolifération cellulaire, la transformation maligne de lignée en cultures, et la mobilité cellulaire intervenant dans le potentiel métastatique. (103)

Les récepteurs ErbB ont été les premiers récepteurs membranaires clairement impliqués dans la genèse de beaucoup de cancers notamment les tumeurs solides par différents mécanismes.(82)

GENERALITE

Les altérations observées sont les mutations, les surexpressions avec ou sans amplification du gène, une stimulation anormale par leurs ligand.(86.140)

Les mutations de ce récepteur HER2 dans les cellules non somatiques sont associées à plusieurs formes de cancers, et en particulier à ceux du sein et de l'estomac. (2)

L'amplification et l'hyperexpression du gène HER2 ou ErbB2 sont en cause dans le processus de transformation cancéreuse et elles font partie des mécanismes d'oncogénèse de certaines tumeurs. (105),l'implication d'ErbB2 ou HER2 dans la cancérogénèse est le fait de sa surexpression souvent due à une amplification génique, une surexpression est retrouvée dans 10 à 30% des cancers du sein(82) (2) (29) (27)et 7 à 34% des cancers de l'estomac. (100) (99) (82)

L'amplification et l'hyperexpression du gène HER2 ont été également retrouvées dans de nombreux cancers chez l'homme, à une fréquence moindre, les localisations retrouvées sont, les ovaires, l'endomètre et col de l'utérus, les poumons, le colon les tissus mous l'œsophage, la vessie, le rein le pancréas, les glandes salivaires et la thyroïde ainsi que dans le glioblastome.

Une amplification ou une surexpression dans les lésions précancéreuses au niveau du sein (carcinome in situ peu différencié) ou du colon a été démontrée.(29) (98) (99)

On parle d'amplification avec un nombre de copie du gène supérieur à 5 ou 10.cette amplification va conduire à une augmentation de la production d'ARNm et une synthèse accrue de la protéine HER2,le nombre de récepteurs HER2 à la surface des cellules est donc multiplié par 100,et c'est la forme homodimérique HER2 / HER2 qui prédomine,cette dernière va déréguler le cycle cellulaire,ce qui pourrait entraîner une cancérisation de la cellule. (105)

IX) Intérêt du récepteur her2 dans la pratique clinique :Intérêt thérapeutique

L'expression de l'HER2 est un biomarqueur de prédiction de la réponse au trastuzumab(106), c'est-à-dire que l'hyperexpression de l'HER2 est liée à l'efficacité d'une thérapeutique originale, l'herceptin. (29)

Compte tenu du nombre élevé de cancers HER2+ et du mauvais pronostic de ce marqueur(d'après certaines études), de nombreuses thérapeutiques ont été essayées dans des phases de développement précliniques, un certain type de molécules ont été utilisés vue l'absence naturelle de ligands HER2. (29)

VIII-1)Données précliniques :

- ✓ Des anticorps monoclonaux spécifiques de HER2 murins ou humains
- ✓ des oligonucléotides anti-sens
- ✓ des peptides inhibiteurs de la dimérisation
- ✓ des composés inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase, situé au niveau intramembranaire de la protéine.

Toutes ces molécules ont été testées avec des réponses anti- tumorales variables. (29)

Les AC murins dirigés contre HER2 ont montré une activité prometteuse sur un modèle animal de cancer gastrique, dans les années 1990, ces AC ont été humanisés, la caractéristique humaine de l'immunoglobuline permet d'augmenter la réponse immunitaire et d'éviter une synthèse d'autoanticorps anti-murine. (6) (29)

Le trastuzumab (ou rhu-mab HER2 dont la spécialité est commercialisée par les laboratoires Roche sous le nom d'herceptin) est un anticorps monoclonal recombinant humain obtenu à partir d'un anticorps murin humanisé à 95%.

- Des modèles animaux ont montré le fort potentiel anti tumoral du trastuzumab sur des tumeurs transfectées par HER2.(29)

En fait, l'AC monoclonal de la classe des IgG dirigé contre HER2, se lie spécifiquement au domaine extracellulaire de la protéine inhibant la prolifération de cellules tumorales exprimant HER2, cet AC induit une puissante cytotoxicité cellulaire dépendante d'AC. (6) (29) (107),il inhibe la signalisation médiée par l'HER2, et empêche le clivage du domaine extracellulaire de l'HER2. (107)

- d'autres études ont montré que L'anticorps permettait aussi de potentialiser les chimiothérapies, le trastuzumab était actif dans deux modèles animaux de cancer gastrique avec une synergie d'action avec cisplatine et FU. (108) (109)

VIII-2) Données cliniques :

Suite aux résultats précliniques favorables, trois essais de phase II et un essai randomisé de phase III sont activés. (111) (109) (110)

GENERALITE

L'essai ToGA(Trastuzumab for Gastric Cancer) est le seul essai de phase III positif à ce jour, qui à la suite de résultats précliniques favorables a évalué le trastuzumab (anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre le domaine IV extracellulaire de l'HER2) associé à une chimiothérapie par cisplatine et 5-FU(fluoropyrimidines) versus la chimiothérapie seule dans le traitement de cancer gastrique ou de la JOG HER2+ qualifié d'inopérable à un stade avancé, de récurrent ou métastatique,La survie était l'objectif principal.

La survie globale était significativement améliorée dans le bras trastuzumab plus chimiothérapie comparé au bras chimiothérapie seule dans la population globale : 13,8 *versus* 11,1 mois (HR 0,74 ;CI 95% :0,60-0,91 ;*p* =0,0046).(1)(31)(2)(107)(112)

Les résultats de cet essai ont montré aussi que l'adjonction de l'herceptin à la chimiothérapie améliorerait de façon significative la médiane de la survie (11,1 mois vs 16mois) sans effets secondaires notables dans le sous-groupe exploratoire, le risque de décès était réduit de 26%.(113) (114)

L'essai ToGAa montré qu'une chimiothérapie cytotoxique conventionnelle associée au trastuzumab a un avantage clinique comparé à une chimiothérapie seule en terme de réponse tumorale dans le traitement de cancers gastriques ou de la JOG localement avancés ou métastatiques.(31) (6) (115)

Tableau n°3:Résultat de l'essai ToGA dans la population globale.(113)

Tableau 2 Résultats de l'essai ToGA dans la population globale et dans le sous-groupe exploratoire (IHC2+/FISH+ ou IHC3+) [13].							
Results of ToGA trial in the whole population and in the exploratory subgroup (IHC2+/FISH+ or IHC3+) [13].							
Population (n)	Définition de HER2+	Taux de réponse		Survie sans progression médiane (mois)		Survie globale médiane (mois)	
		FP	FP + T	FP	FP + T	FP	FP + T
Intention de traiter (584)	IHC3+ et/ou FISH+	34,5%	47,2% (<i>p</i> = 0,0017)	5,5	6,7 [HR 0,71 ; 95% IC 0,59–0,85] (<i>p</i> = 0,0002)	11,1	13,8 [HR 0,74 ; 95% IC 0,60–0,91] (<i>p</i> = 0,0046)
Sous-groupe exploratoire (446)	IHC2+/FISH+ ou IHC3+	NR	NR	NR	NR	11,8	16,0 [HR 0,65 ; 95% IC 0,51–0,83]

NR : non rapporté ; HR : hazard ratio ; FP : fluoropyrimidine + cisplatine ; FP + T : fluoropyrimidine + cisplatine + trastuzumab.

En fait, l'étude ToGA a souligné l'importance de la détermination du statut HER2 comme facteur prédictif de réponse. (29) (31)

Le trastuzumab est le premier agent moléculaire ciblant l'HER2 approuvé comme traitement standard dans le cancer gastrique HER2+.

Récemment, le rôle du trastuzumab comme chimiothérapie de seconde ligne a été suggéré grâce à son efficacité comme chimiothérapie de première ligne. (107) (116)

Chez qui le traitement par trastuzumab est-il recommandé

C'est la protéine HER2 qui est la cible de l'herceptin, les cas IHC 0 et IHC 1+/FISH positive ne sont pas concernés par le traitement, c'est ce qui est aussi montré par l'essai ToGA dans l'analyse d'un sous-groupe, l'herceptin est plus efficace chez la population ayant un cancer gastrique ou de la JOG métastatique IHC+3 et/ou IHC+2 et FISH +. (6) (31)

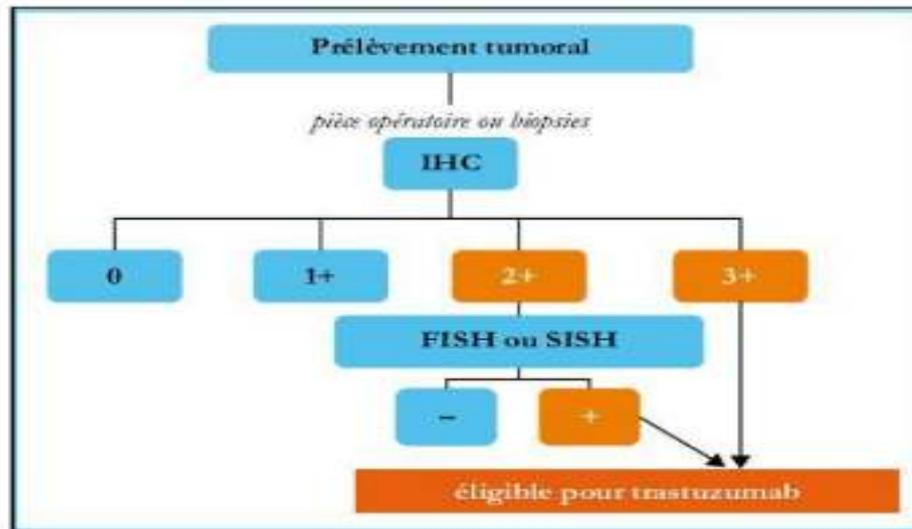


Figure n °13 : Algorithmes des tests dans le cancer gastrique. (6)

Le score d'éligibilité au trastuzumab s'apparente à celui utilisé pour le cancer du sein, mais s'en écarte par certains points, certains critères non retenus pour l'établissement du statut HER2 dans le cancer du sein sont pris en compte dans les cancers gastriques.

Les patients ayant un score appelé 3+ et/ou FISH+ peuvent bénéficier du traitement.

Les patients présentant un score appelé 2+ peuvent aussi en bénéficier, seulement si un statut complémentaire FISH ou CISH positif est objectivé (une recherche de l'amplification du gène).

Suite aux résultats favorables de l'essai ToGA, le trastuzumab (l'herceptin) a obtenu le 19 janvier 2010 une extension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe en première ligne dans le traitement de l'adénocarcinome HER2+ métastatique de l'estomac, ou de la JOG en association à la cisplatine et au 5FU chez les patients n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique. (6)(107) (116)

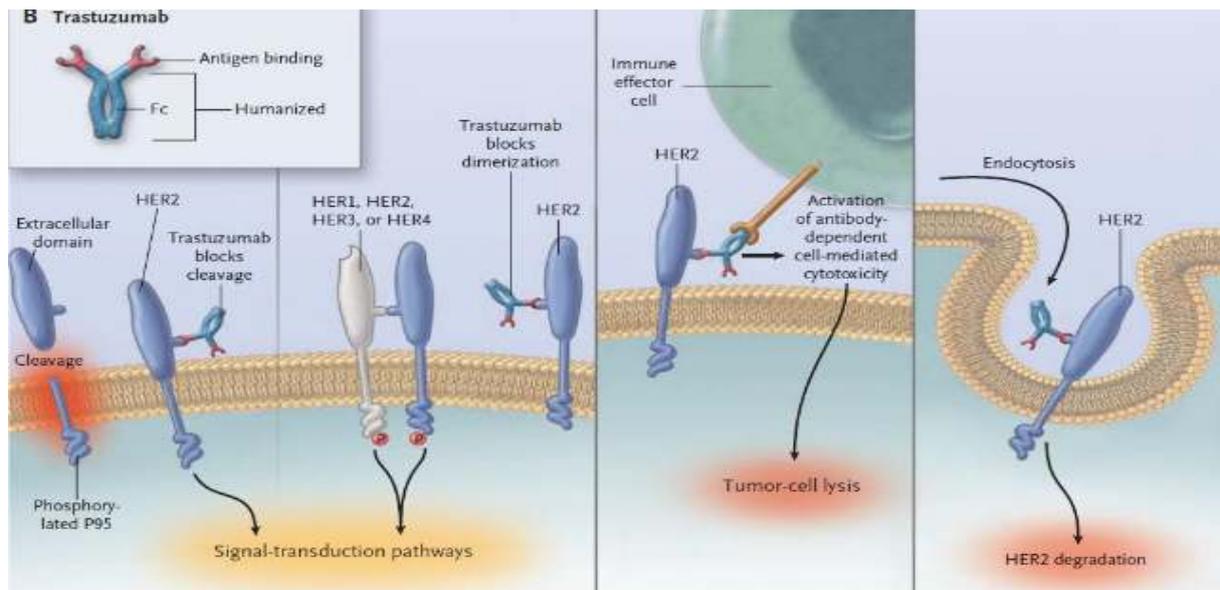


Figure n°14 : Mécanismes d'action du trastuzumab.(27)

- Les effets indésirables possibles du trastuzumab. voire annexe 3
- Quelle chimiothérapie doit être associée au trastuzumab. voire annexe 4

Le pertuzumab : est l'un des anticorps monoclonaux humanisés ciblant l'HER2, il se lie à son domaine II extracellulaire, il est distinct et complémentaire du trastuzumab. Les mécanismes d'action du pertuzumab et d'Herceptin sont complémentaires car chacune des molécules se lie au récepteur HER2, mais sur des régions différentes. Il en résulte, un blocage plus complet de la voie de signalisation HER.

Le pertuzumab est spécifiquement conçu pour empêcher l'appariement du récepteur HER2 à d'autres récepteurs HER (EGFR/HER1, HER3 et HER4), c'est-à-dire la dimérisation, processus qui joue un rôle important dans la croissance et la formation de divers types de tumeurs cancéreuses (117). Grâce à ce mécanisme d'action, le pertuzumab est censé bloquer la transmission de signaux cellulaires, ce qui devrait inhiber la croissance des cellules cancéreuses ou entraîner leur mort.

La liaison du pertuzumab au récepteur HER2 pourrait également signaler au système immunitaire de détruire les cellules cancéreuses d'une façon similaire à celle utilisée par le trastuzumab et avec une efficacité équivalente, le pertuzumab active la cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps aboutissant à la mort des cellules cancéreuses.(115 l'étude CLEOPATRA (CLinical Evaluation OfPertuzumabAndTRAstuzumab) a rapporté que l'association du pertuzumab au trastuzumab était synergique dans le cancer du sein, cette association a réduit la formation des hétérodimères HER2/EGFR et HER2/HER3 induisant l'apoptose in vitro.(117)

Le succès thérapeutique du pertuzumab dans le cancer du sein métastatique HER+ fournit un espoir pour le cancer gastrique HER+ par l'utilisation d'approche similaire.

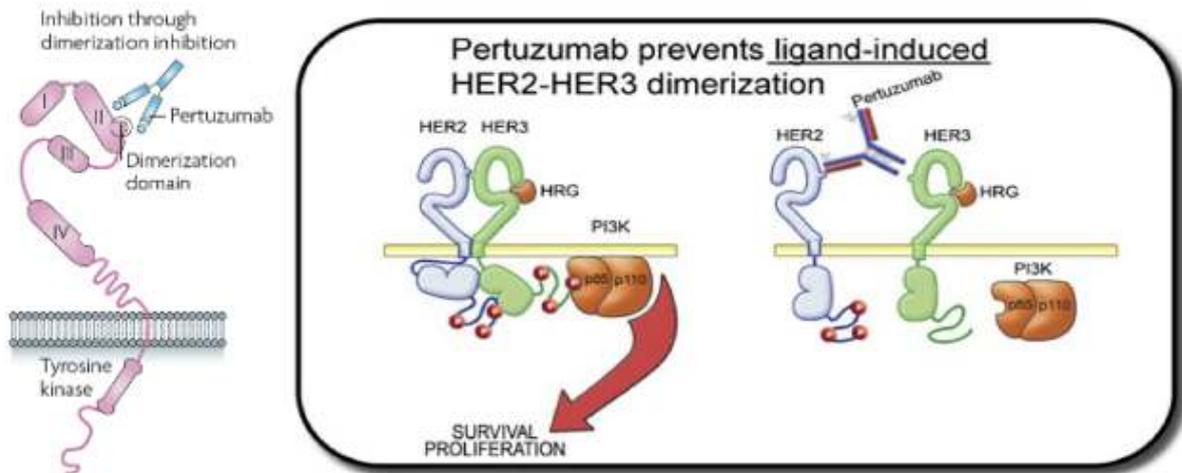


Figure n° 15 : mécanisme d'action du pertuzumab. (27)

- Le lapatinib

Il s'agit d'une petite molécule, qui inhibe l'activité tyrosine kinase à la fois des récepteurs ErbB1 (EGFR) et ErbB2. Agissant au niveau de la tyrosine kinase, il peut agir que le récepteur extracellulaire soit actif ou non, et il pourrait agir sur plusieurs effecteurs intracellulaires.

Il interfère l'activation de l'EGFR et de l'HER2 en se liant au site de liaison à l'ATP intracellulaire de ces kinases, ce qui induit leur inhibition, sachant que l'activation des deux voies RAS et PI3K en dépend, conduisant à une down régulation par phosphorylation des récepteurs tyrosines kinases dans les cellules tumorales. (118)

Contrairement au trastuzumab, le lapatinib franchit la barrière hémato-encéphalique, comme en témoigne la survenue moins fréquente de métastases cérébro-méningées sous lapatinib dans le cancer du sein HER2+. (119) (120)

Concernant le cancer gastrique, une activité modeste a été démontrée avec le lapatinib agissant seul dans plusieurs essais. (121) (122) (66) (123)

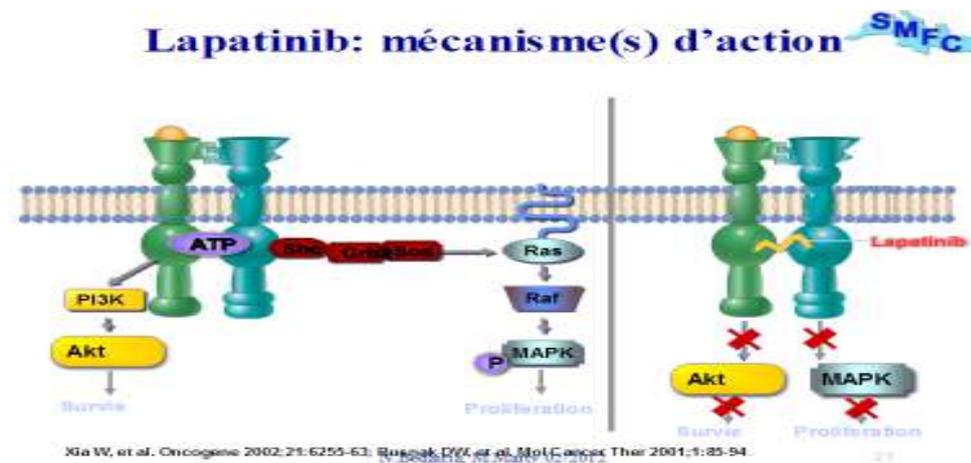


Figure n° 16 : mécanisme d'action du lapatinib. (27)

GENERALITE

Les résultats négatifs des essais TYTAN et LOGiCetLa moindre efficacité anti-tumorale du lapatinib comparée au trastuzumab peut s'expliquer par son action intra-cellulaire exclusive, contrairement au trastuzumab qui en tant qu'anticorps extracellulaire va recruter également les cellules immunes effectrices anti-tumorales.

Une activité synergique a été observée par le lapatinib en association au trastuzumab.(118) (124)

En fait, chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique ayant progressé sous trastuzumab, l'association lapatinib-trastuzumab est supérieure au lapatinib seul, ce qui soulève l'hypothèse d'un mécanisme de résistance au trastuzumab qui serait contrôlé par le lapatinib. (126) (125)

Dans le cancer gastrique, seule une étude in vitro et in vivo avec des modèles murins a retrouvé un effet synergique de l'association lapatinib-trastuzumab. (125)

- TDM-1 :

TDM-1 est un nouvel agent composé d'emtansine, un cytotoxique de la famille des inhibiteurs de la polymérisation des microtubules, conjugué au trastuzumab. Cette conjugaison permet de cibler les cellules tumorales HER2+, et de délivrer électivement par internalisation l'emtansine.

Dans le cancer du sein métastatique, les patientes traitées par TDM-1 ont une survie globale augmentée comparé à celles traitées par lapatinib-capecitabine. .

TDM-1 a été évalué in-vitro et in-vivo en modèles murins dans le cancer de l'estomac avec des résultats encourageants, il a montré une activité anti tumorale plus agressive que celle du trastuzumab. (128) (127)

Intérêt pronostic : voire annexe 6

La signification pronostique de la surexpression de l'HER2 dans le cancer gastrique reste controversée.

Un nombre d'études rétrospectives ont démontré que la positivité de l'HER2 est un facteur pronostic associé à un risque élevé d'invasion, de métastases et à un échec de survie (93)

Les résultats d'études rapportées depuis 2000 ont confirmé l'impact négatif de la présence d'une surexpression de l'HER2 sur le pronostic vital chez les patients atteints d'un cancer gastrique (2)

En fait, l'hyperexpression est liée à une évolutivité agressive de la maladie, de ce fait, l'HER2 signe un raccourcissement de la survie globale et de la survie sans échec.(29)

Le récepteur HER2 est corrélé dans plusieurs études à d'autres facteurs pronostiques tels que le stade TNM et l'invasion tumorale ainsi que l'envahissement ganglionnaire.

Toute fois ,de rares études comme celles de Grabsch et ses collaborateurs en 2010, ont conclu que l'expression de HER2 n'est pas liée au pronostic du cancer gastrique (2), Ce même résultat est soutenu par une étude publiée en 1992 par M .Tateishi et T. Toda suggérant que la présence des protéines c-erbB-2 ou leur absence ne peuvent pas servir d'indicateurs pronostiques dans les adénocarcinomes gastriques. (159)

À ces étude se joignent d'autres études n'ayant trouvé aucune relation entre l'HER2 et le pronostic dans le cancer gastrique à un état précoce ou avancé. (107)

CHAPITRE 2 : MATERIEL ET METHODES

Pour atteindre l'objectif de notre étude nous avons opté la méthodologie suivante qui consiste à révéler l'amplification du HER2 en utilisant IHC et Dual-HIS. Les différents échantillons et techniques sont les suivantes :

1. Type et population étudiée :

Il s'agit d'une étude prospective débutée en mars 2016 jusqu'au septembre 2016, menée au sein du laboratoire d'anatomopathologie de l'hôpital Frantz fanon. Notre étude inclut les patients ayant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique colligés au sein du laboratoire d'anatomopathologie de l'hôpital Frantz fanon.

2. Recueil des données :

Les données sont archivées, elles ont été recueillies d'une façon prospective sur une période de 2 ans, de 2014 jusqu'à 2016, à partir : Des dossiers cliniques des patients contenant les observations cliniques, les bilans biologiques, les comptes rendus anatomopathologiques rédigés par les anatomopathologistes, du laboratoire Frantz fanon, les lettres de liaisons adressées par les médecins du secteur privé et public.

Une fiche d'exploitations est établie pour chaque patient, précisant les données épidémiologiques, anatomopathologiques.

L'affichage des données en vue de traitement a été réalisé sur tableau Excel.

3. Déroulement de l'étude :

Dans notre travail, la majorité des biopsies et des pièces opératoires ont été lues et étudiées au sein du service d'anatomopathologie de l'hôpital Frantz fanon.

4. Détermination du statut HER2 :

4- A) Etape macroscopique :

4-A-a) Le prélèvement :

Notre étude a porté sur 48 pièces opératoires, et 18 biopsies.

CHAPITRE 2 : MATERIEL ET METHODES

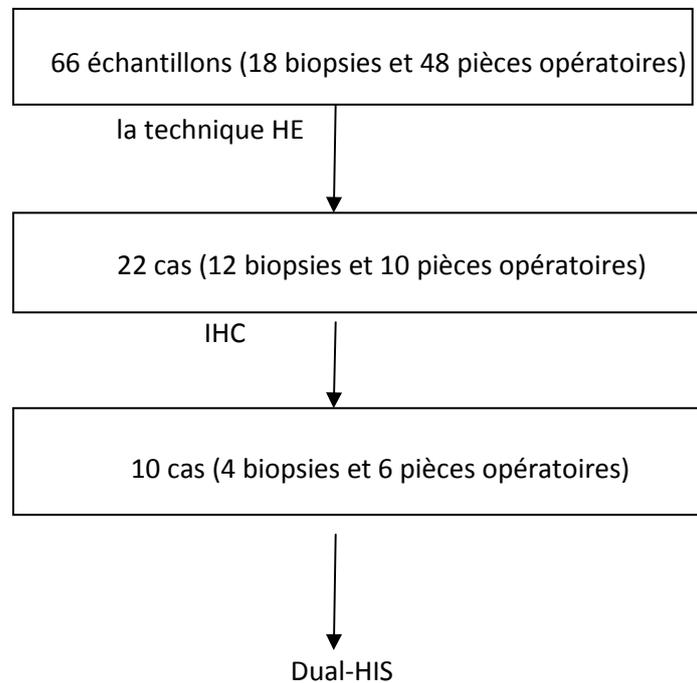


Tableau n°4: les différents types de prélèvement.

prélèvements	Pièces opératoires	biopsies
Nombre de cas	48	18

Les biopsies : Les fragments sont mesurés et examinés en totalité.

Les pièces opératoires :

- la pièce est mesurée dans les 3 axes. Puis la tumeur est repérée et décrite (siège, mesure, aspect macroscopique).
- des prélèvements de la tumeur et de tissu sain en coupe de 5 mm ont été réalisés.
- Préparation des échantillons.

4-A-b) Fixation :

La fixation est effectuée par immersion des échantillons durant (24-48h) pour les pièces opératoires et 6 à 8h pour les biopsies, dans du formol à 10 % (9volumes d'eau distillé pour 1 volume de formol à37%).

4-B)-Technique histologique (hématoxyline/éosine) détaillée (voir l'annexe 7):

La HE étant terminée vient l'étape de l'interprétation selon les critères de classification des différents types d'adénocarcinome.

4-C) Etape d'interprétation:

selon la classification OMS 2010 on distingue 4 types d'ADK. Nous avons des critères de caractérisation des différents adénocarcinomes :

- **L'adénocarcinome papillaire** : il s'agit d'un carcinome bien différencié exophytique composé de longs doigts bordés par des cellules cubiques ou cylindriques supportées par un centre fibrovasculaire du tissu conjonctif.
- **L'adénocarcinome tubulaire** : il est composé de tubules dilatés et de ramifications de diamètre variable.
- **L'adénocarcinome mucineux** : (ou colloïde muqueux ou mucoïde), composé de cellules épithéliales malignes qui apparaissent en petits groupes flottant au sein de lacs de mucus.
- **L'adénocarcinome peu cohésif** : ou à cellules indépendantes composé principalement de cellules en bague à chaton caractérisées par une centrale optiquement clair, gouttelette globoïde de la mucine cytoplasmique avec un noyau excentré.

- les adénocarcinomes mixtes : englobent de discrètes formations tubulaire, papillaire et des cellules en bague à chaton. Pour chacun de ces types, le degré de différenciation est précisé : bien, moyennement et peu différencié.

4-D)- Technique IHC :

4-D-1) Définition :

C'est une technique semi –quantitative qui consiste à révéler par coloration la protéine surexprimée à la surface des cellules .elle permet d'évaluer le niveau d'expression du récepteur HER2 .cette technique autorise une analyse de la structure morphologique qui reste conservée Thompson et coll.,2010 (2)

L'IHC est suffisante dans 90% des cas pour déterminer le statut de HER2 les cas ambigus sont vérifiés par la technique d'HIS (155)

En plus elle est reconnue comme la technique de référence dans les cancers du sein, et actuellement dans le cancer gastrique ou de la JOG métastatique (6)

4-D-2) Principe :

c'est une technique de visualisation directe, permettant l'identification in situ, sur coupe histologique, d'un antigène tissulaire ou cellulaire (2.6) ,elle couple la fixation d'anticorps spécifiques à une coloration pour distinguer les cellules carcinomateuses avec hyperexpression de HER2 de celles sans expression (ces cellules présentent un taux faible de HER2 détectés par l'immunohistologie)(156)

CHAPITRE 2 : MATERIEL ET METHODES

Cette technique se base sur l'utilisation d'anticorps mono ou polyclonaux conjugués à une substance à fluorescente ou à une enzyme qui réagit avec son substrat en donnant une coloration facile à voir au microscope optique en lumière blanche ou ultra-violette (6) (2)

- Dans le cancer gastrique, le score standardisé d'IHC est différent de celui recommandé dans les cas de cancer du sein, vue l'hétérogénéité du marquage de HER2 et du marquage incomplet en forme de U retrouvés dans le cancer gastrique (157)
- La mise en évidence du marqueur HER2 dans le cancer gastrique diffère un peu de l'immunohistochimie courante, puisqu'il s'agit de mettre en évidence une surexpression et non une expression basale, sachant qu'à l'état normal environ 10 000 récepteurs sont présents sur la surface cellulaire et jusqu'à 100 fois plus en cas de surexpression (6)

Les anticorps :

En dehors des trousse standardisées, deux types d'anticorps spécifiques dirigés contre le marqueur HER2 sont également disponibles.

