

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**Université BLIDA 01
Faculté de science de la nature et de la vie
Département de biologie et physiologie cellulaire**



**Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de master
Option : biologie moléculaire et cellulaire**

Thème :

Evaluation du statut HER2 dans une série de carcinome gastrique

Présenté par :

Date de soutenance : 07/07/2022

**BENSAADA Halima
KOUBA Ouiame**

Devant le jury composé de :

Mme SAADILLMaitre de conférence A	USDB1	Présidente
Mme BOUKRETA.S Maitre assistante A	USDB1	Examinatrice
Mme BENAHMED.MMaitre de conférence A	CPMC	Promotrice

Promotion 2021/2022

Remerciements

Nous remercions ***ALLAH*** le tout puissant qui nous a donné le courage, la santé et la volonté de réaliser ce travail.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas riche sans l'aide de l'encadrement de Mme **BENAHMED.M** Maitre de conférence A, qui nous a accueillies au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique du CPMC. On la remercie pour la qualité de son encadrement, sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Nos plus vifs remerciements vont aussi à Mme la cheffe d'option **SAADIL**, Maitre de conférence A, à l'université de Blida-01, qui n'a cessé de nous aider et orienter durant notre parcours universitaire, et qui nous a honorées d'accepter de présider notre jury.

Nous remercions également Mme **BOUKRETA.S** Maitre assistante à l'université de Blida-01, pour avoir accepté d'examiner ce travail. Nous comptons sur vos remarques sans doute enrichissantes.

Nos remerciements vont à l'ensemble de nos enseignants qui nous ont formés tout au long de notre cursus.

Enfin, nous n'oublions pas de remercier toute l'équipe du service d'anatomopathologie du CPMC.

Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrasses, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A ma très chère mère

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes cotes a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mon très cher père

Tu es toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

*A ma Sœur Fella. Aucune dédicace ne peut exprimer mon amour et ma gratitude de t'avoir comme sœur. Je ne pourrais jamais imaginer la vie sans toi, tu es mon modèle de ma vie. Je te souhaite tout le bonheur du monde avec ton marie **Ismail**.*

A mon frère Mounir. Merci pour tes soutient et encouragement Je te souhaite une vie pleine du bonheur et de succès.

A mes grandes parents pour leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études, que dieu vous protège.

A toute ma famille .tantes, Oncles, cousin &cousine

*A mon binôme **Ouïame**. Merci pour tes efforts pour réaliser ce travail.*

*A tous mes amies surtout **Nesrine, Chaïma** et **Amina**, qui m'ont toujours soutenue et encouragée au cours de la réalisation de ce mémoire, en leur espérant bonne continuation dans leurs travaux.*

Halima.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail:

A mes parents,

*Ma merveilleuse maman, ma meilleure amie, et ma force **Midegue Karima**, et mon très cher père, l'homme au cœur tendre **Mohamed**, qui ont comblé ma vie d'affection et d'amour, qui m'ont épaulé et encouragé, qui m'ont prodigué de valeurs et de principes, ceux qui se sont sacrifiés pour mon bonheur et ma réussite, merci d'être toujours là, pour toute la motivation et l'encouragement constant à chaque moment où j'en avais le plus besoin, aucun mot ne sera à la hauteur pour exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours pour vous, que dieu vous procure santé, bonheur et longue vie.*

A mes grands parents, pour leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études, que dieu vous protège.

*A mes chers frères **Sidahmed** et **Abderahman**, pour l'amour qu'ils m'offrent.*

*A mon binôme, ma chère amie **Halima**, merci pour ton sérieux et ta patience pour réaliser ce travail ensemble.*

A toute ma famille, aucun langage ne peut exprimer mon respect et ma considération pour votre encouragement permanent et votre soutien moral,

A tous les enseignants depuis mes premières années d'études.

A tous les membres de ma promotion, en témoignage de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous souhaite une vie pleine de sante et de bonheur.

A toute personne qui m'a d'un mot, d'une idée, ou d'un encouragement, et qui a contribué d'une manière ou autre à l'aboutissement de ce travail.

Je dis Merci.

Ouïame.