Ceux dirigés contre la partie intracytoplasmique du marqueur HER2, les plus utilisés sont :

l'anticorps monoclonal NCL-CB11 de (Novocastra, Newcastle upon Tyne, Royaume Uni), ce dernier a été utilisé dans notre étude.

l'anticorps monoclonal SP3 de (Microm, Lyon, France).

l'anticorps monoclonal 4B5 de (Ventana –Roche), ainsi que l'anticorps polyclonal A485 de Dako.

Et ceux qui reconnaissent la partie extracellulaire du marqueur HER2 tel que l'anticorps Tab 250 de (Invitrogen, Carlsbad, Californie, Etats unis). (6.155)

L'utilisation des trousse commerciales approuvées et validées est préconisée.

4-D-3 L'évaluation de l'intensité du marquage :

Pour évaluer de façon reproductible l'intensité du marquage membranaire par immunohistochimie, le degré de grossissement microscopique (X -) auquel le marquage membranaire est clairement visible doit être pris en compte :

grossissement faible (2,5–5 ×) : identification du score 3+ (complet, en U ou latéral) .

Grossissement intermédiaire (10–20 ×) : score 2+ (complet, en U ou latéral).

Fort grossissement (40 ×) : score 1+ (tout marquage membranaire) ou négatif.

CHAPITRE 2 : MATERIEL ET METHODES

Tableau n°5: Score d'évaluation de l'intensité du marquage (155)

Score	Grossissement : objectif X (nécessaire en cas de marquage équivoque)	
3+	2,5/5 x – (10 x)	Fort (visible à l'œil)
2+	10 x – (20 x)	Faible à modéré
1+	20 x – (40 x)	À peine visible (nécessite un fort agrandissement)
0	40 x	Négatif

Marquage membranaire clairement distinct

D'abord à 2,5 (5 x) – (10 x) confirmé à plus fort grossissement

- Le pourcentage des cellules marquées :

Les règles d'application du score HER2 dans les cancers mammaires (30% de cellules positives au moins) ne peuvent être transposées aux cancers gastriques, vue l'hétérogénéité du statu HER2 dans les carcinomes gastrique. En fait un marquage visible clairement, dès le faible grossissement, comme membranaire, basolatéral en U ou latéral, est considéré comme 3+, avec un seuil de 10% de cellules marquées pour les cas chirurgicaux (pièces opératoires) et le marquage d'au moins 5 cellules cohésives regroupées pour les biopsies.

4-D-4 Les règles d'interprétation :

L'apprentissage de l'interprétation de l'immunomarquage ainsi que l'utilisation de témoins ou contrôles pour valider la technique vont permettre l'optimisation de la l'IHC .telle que valider par Hoffman et al, l'interprétation des résultats est basée sur l'intensité du marquage, le marquage membranaire complet ou incomplet et le pourcentage des cellules marquées tableau (voire l'annexe 8)

4-D-5) Protocole détaillé de la technique IHC : (voir l'annexe 9)

Les lames préparées sont ensuite placées dans l'étuve pendant 12h à 40 c° avant de commencer le protocole

E- Techniques d'hybridation in situ:

Contrairement à l'IHC, l'hybridation in situ est une technique de détection indirecte qui vise les acides nucléiques. Son principe repose sur la propriété

Qu'a la structure en double hélice de l'ADN de se scinder en brin monocaténaire lorsqu'elle est soumise à certaines conditions et à se reformer une fois replacée dans des conditions physiologiques.

L'intérêt de l'hybridation in situ est de pouvoir détecter et de localiser des séquences d'acides nucléiques spécifiques dans des coupes histologiques et des préparations cellulaires ou chromosomiques en utilisant une sonde fluorescente (technique FISH) ou un chromogène (techniques CISH, SISH)

E-1- Technique SISH (silver in situ hybridization) and Dual HIS :

E-1-a -Principe SISH :

méthode d'hybridation à lecture optique totalement automatisée (6 heures).

- Sonde d'ADN marquée par le dinitrophénol servant de cible à un anticorps primaire anti DNP, lui même reconnu par un anticorps jumelé à des enzymes HRP
- précipitation des ions argent (Ar^+) en solution au site du gène.

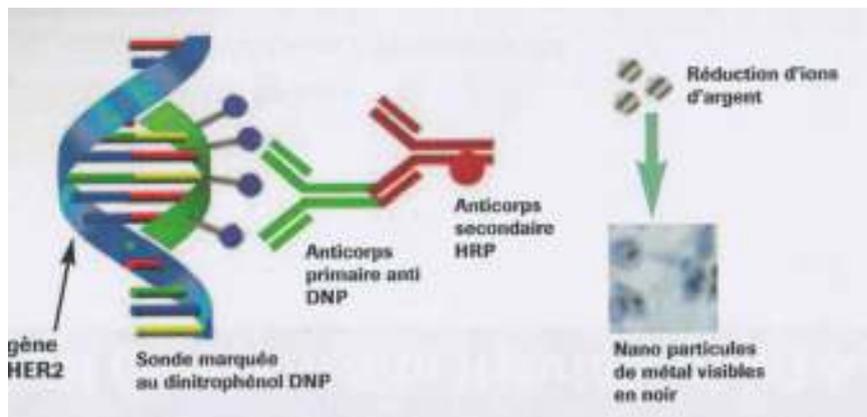


Figure n°17 : Représente le principe de la SISH. (161)

E-1-b - Principe Dual HIS :

méthode d'hybridation consécutive totalement automatisée

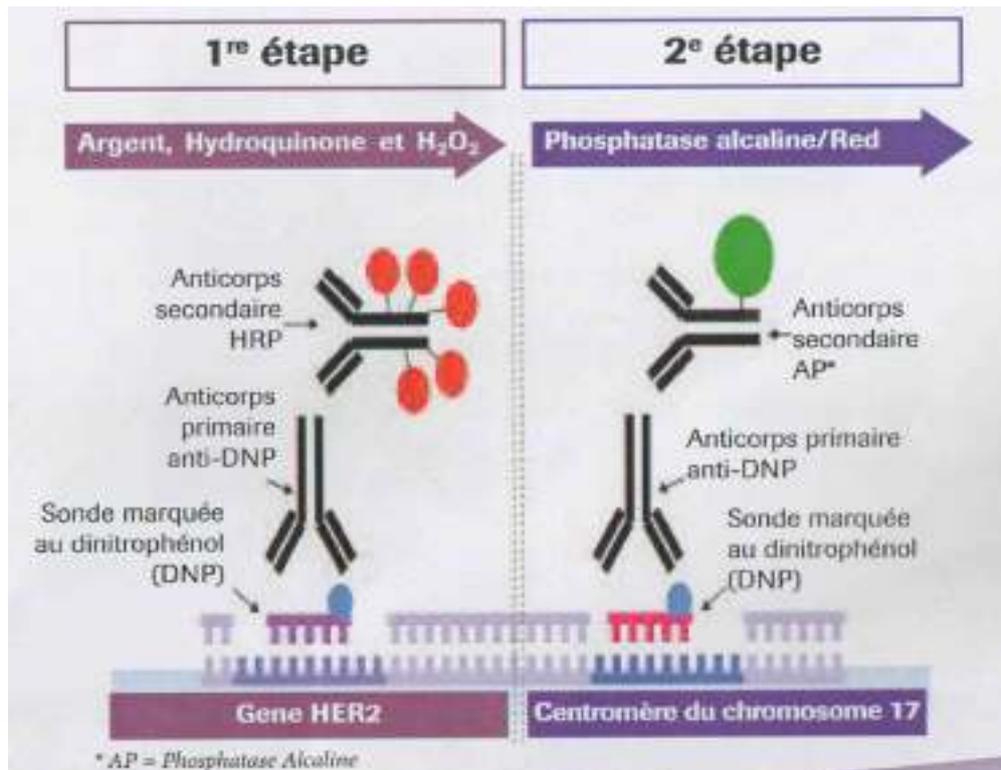


Figure n°18 : Représente le principe de la Dual-HIS. (161)

E-1-c -Avantage :

- Technique moins affectée par les facteurs pré-analytiques et les manipulations que l'IHC.
- La morphologie tissulaire d'analyse est très bien identifiable : la sélection des zones d'analyse est plus facile qu'en FISH.
- La SISH est plus rapide à réaliser que la FISH
- La technique automatisée pour détecter les signaux chromogènes permet d'améliorer l'efficacité, de diminuer les risques d'erreurs dus à la manipulation et de permettre l'analyse d'un plus grand nombre de tests.
- Cette technique semble être aussi efficace que la FISH avec une concordance supérieure à 96%
- la SISH est une technique relativement facile à interpréter et tout aussi fiable que la FISH.
- Cette technique semble être aussi efficace que la FISH avec une concordance supérieure à 96 %
- la morphologie cellulaire peut être visualisée dans la même coupe.
- méthode totalement automatisée (temps technique minimal).

CHAPITRE 2 : MATERIEL ET METHODES

-le marquage reste stable pendant longtemps donc les lames peuvent être stockées à température ambiante.

-bonne concordance avec les techniques FISH (96%)et CICH(>95%).

-nécessite seulement un microscope optique standard.

-résultats rapide.

-analyses d'images automatisables pour la SISH.

E-1-d -Les inconvénients :

-l'étape de la digestion enzymatique dans l'automate ne permet pas de modification fines des temps d'incubation.

-lames séparées nécessaires pour déterminer le nombre de copies du gène HER2 et du centromère du chromosome 17 (CEP17) sauf dans les cas de la technique Dual HIS.

- moins d'expérience que pour les autres méthodes d'HIS.

E-1-f- Les kits disponibles :

-sonde ADN HER2 Ventana INFORM utilisé avec le kit de détection SISH ultraView.

-technique double couleur : Ventana INFORM HER2 DualISH (HER2 : coloration argentique'noiratre' ; Chr 17 : rouge).

E-2 Les recommandations :

Contrairement à l'IHC où l'évaluation de la surexpression de HER2 varie selon le type de cancer (cancer gastrique ou cancer du sein), les recommandations pour la détermination du statut génique de HER2 par la SISH sont similaires pour les deux types de cancers.

Selon les recommandations de l'ASCO:

- **Amplification** : présence de > 6 copies de HER2 par noyau (en l'absence de sonde centromérique du chromosome 17) ou un rapport nombre de copies HER2 /CEP 17 (sonde centromérique sur chromosome 17) > 2,2.

- **Absence d'amplification** : présence de < 4 copies de HER2 par noyau ou un rapport HER2 / CEP 17 < 1,8.

-**Test équivoque** : présence de copies de gène HER2 > 4 mais < 6 ou rapport HER2/CEP 17 > 1,8, mais < 2,2.

CHAPITRE 2 : MATERIEL ET METHODES

E-3-Lecteur et interprétation :

-system de comptage pour la SISH :

Deux méthodes sont utilisées : méthode1 (approche semi quantitative) et méthode 2 (approche quantitative).

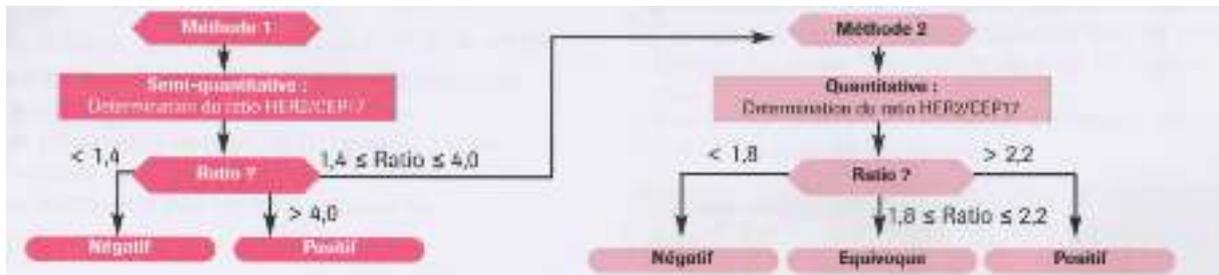


Figure n°19 : Représente les deux méthodes de lecture et d'interprétation des résultats SISH. (161)

La méthode 2 peut être utilisée :

- soit pour confirmer des résultats équivoques de la méthode 1.
- soit pour déterminer d'emblée le statut HER2.

E-4- Résultats de coloration HER2 par SISH et Dual HIS :



Figure n°20: Représente les résultats de la technique SISH et Dual-HIS. (161)

RESULTATS ET DISCUSSION

Avant d'aborder l'essentiel de nos résultats nous voudrions commencer par donner une vue d'ensemble de notre travail en introduisant une étude descriptive qui représente une sorte d'approche épidémiologique.

1. Etude descriptive: Dans notre travail, nous présentons des résultats préliminaires de l'étude et ce depuis mars 2016 jusqu'à septembre 2016. Nous avons inclus durant cette période 30 patients ayant un adénocarcinome gastrique. Les résultats étaient comme suit :

a- l'âge :

l'âge de nos patients varie entre 19 et 92 ans, et 73% de nos patients ont un âge plus de 50 ans, 27% d'entre eux ont un âge moins de 50 ans.

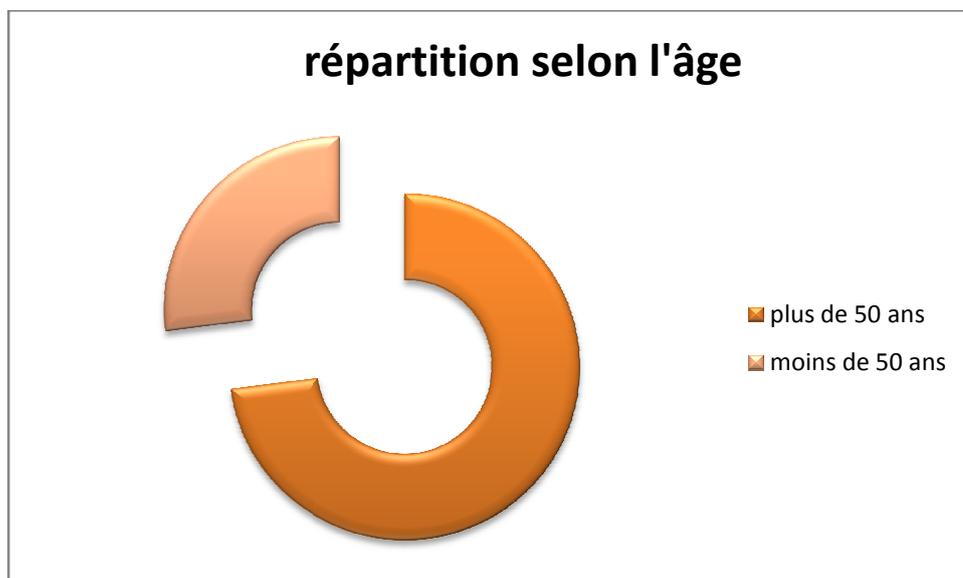


Figure n°21: Répartition des malades selon l'âge.

Nos résultats sont en accord avec ceux de la littérature, en effet le cancer gastrique survient rarement avant l'âge de 40 ans, l'incidence augmente rapidement au-delà avec un pic pendant la septième décennie (11), ce résultat ressort également dans une étude coréenne où l'incidence augmente avec l'âge, et avec une augmentation particulière à partir de 60 ans (129)

D'après plusieurs études épidémiologiques l'âge moyen de sa survenue est 70 ans. (6)

b- le sexe :

Dans notre étude, on a une prédominance masculine, 26 hommes et seulement 04 femmes soit un sexe ratio de 6.5.

RESULTATS ET DISCUSSION



Figure n° 22 : Répartition des patients selon le sexe.

Nos résultats concernant le sexe ratio sont plus élevés que la limite recommandée par la littérature car l'incidence est beaucoup plus élevée chez l'homme que chez la femme.

Selon les données épidémiologiques, le cancer gastrique touche plus les hommes que les femmes aussi bien en Afrique que dans les autres continents.(129), dans les pays développés, comme dans les pays en développement(47)(130) (sex-ratio :2,5)

Si l'on compare nos résultats avec ceux d'une étude coréenne qui n'avait pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les 2 sexes (129) leur sexe ratio est bien inférieur au notre

La différence ente nos résultats et ceux de la littérature peut être due aux fluctuations de l'échantillonnage ou bien c'est une spécificité propre à la population algérienne.

c- le siège :

Dans notre travail, 26 de nos patients (76.7%) avaient une mono-localisation de la tumeur.la localisation antrale, fundique et pylorique sont les plus fréquentes (46.6%, 13.3%,13.3%). 20% des patients avaient une double localisation.la localisation œsogastrique représente (3.3%), et la localisation antropylorique représente (6.66%), la localisation antrofundique représente (10%), et seulement un cas de nos patients (3.33%) avaient une un adénocarcinome qui s'étendait sur toute la paroi gastrique.

RESULTATS ET DISCUSSION

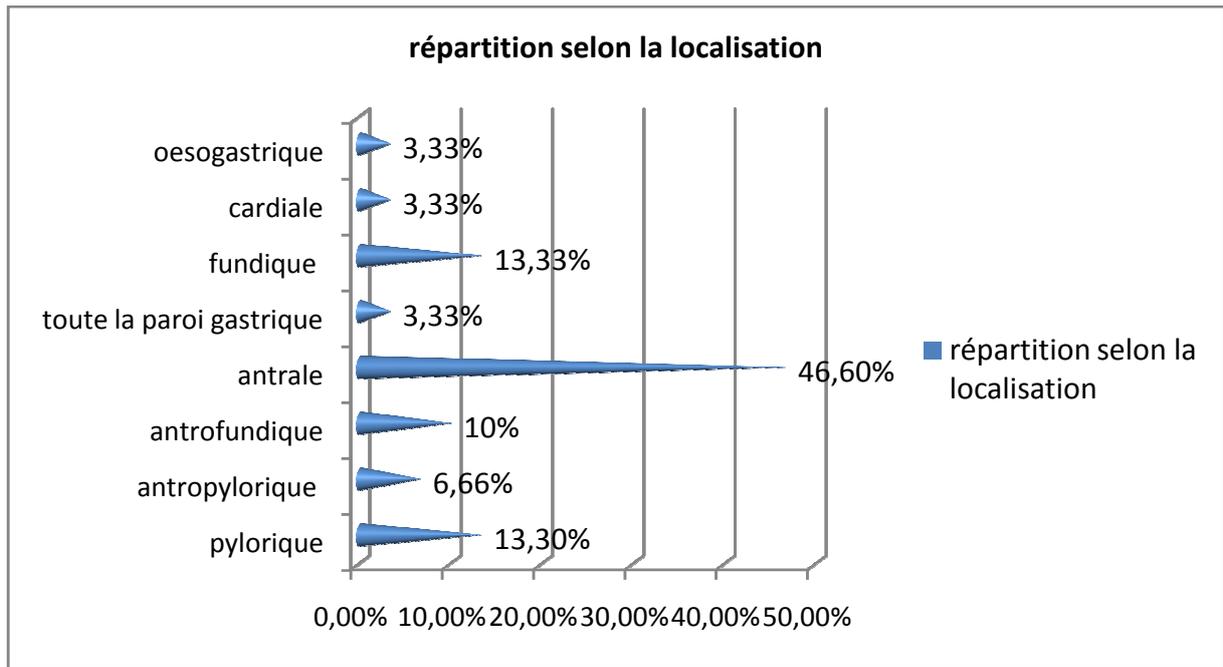


Figure n°23: Répartition des malades selon la localisation.

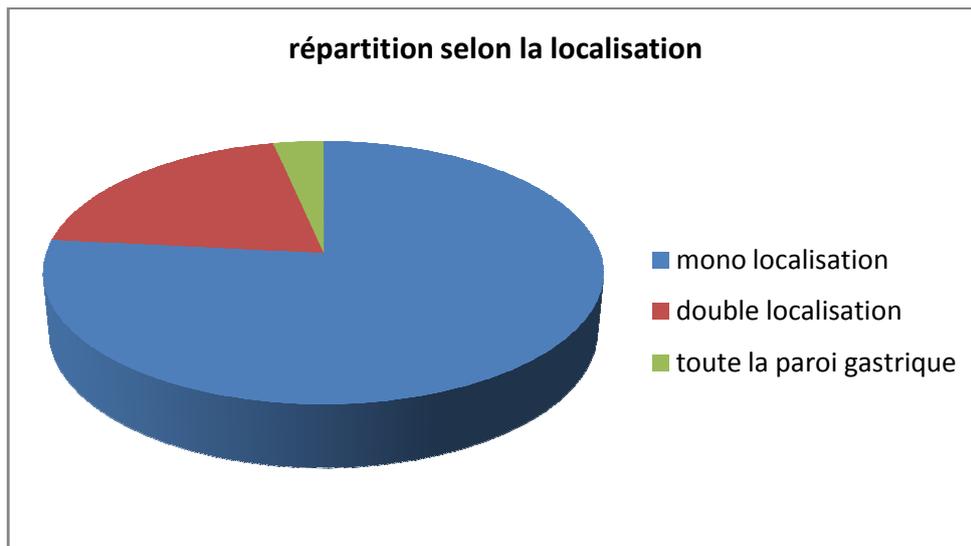


Figure n°24: Répartition des malades selon la localisation de la tumeur.

Nos résultats sont en parfait accord avec ceux de la littérature, puisque La majorité des adénocarcinomes se situent au niveau de l'antra gastrique (2) ces derniers, siègent par ordre décroissant dans l'antra, le corps et le cardia. (33)

Si l'antra est toujours la région gastrique la plus touchée par l'ADK, ceci est peut être due au faite que c'est une région formée par des cellules mucoïdes dont la sécrétion sert à protéger la paroi gastrique, l'altération de ces cellules entraîne une diminution de la sécrétion du mucus ce qui peut avoir des répercussions sur la paroi gastrique antrale.

RESULTATS ET DISCUSSION

d-Le type histologique : Seul l'ADK fait l'objet de notre étude, 8 cas sont bien différenciés, 1 cas est moyennement à bien différencié, 7 cas sont de types moyennement différenciés, 4 sont peu à moyennement différenciés, 7 cas sont peu différenciés, 1 cas est indifférencié, 2 cas non déterminés,.

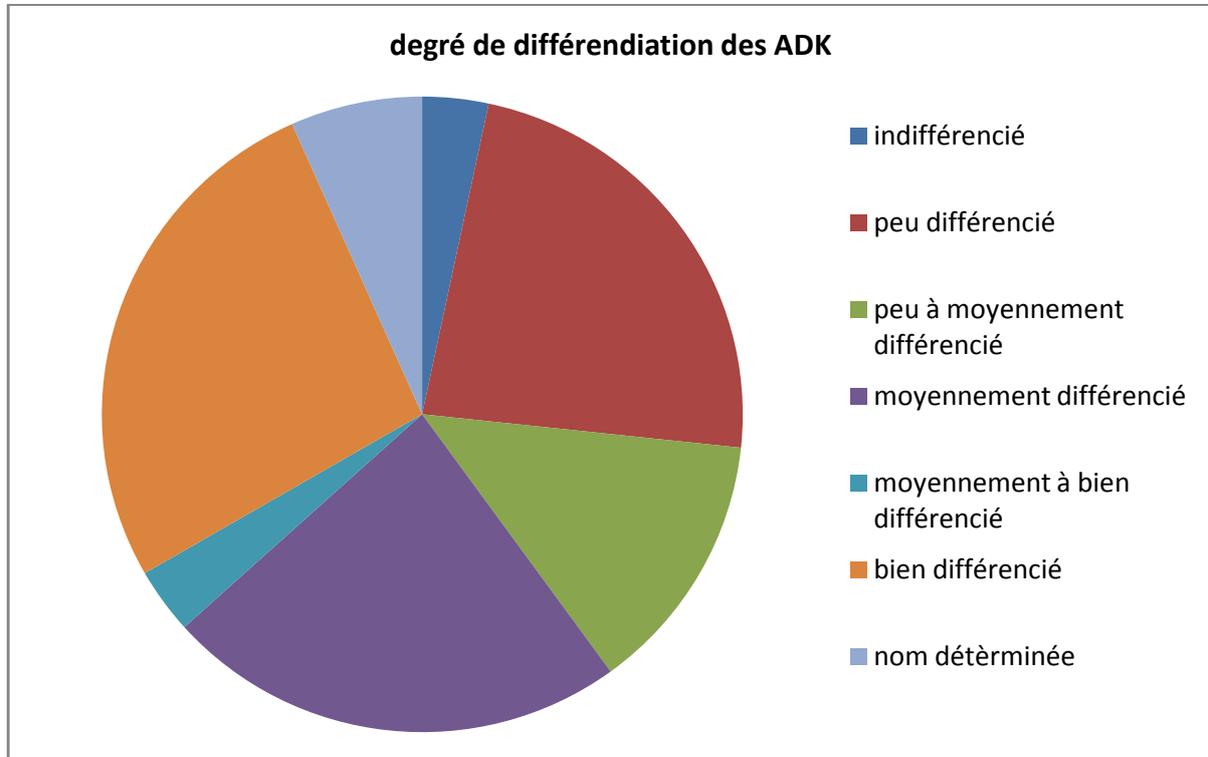


Figure n°25: Degré de différenciation des ADK.

Dans notre étude nous avons constaté que tous les types histologiques « selon le deuxième critère de classification de l'OMS » existent. Alors que dans l'essai ToGA, les formes moyennement à bien différenciées étaient majoritaires. (131)

RESULTATS ET DISCUSSION

e-Types de gastrectomie :

Dans notre travail, 7 patients avaient une gastrectomie totale, 9 patients avaient une gastrectomie partielle, 14 ne sont pas déterminées.

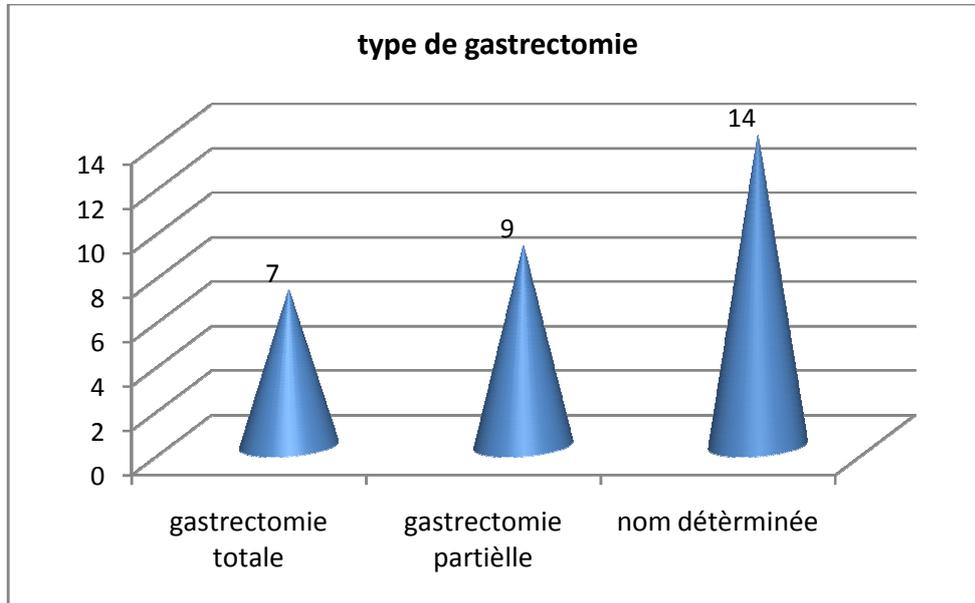


Figure n°26: Types de gastrectomie des malades.

f-Les métastases :

Les métastases étaient présentes chez 16 de nos patients, c'est-à-dire que 72,72% d'entre eux se sont présentés à un stade avancé, nos résultats sont en accord avec ceux de la littérature.

En France, le nombre de cancer passant au stade métastatique est évalué à 4400 par an pour une incidence de 6500 cas (67,69%). (19)

Selon le registre des cancers de Rabat, 56,6% des cancers gastriques sont diagnostiqués en stade IV (métastatique). (6)

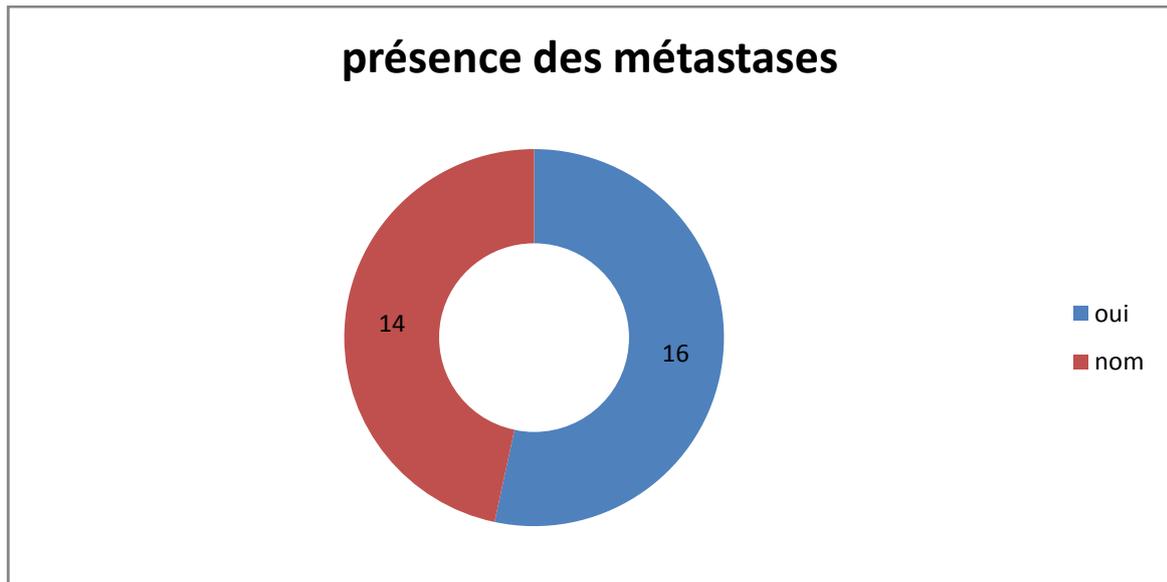


Figure n °27: Présence des métastases

g-L'infiltration des filets nerveux :

L'infiltration des filets nerveux est présente dans 27% des cas.

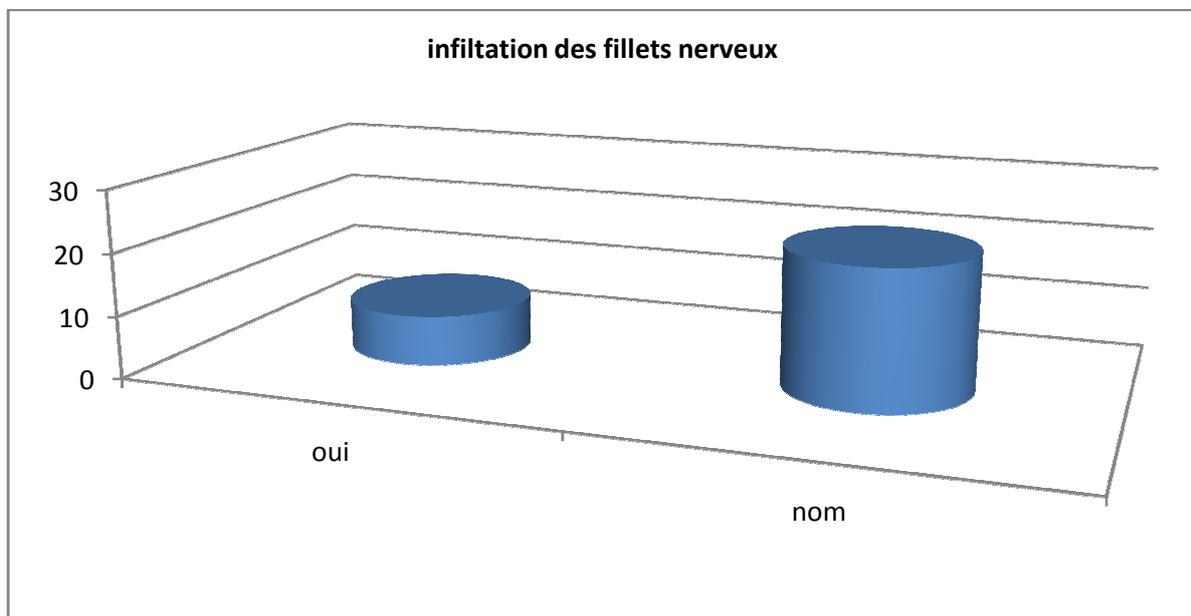


Figure n °28 : L'infiltration des filets nerveux chez les patients.

RESULTATS ET DISCUSSION

h- Les limites d'exérèses :

Les limites de la résection chirurgicale sont saines chez 15 patients. Alors qu'elles sont infiltrées chez 1 seul malade, elles ne sont pas déterminées chez 14 cas.

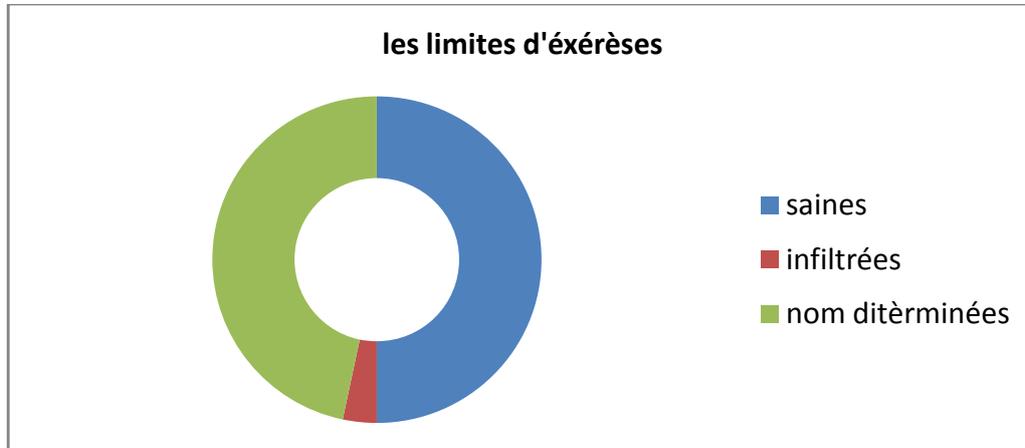


Figure n°29: La nature de la limite d'exérèse.

i- Les embolies vasculaires :

Les embolies vasculaires tumorales étaient présentes dans 33% des cas.

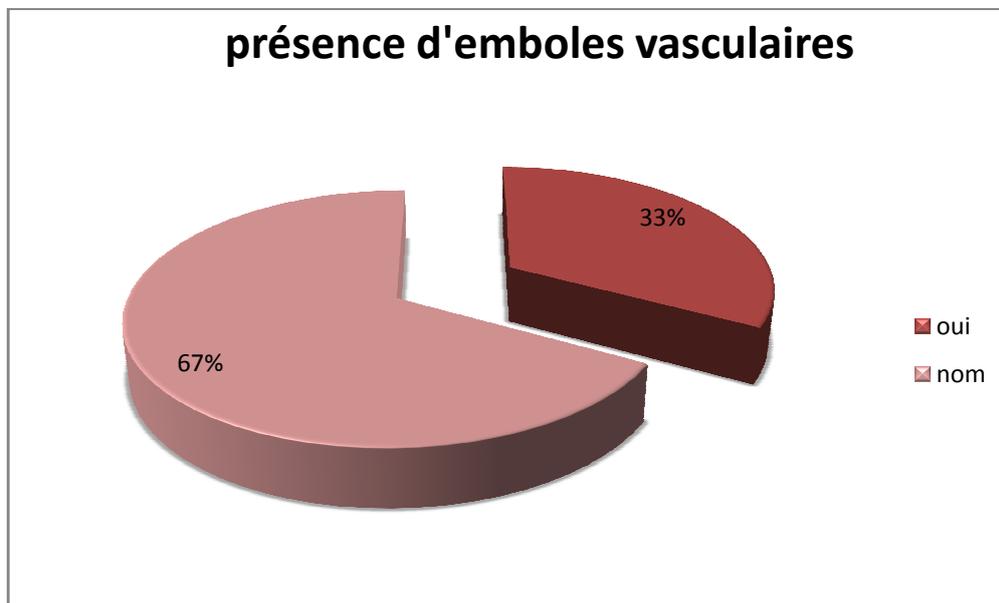


Figure n°30 : Présente le taux d'embolies vasculaires.

j- L'infection à H. Pylori :

L'infection à H. Pylori figure chez 17% des malades (n=5). 40% sont H. Pylori négatifs (n=12). Par contre la détermination de la présence de l'infection à H. Pylori n'a pas pu se faire chez 13 malades soit 43%.

RESULTATS ET DISCUSSION

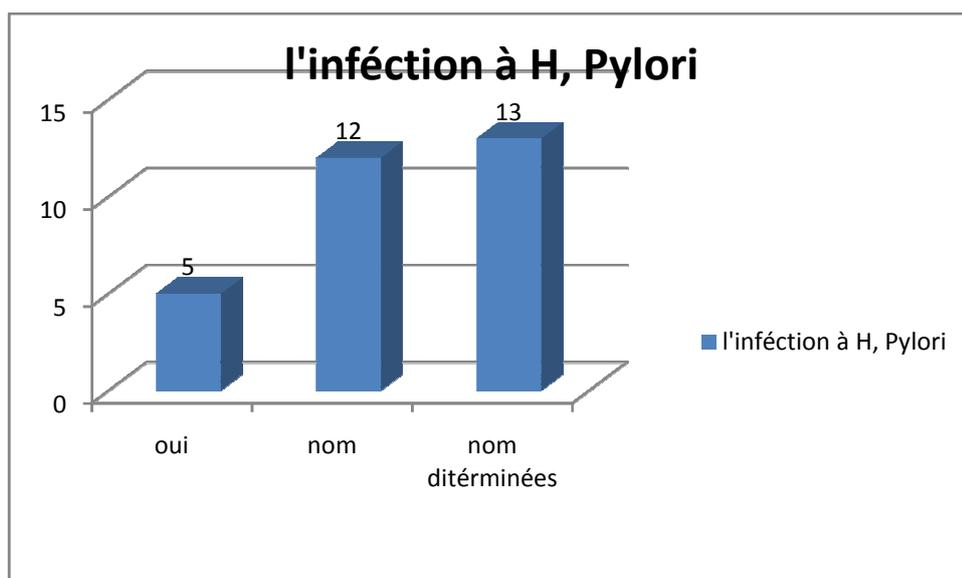


Figure n°31 : l'infection à H. Pylori

Si l'on considère le nombre de patients chez qui on a pu déterminer l'absence ou la présence d'HP comme nombre total, l'infection à HP toucherait 29,41% des patients dans notre étude ,malgré cela ce taux reste inférieur par rapport aux données de la littérature, vue le nombre de cas chez qui on a pas pu déterminer l'infection à HP , puisque en Afrique, par exemple, la prévalence de l'HP est augmentée, variant entre 70% et 92%(132)

L'infection par H. pylori touche environ la moitié de la population mondiale et sa prévalence varie, les variations de cette dernière sont liées à celles des facteurs environnants tels que : le lieu géographique, le statut socioéconomique et l'âge. (7)(133)

Le stade TNM : (voir annexe 10)

Les paramètres T et N ont été identifié pour les malades opérés selon la classification TNM 2009. Ainsi on avait pour :

T1 : n m	- N0 :1 cas
T2 : 3 cas	N1 : 2 cas
T3 :8 cas	N2 :6 cas
T4 : 3 cas	N3 : n m

Le paramètre T n'est pas identifié chez 16 malades

Le paramètre N n'est pas identifié chez 18 malades.

RESULTATS ET DISCUSSION

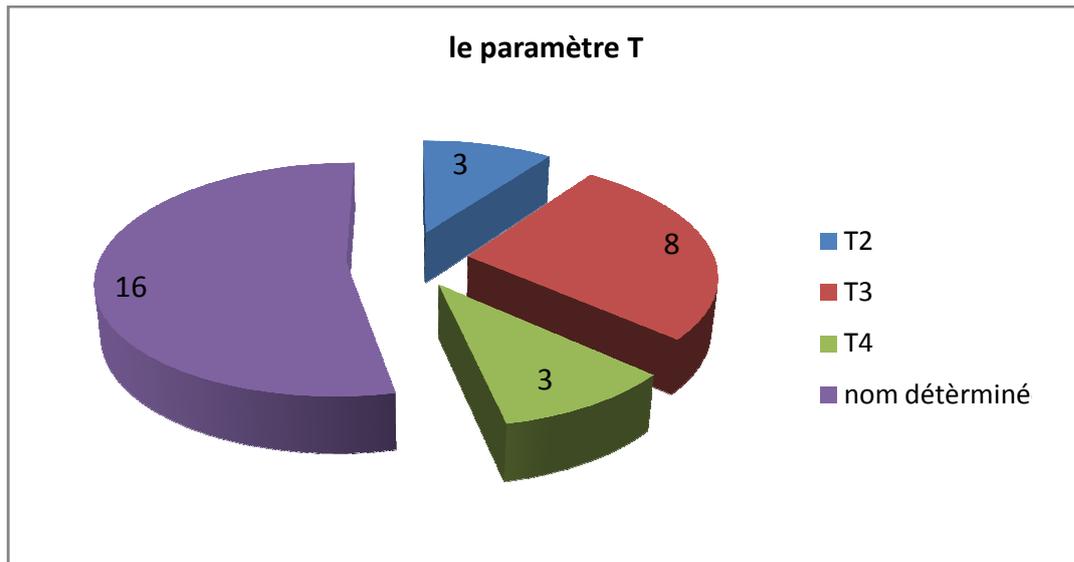


Figure n°32 : Le paramètre T (taille de la tumeur).

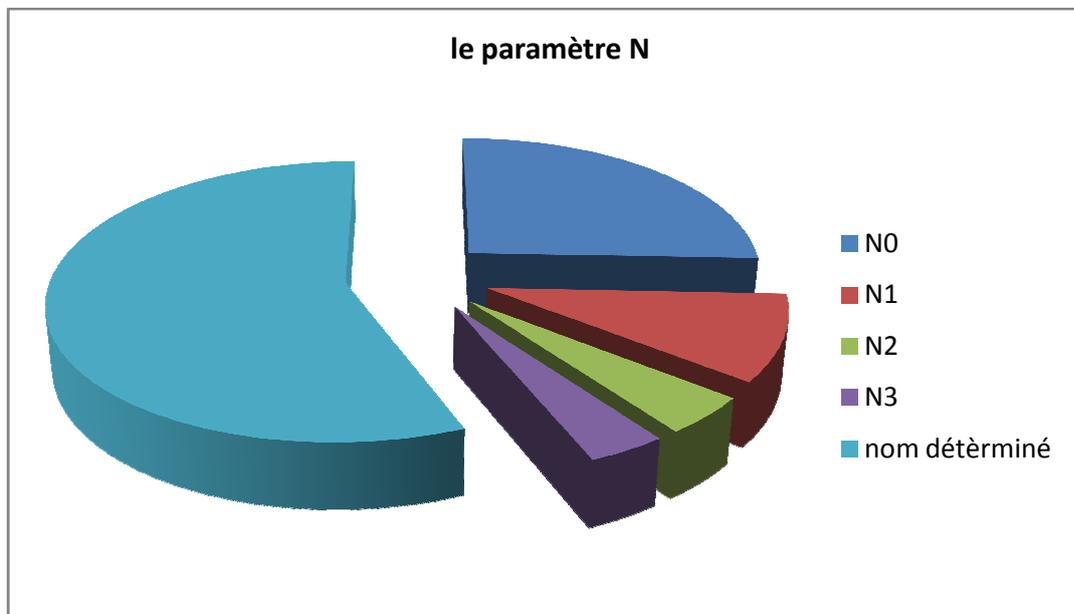


Figure n°33 : Le paramètre N (nombre de ganglion).

RESULTATS ET DISCUSSION

h- L'expression du récepteur HER2 :

Sur 22 de nos patients 22,72% ont exprimé l'HER2 par IHC.

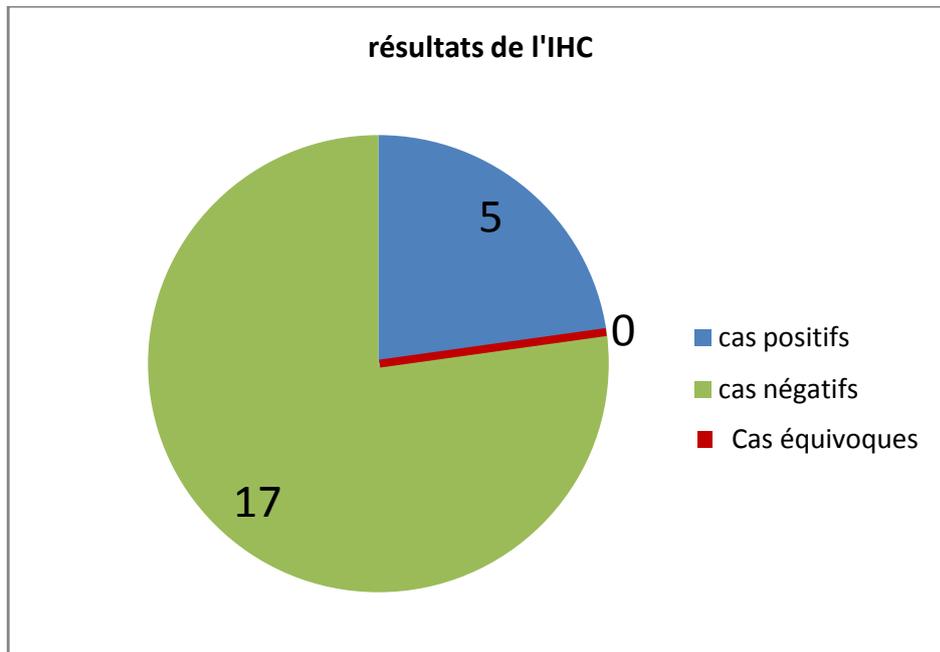


Figure n°34 : L'expression du récepteur HER2.

h-2 Expression du récepteur HER2 et corrélation avec les paramètres clinico-histologiques :

h-2-a le taux de surexpression de l'HER2:

Dans notre étude, le taux de positivité du test immuno-histochimique pour la détection du récepteur HER2 est de 22,72%. Ce taux reste dans la limite recommandée dans la littérature qui est de 4% à 28% lazaoui, ou bien de 6% à 23% selon d'autres études. (107)(134)(135)

Il est également respecté dans plusieurs séries : Série de N.ABIDA faite au laboratoire d'anatomopathologie du CHU Habib Bourguiba en Tunisie, qui avait un taux d'expression de 10%, L'étude YONENURA et AL (11,9%), UCHENO et AL (11%) et Garcia et al (11%) (6)

Ce taux est similaire à celui noté dans des séries de littérature telles que l'étude ToGA qui a montré un taux de positivité de HER2 (définie comme IHC 3+ et / ou FISH+) à 22% sur 3807 patients évalués.

Si l'on compare nos résultats concernant la fréquence de positivité d'HER2 avec ceux d'autres données de littérature évalués à 17,6% par immuno-histochimie (extrêmes de 6,8 à 34%) et 19,2% (extrêmes de 7,1 à 42%) par FISH ou CISH (31) nos résultats restent toujours dans la limite recommandée.

RESULTATS ET DISCUSSION

notre taux d'expression d'HER2 est également inférieur à celui obtenu dans l'étude faite au laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Fès qui a mis en évidence un taux de positivité de 32,3% à IHC seule augmenté à 35% par amplification (dans le cas d'un cas équivoque 2+). (136)

D'autres études ont montré un taux bien inférieur telle qu'une étude récente incluant deux cohortes allemande et anglaise, et la série Grash et al qui avaient une valeur positive à 4%.

On note d'importantes disparités selon les études s'expliquant par les différents systèmes de score et de méthodologies employées. (31)

h-2-b) Les sources de variation du taux de positivité de her2 dans les tests immuno-histochimiques :

La différence de taux d'expression du récepteur HER2 par IHC rapportée par les différentes séries peut être due à :

✓ Les étapes pré analytiques :

La préparation des échantillons doit être conforme aux recommandations internationales (ASCO/CAP, UK, CANADA). Ainsi, une période de fixation plus courte peut entraîner des faux positifs à l'IHC.

Plusieurs publications rapportent que l'utilisation de fixateur à base d'alcool est à l'origine de faux positif en IHC.(137) (138)

✓ Condition de démasquage antigénique (tampon utilisé, ph de la solution..) :

Le démasquage des antigènes est recommandé pour l'IHC. Un mauvais démasquage peut être la cause de variation dans la détection de l'expression du marqueur HER2 (p. ex marquage non spécifique). Un démasquage excessif peut être détecté en évaluant le marquage du tissu normal adjacent au tissu tumoral. L'essai doit être rejeté et repris si le tissu normal possède un marquage positif. Il est recommandé de suivre les directives, les délais et les températures recommandés par le fabricant selon le réactif utilisé. (139)

✓ La concentration d'AC utilisé, le type d'AC, le temps d'incubation :

Il est conseillé de suivre les étapes recommandées par le fabricant. Quant au type d'anticorps, une étude franco-allemande multicentrique a montré une variabilité des résultats. Le kit pathway utilisant le clone 4B5 a donné de très bons résultats supérieurs à l'Herceptest avec une bonne concordance inter-observateur.(6)

✓ Ancienneté des blocs utilisés :

D'après une étude publiée en 2003, Une diminution significative de l'incidence de HER2 en fonction de la durée du stockage de blocs de paraffine a été observée. [140]

Cette diminution de l'immunomarquage est aussi observée lors de section et étalement sur lame, C'est pour cette raison qu'il est recommandé de préparer les lames extemporanément pour la technique IHC ou au maximum deux semaines à l'avance

RESULTATS ET DISCUSSION

Dans notre travail, le test HER2 a été en prospectif et les coupes d'IHC ont été toutes réalisées 24H auparavant.

- ✓ Type de prélèvement : primitif ou métastase: Peu de données sont disponibles pour les cancers gastriques. Dans deux études, les taux de surexpression HER2 étaient homogènes dans la tumeur primitive et les adénopathies métastatiques [142.143]. Une équipe italienne a effectué une HIS par FISH sur 68 cancers gastriques avec biopsies disponibles à la fois sur la tumeur primitive et une métastase [144]. Pour une seule tumeur (1,5 %), le résultat était discordant (primitif négatif et métastase surexprimée) [141].
- ✓ Subjectivité du pathologiste vue que l'IHC n'est pas une technique standardisée. Il est recommandé d'éliminer les marquages non spécifiques (ne pas interpréter le marquage dans les zones de bordure si elles sont altérées, ne pas interpréter un marquage de la zone non tumorale, s'assurer que le marquage est bien membranaire et éliminer le marquage nucléaire et cytoplasmique. [113]

Dans notre étude, on a procédé à une lecture en évitant les zones périphériques.

h-3 le taux de l'expression d'HER2 pour chaque score :

L'expression du récepteur HER2 a été recherchée chez 22 patients par immuno-histochimie. L'interprétation est établie selon la grille recommandée pour évaluer l'intensité du marquage.

Cinq de nos patient avaient un score positif (score 3+) soit 22,73%, aucun patients n'avait un score 2+ « cas équivoque » soit 0%, 17 (77,26%) cas avaient un score négatif répartis entre 1+ et 0+.

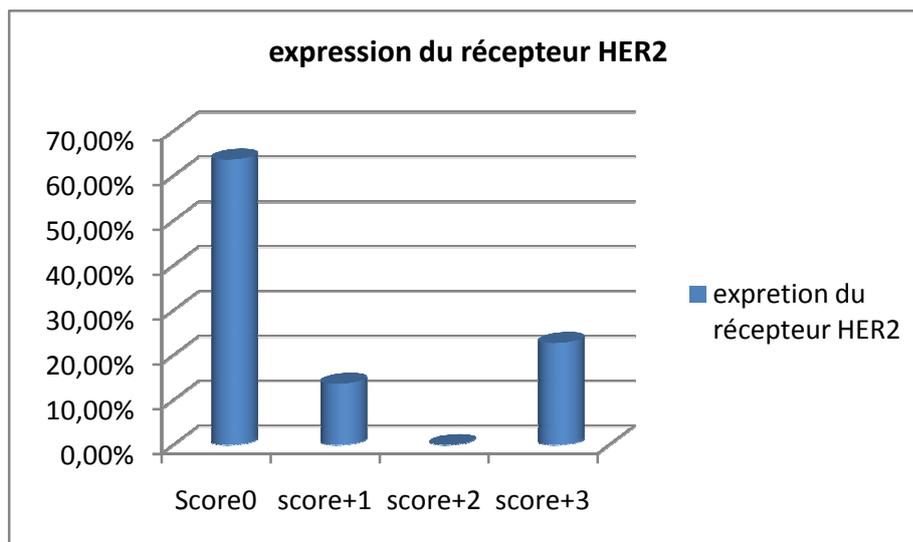


Figure n°35: Pourcentage de l'expression de récepteur HER2 pour chaque score.

RESULTATS ET DISCUSSION

h-4) Expression du récepteur HER2 et corrélation avec les paramètres (clinico-pathologiques et épidémiologiques)

L'expression est très limitée par le nombre insuffisant de nos malades

Expression du récepteur HER2 et corrélation avec la nature du prélèvement :

Le tableau ci-dessous montre le nombre de cas pour chaque score, réparti en fonction de la nature du prélèvement.

Tableau 6 : répartition des différents scores en fonction du type de prélèvement.

	Score 0 et 1+	Score 2+	Score3+	Totale
Biopsies	7(70%)	00(00%)	3(30%)	10
Pièces opératoires	10(83.33%)	00(00%)	2(16,66%)	12

En utilisant le test du khi deux, on constate qu'il n'y a pas de relation entre l'expression de l'HER2 et la nature du prélèvement

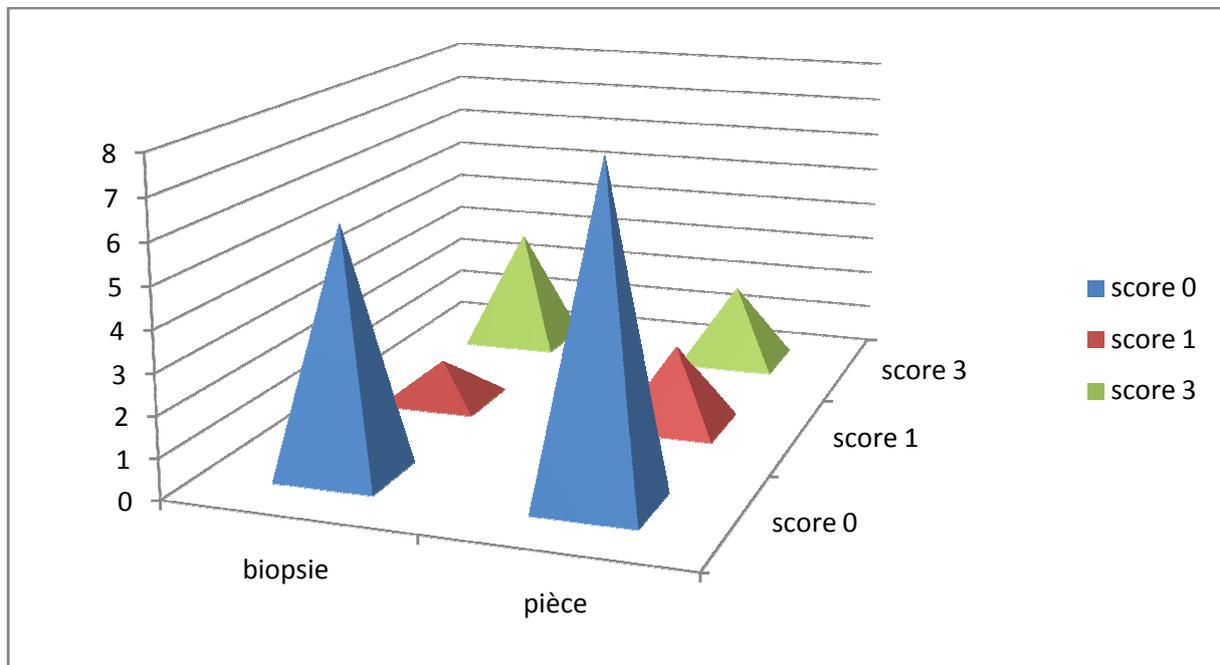


Figure n°36: Répartition des résultats de l'IHC en fonction du type de prélèvement

RESULTATS ET DISCUSSION

Expression du récepteur HER2 et corrélation avec l'âge :

Nous avons subdivisé nos malades en deux groupes : un groupe contenant les patients dont l'âge est moins de 50 ans et un deuxième avec les patients ayant plus de 50 ans. L'âge moyen chez les patients exprimant le récepteur HER2 est de 63,2 ans et il est de 63,41 ans chez les patients qui ne l'expriment pas.