Résumé

Le cancer gastrique est principalement représenté par l'adénocarcinome gastrique. C'est l'un des premières causes de décès dans le monde et son pronostic est péjoratif. Pour améliorer cette dernière, plusieurs études ont été menées pour cibler les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement du cancer gastrique. Ainsi, le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) est l'une des altérations ciblées les mieux caractérisées dans les traitements, notamment le trastuzumab, le pertuzumab et d'autres nouvelles thérapies. L'objectif principal de ce travail est de déterminer la prévalence de l'expression du récepteur HER2 dans une série de 21 patients atteints d'adénocarcinome gastrique. Nous avons réalisé une étude rétrospective de patients atteints de cancer gastrique colligés au Laboratoire d'anatomie pathologique du Centre Pierre et Marie Curie(CPMC) à Alger afin de déterminer le statut Her2 par immunohistochimie.

Nos résultats ont montré une prédominance féminine 14 femme (67%) contre 7 hommes (33%) avec une sex-ratio de 0.5 et un âge moyen de 55.73ans.

La répartition selon le grade histologique a montré que l'adénocarcinome peu différenciée est le type histologique le plus fréquent chez 11 cas (52.38%) tandis que, le type histologique le plus représentatif est l'adénocarcinome tubuleux 12 cas (57.14%) et pour les types d'adénocarcinome à cellules indépendantes 42.86%. La localisation antrale est la plus touchée avec un taux de 23.80%.

La classification TNM a montré des valeurs des stades T2, T3, T4 (18.18% ; 45.46% ; 36.36%) respectivement, quant aux stades ganglionnaire N0, N+ les taux sont de (18.18% ; 81.82%) respectivement.

La recherche de la surexpression de L'HER2 a montré que 12 cas étaient de score 0, 2 cas de score 1+ (9.52%), et un seul cas de score 2+ et 6 cas, soit de score 3+ (28.57%).

Cette étude montre que l'application de l'immunohistochimie aux pratiques cliniques courantes est essentielle. Elle permet une meilleure prise en charge des patients par une thérapie ciblée.

Mots clés : cancer gastrique, HER2, Immunohistochimie, thérapie ciblée.

Abstract

Gastric cancer is mainly represented by gastric adenocarcinoma. It is one of the leading causes of death in the world and has a poor prognosis. To improve the latter, several studies have been conducted to target the molecular mechanisms involved in the development of gastric cancer. For example, the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) is one of the best-characterised targeted alterations in treatments, including trastuzumab, pertuzumab and other new therapies. The main objective of this work is to determine the prevalence of HER2 receptor expression in a series of 21 patients with gastric adenocarcinoma. We conducted a retrospective study of gastric cancer patients collected at the Pathological Anatomy Laboratory of the Pierre and Marie Curie Centre (CPMC) in Algiers to determine the Her2 status by immunohistochemistry.

Our results showed a predominance of 14 women (67%) against 7 men (33%) with a sex ratio of 0.5 and an average age of 55.73 years.

The distribution according to histological grade showed that poorly differentiated adenocarcinoma was the most frequent histological type in 11 cases (52.38%) while the most representative histological type was tubular adenocarcinoma in 12 cases (57.14%) and independent cell adenocarcinoma in 42.86%. The antral location was the most affected with a rate of 23.80%.

The TNM classification showed values for stages T2, T3, T4 (18.18%; 45.46%; 36.36%) respectively, while for lymph node stages N0, N+ the rates were (18.18%; 81.82%) respectively.

Testing for HER2 overexpression showed that 12 cases were score 0, 2 cases were score1+ (9.52%), and only one case was score2+ and 6 cases were score3+ (28.57%).

This study shows that the application of immunohistochemistry to routine clinical practice is essential. It allows better management of patients with targeted therapy.

Key Words: gastric cancer, HER2, Immunohistochemistry, targeted therapy.

يتم تمثيل سرطان المعدة بشكل رئيسي من خلال السرطان الغدي المعدي. وهو أحد الأسباب الرئيسية للوفاة في العالم وتشخيصه ازدرائي. لتحسين هذا الأخير، أجريت العديد من الدراسات لاستهداف الآليات الجزيئية المشاركة في تطور سرطان المعدة، وبالتالي، فإن مستقبل عامل نمو البشرة البشري 2 (HER2) هو أحد أفضل التعديلات المستهدفة تميزًا في العلاجات بما في ذلك تراستوزومابويرتوزوماب والعلاجات الجديدة الأخرى. الهدف الرئيسي من هذا العمل هو تحديد مدى انتشار تعبير مستقبل HER2 في سلسلة من 21 مريضًا يعانون من سرطان غدي معدي.