- pour la catégorie moins de 50 ans, on a constaté que 25% des patients expriment l'HER 2 contre 75% pour ceux qui ne l'expriment pas

	Pas d'expression de her2	expression de her2
Moins de 50 ans	3 (75%)	1 (25%)

- pour la catégorie plus de 50 ans, 22,22 % des cas expriment l'HER 2 contre 77,77 % pour ceux qui ne l'expriment pas.

	Pas d'expression de her2	expression de her2
Plus de 50 ans	14 (77,77%)	4 (22,22%)

18,18% des patients qui expriment l'HER2 avaient un âge supérieur à 50 ans contre 63,63 % des cas qui ne l'expriment pas.

4,54 % des patients qui expriment l'HER2 avaient un âge inférieur à 50 ans contre 13,63 % des cas qui ne l'expriment pas.

	Pas d'expression de her2	expression de her2
Moins de 50 ans	3 (13,63%)	1 (4,54%)
Plus de 50 ans	14 (63,63%)	4 (18,18%)

L'étude de la corrélation entre l'âge et l'expression du récepteur HER2 (par le test du KHI deux) n'est pas significative avec un $p=0,633$.

Ainsi L'âge moyen chez les patients exprimant le récepteur HER2 est de 50,66 ans alors qu'il est de 56,08 ans chez les patients qui ne l'expriment pas. c'est ce qui est rapporté par une étude chinoise de Fei Zhou et Li Ning [145], la surexpression de HER2 est plus marquée chez les patients dont l'âge est inférieur à 65 ans mais la corrélation entre l'âge et le profil d'expression de HER2 n'est pas significative c'est ce qui est décrit par une série de TANNER.M [111] publiée en 2005 contrairement à la série tunisienne qui rapporte une relation significative entre les deux avec un $p=0,046$

Tableau n° 7: Corrélation entre l'âge et le profil d'expression de HER2

	Score0	Score+1	Score+3
un âge<50 ans	2(9,09%)	1(4,54%)	1(4,54%)
un âge>50 ans	12(54,54%)	2(9,09%)	4(18,18%)
totale	14	3	5

RESULTATS ET DISCUSSION

Pour un aperçu plus visuel du tableau précédent nous représentons dans la figure suivante les résultats en diagramme.

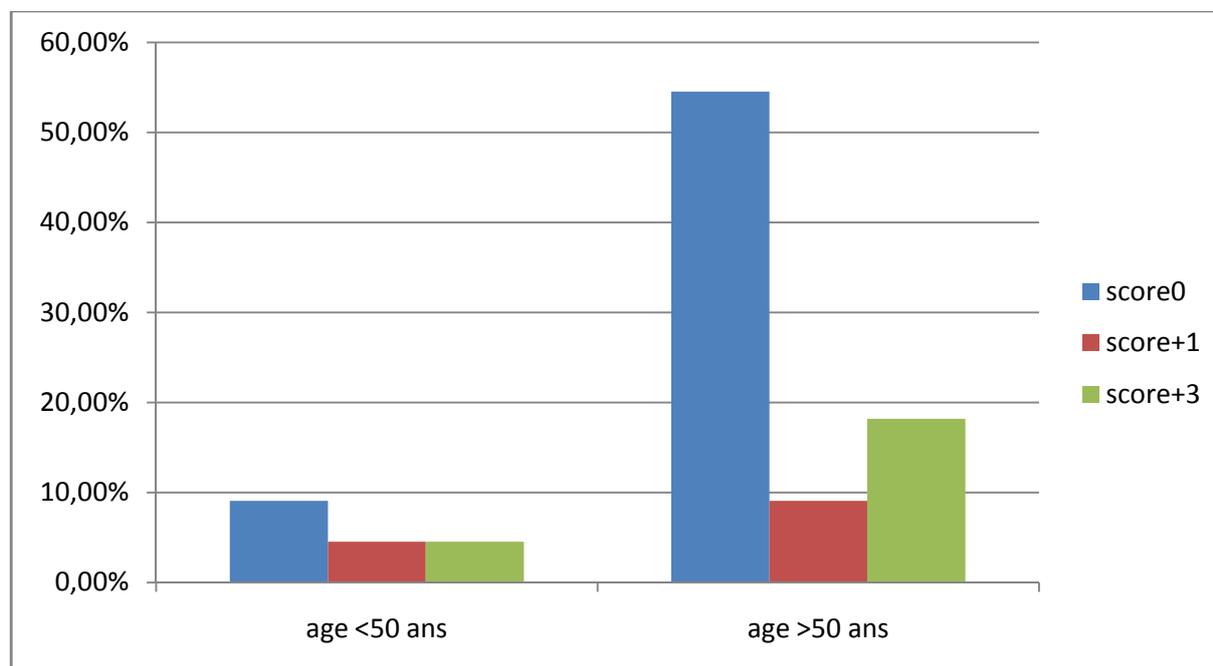


Figure n°37: Répartition des scores obtenus par IHC en fonction des tranches d'âge.

Expression du récepteur HER2 et corrélation avec le sexe :

Tableau n° 8: Corrélation entre le sexe et l'expression de HER2.

	Score 0	Score+1	Score+3
Hommes	12(54,54%)	3(13,63%)	3(13,63%)
Femmes	2(9,09%)	/ (0,00%)	2(9,09%)
Totale	14	3	5

RESULTATS ET DISCUSSION

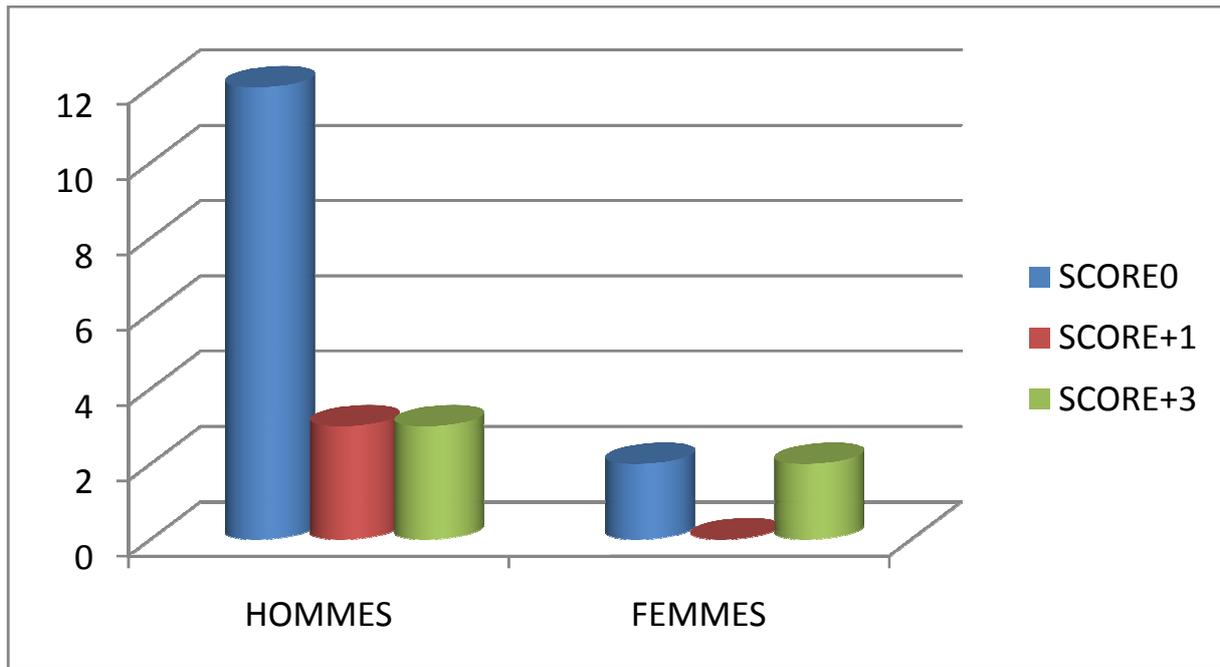


Figure n°38 : répartition des scores obtenus par IHC en fonction de sexe des malades.

Dans la série tunisienne et l'étude de TANNER.M, aucune corrélation n'est trouvée entre le sexe et le profil d'expression de her2.

Alors que dans notre étude on note une prédominance masculine pour la positivité de l'expression de her2 (trois cas positifs pour les hommes contre deux cas positifs pour les femmes).

a) Le siège tumoral :

On note une prédominance de la localisation antrale pour l'expression du récepteur her2 (3 patients ayant un score 3+), suivie d'une codominance des localisations pylorique et fundique (1cas par localisation). Le tableau et le diagramme représente le pourcentage de chaque score au niveau de chaque localisation.

Le tableau n° 9: Représente le pourcentage de chaque score au niveau de chaque localisation.

	Score0	Score+1	Score+3
Pylorique	3(13.63%)	0(0.00%)	1(4.54%)
Antropylorique	2(9.09%)	0(0.00%)	0(0.00%)
Antrale	6(27.27%)	3(13.63%)	3(13.63%)
Toute la paroi gasterique	1(4.54%)	0(0.00%)	0(0.00%)
Fundique	1(4.54%)	0(0.00%)	1(4.54%)
Antrofundique	1(4.54%)	0(0.00%)	0(0.00%)

RESULTATS ET DISCUSSION

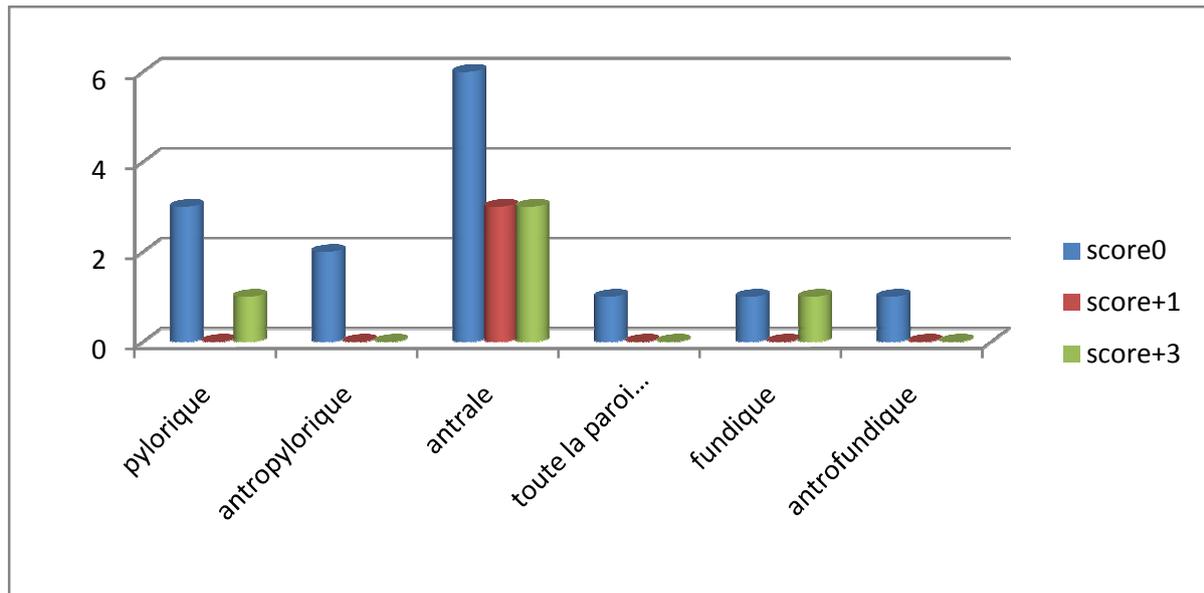


Figure n°39: Le diagramme représente le pourcentage de chaque score au niveau de chaque localisation.

On note une prédominance du score 3+ dans la région antrale, sachant qu'au paravent nos résultats ont démontré que les ADK siégeaient le plus souvent dans cette région, cela soulève une question: es ce qu'il y aurait une relation entre la surexpression du HER2 et l'ADK, cela appuis les études qui sont pour que l'her2 est de mauvais pronostic.

b) le type histologique et l'expression du HER2 :

Les cas ayant un score 3+ (soit 40%) ont ADK peu différencié et 40% ont ADK bien différencié, 20% ont ADK moyennement différencié. par contre, les cas ayant un score négatifs +1 (soit 33.33%) ont ADK peu à moyennement différencié, moyennement différencié et bien différencié.

Les cas négatifs score0 (soit 35.71%) ont ADK moyennement différencié, 21.42% ont ADK peu différencié, 14.28% ont ADK bien différencié, 7.14% ont ADK moyennement à bien différencié, 7.41% ont ADK peu à moyennement différencié.

Le type histologique de deux cas négatifs (score0) n'est pas déterminé.

RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau n° 10: Répartition de chaque score en fonction de type histologique

	Score0	Score+1	Score+3
Peu différencié	3(21.42%)	0	2(40%)
Peu à moyennement différencié	1(7.14%)	1(33.33%)	0
Moyennement différencié	5(35.71%)	1(33.33%)	1(20%)
Moyennement à bien différencié	1(7.14%)	0	0
Bien différencié	2(14.28%)	1(33.33%)	2(40%)
Nom déterminée	2(14.28%)	0	0

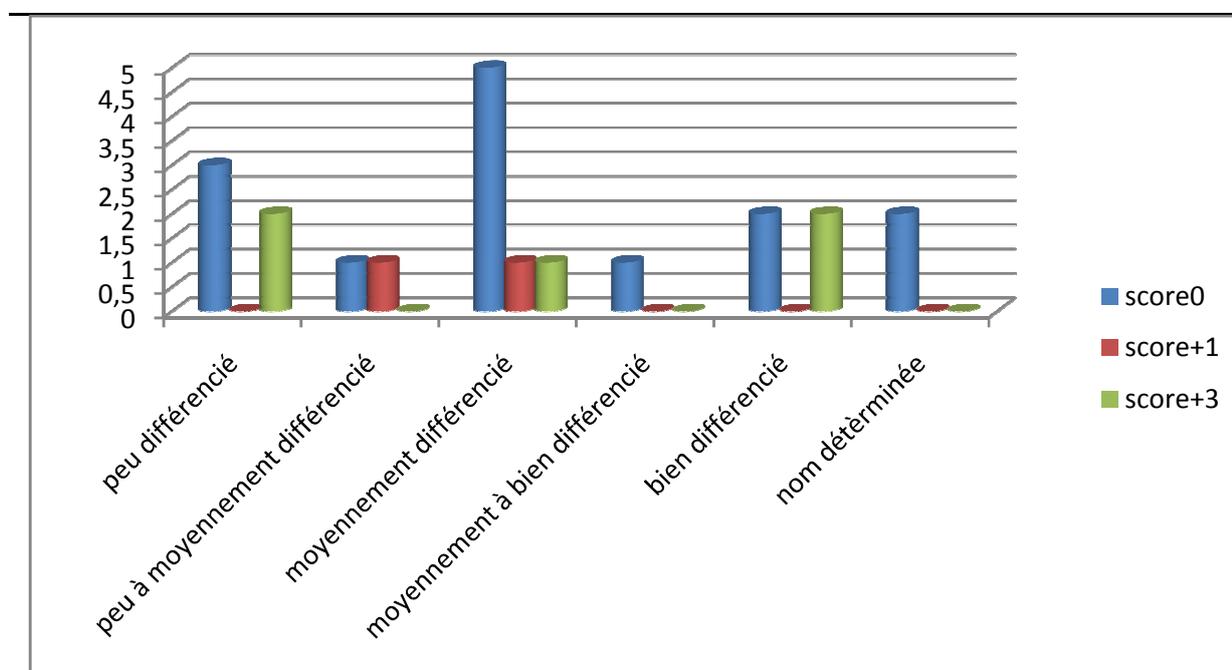


Figure n°40: Répartition des scores en fonction de type histologique.

Selon nos résultats il n'y a pas de corrélation entre l'expression du récepteur her2 et le niveau de différenciation de l'adénocarcinome gastrique.

Les emboles vasculaires :

Un seul cas sur cinq de nos malades qui expriment l'HER2 présente des.

RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau n° 11: Répartition de chaque score en fonction de la présence d'embolie

	Score0	Score+1	Score+3
Présence d'embolies vasculaires	5	1	1
absence d'embolies vasculaires	9	2	4
totale	14	3	5

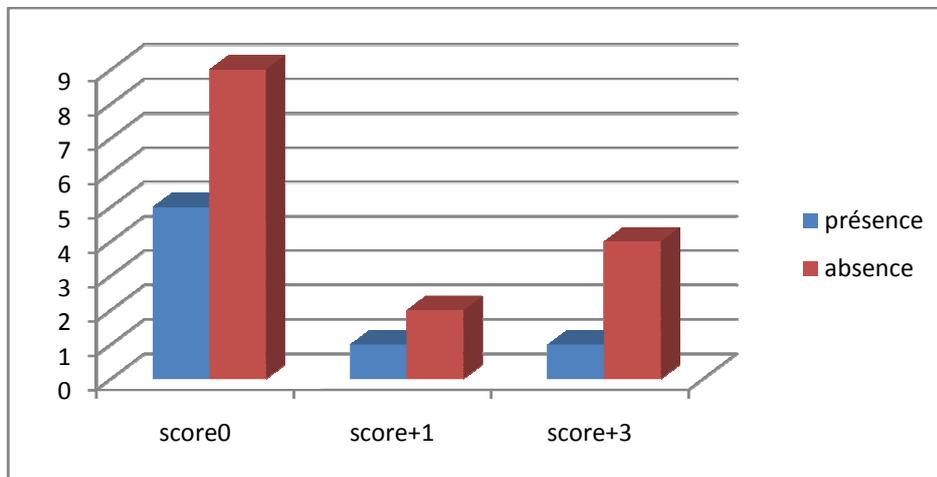


Figure n°41: Répartition des scores en fonction de la présence d'embolies vasculaire.

En utilisant le test du KHI deux, nous avons constaté qu'il n'y avait pas de relation significative entre la présence d'embolies vasculaires et le profil d'expression de l'HER2.

Résultats de la technique Dual-HIS :

Suite à l'IHC nous avons procédé à la révélation par l'HIS, sur coupes fixées et incluses en paraffine. Ces deux techniques présentent une grande spécificité puisqu'elles permettent une visualisation directe du signal recherché au niveau des cellules carcinomateuses.

Vu que dans nos résultats IHC il n'y a pas eu de cas équivoques (score+2), nous avons vu intéressant de faire la SISH (Dual-HIS) sur 10 de nos prélèvements dans le but d'estimer le niveau de concordance entre les deux techniques.

RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau n °12 : Les résultats de la technique Dual-HIS.

	SCORE0	SCORE+1	SCORE+3
IHC	négatif	négatif	positif
Dual-HIS	Pas d'amplification	Pas d'amplification	amplification

Résultats et discussion

Résultats des techniques HE-IHC-Dual HIS:

Nous avons pratiqué la technique HE sur nos 66 prélèvements (48 pièces opératoires et 18 biopsies), afin de sélectionner ceux qui contiennent les zones de transformation malignes les plus visibles.

On a pris en considération plusieurs critères morphologiques ; tels que la présence des cellules en bague à chatons avec noyau excentré.

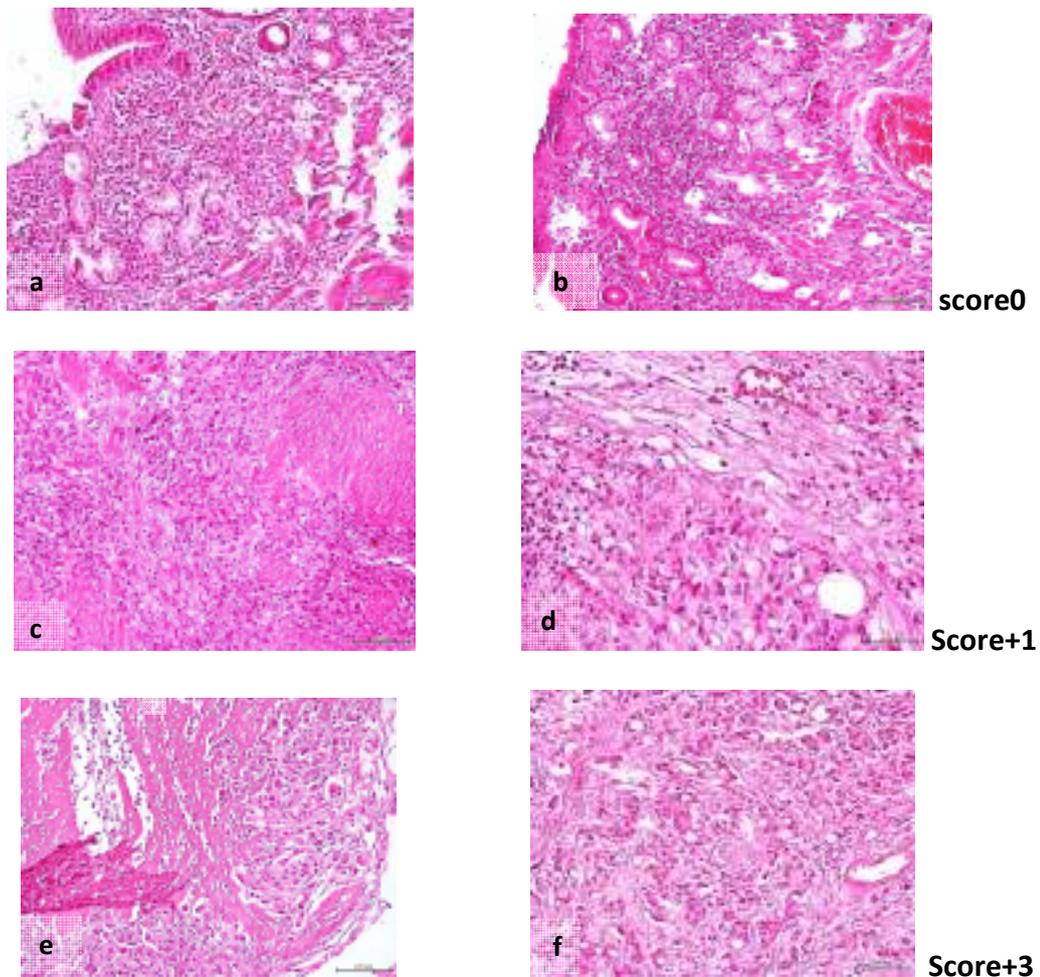


Figure n°42: Représente les résultats de la technique histologique(HE) selon les scores déterminés par IHC. (1) Score 0 : (a) Grx10-(b) Grx10 (2) Score +1 : (c) Grx10(d) Grx20 (3) Score +3 : (e) Grx10 (f) Grx40

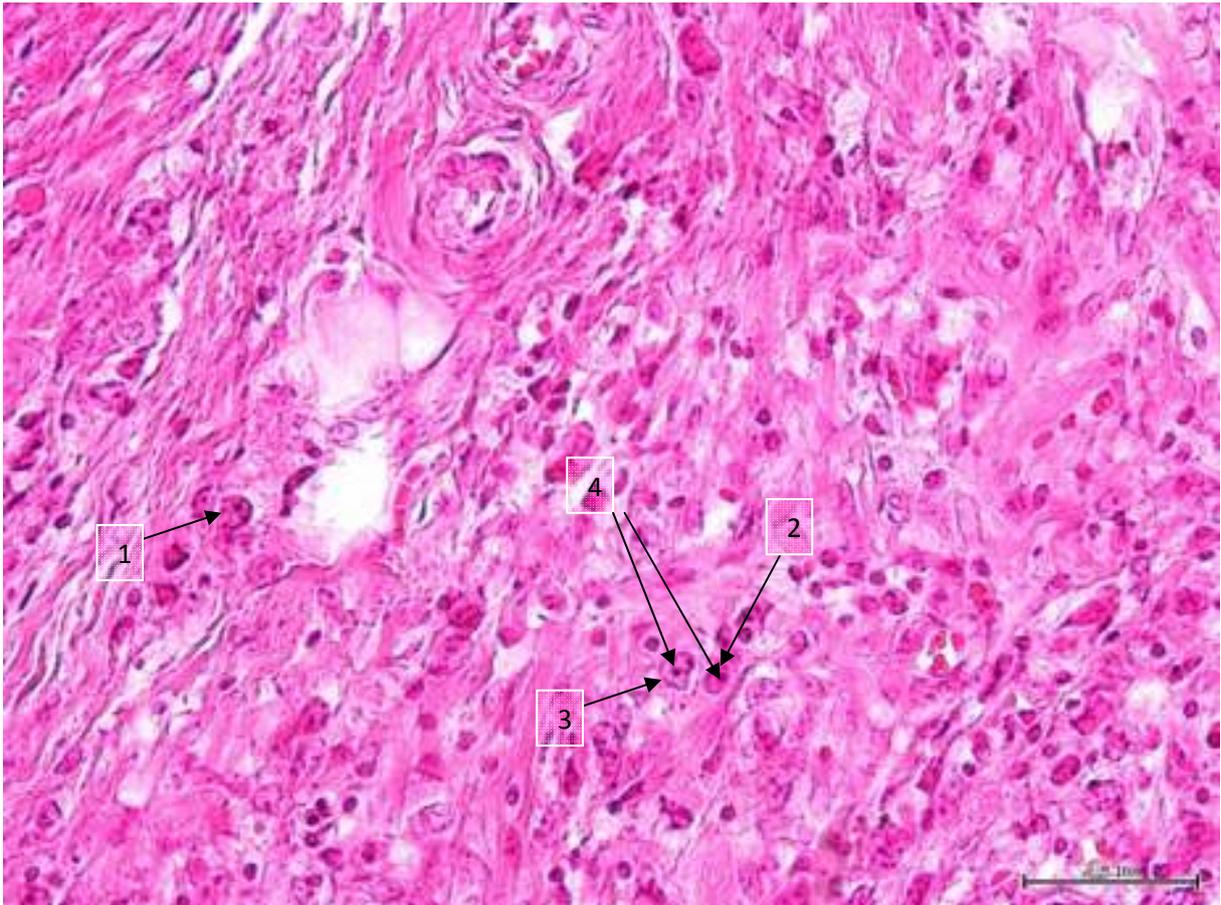


Figure n°43 : Représente les résultats de la technique HE (1.2. 3 : les cellules en bague à chaton) (4 : les noyaux excentrés).

Résultats et discussion

Dans notre travail, la recherche du profil HER2 est appliquée sur 22 prélèvements seulement par IHC, on a adopté la même grille que celle présentée dans la partie matérielle et méthodes, (annexe7), d'interprétation de test IHC à la recherche de profil HER2.