أجرينا دراسة بأثر رجعي لمرضى سرطان المعدة تم جمعها في مختبر التشريح المرضي التابع لمركز بيبير وماري كوري (CPMC) في الجزائر العاصمة لتحديد حالة HER2 بواسطة تقنية الكيمياء النسيجية المناعية.

أظهرت نتائجنا غلبة إناث 14 امرأة (67%) مقابل 7 رجال (33%) بنسبة جنس 0.5 ومتوسط عمر 55.73 سنة.

أظهر التوزيع حسب الدرجة النسيجية أن الورم الغدي الضعيف التمايز هو النوع النسيجي الأكثر شيوعًا في 11 حالة (52.38%) بينما النوع النسيجي الأكثر تمثيلًا هو سرطان غدي أنوبي في 12 حالة (57.14%) ولأنواع سرطان الخلايا المستقلة 42.86%. الموقع الغار هو الأكثر تضررًا بنسبة 23.80%.

أظهر تصنيف TNM قيم المراحل T2 و T3 و T4 (18.18%; 45.46%; 36.36%) على التوالي ، أما بالنسبة لمراحل العقد الليمفاوية N0 و N+ فقد كانت المعدلات (18.18% ؛ 81.82%) على التوالي.

أظهر البحث عن الإفراط في التعبير عن مستقبلات HER2 أن 12 حالة حصلت على درجة 0، وحالتان حصلت على درجة +1 (9.52%)، وحالة واحدة فقط حصلت على درجة 2، و6 حالات حصلت على درجة 3 (28.57%).

تظهر هذه الدراسة أن تطبيق الكيمياء النسيجية المناعية على الممارسات السريرية الحالية أمر ضروري. يسمح برعاية أفضل للمرضى من خلال العلاج الموجه.

الكلمات المفتاحية: سرطان المعدة، الكيمياء النسيجية المناعية، HER2، العلاج الموجه.

GLOSSAIRE

Dysplasie : La dysplasie est une lésion précancéreuse acquise qui correspond à un renouvellement cellulaire anormal de la muqueuse gastrique et se définit par l'association de degrés divers d'atypie cellulaire, de différenciation anormale et d'altérations structurales. Ces anomalies cellulaires sont classées en trois grades en fonction de l'intensité de la lésion, avec une sévérité croissante.

Dysplasie légère ou de bas grade, dysplasie intermédiaire, dysplasie sévère de haut grade.

Gastrite chronique : une inflammation de la paroi interne de l'estomac associée à une perte des glandes présentes au niveau de l'épithélium, la couche superficielle de la paroi de l'estomac. Elle entre dans la catégorie des gastrites chroniques, et est le plus souvent irréversible.

Métaplasie intestinale : Il s'agit d'un état stable marqué par la transformation de l'épithélium gastrique en un épithélium de type intestinal avec apparition de cellules caliciformes.

Lames silanisées : ce sont des lames à surface adhérente sur lesquelles on étale le silane produit qui empêchent le découlement des tissus étalés sur les lames.

TCGA : un programme historique de génomique du cancer, a caractérisé moléculairement plus de 20 000 cancers primitifs et a comparé des échantillons normaux couvrant 33 types de cancer.

Traitement adjuvant : Se dit d'un traitement qui complète un traitement principal afin de prévenir un risque de récurrence locale ou de métastases, un traitement adjuvant est un traitement de sécurité, une chirurgie, une chimiothérapie, une radiothérapie, une hormonothérapie, une immunothérapie peuvent être des traitements adjuvants.

Syndrome de lynche : est une maladie génétique responsable d'une augmentation du risque de développer certains cancers, principalement les cancers du côlon, de l'utérus, estomac et des ovaires, et à un moindre degré les cancers des voies urinaires. Ces cancers peuvent parfois survenir chez des adultes jeunes (homme et femme). (**Idos et valle, 2021**)

Maladie de Biermer : la maladie de Biermer (ou Addison-Biermer) est une maladie auto-immune se déclenchant généralement après 55 ans. Cette maladie diminue l'absorption en vitamine B12, ce qui peut provoquer de nombreux problèmes de santé. (**Medisite, 2017**)

SOMMAIRE

Introduction	1
Chapitre I : Généralités sur le cancer gastrique	
I-Généralités sur le cancer gastrique	3
I-1 Définition	3
I-2 Anatomie et structure de l'estomac.....	3
I-3 Epidémiologie	5
I-4 Les facteurs de risques	7
I-5 Manifestations cliniques et diagnostic	8
I-6 Classifications des cancers gastriques.....	9
I-7 Mécanisme de la Carcinogenèse gastrique.....	13
I-8 modalités thérapeutiques	15
Chapitre II : récepteur HER2 dans le cancer gastrique	
II-1 Généralités sur le récepteur HER2	17
II-1-1 Définition	17
II-1-2 Famille et structure	17
II-1-3 Le rôle de HER2	19
II-1-4 Mécanisme d'activation	20
II-2 HER2 et cancer gastrique.....	23
II-2-1 Surexpression de récepteur HER2 dans le cancer gastrique	23
II-2-2 Thérapie anti HER2 dans le cancer gastrique	25
II-2-3 Détermination du statut HER2	27
Chapitre III Matériel et méthode	
III.1 : Matériel	31
III.2 Méthodes	32
Chapitre IV Résultats& discussion	
IV-1 Résultats	39
IV-1-1 Répartition des patients selon le sexe.....	39
IV-1-2 Répartition des patients selon l'âge	39
IV-1-3 : Répartition selon le Type histologique	40
IV-1-4 Répartition selon le grade de différenciation	41
IV-1-5 Répartition selon le siège de la lésion	41

IV-1-6 Répartition des patients selon la classification pTNM	42
IV-1-7 Lien entre l'expression de HER2 et les différents paramètres	44
IV-2 Discussion	53
Conclusion	58
Perspectives	59
Références bibliographiques	
Annexes	

Liste des Abréviations

ADK : Adénocarcinome

AKT : Activated by Kinase Tyrosine

APC : Adénomateux Polyposis Coli

CAT : Conduite à tenir

CDH1 : Cadherin 1

CG : Cancer Gastrique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CISH : Hybridation In Situ Chromogénique

CPMC : Centre Pierre et Marie Curie

DAB : 3-3 DiaminoBenzidine

EBV : Epstein Barr Virus

EGFR : Récepteur de Facteur de Croissance Epidermique

ERK1/2 : Extracellulaire-Kinase Régulée par un signal 1 ou 2

FU : Fluoropyrimidine

GDP : Guanosine Diphosphate

GIST : Tumeurs Stromales Gastro-intestinales.

Grb2 : Growth factor Receptor Binding homology 2.

GTP : Guanosine Triphosphate

HE : Hématoxyline Eosine

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, (récepteur 2 du facteur de croissance Épidermique humain).

hMLH1 : Humain MutL Homolog 1

H.P. : *helicobacter pylori*

IHC : Immunohistochimie

I-NOS : Oxyde Nitrique Synthase

ISH : Hybridation In Situ

KD : Kilodalton

K-ras : V-ki ras 2 kirten rat sarcoma viral oncogene homolog

MALT : Tissu Lymphoïde Associé à la Muqueuse.

MAP kinase : Mitogen Activated Protein Kinase

MMR : Mismatch Repair

MMP : Métalloprotéinase Matricielle

NO : Monoxyde d'azote

NO₂ : Dioxyde d'azote

OMS : Organisation Mondiale de Santé

PBS: Phosphate Bufferd Saline

PDK: Phosphatidylinositol-Dependent Kinase.

PD-L: Programed cell Death receptor

PI3K:Phosphatidyl inositol 3-OH kinase

RAF:Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

RAS : Famille des GTPase.

Src :Sarcoma

TCGA:The Cancer Genome Atlas.

TDM:Tomodensitometrie

TK: Tyrosine Kinase

TNM: Tumor Nodes Metastase

TP53: Tumor Protein 53

TRS:Traget Retrieval Solution

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

V-erbB : Virus de l'érythroblastose aviaire.