-Les résultats d'IHC:

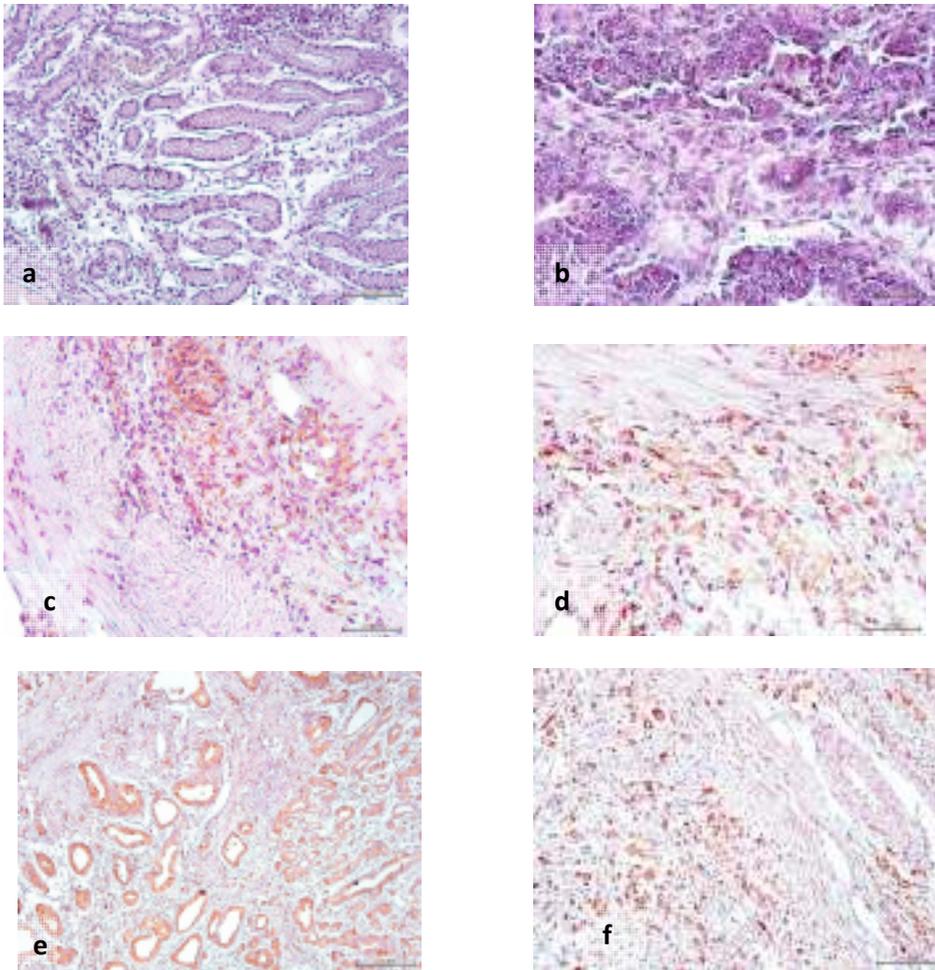
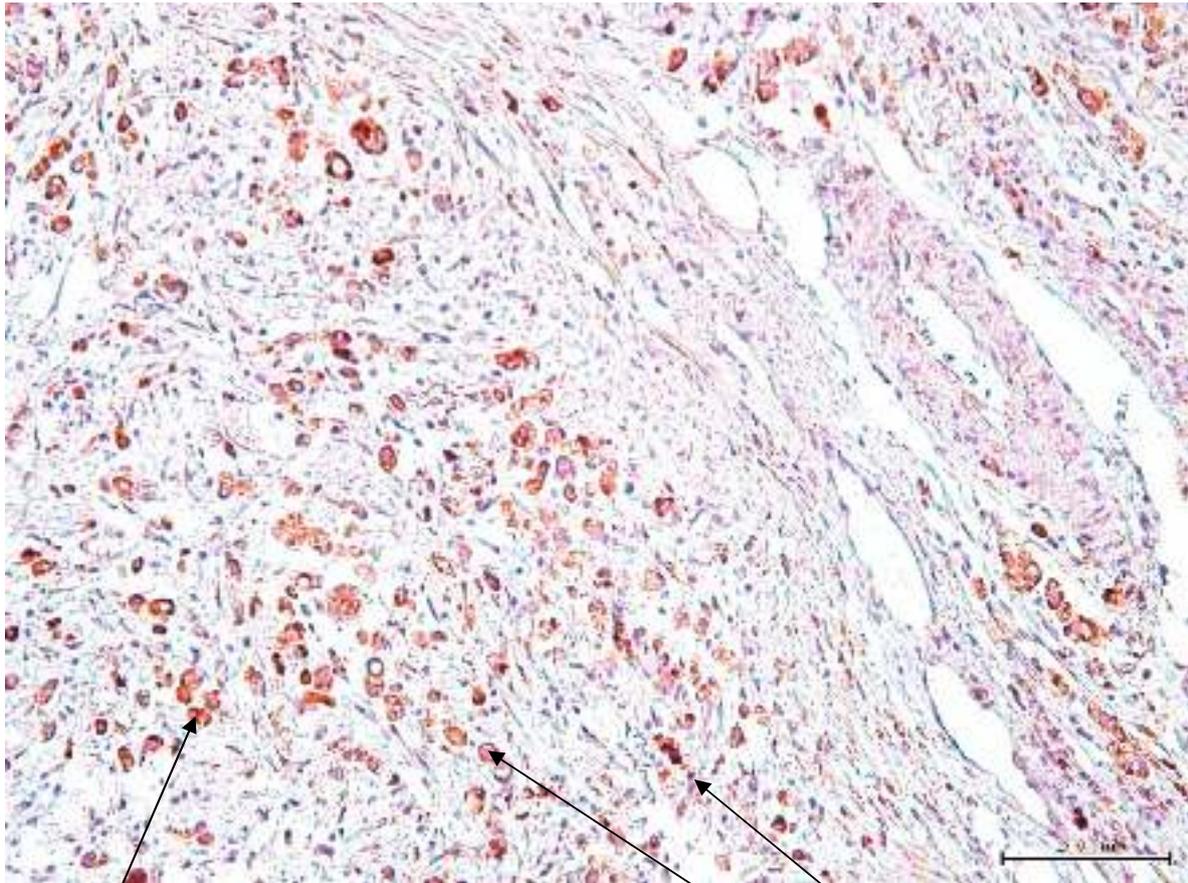


Figure n°44 :Représente les résultats des différents scores de la technique IHC. (1) Score 0 : (a) Grx20-(b) Grx40 (2) Score +1 : (c) Grx20(d) Grx40 (3) Score +3 : (e) Grx10 (f) Grx20



Coloration marron de la membrane cellulaire avec le DAB

Coloration violette des noyaux à l'hématoxyline

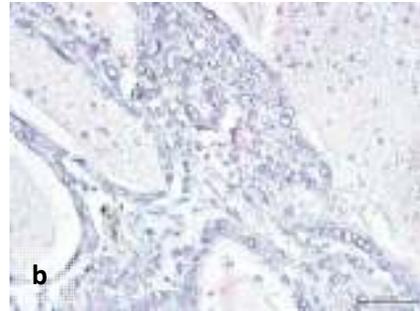
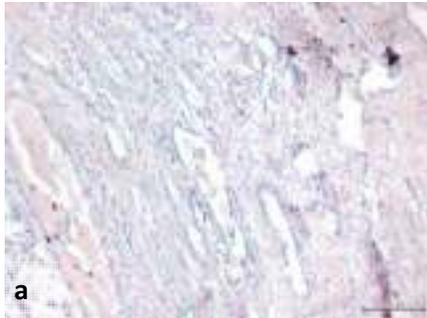
Figure n°45 : Représente la coloration marron de la membrane plasmique et la coloration violette de noyau.

Résultats et discussion

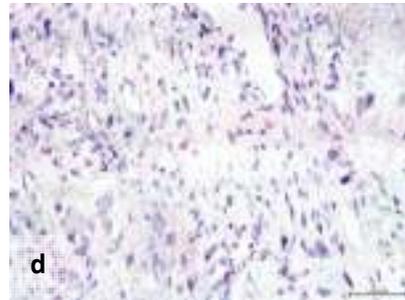
Résultats du SISH :

Les résultats de l'IHC sont vérifiés par une technique d'HIS (SISH).

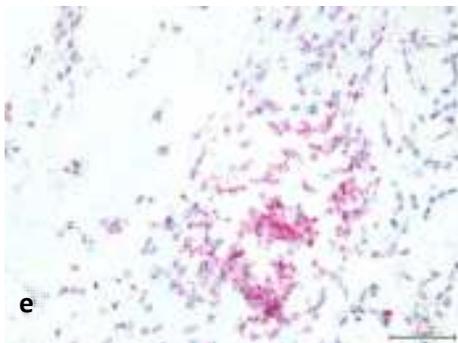
Score 0



Score+1

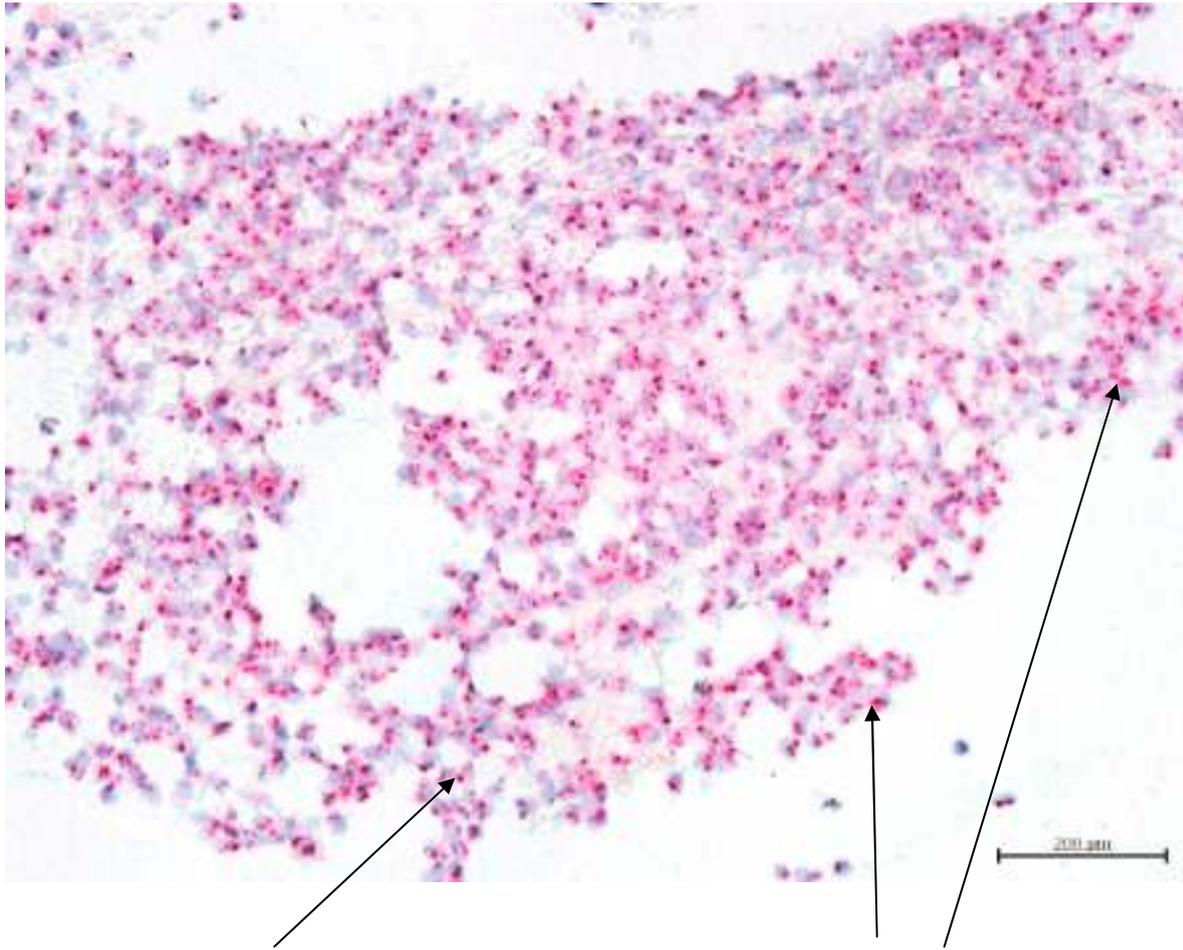


Score+3



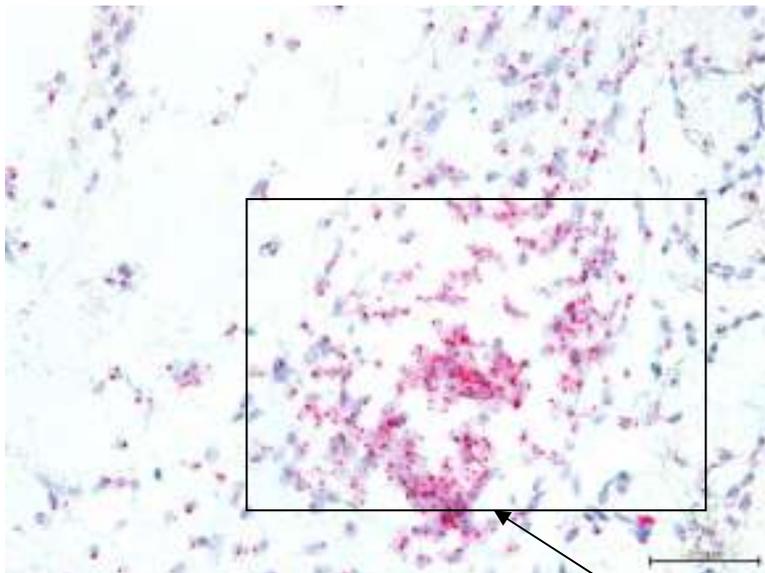
Figures n°46: Représentants les résultats des différents scores (0-+1-+3) de la technique Dual-HIS. (1) Score 0 : (a) Grx20-(b) Grx40 (2) Score +1 : (c) Grx40(d) Grx40 (3) Score +3 : (e) Grx40 (f) Grx20

Résultats et discussion



Amplification du gène HER2 spots noirs

Chromosome 17 en rouge

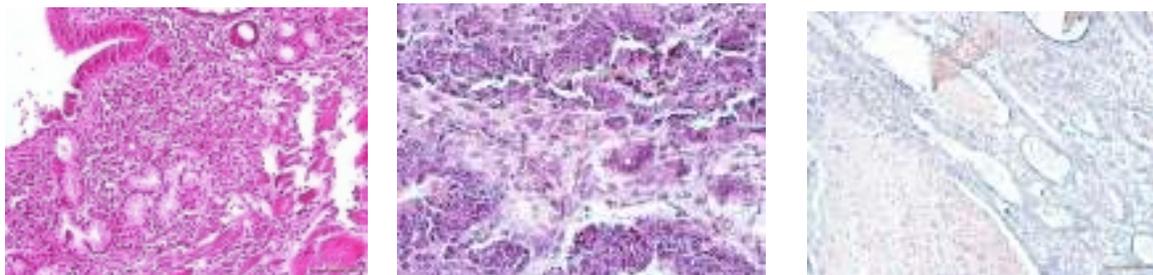


Cluster d'amplification

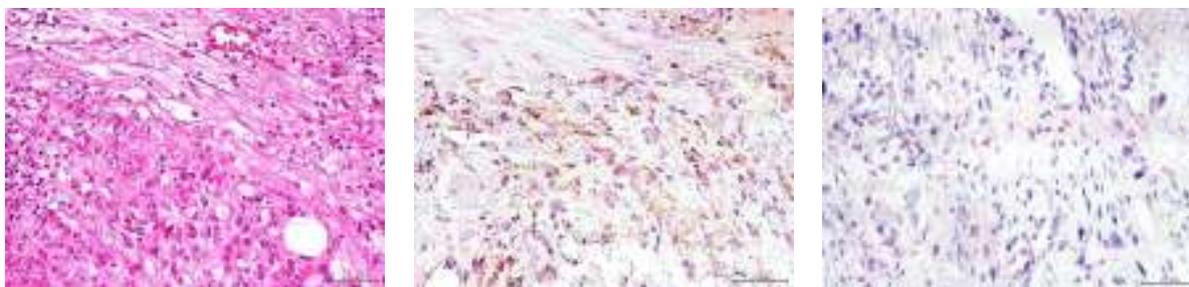
Figure n°47: Représente les résultats de la technique Dual-ISH.

Résultats et discussion

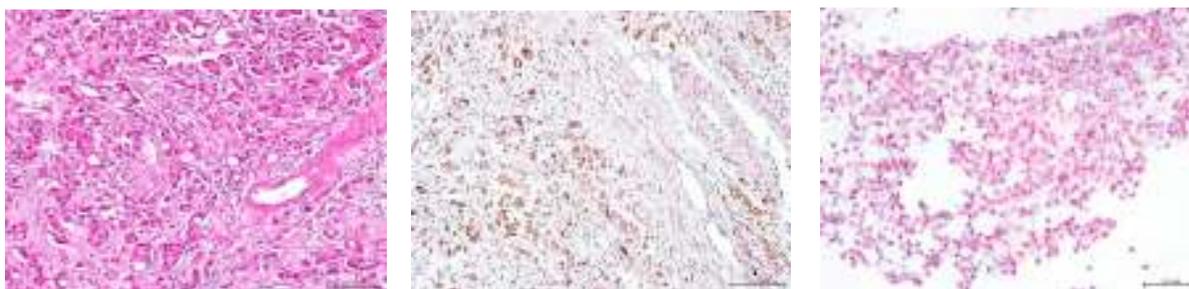
Résultats des trois techniques réunis :



Figures présentant un ADK visible en (a) par technique HE, avec absence de surexpression du récepteur HER2 (b) et d'amplification génique de ce dernier (c) par technique IHC et Dual ISH respectivement .



Figures présentant un ADK visible en (a) par technique HE (présence des cellules en bague à chaton), avec absence de surexpression du récepteur HER2 (b) (marquage très faible par le DAB) et d'amplification génique de ce dernier (c) par technique IHC et Dual ISH respectivement.



Figures présentant un ADK visible en (a) par technique HE (présence des cellules en bague à chaton), avec présence de surexpression du récepteur HER2 (b) (un marquage membranaire très fort latérale ou basolatérale) par technique IHC.

Présence d'amplification génique de l'HER2 en(c) par Dual ISH, présence de spots noirs et de chromogène 17 visible en rouge.

Figures n°48 : Représentant les résultats des trois techniques (HE-IHC-Dual-ISH) selon les différents scores.

Résultats et discussion

La technique d'IHC est suffisante pour déterminer le statut HER2 des tumeurs dans environ 90 % des cas (160). Selon d'autres études la concordance entre l'IHC et la dual SISH est de 96.2%, dans notre étude cette concordance est de 100% mais il faut noter que le nombre des nos échantillon est faible particulièrement comparé à l'étude référence précédente (10 contre 80).

Seuls les cas ambigus sont actuellement vérifiés par une technique d'HIS. Ce qui fait que nous n'avons pas encore suffisamment de recul sur cette variante de l'HIS à l'instar de la FISH qui est considérée comme la « Gold standard » des techniques d'hybridation.

CONCLUSION

Conclusion

Le cancer de l'estomac représente la 2ème cause de décès par cancer dans le monde, il est grevé d'un mauvais pronostic avec une moyenne de survie ne dépassant pas un an avec les traitements actuellement disponibles.

L'avènement de nouvelles thérapeutiques rend la recherche de nouveaux facteurs pronostiques comme le récepteur HER2 indispensable pour une meilleure prise en charge.

Dans notre étude, nous avons noté un taux d'expression du récepteur HER2 de 22,72%, une valeur qui reste dans la fourchette rapportée par la littérature. L'expression du récepteur HER2 avait tendance à augmenter chez les patients de sexe masculin par contre aucune corrélation n'a été retrouvée entre l'âge et l'expression du récepteur HER2.

Une prédominance de la localisation antrale pour l'expression du récepteur HER2 a été observée

Cette surexpression s'accompagne de métastase et elle est plus fréquente au niveau antrale.

Au cours de cette étude, la corrélation entre les paramètres étudiés et le profil HER2 n'est pas significative. Un échantillon plus large pourra remédier à ce problème.

Les résultats de notre étude montrent une grande concordance 100% entre l'IHC et la Dual-HIS sachons que l'immunohistochimie est faite manuellement.

Le récepteur HER2 est associé à un mauvais pronostic et à une diminution de la survie globale. la thérapie ciblée par le Trastuzumab (l'Herceptine) en association avec la chimiothérapie (cisplatine + fluoropyrimidines) améliore significativement la médiane de survie sans effet indésirable notable.

Ces données incitent à suggérer la recherche systématique du profil HER2 chez les patients atteints de cancer gastrique.

Bibliographie

- (1) **Marc Giovanni.** 2012. HER2 et cancer de l'estomac. *cancodig* .Vol.4 N°4-191-194
- (2) **Khodja Raouf Hassen, Luigi Lepanto.** Novembre 2012. Hybridation in situ argentique (dual –color –SICH) dans la detection de l'amplification génique de HER2 dans les cancers gastriques à un stade avancé.
- (3) **Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D.** 2011. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* ;61 :69-90 (PMID :21296855 DOI :10.3322/caac.20107)
- (4) **Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M, Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, et al.** 2014. World wide trends in gastric cancer mortality (1980-2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. *Eur J Cancer*; 50:1330-1344.
- (5) **Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D.**2011. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*;61:69-90.
- (6) **LahzaouiTouria.** 2013. Université Sidi Mohamed Ben Abdellah Faculté de Médecine et de Pharmacie, Thèse n° 070 /13 l'expression du récepteur HER2 dans le cancer gastrique ou de la jonction oeso-gastrique métastatique –étude prospective à propos de 30 cas.
- (7) **René Lambert.**2010. *Cancéro dig*.Vol. 2 N°1-2010-31-3710.4267/2042/30746. éditions *Épidémiologie du cancer gastrique dans le monde/ Epidemiology of gastric cancer in the World*.
- (8) **Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P, eds (2001) Globocan. 2000.** Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5), Lyon, IARC Press.
- (9) **Wagner AD ,Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, GrotheyA,HaertingJ,Fleig WE.** 2010. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochran Database Syst Rev* (3):CD004064 (PMID: 20238327).
- (10) **Nashimoto A , Akazawaka K ,Isobe Y ,Miyashiro I,Katai H ,Kodera Y, Tsujitani S, Seto Y, Furukawa H, OdaI,OnoH,TanabeS,KaminishiM.** 2013. Gastric cancer treated in 2002 Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry .*Gastric Cancer*; 16:1-27.
- (11) **Aparicio T, Yacoub M, Karila-Kohen P, René E.**2004. Adénocarcinome gastrique: notions fondamentales, diagnostic et traitement. *EMC*;1(1):1–84.
- (12) **R. Guimbaud, D.Bonnet, T. Valentin, C. Couteau ,P. Rivera , M. Deslandres.** 2011. Prise en charge de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac. *Post'U* 175-184.

Bibliographie

- (13) **Schlansky B, Sonnenberg A. 2011.** Epidemiology of Noncardia Gastric Adenocarcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol*; 106(11):1978–1985.
- (14) **Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. 2001.** Cancer burden in the year 2000: the global picture. *Eur J Cancer*; 37(Suppl 8):S4–S66.
- (15) **Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW.1991.** Rising incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia. *JAMA*;265(10):1287–1289.
- (16) **Hansen S, Wiig JN, Giercksky KE. 1997.** Esophageal and gastric carcinoma in Norway 1958-1992: incidence time trend variability according to morphological subtypes and organ subsites. *Int J Cancer*;71(3):340–344.
- (17) **Glaoui M, Naciri S, Ghanem S.2009.** Le profil épidémiologique de l'adénocarcinome du cardia. Expérience de la clinique chirurgicale «A» sur 15 années. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*;57(S1):3–S59.
- (18) Direction Québécoise du Cancer :détection du marqueur HER2 dans le cadre du traitement du cancer gastrique et de la jonction gastro-œsophagienne ,comité consultatif en anatomopathologie ,novembre 2011.
- (19) American Cancer Society. Global cancer facts & figures. 2nd ed. <<http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/Global-CancerFactsFigures/index>>; 2011
- (20) **T. Aparicio, M. Yacoub, P. Karila-cohen, E.2004.** René. Adénocarcinome gastrique : notions fondamentales, diagnostic et traitement. EMC.9-027-A-10.
- (21) **Glimelius B, EkstromK, Hoffman K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U et al.1997.** Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* ; 8: 163-168.
- (22) **Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M.1995.** Randomized comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patient with non-resectable gastric cancer. *Abara cancer* ; 7:587-591.
- (23) **R. Guimbaud, D. Bonnet, T. Valentin, C. Couteau, P. Rivera, M.2011** Deslandres. Prise en charge de l'adénocarcinome gastrique métastatique. *Post'U* 175-184.
- (24) **Swan R, Miner TJ.2006.** Current role of surgical therapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol*;12(3):372-9.

Bibliographie

- (25) Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. 2009.** Gastric cancer. Crit Rev Oncol Hematol; 71:127-164
- (26) Murad AM, Santiago FF, A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. 1993.** Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. Cancer 1993 ;72 :37-41
- (27) Mlle Emilie SOULARUE** Née le 18 Juillet 1986 à Brive-la-Gaillarde soutenue publiquement le 17 septembre 2014 Efficacité et tolérance du trastuzumab en association à oxaliplatine et fluoropyrimidines dans le traitement des adénocarcinomes gastriques ou de la jonction oesogastrique DOCTORAT en MEDECINE Spécialité: Hépto-Gastro-Entérologie.
- (28) Fornaro L, Lucchesi M, Caparello C, Vasile E, Caponi S, Ginocchi L, Masi G, Falcone A. 2011.** Anti-HER agents in gastric cancer : from bench to bedside. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011;8:369-383
- (29) Pierre-Jean Lamy. 2002.** HER2 et trastuzumab: un nouveau paradigme biologique et thérapeutique dans le cancer du sein, Médecine nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique -vol.26-n°1
- (30) Collège Français des Pathologistes (CoPath), 2013, Item 300 (ex item 150)-Tumeurs de l'estomac, université médicale virtuelle francophone (UMVP).**
- (31) Expression des cibles dans les cancers gastriques. Place du pathologiste, F. Fibeau, F. Boissière –Michot, la lettre de l'hépto-gastroentérologue. Vol XIII-n° 2 mars avril 2010**
- (32) BDERRAHMANI M. 2015. CANCERS GASTRIQUES RESECABLES: LA CHIRURGIE EST ELLE AMELIOREE PAR LA CHIMIOTHERAPIE.**
- (33) Jauffret E, Chigot J.P., Taieb J., Hoang C. 2002-2003, Mise à jour : 5 octobre 2015. : Cancer de l'estomac. Chapitre 17.**
- (34) vendredi 2 septembre 2016. Bas du formulaire Actualités & Opinions Formation Médicale Continue L'essentiel sur le cancer gastrique.**
- (35) Mourra N., Fléjou JF.** cancer de l'estomac : anatomie pathologique , encyclopédie médico-chirurgicale 9-027-A-05.
- (36) N. Moura, JF Fléjou.** Cancer de l'estomac : anatomopathologie. EMC.9-027-A-05

Bibliographie

- (37) **Lewin KJ, Appelman HD** .Tumors of the esophagus and stomach. Washington :1996Fascicle 18.
- (38) **Lauren P. 1965**. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so - called intestinal -type carcinoma. An attempts at a histo-clinical classification. ActaPatholMicrobiol Scand.; 64:31-49.
- (39) **Maryam Bderrahmani;2015.cancers gastrique resecable la chirurgie est elle ameliore par la chimiotherapie.**
- (40)Bibliothèque francophone virtuelle ITEM 302.
- (41)**Briez, C.Gronnier, C.Mariette**. Cnacer de la jonction œsogastrique épidémiologie, diagnostic et traitement.EMC.9-027-A-20.)
- (42)**VIALLE. R., SELLIER .J.,BELGOUR. A., VELASCO .S., LEVILLAIN. P., JOUHANNEAUD.A., FAURE. JP., TASU.JP. 2009**. IMAGERIE PRE-THERAPEUTIQUE DES CANCERS DE L'ESTOMAC. Manifestations digestives de l'infection à Hélicobacterpylori chez l'adulte : de la gastrite au cancer .Presse Med ;37 :519-524
- (43) **Jean Charles Delchier** .Manifestations digestives de l'infection à Hélicobacterpylori chez l'adulte :de la gastrite au cancer .Presse Med ;37 :519-524
- (44) **GosekiN , Takizawa T ,Koike M.1992**. Differences in the mode of extension of gastric cancer classified by histological type: New histological classification of gastric carcinoma .Gut 1992; 33:606-612.
- (45) **Correa P. 1992**. Human gastric carcinogenesis : a multistep and multifactorial process. First american cancer society award lecture on cancer epidemiology and prevention. Cancer Res1992 ; 52 : 6735-40.
- (46) **Ferlay,FBray,PPisani,etal**. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, MortalityandPrevalenceWorldwideIARCCancerBaseNo.5,version2.0,2004.IarcPress, Lyon2004.
- (47) SEER Cancer incidence Public Use Database, 1973-1995. National Cancer Institute, 1998, National Institute of health, Bethesda ,Md, USA.

Bibliographie

- (48) Shimoyama T, Fukuda S, Nakasato F, et al. 2005. Relation of Cag A sero-positivity to cagP AI phenotype and histological grade of gastritis in patients with Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol*; 11:3751-5.
- (49) Tomb JF, White O, Kerlavage AR, et al. 1997. The complete genome sequence of the gastric Pathogen Helicobacter pylori. *Nature* 1997;388:539-47.
- (50) Watanabe T, Tada M, Nagai H, et al. 1998. Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998;115:642-8
- (51) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 61: Schistosomas, liver flukes and Helicobacter pylori. Lyon: IARC, 1994.
- (52) Parkin DM. 2006. The global health burden of infection associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*; 118:3030-44.
- (53) Jean dominique de korwin. 2007. Hélicobacter pylori. *gastroentérol clin Biol*; 31:1110-1117. (54) Les cancers de l'estomac causés par une bactérie <http://medecine.sante.org/2014/05/23/les-cancers-de-lestomac-causes-par-une-bacterie-2/>.
- (55) Maury F, Lozniewski A, Floquet J, Plénat F. 1998. De la gastrite chronique au cancer gastrique: Rôle d'helicobacter pylori et aspects anatomo-pathologiques. *lettre Hépatogastroentérol* 1998; 1:13-17
- (56) Helicobacter pylori et cancer gastrique M/S=Iradj Sobhani. Service d'hépatogastroentérologie, M/S: médecine sciences. Volume 20, numéro 4, avril 2004, p. 431-436 ISSN: 0767-0974 (imprimé) 1958-5381 (numérique) DOI: 10.7202/008117ar
- (57) Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. 1997. Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 1997; 6: 639-42.
- (58) Byrd JC, Yan P, Sternberg L, et al. 1997. Aberrant expression of gland-type gastric mucin in the surface epithelium of Helicobacter pylori-infected patients. *Gastroenterology* 1997;113:455-64.
- (59) Kuipers EJ. 1999. Review article: exploring the link between Helicobacter pylori and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13suppl 1:3-11.
- (60) Correa P., Houghton J. 2007. Carcinogenesis of Helicobacter pylori. *Gastroenterology*; 133: 659-672.