Listes des figures

Figure	Titre	Page
Figure 01	Illustration de l'extérieur et l'intérieur de l'estomac.	5
Figure 02	Nombres de nouveaux cas et de décès en 2020, pour les deux sexes et tout l'âge	6
Figure 03	Variation géographique de l'incidence de cancer gastrique pour les deux sexes.	7
Figure 04	Caractérisation moléculaire des sous-types de carcinomes gastrique.	13
Figure 05	Cascade des anomalies histologiques conduisant au cancer.	14
Figure 06	Localisation de récepteur HER2 sur le chromosome 17.	18
Figure 07	Structure de récepteur HER2.	19
Figure 08	La famille HER des récepteurs tyrosine kinases.	21
Figure 09	Voies de signalisation intracellulaires activée parHER2.	23
Figure 10	Amplification de gène HER2 et surexpression de récepteurs.	25
Figure 11	HER2 comme cible dans le cancer gastrique.	27
Figure 12	Le critère du score de HER2 IHC dans l'adénocarcinome gastrique.	29
Figure 13	répartition selon le type de prélèvement	32
Figure 14	Répartition des patients selon le sexe.	39
Figure 15	Répartition des patients selon l'âge.	40
Figure 16	Répartition des patients selon le type histologique	40
Figure 17	Répartition des adénocarcinomes gastriques selon le grade de différenciation	41
Figure 18	Répartition des patients selon le siège de la lésion	42
Figure 19	Répartition selon le paramètre T.	43
Figure 20	Répartition selon le paramètre N.	43
Figure 21	Répartition des scores des patients selon le sexe	44
Figure 22	Répartition des scores selon la tranche d'âge.	45
Figure 23	Répartition des scores selon le type histologique.	46
Figure 24	La surexpression de statut HER2 dans différents types histologiques.	46
Figure 25	Répartition des scores des patients selon le paramètre T	47
Figure 26	La fréquence de surexpression de statut HER2 selon le paramètre T	47
Figure 27	Répartition des scores des patients selon le nombre de ganglion infiltré	48
Figure 28	La fréquence de surexpression de statut HER2 selon le paramètre N	48
Figure 29	Carcinome à cellules en bague à chaton. HE (Gx10) biopsie gastrique montrant une muqueuse antrale infiltrée de nappes de cellules mucipares en bague à chaton	49
Figure 30	Carcinome tubuleux bien différencié de l'estomac. HE (Gx10) paroi gastrique infiltrée par une prolifération d'architecture glandulaire	49

Figure 31	HE (Gx10) Métastase ganglionnaire d'un carcinome tubuleux gastrique ; B : HER2 (score 3+) sur la métastase ganglionnaire du carcinome tubuleux de l'estomac	50
Figure 32	HE (Gx10) Infiltration des filets nerveux	50
Figure 33	A : HE (Gx10) biopsie gastrique montrant une muqueuse d'architecture détruite par une prolifération carcinomateuse à cellules indépendantes. B : HE (Gx40) cellules tumorales non cohésives avec atypies nucléaires	51
Figure 34	IHC avec AC anti HER2 : représentation des différents scores obtenus	52

Liste des tableaux

Tableaux	Titre	Page
Tableau 01	Classification pTNM des carcinomes de l'estomac.	11
Tableau 02	Critères de notation du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) pour le cancer gastrique.	29

Annexes

Tableau i	Les avantages et les désavantages de techniques d'immunohistochimie	Annexe II
Tableau ii	Le principe d'immunohistochimie	Annexe III

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le cancer gastrique est une tumeur qui se forme dans les tissus qui tapissent l'estomac, elle se développe à partir de cellules de la couche interne, ce type de cancer s'appelle adénocarcinome et représente environ 90% du cancer de l'estomac (ESMO, 2012). Il est le cinquième cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans le monde après les cancers des poumons, sein, colorectal et prostate. (Xi *et al.*, 2020), le pronostic du cancer gastrique avancé reste sombre (Bing *et al.*, 2012), il devient symptomatique à un stade plus précoce (Robert *et al.*, 2018).

Le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), qui est également appelé ERBB2, est un proto-oncogène situé sur le chromosome 17q21 qui code pour une protéine transmembranaire à activité tyrosine kinase, membre de la famille des récepteurs HER (Abrahamo et Scapulatempo, 2016). Son rôle principal est de favoriser la prolifération cellulaire et de supprimer l'apoptose, facilitant la croissance cellulaire excessive/incontrôlée et la tumorigenèse (Boku, 2014). Il est actuellement le seul biomarqueur pour sélectionner les patients qui peuvent être traités par la thérapie moléculaire ciblée (Xi *et al.*, 2020).