Bibliographie

- (61) **El-Omar EM, Oien K, Murray LS, et al. 2000.** Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients : critical role of *H. pylori*. *Gastroenterology*; 118 : 22-30.
- (62) **Hwang I, Kodama T, Kikuchi S, et al. 2002.** Effect of interleukin-1 polymorphisms on gastric acid mucosal interleukin-1 β production in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* ; 123 : 1793-803.
- (63) **Wilson K.T., Crabtree J.E. 2007** Immunology of *Helicobacter pylori* : insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies *Gastroenterology* ; 133 : 288-308
- (64) **Smith VC, Centa RM. 2000.** Role of *Helicobacter pylori* gastritis in gastric atrophy, intestinal metaplasia , and gastric neoplasia .*Microsc Res Tech*;48:313-320
- (65) **Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelman H. 1997.** Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection ; 40 : 297-301.
- (66) **Labenz J, Malfertheiner P. 1997.** *Helicobacter pylori* in gastro-oesophageal reflux disease : causal agent, independent or protective factor ; 41 : 277-80.
- (67) **Bessède E. 2012.** Etude des mécanismes de la carcinogénèse gastrique induite par *Helicobacter pylori* impliquant la transition épithélio-mésenchymateuse à Bordeaux 2. Thèse de doctorat en Sciences, technologie, santé. Microbiologie-Immunologie. Soutenue le 17-12-2012.
- (68) **Peek RM, Blaser MJ. 2002.** *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer*. 2 : 28-37.
- (69) **Chiou GC, Chan CC, Sheu DL, et al. 2001.** *Helicobacter pylori* infection induced alteration of gene expression in human gastric cells; 48 : 598-604.
- (70) *Helicobacter pylori* et cancer gastrique : un des mécanismes élucidé ,Bessède et coll. *Helicobacter pylori* generates cells with cancer stem cell properties via epithelial–mesenchymal transition-like changes. *Oncogene*, édition en ligne du 7 octobre 2013.

Bibliographie

- (71) **Galmiche A, Rassow J, Doye A, et al.2000.** The N-terminal 34 kDa fragments of *Helicobacter pylori* vacuolatingcytotoxin targets mitochondria and induces cytochrom C release. *EMBO J*; 68 : 6361-70.
- (72) **Suganuma M, Kurusu M, Okabe S, et al. 2001.** *Helicobacter pylori* membrane protein 1 : a new carcinogenic factor of *Helicobacter pylori*. *Cancer Res* ; 61 : 6356-9.
- (73) **Ectors N.1999.** Cancers de l'estomac états précancéreux .Anatomopathologie .In :Dupas JL ,Fléjou JF éd :Maladies de l'œsophage ,de l'estomac et du duodénum. Rueil –Malmaison : Arnette,467-475
- (74) **KimJY,ChoHJ.2000.**DNA ploidy patternsin gastric adenocarcinoma JKorea *MedSci*;15:159-166.
- (75) **Kim DH, Lee HI, Nam ES, Shin HS, Sohn JH, Park CH et al.2000.**Reduced expression of the cell-cycle inhibitors p27Kip1 is associated with progression and lymphnode metastas is of gastric carcinoma.*Histopathology* ;36:245-251.
- (76) **OyaM, YaoT, TsuneyoshiM.2000.** Expressions of cell-cycle regulatory gene products in conventional gastric adenomas: possible immunohistochemical markers of malignant transformation. *HumPathol*;31:279-287
- (77)**Takano Y, Kato Y, Van Diest PJ, Masuda M, Mitomi H, Okay asul. 2000.** Cycline D2 overexpression and lack of p27 correlate positively and cycline E inversely with a poor prognosis in gastric cancer .*AmJPathol*;156:585-594.
- (78)**MannerL.,Milano G.,PenaultLiorcaF.,Merlin J.L. 2004.**Targeting of membrane receptor tyrosine kinase: is there resistance in the HER2?Bulletin du cancer,Vol 91, N°9, 685-94, sept 2004.
- (79)**A.Perez,MD.1999.**HER2 as a pronostic, Predictive ,and Therapeutic Target in Breast Cancer,*Cancer Control* 6(3):233,240.
- (80) **Revillon F.et al. 1998.** ErbB2 oncogene in human breast cancer an dits clinicalsignificance.*Eur.J.Cancer* 1998;34:791-808
- (81)**Akiyama T, SudoC ,Ogawara H ,Toyoshima K, Yamamoto T.1986.** The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity .*Science* ;232 :1644-1646(PMID :3012781 DOI :10.1126/ Science.3012781)

Bibliographie

- (82) **Pierre Hubert.2006.** Les facteurs de croissance de la famille EGF et leurs récepteurs. *bull cancer* 2006, hors- série :17-24.
- (83) **Baselga J, Swain SM.2009.** Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3 . *Nat Rev Cancer.*;9:463-475.
- (84) **Astrid Lièvre, Pierre Laurent-Puig. 2010.** La voie de signalisation RAS/MAPK, Cancérologie. Vol.2 N°1-2010 -38-42 DOI 10.4267/2042/30747.
- (85) **Ogiso ,H.,et al .2002.**Crystal structure of the complexe of human epidermal growth factor and receptor extracellular domains. *Cell* 110,775-787(2002).
- (86) **Holbro,T .,civenni G, Hynes N. 2003.** The Erb-B receptors and thier role in cancer progression. *Exp Cell Res* 2003;284:99-110.
- 87) **Holbro ,T., Hynes ,N. 2004.**Erb-B receptors :directing key signaling networks life. *Annu Rev PhrmacolToxicol* 2004;44:195-217.
- (88) **Nancy, E., Hynes; Heidi, A., Lane.2005.** ERBB Receptors and Cancer :The Complexity of Targeted inhibitors .*Nat Rev Cancer.*2005;5(5):341-354.
- (89) **Ménard ,S., et al .2000.** Role of HER2 Gene Overexpression in Breast Carcinoma; *Journal of cellular physiology* 182:p.150.
- (90) **Olayioye,MA.,Neve,RM.,Lane, HA., Hynes,NE.2000.**TheErbB signaling network :receptor heterodimerization in developmentand cancer.*EMBO J*;19:3159-3167(PMID:10880430 DOI:10.1093/emboj/19.13.3159).
- (91) **Hsieh, AC., Moasser, MM. 2007.**Targeting HER2 Proteins in cancer therapy and role of the non –target HER3.*Br J Cancer*;97:453-457 (PMID:17667926 DOI:10.1038/sj.bjc.6603910).
- (92) **Okines, A.,Cunningham,D., Chau, I.2011.** Targeting the human EGFR family in esophagogastriccancer. *Nat Rev ClinOncol*;8:492-503(PMID:21468131 DOI:10.1038/nrclinonc.2011.45)
- (93) **Begnami, MD., Fukuda, E.,Fergnani, JH., Nonogaki,S.,Montagnini ,AL,da., Costa, WL.,Soares,FA.2011.**Prognostic implications of altered human epidermal growth factor receptors (HERS) in gastric carcinomas:HER2 and HER3 are predictors of poor outcome . *J ClinOncol*;29:3030-3036(PMID:21709195 DOI : 10.1200 / JCO .2010.33.6313)
- (94) **Zhang, XL.,Yang,YS.,XuDP,QuJH,Guo MZ., Gong, Y.,Huang,J.**Comparative study on overexpression of HER2/neu and HER3 in gastric cancers. *World J Surg* 2009;33:2112-2118 (PMID:19636613 DOI:10.1007/S00268-009-0142-z).

Bibliographie

- (95) LiS, G.,LiL.2013.Targeted therapy in HER2-positive breast cancer. *Biomed Rep* 2013;1:499-505 (PMID:24648975)
- (96)Komoto, M., Nakata, B.,Amano, R ., Yamanda, N., Yashiro, M., Ohira, M., WakasaK, Hirakawa, K.2009. HER2 overexpression correlates with survival after curative resection of pancreatic cancer. *Cancer Sci*;100:1243-1247(PMID :19432892 DOI:10.1111/j.1349-7006.2009.01176.X).
- (97)Tapia, C., Glatz, K., Novotny, H., Lugli, A., Horcic, M., Seemayer, CA., et al. 2007.Close association between HER-2 amplification and overexpression in human tumors of non-breast origin. *Mod Pathol.*;20:192-198.
- (98)Yan, M., Parker, BA., Schwab, R., Kurzrock, R.2014. HER2 aberrations in cancer: Implications for therapy. *Cancer Treat Rev.* 2014;40:770-780.
- (99) Hofmann, M., Stoss, O., Shi, D., Büttner, R., van de Vijver, M., Kim, W., et al.2008. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*;52:797-805.
- (100) Janjigian, YY., Werner, D., Pauligk, C., Steinmetz, K., Kelsen, DP., Jäger, E., et al.2012. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. *Ann Oncol.* 2012;23:2656-2662.
- (101) Karunagaran, D., Tzahar, E., Beerli, RR., et al.1996. Erbb-2 is a common auxiliary subunit of NDF and EGF receptors :implication for breast cancer. *Embo j*; 15 : 254-64.
- (102) Schroeder, W., Biesterfeld, S., Zillessen, S., Rath, W.1997. Epidermal growth factor receptor-immunohistochemical detection and clinical significancefor treatment of primary breast cancer. *Anticancer Res* 1997 ;17 :2799-802
- (103) Di Fiore, PP., Pierce, JH., Kraus, MH.1987.ErbB-2 is a potent oncogene when overexpressed in NIH/3T3 cells. *Science*; 237: 178-82.
- (104) Gschwind, A., Fischer, OM., Ulrich, A. 2004. The discovery of receptor. kinase: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*;4:361-70.
- (105) Kraus, MH., Popescu, NC., Amsbaugh, SC., King, CR.,1987. Overexpression of the EGF receptor related proto-oncogene erbb-2 in human mammary tumor cell lines by different molecular mechanisms.*Embo J*; 6 : 605-10.

Bibliographie

(106) Moelans,CB.,van Diest, PJ., Miline, AN.,Offerhaus, GS.,2011.her2/neu testing and therapy in gastroesophageal adenocarcinoma. *patholog Res int* 2011:674182.

(107) Bang, YJ., van Cutsem,E.,Shen,L., et al.2010.trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer (ToJA) a phase , open label, randomized controlled trial; *376:687:697*(PMID:20728210).

(108) Hudis, CA.,2007. Trastuzumab-mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* ; 357 : 39-51.

(109)Matsui, Y., Inotoma, M., Tojigarmori, M., et al. 2005.Suppression of tumor growth in human gastric cancer with HER2 over-expression by an anti-HER2 antibody in a murine model. *Int J Oncol* 2005; 27: 681-5.

(110) Fujimoto-Ouchi, K., Sekiguchi, F., Yasuno, H., Moriya, Y., Mori, K., Tanaka, Y., et al. 2007.Antitumor activity of trastuzumab in combination with chemotherapy in human gastric cancer xenograft models. *Cancer ChemotherPharmacol*; 59 : 795-805.

(111) Tanner, M., Hollmén,M., Junttila, TT. , Kapanen, AI., Tommola, S., Soini,Y. , Helin, H. , Salo ,J.,Joensuu, H., Sihvo, E., Elenius,K., Isola, J.2005. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to Trastuzumab. *Ann Oncol. Feb;16(2):273-8.*

(112) Bang, YJ., VanCutsem, E., Feyereislova, A., Chung ,HC., Shen, L., 2010.ToGA Trial Investigators, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet;376(974 2):687-97*

(113) Penault-Llorca, F., Marie pierre, C., Bouche, O, Jean-françois, E., Bideau, F., Jean-Philippe, M., Thierry, A., Genevieve, M.2011. HER2 and gastric cancer. Recommendation for clinical practice in 2011. *Annal de pathologie*; 31 :78-87.

(114) Bang, YJ., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, HC., Shen, L., Sawaki, A., et al. 2010 Trastuzumab in combination with chemotherapy vs chemotherapy alone for treatment of HER2+ advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-labelrandomised controlled trial. *Lancet* ; 376 : 687-97.

(115) Palasio,S., loiza-bonnilla, A., Kittaneh, M., kyriakopoulos, C., Ochoa, RE., Escobar, M., Arano, B., Restrepo, MH., Merchan, JR., Rocha lima, CM., Hosein, PJ .2014. Successful use of trastuzumab with anthracycline-based chemotherapy followed by trastuzumab maintenance in patients with advanced HER2-positive gastric cancer anticancer ;*34:301-306*(PMID:24403478).

Bibliographie

- (116) Gomez-Martin, C., Plaza, JC., Pazocid, R., Salud, A., Pons, F., Fonseca, P., Leon, A., Alsina, M., Visa, L., Rivera, F., Galan, MC., Del valle, E., Vilardell, F., Iglesia, M., et al. 2013.** Level of HER2 gene amplification predicts response and overall survival in HER2-positive advanced gastric cancer treated with trastuzumab *J Clin Oncol* 2013; 17:14-17 (PMID:19841980 DOI:10.1245/s10434-009-0766-0)
- (117) Nahta, R., Hung, MC., Estiva, FJ. 2004.** The HER2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Res* 2004; 64:2343-2346—(PMID:15059883 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-3856)
- (118) Wood, ER., Truesdale, AT., McDonald, OB., Yuan, D., Hassell, A., Dickerson, SH., Ellis, B., Pennisi, C., Horne, E., Lackey, K., Alligood, KJ., Rusnak, DW., Gilmer, TM., Shewchuk, L.,** Unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (lapatinib) relationships among protein conformation, inhibitor off-rate and receptor activity in tumor cells. *Cancer Res* 2004;64:6652-6659—(PMID:15374980 DOI : 10.1158/00085472.CAN-04-1168)
- (119) Kaplan, MA., Isikdogan, A., Koca, D., Kucukoner, M., Gumusay, O., Yildiz, R., et al. 2013.** Clinical outcomes in patients who received lapatinib plus capecitabine combination therapy for HER2-positive breast cancer with brain metastasis and a comparison of survival with those who received trastuzumab-based therapy: a study by the Anatolian Society of Medical Oncology. *Breast Cancer*.; [Epub ahead of print] 64-machaon
- (120) Lin, NU., Diéras, V., Paul, D., Lossignol, D., Christodoulou, C., Stemmler, H-J., et al. 2009.** Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-Positive breast cancer. *Clin Cancer Res.*;15:1452-1459.
- (121) Iqbal, S., Goldmann, B., Fenoglio-preiser, CM., Lenz, HJ., Zhang, W., Danenberg, KD., Shibata, SI., Blanke, CD.,** Southwest oncology group study S0413 : a phase II trial of lapatinib (GW572016) as first-line therapy in patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2011 ;22 :2610-2615.
- (122) Shimoyama S .** Unraveling trastuzumab and lapatinib inefficiency in gastric cancer : Future steps (Review). *Mol Clin Oncol* 2014 ;2 : 175-181 (PMID : 24649329)
- (123) Satoh, T., Xu R-H, Chung, HC., Sun G-P, Doi T, Xu J-M, et al. 2014.** Lapatinib Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel Alone in the Second-Line Treatment of HER2-Amplified Advanced Gastric Cancer in Asian Populations: TyTAN-A Randomized, Phase III Study. *J Clin Oncol*; 53:6136.
- (124) Wood, ER., Truesdale, AT., McDonald, OB., Yuan, D., Hassell, A., Dickerson, SH., Ellis, B., Pennisi, C., Horne, E., Lackey, K., Alligood, KJ., Rusnak, DW., Gilmer, TM., Shewchuk, L.,** Unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (lapatinib) relationships among protein conformation, inhibitor off-rate and

Bibliographie

receptor ctivity in tumor cells. *Cancer Res* 2004;64:6652-6659—(PMID:15374980 DOI : 10.1158:00085472.CAN-04-1168)

(125) Tasuku, M., Maskazu, Yashiro.2015.Recent advances in the HER2 targeted therapiy of gastric cancer.16;3(1):42-51 ISSN2307-8960.

(126) Oshima, Y., Tanaka, H., Murakakmi, H., Ito, Y., Furuya, T., Kondo, E., Kodera, Y., Nakanishi, H.2014. Lapatinib sensitivities of two novel trastuzumab –resistant HER2 gene –amplified gastric cancer cell lines. *Gastric cancer*; 17: 450-462.

(127) Barok, N., tanner, M., Koninki, K., Isola, J.2011.Trastuzumab-DMI-is highly effective in preclinical models of HER2-posiyive gastric cancer; 306:171-179.

(128) Barok, M. 28 July 2011. Trastuzumab-DM1 is highly effective in preclinical models of HER2-positive gastric cancer. *Cancer Letters* Volume 306, Issue 2, Pages 171-179,

(129) Aesun, Shin, Jeongseon Kim, Sohee Park. 2011.Gastric Cancer Epidemiology in Korea. *J Gastric Cancer*;11 (3):135–140.

(130) Belot, A., Grosclaude, P., Bossard, N., et al.2008. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *RevEpidemiol Santé Publique*; 56:159-75.

(131) Bang, Y., Chung, H., Xu, J., Lordick, F., Sawaki, A., Lipatov, O., et al.2009. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J ClinOncol.*;27:Abstract 4556.

(132)AW, Kelly P.2012. Gastric cancer in Africa: what do we know about incidence and risk factors.*Trans R Soc Trop Med Hyg.*Feb;106(2):69–74.

(133) Gasbarrini, G., Pretolani, S, Bonvicini, F., et al.1995. A population-based study of Helicobacter pylori infection in a european country : the San Marino study. Relation with gastro intestinal diseases. *Gut* ; 36 : 838-44.

(134) Sheng, WQ., Huang, D., Ying, JM., Lu, N., Wu, HM., Liu, YH., Liu, JP., Bu, H., Zhou, XY., Du, X. 2013. HER2 status in gastric cancers: a retrospective analysis from four Chinese representative clinical centers and assessment of its prognostic significance.

(135) Gravalos, C., Jimeno, A.,HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target.*Ann.oncl* 2008;19:1523-1529.

(136) Ihsane Mellouki, Nawal laazar, Bahija Benyachou, Nouredine Aqodad, et Adil Ibrahimi.2014. *Pan Afr Med J.* 2014; 17: 42. Publication en ligne 2014 janv. 22. French. DOI : 10.11604/pamj.2014.17.42.3342 PMID: PMC4085899.

Bibliographie

- (137) **Jacobs, TW., Gown, AM., Yaziji, H., Barnes, MJ., Schnitt, SJ.1999.** Specificity of HercepTest in determining HER-2/neu status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration-approved scoring system. *J ClinOncol* 1999; 17:1983-1987.
- (138) **Penault-Llorca, F, Vincent-Salomon, A, Bellocq, JP., Matthieu, MC., Grogan, GM., Treilleux, I., Ettore, F, Laberge-Le Couteulx, S., Sigal, B., Couturier, J., Lacroix-Triki, M., Antoine, M., et al.2010.** [Update of the GEPFICS' recommendations for HER2 status determination in breast cancers in France]. *Ann Pathol* 2010; 30:357-373.
- (139) **M. Jim Boulanger, Dr Bernard Têtu. 2011.** Direction québécoise du cancer. Détection du marqueur HER2 dans le cadre du traitement du cancer gastrique et de la jonction gastro-œsophagienne. 2011 : p=11.
- (140) **Risio, M., De Rosa, G., Sarotto, I., Casorzo, L., Capussotti, L., Torchio, B., Aglietta, M., Chiecchio, L. 2003.**HER2 testing in gastric cancer: molecular morphology and storage time-related changes in archival samples. *Int J Oncol* 2003; 23:1381-1387.
- (141) **Negri, FV, Bozzetti, C, Lagrasta, C., Crafa, P, Nizzoli, R., Leonardi, F., et al. 2010.**HER2 status in primary and paired distant metastatic sites of gastric carcinoma (abstract). *Ann Oncol*2010 ; 21 (Suppl 8) : 823.
- (142) **Marx, AH, Tharun, L., Muth, J., Dancau, AM., Simon, R., Yekebas, E., et al. 2009.**HER2 amplification is highly homogenous in gastric cancer.*HumPathol* 2009 ; 40 : 769-77.
- (143) **Yu GZ, Chen, Y., Wang, JJ.2009.** Overexpression of Grb2/HER2 signaling in Chinese gastric cancer: their relationship with clinicopathological parameters and prognostic significance. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009 ; 135 : 1331-9.
- (144) **Yano, T., Ochiai, A., Doi, T., et al.2004.** Expression of HER2 in gastric cancer: comparison between protein expression and gene amplification using a new commercial kit. *J ClinOncol* 2004; 22: 14S (Abstr4053).
- (145) **Zhou, F., Li N, Jiang, W., Hua, Z., Xia, L., Wei Q, Wang, L. 2012.**Prognosis significance of HER-2/neu overexpression/amplification in Chinese patients with curatively resected gastric cancer after the ToGA clinical trial. *World J SurgOncol.* 2012 Dec 18;10:274.
- (146) **Wolff, AC., Hammond, ME., Schwartz, JN., Hagerty, KL., Allred, DC., Cote, RJ., et al. 2007.** American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 118-4
- (147) **Comité consultatif en anatomopathologie. Guide sur l'assurance de la qualité en anatomopathologie – Phases pré-analytique et analytique. Direction québécoise du cancer. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. 2011. 37 p.**

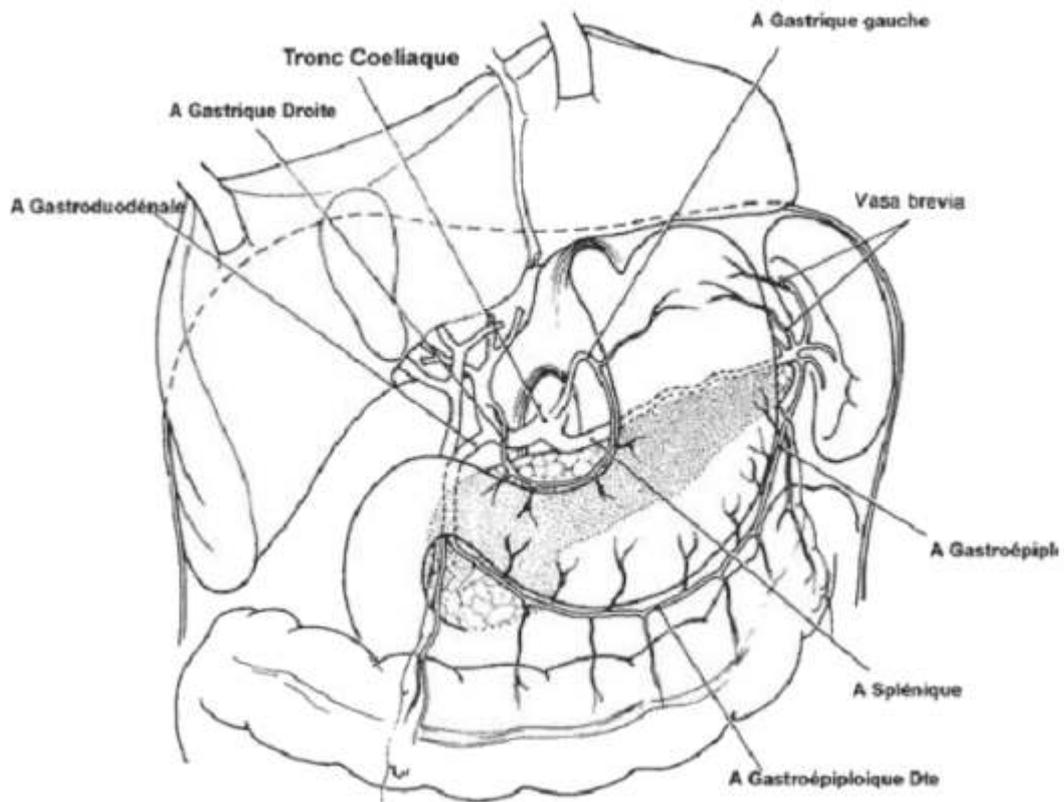
Bibliographie

- (148) **Abid. L, Berkane, S.2009.epidimiologie des cancers digestifs.**
- (149) **Jouret-Mourin, A., Hoorens, A., Kockx, M., Demetter, P. et Van Cutsem, E.2011.** Belgian guide lines for HER2 testing in gastric cancer. Belg J Med Oncol 2011; 5:14-22.
- (150) **Bouche, O., Penault-Llorca, F. 2010.**HER2 and gastric cancer: a novel therapeutic target for trastuzumab. Bull Cancer 2010; 97:1429-1440.
- (151) **DiVito, KA., Charrette, LA., Rimm, DL., Camp, RL. 2004.**Long-term preservation of antigenicity on tissue microarrays. Lab Invest 2004; 84:1071-1078.
- (152) **Moelans et al.2011.** HER2/ neutesting and theapy in gastroesophageal adenocarcinoma .Path Res Intvol 2011, 10 p.
- (153) **AlbarelloL, Pecciarini, L .,Doglioni, C.,2011.** HER2 testing in gastric cancer. AdvAnatPathol 2011;18:53-59 .
- (154) **Thésaurus national de cancérologie digestive** <http://www.tncd.org/>,consulté en ligne le 5 mai 2011.
- (155) **Penault-Llorca,F., Monges,G.,2012.**Score HER2 pour les carcinomes gastriques Principales différences avec le score HER2 des carcinomes mammaires – Réalisation en pratique fiche technique Correspondances en Onco-Théranostic - Vol. I - n° 2 - avril-mai-juin 2012.
- (156) **Acobs, TW., Gown, AM., YazijiH, Barnes, MJ., Schnitt,SJ1999.**Comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry for the evaluation of HER-2/neu in breast cancer. J ClinOncol. 1999 ;17:1974-82.
- (157) **Hofmann, M., Stoss,O., Buttner,R., vande vijver, M., Kim,W.,Ochiai, A., Ruschoff, J., Henkel, T.2008.** Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study.52:797-805.
- (158) **Watte,AD.,r Going, JJ., Cooke, TG., Barllett, JM.2003.** Breast Cancer Res Treat.2003 jan;77(2):109-14
- (159) **Tateishi M, Toda T, Minamisono Y, Nagasaki S.** Clinicopathological significance of c-erbB-2 protein expression in human gastric carcinoma. J Surg Oncol 1992 ; 49 : 209-12.
- (160) **Penault-Llorca F, Marie pierre C, Bouche O, Jean-françois E, Bideau F, Jean-philippe M, Thierry A, Genevieve M.** HER2 and gastric cancer. Recommendation for clinical practice in 2011. Annal de pathologie 2011 ; 31 :78-87.

Bibliographie

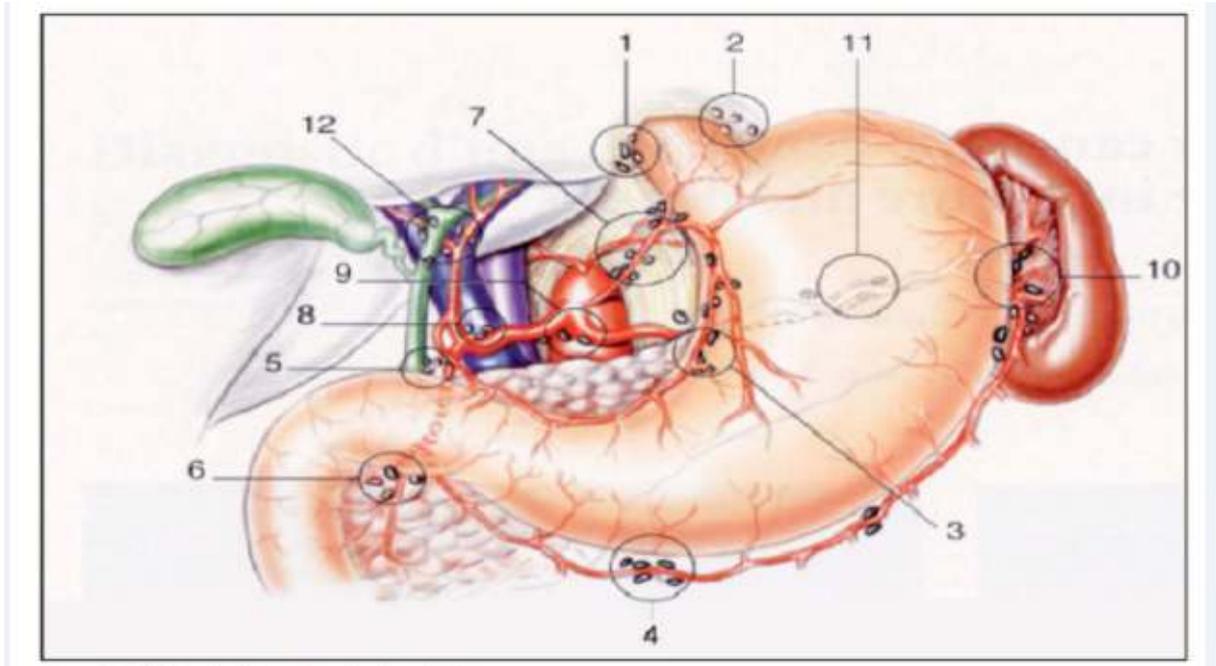
(161) LAURENT ARNOULD, GAETAN MACGROGAN, ANNE VINCENT-SALOMON, Guide pratique SATATUT HER2 and HYBRIDATION IN SITU, Volume2 roche décembre 2009.

Annexe 1



Anatomie de l'estomac(schéma tiré de *Cancer De Vita*)

Annexe 2



Schémas du drainage lymphatique de l'estomac :

Première région :groupe 1 : para- cardial droit, groupe 2 : para- cardial gauche, groupe 3 : groupe petite courbure gastrique, groupe 4 : groupe grande courbure gastrique , groupe 5 :artere pylorique , groupe 6 :artere gastroépiploique droite.

deuxième région :groupe 7 :artère coronaire stomachique, groupe 8 :artère hépatique commune, groupe 9 :tron ceoliaque droit et gauche, groupe 10 :le hie splénique, groupe 11 : artère splénique

Troisième région :groupe 12 :le pédicule hépatique, groupe 13 :pré et rétro pancréatique , groupe 14 : artère mésentérique supérieure, groupe 15 : artère colicamédia, groupe 16 :latéro-aortique droit et gauche

Type de gastrectomie	D1*	D2*	D3*
Proximale	Groupes 1 à 4	Groupes 1 à 4 et 7 à 11	Groupes 1 à 4 et 7 à 16**
Distale subtotal	Groupes 3 à 6	Groupes 3 à 9	Groupes 1 à 16
Totale	Groupes 1 à 6	Groupes 1 à 11	Groupes 1 à 16

Annexe 3

- Les effets indésirables possibles du trastuzumab sont :

Les réactions liées à la perfusion (fièvre, frisson et exceptionnelle allergie grave), Des douleurs musculaires des syndromes grippaux, des troubles respiratoires, le traitement est donc bien toléré, en revanche le produit présente une toxicité cardiaque qui se manifeste dans 5% cas par des troubles cardiaques (myocardiopathies, insuffisance cardiaque congestive, une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche réversible)

Une surveillance et un débit initial de perfusion faible (90 minutes puis 30 minutes aux cures suivantes) sont indiqués lors des très rares réactions à la première perfusion

Une évaluation cardiaque (clinique ECG et mesure de la FEVG par échographie, IRM et scintigraphie) est recommandée en pré thérapeutique ensuite tous les trois mois parce que le trastuzumab peut induire une diminution de la FEVG favorisée par un antécédent de cardiopathie ou cardiomyopathie

Le traitement est suspendu avec une nouvelle évaluation dans un délai de trois semaines lorsque la FEVG diminue de 10 points et qu'elle est inférieure à 50 %

Une radiographie thoracique doit être réalisée lors de l'apparition de symptômes respiratoires sous trastuzumab

Annexe 4 :

- **Quelle chimiothérapie doit être associée au trastuzumab :**

Dans le cadre de l'AMM , le trastuzumab doit être associé toutes les trois semaines à une bichimiothérapie par cisplatine et 5 fluorouracile (5FU) ou capécitabine

Dans l'essai ToGA, les posologies de la chimiothérapie étaient les suivantes :

5FU 800mg /m²/j en iv continu de J1 à j5 ou capécitabine 2000 mg/m² /j per os de J1 à J14 et cisplatine 80 mg /m² iv à J1 toutes les trois semaines durant 6 cycles

La gestion pratique du trastuzumab est simple : absence de nécessité de prémédication

Dose de charge 8mg/Kg puis 6mg /Kg toutes les trois semaines ,identique à celle utilisée dans le cancer du sein et traitement jusqu'à progression (en monothérapie d'entretien après les 6 cures de chimiothérapies

L'efficacité des agents ciblant l'HER2 est limitée et insatisfaisante, ces insuffisances peuvent être compensées par le développement de thérapies combinées avec d'autres agents cytotoxiques ,et des stratégies contre la résistance primaire ou acquise chez les patients ayant un cancer gastrique

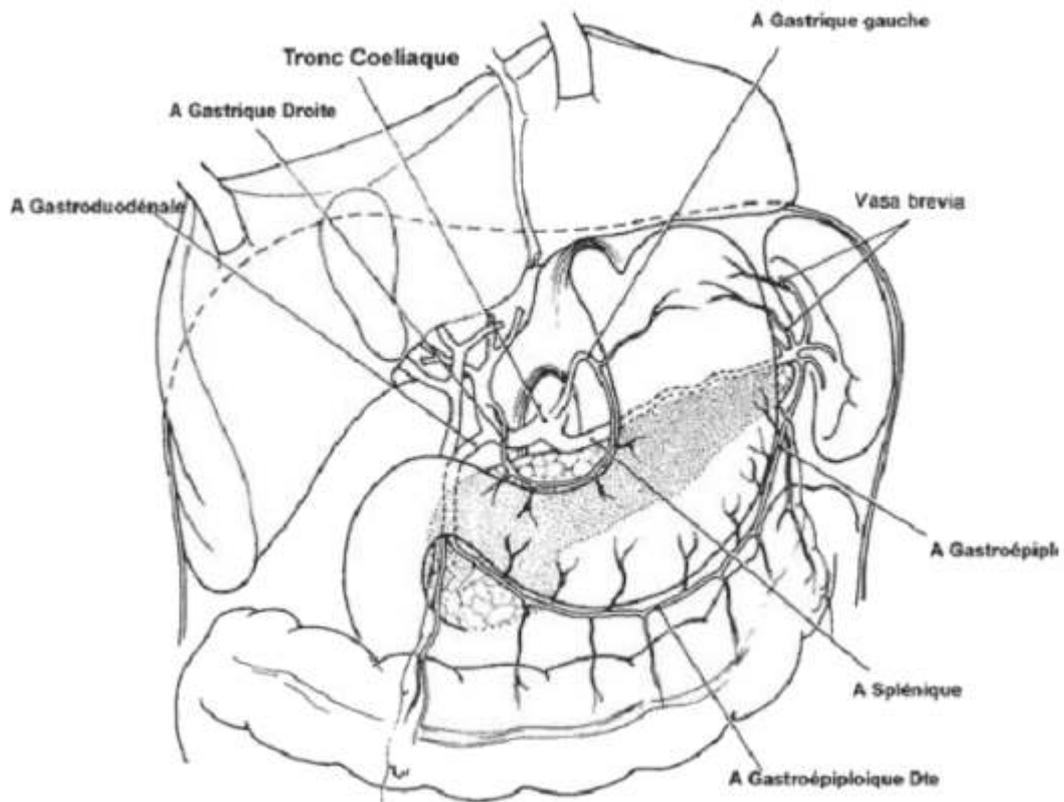
L'étude HERBIS-1 est un essai multicenter de phase II effectué au Japon ,a démontré que le trastuzumab combiné avec la cisplatine (SP) est une nouvelle stratégie potentielle pour les patients ayant un cancer gastrique avancé HER2+ .L'expression d'HER2 peut être utilisée comme standard pour la sélection des médicaments combinés au trastuzumab avec des agents cytotoxiques connus dans le cancer gastrique

Annexe 5 :

Études	Nombre d'échantillons	Types de test	HER2+ (%)
Yonemura <i>et al.</i> [25]	260	IHC	11,9
Tateishi <i>et al.</i> [38]	179	IHC	12
Ohguri <i>et al.</i> [39]	136 primitifs	IHC	25,7
	50 gg métas	IHC	44
Mizutani <i>et al.</i> [26]	226	IHC	14,2
Uchino <i>et al.</i> [27]	108	IHC	11
Motojima <i>et al.</i> [28]	120	IHC	27,5
Lee <i>et al.</i> [40]	225	IHC	27,4
Nakajima <i>et al.</i> [29]	128	IHC	16,4
		FISH	11,7
Allgayer <i>et al.</i> [30]	189	IHC	12
Pinto deSousa <i>et al.</i> [31]	157	IHC	15,3
Garcia <i>et al.</i> [32]	108	IHC	11
Tanner <i>et al.</i> [33]	231	CISH	12,2
Park <i>et al.</i> [34]	182	IHC	15,9
Gravalos <i>et al.</i> [35]	166	IHC	13
Zhang <i>et al.</i> [36]	102	IHC	18,6
Yan <i>et al.</i> [37]	128	IHC	9,4
		FISH	11,7
Grasch <i>et al.</i> [38]	924	IHC	4
	Allemande 418		5,7
	Anglaise 447		2,5

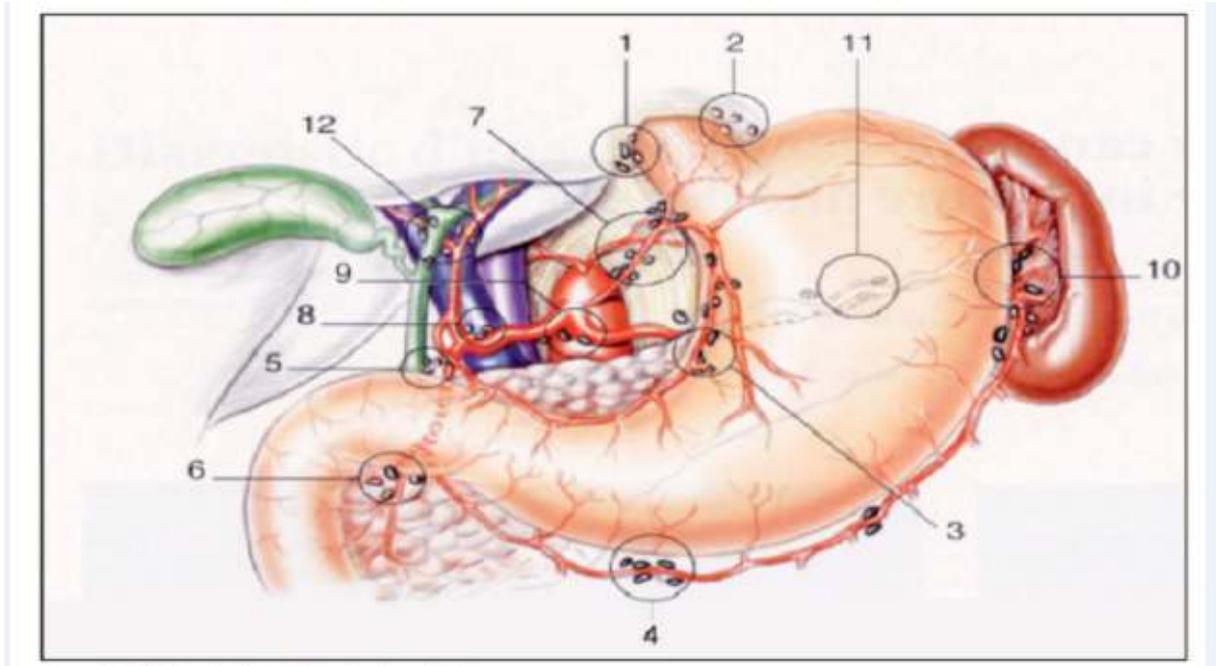
Taux d'expression du récepteur her2 dans différentes séries

Annexe 1



Anatomie de l'estomac(schéma tiré de *Cancer De Vita*)

Annexe 2



Schémas du drainage lymphatique de l'estomac :

Première région :groupe 1 : para- cardial droit, groupe 2 : para- cardial gauche, groupe 3 : groupe petite courbure gastrique, groupe 4 : groupe grande courbure gastrique , groupe 5 :artere pylorique , groupe 6 :artere gastroépiploique droite.

deuxième région :groupe 7 :artère coronaire stomachique, groupe 8 :artère hépatique commune, groupe 9 :tron ceoliaque droit et gauche, groupe 10 :le hie splénique, groupe 11 : artère splénique

Troisième région :groupe 12 :le pédicule hépatique, groupe 13 :pré et rétro pancréatique , groupe 14 : artère mésentérique supérieure, groupe 15 : artère colicamédia, groupe 16 :latéro-aortique droit et gauche

Type de gastrectomie	D1*	D2*	D3*
Proximale	Groupes 1 à 4	Groupes 1 à 4 et 7 à 11	Groupes 1 à 4 et 7 à 16**
Distale subtotale	Groupes 3 à 6	Groupes 3 à 9	Groupes 1 à 16
Totale	Groupes 1 à 6	Groupes 1 à 11	Groupes 1 à 16

Annexe 3

- Les effets indésirables possibles du trastuzumab sont :

Les réactions liées à la perfusion (fièvre, frisson et exceptionnelle allergie grave), Des douleurs musculaires des syndromes grippaux, des troubles respiratoires, le traitement est donc bien toléré, en revanche le produit présente une toxicité cardiaque qui se manifeste dans 5% des cas par des troubles cardiaques (myocardiopathies, insuffisance cardiaque congestive, une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche réversible)

Une surveillance et un débit initial de perfusion faible (90 minutes puis 30 minutes aux cures suivantes) sont indiqués lors des très rares réactions à la première perfusion

Une évaluation cardiaque (clinique ECG et mesure de la FEVG par échographie, IRM et scintigraphie) est recommandée en pré thérapeutique ensuite tous les trois mois parce que le trastuzumab peut induire une diminution de la FEVG favorisée par un antécédent de cardiopathie ou cardiomyopathie

Le traitement est suspendu avec une nouvelle évaluation dans un délai de trois semaines lorsque la FEVG diminue de 10 points et qu'elle est inférieure à 50 %

Une radiographie thoracique doit être réalisée lors de l'apparition de symptômes respiratoires sous trastuzumab

Annexe 4 :

- **Quelle chimiothérapie doit être associée au trastuzumab :**

Dans le cadre de l'AMM , le trastuzumab doit être associé toutes les trois semaines à une bichimiothérapie par cisplatine et 5 fluorouracile (5FU) ou capécitabine

Dans l'essai ToGA, les posologies de la chimiothérapie étaient les suivantes :

5FU 800mg /m²/j en iv continu de J1 à j5 ou capécitabine 2000 mg/m² /j per os de J1 à J14 et cisplatine 80 mg /m² iv à J1 toutes les trois semaines durant 6 cycles

La gestion pratique du trastuzumab est simple : absence de nécessité de prémédication

Dose de charge 8mg/Kg puis 6mg /Kg toutes les trois semaines ,identique à celle utilisée dans le cancer du sein et traitement jusqu'à progression (en monothérapie d'entretien après les 6 cures de chimiothérapies

L'efficacité des agents ciblant l'HER2 est limitée et insatisfaisante, ces insuffisances peuvent être compensées par le développement de thérapies combinées avec d'autres agents cytotoxiques ,et des stratégies contre la résistance primaire ou acquise chez les patients ayant un cancer gastrique

L'étude HERBIS-1 est un essai multicenter de phase II effectué au Japon ,a démontré que le trastuzumab combiné avec la cisplatine (SP) est une nouvelle stratégie potentielle pour les patients ayant un cancer gastrique avancé HER2+ .L'expression d'HER2 peut être utilisée comme standard pour la sélection des médicaments combinés au trastuzumab avec des agents cytotoxiques connus dans le cancer gastrique

Annexe 5 :

Études	Nombre d'échantillons	Types de test	HER2+ (%)	
Yonemura <i>et al.</i> [25]	260	IHC	11,9	
Tateishi <i>et al.</i> [38]	179	IHC	12	
Ohguri <i>et al.</i> [39]	136 primitifs	IHC	25,7	
	50 gg métas	IHC	44	
Mizutani <i>et al.</i> [26]	226	IHC	14,2	
Uchino <i>et al.</i> [27]	108	IHC	11	
Motojima <i>et al.</i> [28]	120	IHC	27,5	
Lee <i>et al.</i> [40]	225	IHC	27,4	
Nakajima <i>et al.</i> [29]	128	IHC	16,4	
		FISH	11,7	
Allgayer <i>et al.</i> [30]	189	IHC	12	
Pinto deSousa <i>et al.</i> [31]	157	IHC	15,3	
Garcia <i>et al.</i> [32]	108	IHC	11	
Tanner <i>et al.</i> [33]	231	CISH	12,2	
Park <i>et al.</i> [34]	182	IHC	15,9	
Gravalos <i>et al.</i> [35]	166	IHC	13	
Zhang <i>et al.</i> [36]	102	IHC	18,6	
Yan <i>et al.</i> [37]	128	IHC	9,4	
		FISH	11,7	
Grasch <i>et al.</i> [38]	924	IHC	4	
			Allemande 418	5,7
			Anglaise 447	2,5

Taux d'expression du récepteur her2 dans différentes séries

ANNEXE 7

Etude anatomopathologique du récepteur HER2 :

A-technique d'étude :

1-principe technique :

1-1-la fixation : elle permet une bonne conservation morphologique des structures cellulaires, c'est étape indispensable pour l'obtention des testes (IHC-HIS) fiable. Cette fixation est réalisée grâce à un agent fixateur, le formol, qui est préserve les tissus en immobilisant leurs structures, et en inhibant l'autolyse et donc leur altération en plus il entraine un durcissement des tissus facilitant la confection des coupes. La fixation est effectuée par immersion des échantillons durant (24-48h) pour les pièces opératoires et 6 à 8h pour les biopsies, dans du formol à 10 % (9volumes d'eau distillé pour 1 volume de formol à 37%).

Pour avoir une bonne pénétration du fixateur, il faut fixer les échantillons le plus rapidement possibles c'est-à-dire moins d'une heure après le prélèvement.

Pour avoir une bonne pénétration du fixateur, il faut fixer les échantillons le plus rapidement possibles c'est-à-dire moins d'une heure après le prélèvement. Le liquide de Bouin est à banir car il empêche tout recours à une technique d'IHS. Après l'étape de fixation, un petit fragment de 1cm de côté sur 5mm d'épaisseur de chaque échantillon est coupé à l'aide d'un bistouri, ces fragments sont placés dans des cassettes en plastique, perforées, numérotées au crayon. Une fois fixés les échantillons peuvent être conservés plusieurs années à une température ne dépassant pas 27c°. **1-2-la circulation** : pour faire durcir les prélèvements davantage, l'imprégnation par de la paraffine est nécessaire car la rigidité des prélèvements obtenus par la fixation est insuffisante. Sachant que la paraffine liquide n'est pas miscible à l'eau dont les tissus sont imprégnés et ne pourra pas donc les pénétrer, ces dernières doivent passer dans des liquides intermédiaires miscibles entre eux à l'eau et à la paraffine.

La circulation est donc définie par le passage des tissus dans des liquides intermédiaires, elle dure 24h et elle réalisée en 3 phases : déshydratation – l'éclaircissement – l'imprégnation

Ces étapes sont réalisées grâce à l'autotechnicon qu'est un circulateur automatique comportant un ensemble de 12 baignoires, et permettant un transfert automatique selon des durées prédéfinies d'un bain à un autre avec agitation constante du panier contenant la

cassette du prélèvement. Pour une fixation supplémentaire les cassettes sont tout d'abord plongées dans un premier bain de Formol, une déshydratation est dans 6 bains d'éthanol (agent déshydratant) de concentration croissante 70% à 100% afin d'éviter l'apparition très rapide d'une distorsion des structures tissulaires. L'eau tissulaire est chassée par l'éthanol, ce dernier est hydrophile, en pénétrant, va occuper la place de l'eau. Ensuite les cassettes sont immergées dans 3 bains de xylène (agent éclaircissant). Le xylène miscible dans l'éthanol va remplacer dans un premier temps l'éthanol dans le tissu, rendant transparent, mais également miscible dans la paraffine va dans un second temps laisser place à cette dernière. En dernier les prélèvements sont trempés dans 3 bains de paraffine chauffés à 60°C (idéalement à 56-57°C), la paraffine liquide imprègne les tissus, et elle est refroidie.

1-3-Inclusion : qui est consisté à inclure le prélèvement imprégné dans un bloque de paraffine ce qui va faciliter la manipulation, l'entreposage de la pièce, en lui fournissant un support externe c'est-à-dire une forme plus adaptée à la pince à objet du microtome. Les étapes de l'enrobage sont réalisées grâce à un appareil (SLEEmps/p) constitué par : un circuit chauffé à 60°C se terminant par un distributeur d'où s'écoule la paraffine liquide, et une plaque froide. la paraffine liquide est versée dans un moule en acier inoxydable. A l'aide d'une pincette, la pièce à inclure est saisie et disposée, sur sa surface de coupe, dans le moule. la pièce est fixée avec la pincette, dans la position voulue sur la plaque froide. La cassette servant de support au bloc, est ajustée au dos du moule puis la paraffine liquide est reversée sur la cassette afin qu'elle adhère à la pièce. Enfin, le moule est remis sur la plaque froide pour que la paraffine durcisse (15min). le bloc obtenu est démoulé puis congelé pour accélérer le durcissement de la paraffine.

1-4 la coupe du bloc de paraffine au microtome (microtomie) : les coupes doivent être dans une région représentative de la tumeur. Cette microtomie consiste à confectionner des coupes minces de 5 micromètre d'épaisseur à partir d'un bloc et à l'aide d'un microtome, ce bloc est introduit par son support dans la pince à objet (slee), il est ensuite immobiliser grâce de la vis de blocage. La surface du bloc doit être verticale, parallèle, est ajustée au rasoir. Après il faut régler l'échelle graduée à 24 micromètre, il faut faire tournée la roue motrice à l'aide d'une manivelle. Le bloc se déplacera verticalement pour qu'il puisse être mis en contact avec le rasoir, de cette manière l'excès de la paraffine est enlevée. Cette opération est appelé [^]rabotage[^].

Après avoir réajusté l'échelle à 5 micromètre, la coupe peut débuter, en plus sous l'action de la chaleur produite par le frottement avec le rasoir, la paraffine va fondre légèrement permettant à la coupe d'adhérer les unes aux autres et de former un ruban.

1-5 L'étalement : afin d'atténuer la compression des tissus inclus dans la paraffine, et d'enlever les plis du tissu les coupes sont étalées dans un bain marie réglé à une température allant de 48°C jusqu'à 55°C.

Grâce à des aiguilles les plis sont enlevés, les coupes sont ensuite repêchées à l'aide d'une lame gravée avec un diamant et comportant le numéro de la pièce. Les lames sont mises dans un panier pour lame et séchées à 60°C dans une étuve pendant 20 min. **1-6 étapes préparatoires à la coloration** : le déparaffinage et l'hydratation sont les deux étapes

cruciales servant à préparer la coupe et l'imprégnant de colorants. Le déparaffinage : le xylène dissout le mieux la paraffine, retirant cette dernière des tissus.

L'hydratation : a pour objectif de retirer le xylène de tissus et de le remplacer par l'eau.

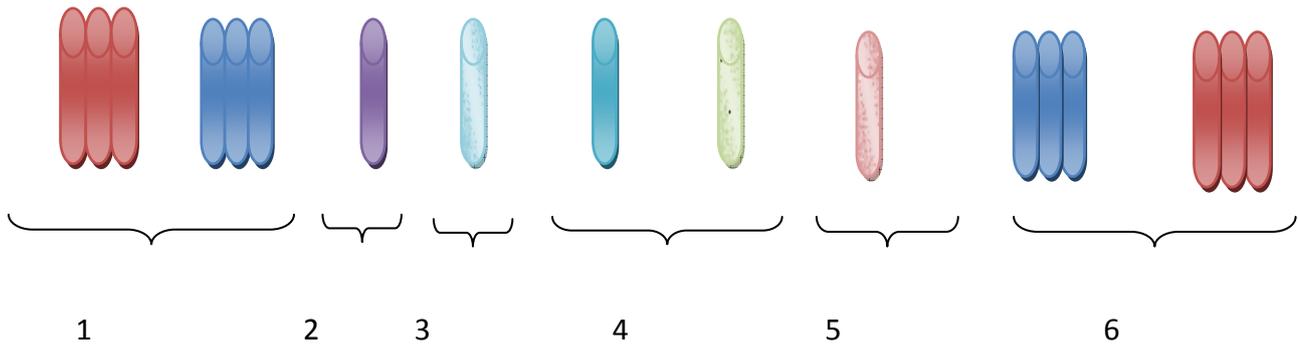
-Le déparaffinage est facilité par la mise des lames dans l'étuve, la paraffine fond complètement. Les lames sont ensuite plongées dans un bain de xylène pendant 20 min, juste après, et pour obtenir un déparaffinage maximal, les lames sont encore remises et immergées dans 3 bains de xylène (2 min respectivement), par la suite les lames sont immergées dans 3 bains d'éthanol (2 min respectivement) de concentration décroissante.

1-7 Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine : une batterie de colorants et de réactifs est utilisée, constituée respectivement d'un bac d'hématoxyline de Harris (2 min), qui permet une coloration bleu violette au noyau suivie d'un rinçage par l'eau du robinet.

Étapes de différenciation : permettant une bonne fixation de la coloration, constitué par : Un bac d'eau acidifié (5 ml HC L concentré dans 1000 ml d'eau distillée). Un bac d'eau ammoniacale (2 ml d'ammoniaque dans 1000 ml d'eau distillée).

Un bac d'éosine Y (100 ml de solution aqueuse à 3% d'éosine Y, 125 ml d'éthanol à 95% et 2 gouttes d'acide acétique glacial dans 375 ml d'eau distillée) donnant une coloration rosâtre au cytoplasme.

Étapes préparatoire au montage : réalisée en 2 phases : déshydratation - l'éclaircissement 3 bacs d'éthanol à 95% (2 min pour chacun) pour la déshydratation des coupes (sachant que cet alcool est absolu, c'est l'excès d'éosine qui permet la décroissance de sa concentration). 3 bac de xylène (2 min pour chacun) pour leur éclaircissement.



1-étapes préparatoire à la coloration.

2-coloration à l'hématoxyline.

3-rinçage.

4-étapes de différenciation.

5-coloration à l'éosine.

6-étapes préparatoire au montage.

Le montage :

Opération qui consiste à fixer une lamelle sur une coupe histologique, ce qui confère une bonne protection contre les bris mécaniques et la dégradation chimique des colorants.

Une lamelle (24x60 mm) est fixée sur la coupe histologique en appliquant une goutte de colle (EUKITT) et quelques gouttes de xylène pour aider à la diffusion de la colle sur toute la surface que retrouve la lamelle.

A l'aide d'une pincette les bulles d'air emprisonnées entre lame et lamelle sont chassées, puis les lames sont séchées à l'air libre.

I-examen des lames :

La lecture des lames est effectuée au grossissement (x100, x400, x1000). Les lames positives révèlent la présence des cellules tumorales.

Annexe 6

Annexe 6 : Impact pronostique de HER-2 dans le cancer gastrique au sein de plusieurs études

Etudes	Nombre de patients ; stade	Type de test	HER-2+ (%)	Effet pronostique péjoratif de la surexpression HER2
Tanner et al. 2005 (45)	231 patients opérés	CISH	17.3	HER2 facteur de mauvais pronostic p=0,0089
Park et al. 2009 (9)	182 patients opérés	IHC	15,9	Survie globale diminuée chez patients HER2+ (40.7 mois vs 78.9 mois, p< 0.05)
Grasch et al. 2010 (46)	924 patients opérés	IHC	4	Pas d'effet sur la survie
Begnami et al. 2011 (47)	221 patients opérés	IHC/FISH	12	Survie globale diminuée chez patients HER2+ (17 mois vs 40 mois, p=0.023)
Gomez-Martin et al. 2012 (48)	148 patients stade avancé	IHC	10.1	Survie globale augmentée chez patients HER2+, 21.4 mois versus 9.8 mois, p = 0.005 (13.5% patients traités par trastuzumab) ; HER2 retenu comme facteur de bon pronostic
Janjigian et al. 2012 (32)	381 patients métastatiques	IHC/FISH	20	Survie globale augmentée chez patients HER2+, 13.9 mois vs 11.4 mois, p=0.047 (0 patient traité par tratuzumab); HER2 ne ressort pas comme facteur pronostique indépendant
Sheng et al 2013 (44)	726 patients opérés	IHC/FISH	12.5	Pas d' effet sur la survie

Annexe 8

Le score retenu pour l'évaluation du statut HER2 par immunohistochimie dans les adénocarcinomes gastriques :

Tableau n°12: Score établie pour évaluation de l'expression de HER2 dans biopsie et pièce opératoire.

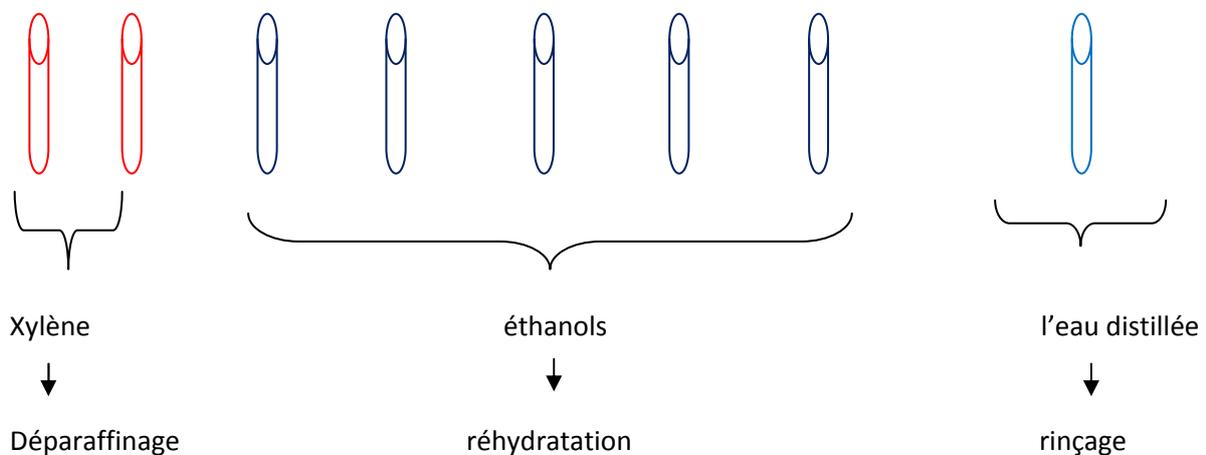
Score d'intensité de coloration	Coloration de la pièce opératoire	Coloration de la biopsie	Evaluation de la surexpression de HER2
0	Aucun marquage ou marquage dans 10% des cellules tumorales	Aucun marquage	négatif
1	Marquage membranaire incomplet, faible, peu perceptible dans >10% des cellules tumorales	Marquage membranaire faible indépendamment du 10% des cellules marquées (au moins 5 cellules adjacentes cohésives marquées)	négatif
2	Marquage membranaire complet, basolatéral ou latérale d'intensité faible ou modérée dans >10% des cellules tumorales	Marquage membranaire complet, basolatéral ou latéral d'intensité faible à modérée indépendamment du 10% des cellules marquées (au moins 5 cellules adjacentes cohésives marquées)	équivoque
3	Marquage membranaire complet, basolatéral ou latéral d'intensité forte dans >10% des cellules tumorales	Marquage membranaire complet, basolatéral ou latéral d'intensité forte indépendamment du 10% des cellules marquées (au moins 5 cellules adjacentes cohésives marquées)	positif

Annexe 9

Protocole du technique IHC :

Préparation des coupes à l'aide d'un microtomie, les lames préparées sont ensuite placées dans l'étuve pendant 12h à 40 °C, si on veut accélérer l'étape, on met les lames dans l'étuve à 60°C pendant 2h.

-Les lames sont par la suite placées dans une batterie : constituée de 2 bains de xylènes, pendant 2 min – puis elles sont replacées dans 5 bains d'éthanol (concentration décroissante 100-100-90-70-50), la durée de 1^{er} et 2^{ème} et le 3^{ème} bain est 10 min, 5 min dans le bain avant dernier, 1 min dans le dernier bain -et en dernier elles sont mis dans 1 bain d'eau distillée pendant 5 min.



b-l'étape de démasquage :

-on prend un bac rempli d'une solution à pH=6 (AC décide le pH), en suite on met le bac dans un bain marie à t=91°C pendant 1 h.

-par la suite les lames sont plongées dans le bac qui est déjà placé dans un bain marie pendant 1h et on laisse les lames dans le bain marie 1h.

c-l'étape de refroidissement :

-après le bain marie, les lames sont plongées dans un bain contenant l'eau du robinet pendant 20 min

d-l'étape de rinçage :

Les lames sont rincées par la suite par l'eau distillée pendant 5 min.

-À l'aide d'un (DAKOPEN) stylo hydrophobe on limite les contours des fragments, pour ne pas laisser les réactifs sortir.

e- La peroxydase :

On met quelques gouttes de peroxydase sur les coupes (peroxyde block) pendant 5 min (2 gouttes 100 ml) pour inhiber la peroxydase endogène.

Lavage : après le peroxyde on met deux lavages 5 min pour chacun.

f- l'incubation :

À l'aide d'une micropipette on injecte quelques gouttes de la solution contenant les AC (NCL-L-CB11), et on les incube pendant 40 min, chaque AC a un temps d'incubation

spécifique, le temps d'incubation du récepteur HER2 et 40 min.

-Lavage : deux lavages par une solution de lavage après l'incubation de l'anticorps 5 min pour chacun.

g-AC secondaire (HRP) :

Dans notre travail, on utilise deux HRP (NOVOCASTRA POST PRIMARY et NOVO LINK POLYMER).

On ajoute quelques gouttes d'HRP (1) sur les coupes pendant 30 min, puis on lave et par la suite on ajoute quelques gouttes d'HRP (2) sur les mêmes coupes pendant 30 min.

Lavages : deux lavages par une solution de lavage après AC secondaire 5 min pour chacun.

h-DAB 'substrat de peroxydase' :

On ajoute quelques gouttes de DAB (EnVISION FLEX SUBSTRATE BUFFER SM803-DM827) sur nos fragments pendant 10 min, la fixation du DAB sur HRP donne une coloration marron.

Remarque : le DAB est photosensible

Lavages : trois lavages par une solution de lavage après le DAB, 5 min pour chacun.

i- contre coloration hématoxyline :

On ajoute quelques gouttes d'hématoxyline pendant 5 min (NOVOCASTRA HEMATOXYLINE), pour donner une contre coloration violette.

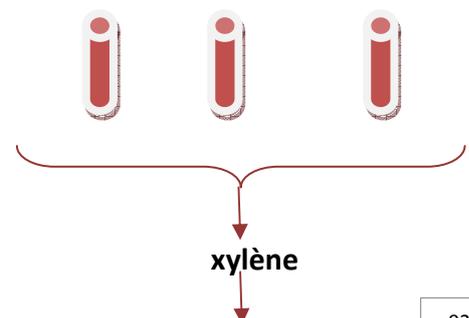
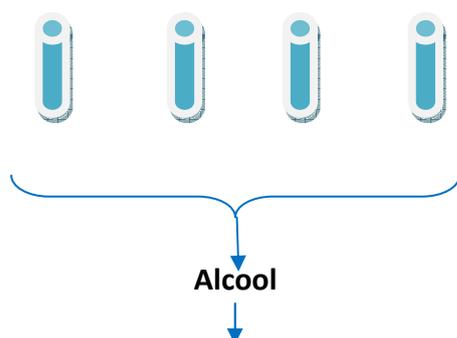
Lavages : lavage par l'eau de robinet jusqu'à l'éclaircissement

Rinçage par Ammoniaque pour une bonne coloration bleuté pendant 2 min.

Rinçage par l'eau distillée pendant 5 min.

J- la batterie :

On met les lames dans la batterie, on débute par quatre bains d'alcool avec concentration croissante (50° pendant 3 min -90° pendant 3 min -100° pendant 3 min -100° pendant 1 min), puis on les met dans trois bains de xylène 3 min pour chacun.



Déshydratation

Facilite le montage

k- le montage :

Opération qui consiste à fixer une lamelle sur une coupe histologique, ce qui confère une bonne protection contre les bris mécaniques et la dégradation chimique des colorants. Une lamelle (24x60 mm) est fixée sur la coupe histologique en appliquant une goutte de colle (EUKITT) et quelques gouttes de xylène pour aider à la diffusion de la colle sur toute la surface que retrouve la lamelle.

A l'aide d'une pincette les bulles d'air emprisonnées entre lame et lamelle sont chassées, puis les lames sont séchées à l'air libre.

l-examen des lames :

La lecture des lames est effectuée au grossissement (x100, x400, x1000). Les lames positives révèlent la présence des cellules tumorales.

Annexe 10

Tableau n°13 : classification pTNM.

pTis	Carcinome in situ
pt1	tumeur infiltrant chorion de la muqueuse(T1a), la musculaire muqueuse(T1a) ou la sous- muqueuse(T1b).
pT2	Tumeur infiltrant la musculuse
pT3	Tumeur infiltrant la sous-séreuse sans atteinte du péritoine viscéral ou des structures adjacentes
pT4	Tumeur infiltrant le péritoine viscéral (t4a) ou les structures adjacentes (t4b)
pN0	Absences des métastases ganglionnaires
pN1	1 à2 ganglion lymphatiques régionaux métastatique
PN2	3 à 6 ganglions lymphatiques régionaux métastatiques
PN3	Supérieur à 7 ganglions lymphatiques régionaux métastatiques, (3a) si 7 à15 3b si >15(16 et plus)
pM0	Absence des métastases à distance
PM1	Métastases à distance

Glossaire

Adénocarcinome à cellules indépendantes (en bague à chaton) : il constitue la forme histologique habituelle de la linité plastique .

Adénocarcinome mucineux (ou colloïde muqueux) : la plupart des cellules apparaissent en petits groupes flottant dans des lacs de mucine, il se présente souvent macroscopiquement comme une galette bien limitée.

Adénocarcinome papillaire : composé de saillies épithéliales digitiformes avec axes fibreux.

Adénocarcinome tubulé : composé de tubules ramifiés inclus dans un stroma fibreux.

Best supportive care : les meilleurs soins d'appoints ou de soutiens .

Carcinome adénoquameux : associant les aspects glandulaires et épidermoïdes .

Chimiothérapie adjuvante : elle est administrée après le traitement local, en cas de risque de récurrence sur un mode métastatique.

Chimiothérapie curative : peut être administrée avec le traitement .

Chimiothérapie néoadjuvante : la chimiothérapie est administrée avant le traitement local qu'il soit chirurgical et/ou radiothérapeutique.

Chimiothérapie palliative : elle est administrée devant une maladie métastatique afin de prolonger la survie du patient et de réduire les symptômes liés à la maladie.

Dysplasie gastrique, est considérée comme l'altération morphologique qui précède la plupart des cancers gastriques selon la définition de Riddell, c'est une altération néoplasique indiscutable strictement limitée à l'épithélium.

Essai randomisé : tester l'efficacité de plusieurs approches.

Etude de phase I est le préliminaire à l'étude d'efficacité d'un médicament. Elle a lieu après la phase préclinique. Il s'agit d'évaluer la tolérance et l'absence d'effets indésirables chez des sujets le plus souvent volontaires sains, indemnisés (et non rémunérés) pour cela. Parfois ces essais peuvent être proposés à des patients en impasse thérapeutique pour lesquels le traitement étudié représente la seule chance de survie.

Etude de phase II ou étude pilote consiste à déterminer la dose optimale du médicament et ses éventuels effets indésirables. Population éligible : malades (souvent moins de 500). Elle est subdivisée en deux phases : les phases IIa et IIb, la phase IIa estime l'efficacité de la molécule sur un nombre limité (de 100 à 200) de malades, alors que la phase IIb détermine la dose thérapeutique de la molécule sur une plus grande échelle (de 100 à plus de 300 malades).

Etude de phase III ou « étude pivot » est l'étude comparative d'efficacité proprement dite. Elle compare le traitement soit à un placebo, soit à un traitement de référence. Les

groupes sont de taille importante, souvent plusieurs milliers de participants. Il s'agit de programmes extrêmement onéreux, dont le financement peut être public ou privé.

Etude de phase Phase IV (ou post-marketing) est le suivi à long terme d'un traitement alors que le traitement est autorisé sur le marché. Elle doit permettre de dépister des effets secondaires rares ou des complications tardives. Cette phase est à la charge des laboratoires.

Gastrite chronique. Il s'agit de la lésion histologique la plus commune associée à *H. pylori*. Elle est caractérisée par l'existence d'un infiltrat mono- et polynucléé dans la muqueuse gastrique et d'une diminution de la hauteur des glandes gastriques.

Gastropathie hypertrophique (la maladie de Ménétrier) la muqueuse s'épaissit de façon considérable c'est à dire une hyperplasie de l'épithélium des cryptes du corps gastrique avec dilatation kystique des glandes qui peuvent pénétrer dans la sous muqueuse .

Îlot de pathogénicité Cag(cytotoxin associated gene). Il s'agit d'un segment d'ADN de *H. pylori* de 35 à 40 kb qui contient 31 gènes. Selon les souches bactériennes, il peut être ou non associé à la présence de séquences d'insertion. Certains de ces gènes codent pour des protéines qui partagent une homologie avec les protéines bactériennes constituant l'appareil de sécrétion de type IV, qui exportent les protéines bactériennes dans la cellule humaine. Parfois, l'îlot est séparé en deux régions appelées CagI et CagII, qui sont interrompues par deux éléments IS605.

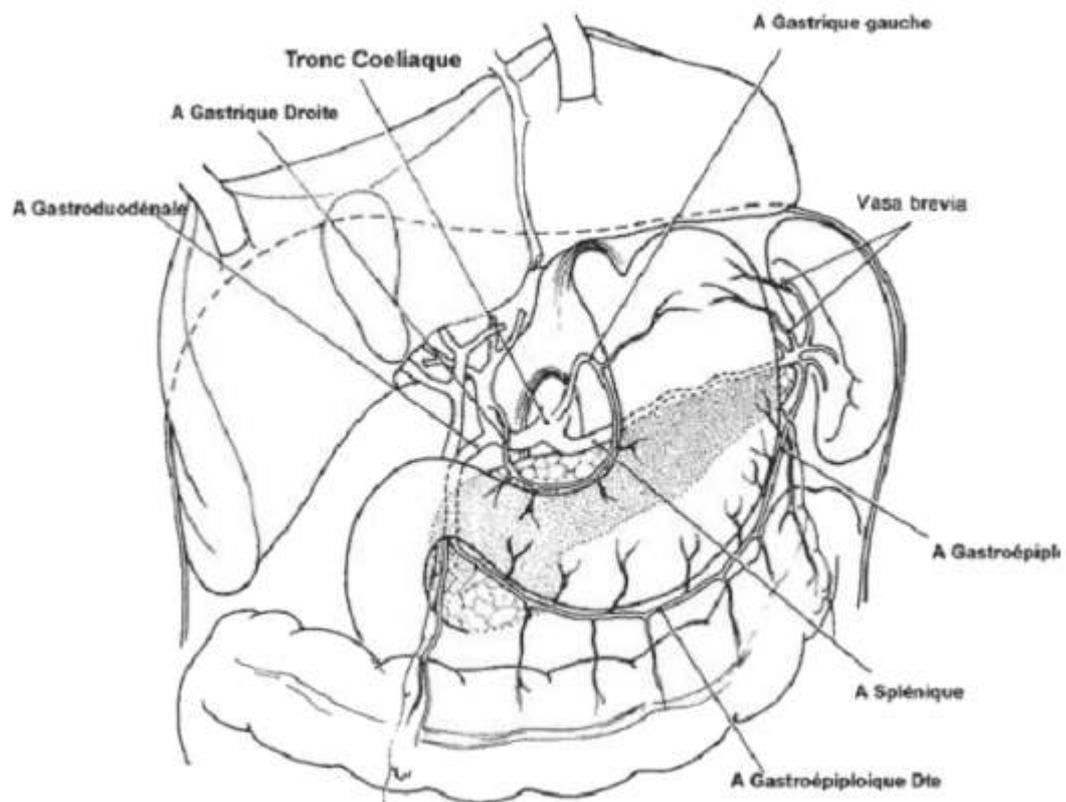
Lapatinibest une petite molécule de la famille des 4 anilinoquiazoline

Linite gastrique appelée parfois linite « plastique » et qui est une forme anatomique macroscopique particulière d'adénocarcinome avec une paroi gastrique épaissie, rigidifiée, peu plissée, se laissant difficilement expandre par l'exsufflation et un aspect histologique de cellules indépendantes infiltrant volontiers la sous-muqueuse gastrique au sein d'un stroma fibreux .

MALT(mucosal associated lymphoid tissue).Il s'agit d'une prolifération lymphomateuse de l'épithélium et du chorion de type monoclonal.

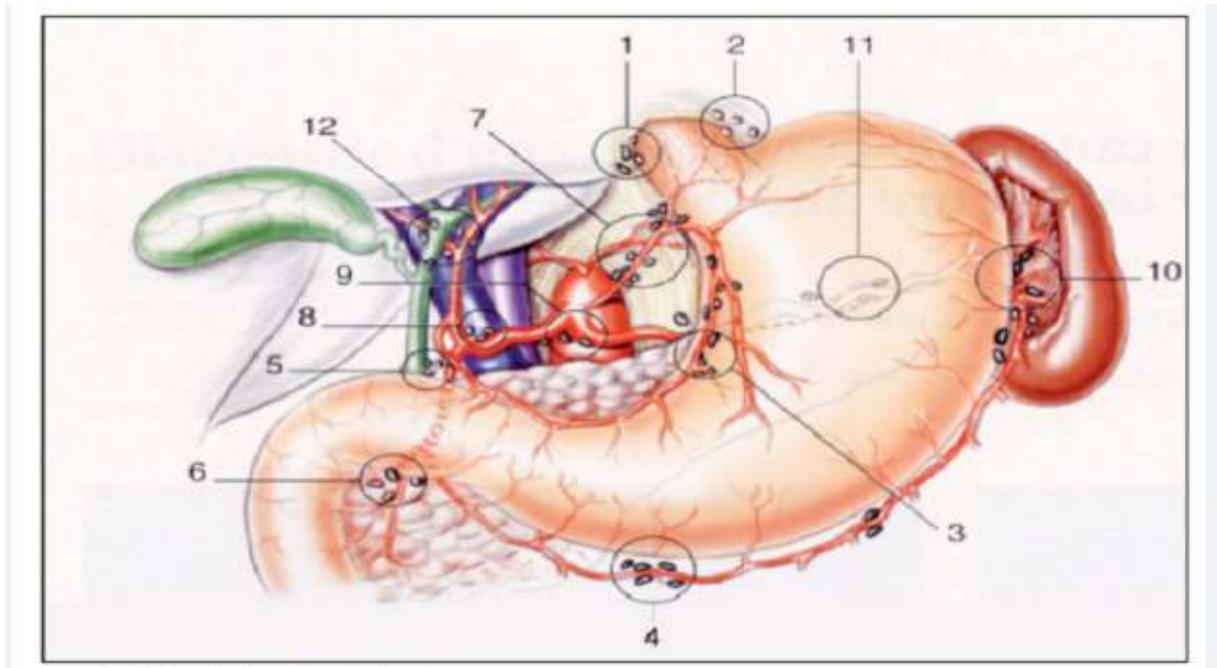
Métaplasie intestinale est un état stable, faisant suite en général à une étape d'atrophie des glandes gastriques, elle est marquée par la transformation de l'épithélium gastrique en un épithélium de type intestinal avec apparition de cellules caliciformes.

Annexe 1



Anatomie de l'estomac(schéma tiré de *Cancer De Vita*)

Annexe 2



Schémas du drainage lymphatique de l'estomac :

Première région :groupe 1 : para- cardial droit, groupe 2 : para- cardial gauche, groupe 3 : groupe petite courbure gastrique, groupe 4 : groupe grande courbure gastrique , groupe 5 :artere pylorique , groupe 6 :artere gastroépiploique droite.

deuxième région :groupe 7 :artère coronaire stomachique, groupe 8 :artère hépatique commune, groupe 9 :tron ceoliaque droit et gauche, groupe 10 :le hie splénique, groupe 11 : artère splénique

Troisième région :groupe 12 :le pédicule hépatique, groupe 13 :pré et rétro pancréatique , groupe 14 : artère mésentérique supérieure, groupe 15 : artère colicamédia, groupe 16 :latéro-aortique droit et gauche

Type de gastrectomie	D1*	D2*	D3*
Proximale	Groupes 1 à 4	Groupes 1 à 4 et 7 à 11	Groupes 1 à 4 et 7 à 16**
Distale subtotale	Groupes 3 à 6	Groupes 3 à 9	Groupes 1 à 16
Totale	Groupes 1 à 6	Groupes 1 à 11	Groupes 1 à 16

Annexe 3

- Les effets indésirables possibles du trastuzumab sont :

Les réactions liées à la perfusion (fièvre, frisson et exceptionnelle allergie grave), Des douleurs musculaires des syndromes grippaux, des troubles respiratoires, le traitement est donc bien toléré, en revanche le produit présente une toxicité cardiaque qui se manifeste dans 5% des cas par des troubles cardiaques (myocardiopathies, insuffisance cardiaque congestive, une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche réversible)

Une surveillance et un débit initial de perfusion faible (90 minutes puis 30 minutes aux cures suivantes) sont indiqués lors des très rares réactions à la première perfusion

Une évaluation cardiaque (clinique ECG et mesure de la FEVG par échographie, IRM et scintigraphie) est recommandée en pré thérapeutique ensuite tous les trois mois parce que le trastuzumab peut induire une diminution de la FEVG favorisée par un antécédent de cardiopathie ou cardiomyopathie

Le traitement est suspendu avec une nouvelle évaluation dans un délai de trois semaines lorsque la FEVG diminue de 10 points et qu'elle est inférieure à 50 %

Une radiographie thoracique doit être réalisée lors de l'apparition de symptômes respiratoires sous trastuzumab

Annexe 4 :

- **Quelle chimiothérapie doit être associée au trastuzumab :**

Dans le cadre de l'AMM , le trastuzumab doit être associé toutes les trois semaines à une bichimiothérapie par cisplatine et 5 fluorouracile (5FU) ou capécitabine

Dans l'essai ToGA, les posologies de la chimiothérapie étaient les suivantes :

5FU 800mg /m²/j en iv continu de J1 à j5 ou capécitabine 2000 mg/m² /j per os de J1 à J14 et cisplatine 80 mg /m² iv à J1 toutes les trois semaines durant 6 cycles

La gestion pratique du trastuzumab est simple : absence de nécessité de prémédication

Dose de charge 8mg/Kg puis 6mg /Kg toutes les trois semaines ,identique à celle utilisée dans le cancer du sein et traitement jusqu'à progression (en monothérapie d'entretien après les 6 cures de chimiothérapies

L'efficacité des agents ciblant l'HER2 est limitée et insatisfaisante, ces insuffisances peuvent être compensées par le développement de thérapies combinées avec d'autres agents cytotoxiques ,et des stratégies contre la résistance primaire ou acquise chez les patients ayant un cancer gastrique

L'étude HERBIS-1 est un essai multicenter de phase II effectué au Japon ,a démontré que le trastuzumab combiné avec la cisplatine (SP) est une nouvelle stratégie potentielle pour les patients ayant un cancer gastrique avancé HER2+ .L'expression d'HER2 peut être utilisée comme standard pour la sélection des médicaments combinés au trastuzumab avec des agents cytotoxiques connus dans le cancer gastrique

Annexe 5 :

Études	Nombre d'échantillons	Types de test	HER2+ (%)	
Yonemura <i>et al.</i> [25]	260	IHC	11,9	
Tateishi <i>et al.</i> [38]	179	IHC	12	
Ohguri <i>et al.</i> [39]	136 primitifs	IHC	25,7	
	50 gg métas	IHC	44	
Mizutani <i>et al.</i> [26]	226	IHC	14,2	
Uchino <i>et al.</i> [27]	108	IHC	11	
Motojima <i>et al.</i> [28]	120	IHC	27,5	
Lee <i>et al.</i> [40]	225	IHC	27,4	
Nakajima <i>et al.</i> [29]	128	IHC	16,4	
		FISH	11,7	
Allgayer <i>et al.</i> [30]	189	IHC	12	
Pinto deSousa <i>et al.</i> [31]	157	IHC	15,3	
Garcia <i>et al.</i> [32]	108	IHC	11	
Tanner <i>et al.</i> [33]	231	CISH	12,2	
Park <i>et al.</i> [34]	182	IHC	15,9	
Gravalos <i>et al.</i> [35]	166	IHC	13	
Zhang <i>et al.</i> [36]	102	IHC	18,6	
Yan <i>et al.</i> [37]	128	IHC	9,4	
		FISH	11,7	
Grasch <i>et al.</i> [38]	924	IHC	4	
			Allemande 418	5,7
			Anglaise 447	2,5

Taux d'expression du récepteur her2 dans différentes séries

Annexe 6 :protocol de l'immunohistichimie

ملخص

سرطان المعدة يمثل السبب الثاني للوفاة بالسرطان في العالم. و هو يتصف بتوقع سيء. ان ظهور العلاج المستهدف عن طريق التراسنوزوماب جعل البحث عن عوامل توقع جديدة مثل المستقبل الادمي للإنسان رقم 2 شيئاً ضرورياً من اجل تكفل أحسن و بالتالي الضرورة الكبيرة والملحة لتقييم نسبة المستقبل الادمي للإنسان رقم 2 بالتقنية المناعية الكيميونسجية و بتقنية التهجين في الموقع

الهدف من عملنا هو تحديد إلى أي حد تقنية المناعة الكيميونسجية و تقنية ثنائي التهجين في الموقع لهما القدرة على تحديد و بدقة طريقة تعبير المستقبل الادمي للإنسان رقم 2 و في وقت ثان نحن نبحت عن تسليط الضوء عن نسبة تعبير المستقبل الادمي للإنسان رقم 2 في سرطان المعدة في الجزائر من اجل الحصول على استعراض للعلاقة بين ما فوق التعبير للمستقبل الادمي للإنسان رقم 2 و الإعدادات السريرية و النسيجية

الوسائل و الطرق

لقد قمنا بدراسة محتملة وصفية وتحليلية أجريت بين شهر مارس و سبتمبر 2016 أي مدة 6 أشهر في مخبر علم التشريح المرضي بمستشفى فرانس فانون ضمينا في هذه المدة 30 مريضا منهم 22 تمكنوا الحصول على البحث عن طريقة تعبير المستقبل الادمي للإنسان رقم 2 بتقنية المناعة الكيميونسجية على مقاطع مثبتة و مغمورة في مادة الشمع أعيد فحص فيما يخص 10 منها بتقنية ثنائي التهجين في الموقع

النتائج

ان عمر مرضانا محصور بين 19 و 92 سنة هنالك تفوق ملحوظ من حيث نسبة الذكور بحيث 26 رجلا يقابلون 4 نساء أي نسبة جنسية تمثل 6.5

نتائج الدراسات الوبائية في دراستنا تتوافق مع نتائج الدراسات الأخرى حيث أن هذا السرطان هو أكثر ترددا عند الذكور منه عند الاناث

ان الموضع الجببي للمعدة هو السائد بنسبة 46.60 بالمائة و السرطانات الغدية كانت متميزة بصورة جيدة أما الانبثاثات فكانت سائدة بنسبة 72.72 بالمائة.

صمات الاوعية الدموية كانت متواجدة في 33 بالمائة من الحالات

الدراسة بتقنية المناعة الكيميونسجية اظهرت نسبة بالمائة 22.72 لما فوق التعبير للمستقبل الادمي للإنسان رقم 2

هذا لما فوق التعبير للمستقبل بقي في الحدود المطلوبة من طرف الدراسات الأخرى أي من 4 إلى 28%

في دراستنا 17 حالة كانت نتيجتهم 0 و 1 و 5 حالات كانت نتيجتهم 3 , (علما أن 3 منهم كان لديهم سرطان معدي في الموضع الجببي للمعدة) هذا ما يؤكد أن "المستقبل الادمي رقم 2" مرتبط باحتمال سيئ وبتدني نسبة الحياة الإجمالية مما يقترح علينا بحث منظوم عن طريقة تعبير المستقبل الأدمي للإنسان رقم 2 عند المرضى الذين يعانون من سرطان المعدة

الخلاصة :

هنالك مطابقة بنسبة 100 % بين نتائج تقنية المناعة الكيمو نسجية وثنائي التهجين في الموقع علينا تسجيلها في دراستنا

هذه الدقة سمحت لنا بإختيار 5 حالات يمكن معالجتها بالتراسنوزوماب.

أن المستقبل الادمي للإنسان رقم 2 مرتبط باحتمال سيئ وتدني الحياة الإجمالية مما يقترح بحثاً نظامياً عن طريقة تعبير المستقبل الادمي للإنسان رقم 2 عند المرضى الذين يعانون من سرطان المعدة.