La surexpression et l'amplification du gène HER2 ont été décrites dans le carcinome gastrique après sa découverte dans le cancer du sein (Bing *et al.*, 2012). Elle se produit dans environ 15 à 30 % des cancers du sein et 10 à 30 % des cancers gastriques / gastro-œsophagiens (Iqbal et Iqbal, 2014). Avec l'introduction de la thérapie ciblée moléculaire HER2 pour les patients atteints d'un cancer gastrique avancé, la détermination du statut HER2 est cruciale afin de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de ce traitement (Abrahamo et Scapulatempo, 2016). Un statut HER2 positif est un facteur de mauvais pronostic et est associé à une maladie plus agressive, aussi il constitue un facteur prédictif de la réponse au traitement de l'herceptine, qui est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre HER2 (El Fatemiet *et al.*, 2012). La détermination de statut HER2 dans le cancer gastrique est devenue réalisable en laboratoire grâce à plusieurs techniques comme l'immunohistochimie (IHC), une méthode pour localiser HER2 dans les cellules tumorales de l'estomac, à travers la détection d'antigène par anticorps (Hofmann *et al.*, 2008). Cette méthode est suffisante pour déterminer le statut HER2 des tumeurs dans environ 90 % des cas. (Penault-Llorcaet *et al.*, 2012)

Le but de notre travail est d'évaluer le statut HER2 par la méthode immunohistochimique, aussi d'estimer / établir la prévalence de la surexpression de HER2 dans les adénocarcinomes (ADK) gastriques, lors d'une étude rétrospective sur 21 patients.

CHAPITRE I :

Généralité sur le cancer gastrique

I-GENERALITES SUR LE CANCER GASTRIQUE

I-1 : Définition

L'estomac peut être le site où se développent diverses tumeurs. Le plus courant est l'adénocarcinome, une tumeur épithéliale maligne qui provient des glandes situées dans la muqueuse de l'estomac.

Cependant, il existe d'autres types de cancer qui prennent naissance dans l'estomac, notamment le lymphome du tissu lymphoïde associé à la muqueuse (MALT), et le léiomyosarcome qui prend naissance dans les muscles entourant la muqueuse. (**Karimiet al., 2014**)

I-2 : Anatomie et structure de l'estomac

L'estomac est un organe du système digestif. Il est principalement situé dans les régions hypocondriaque gauche, sous le diaphragme, et supérieure de l'abdomen. L'estomac est un organe extensible. Chez l'adulte, il a une contenance moyenne de 1,5 litre. L'estomac est à peu près en forme de J. La taille, la forme et la position de l'estomac peuvent varier considérablement, selon la posture de l'individu et l'état de plénitude de l'estomac. Il joue un rôle essentiel dans la digestion des aliments. (**Mahadevan, 2017 ; American cancer society, 2021**)

Fonction

L'estomac a une triple fonction, motrice, sécrétoire et endocrine :

- Il agit comme un réceptacle et un réservoir pour les aliments ingérés et pour libérer les aliments dans le duodénum en petites quantités physiologiquement appropriées.
- Il sécrète de l'acide chlorhydrique et des enzymes protéolytiques qui initient la digestion des protéines et neutralisent de nombreuses bactéries nocives dans les aliments ingérés.
- Il baratte les aliments ingérés et les ramollit au moyen du suc gastrique pour produire un mélange liquéfié appelé chyme. (**Mahadevan, 2017**)

Anatomie

L'estomac présente 4 régions principales, le cardia, le fundus, l'antrum et le pylore :

- **Le cardia :** est relié à l'œsophage et c'est là que les aliments pénètrent dans l'estomac (l'orifice supérieur).
- **Le fundus :** suit le cardia et c'est la partie supérieure bulbeuse en forme de dôme de l'estomac.
- **L'antrum :** ou le corps représente la partie principale et la plus grande de l'estomac.
- **Le pylore :** qui canalise coniquement les aliments dans le duodénum ou la partie supérieure de l'intestin grêle. (Chaudhry, 2021)

Histologie

La paroi de l'estomac est constituée de plusieurs couches de l'intérieur vers l'extérieur :

- **La muqueuse :** est le revêtement interne de l'estomac, lorsque l'estomac est vide, la muqueuse est plissée. Ces replis s'aplanissent au fur et à mesure que l'estomac se remplit de nourriture. Elle contient des glandes qui secrètent du mucus, une substance qui protège l'estomac contre l'acidité gastrique, elle contient aussi d'autres glandes qui produisent des acides et des enzymes qui jouent un rôle dans la désagrégation des aliments.
- **La sous-muqueuse :** elle est composée de tissu conjonctif qui comprend de gros vaisseaux sanguins et lymphatiques, des cellules nerveuses et des fibres.
- **La musculuse :** c'est le muscle principal de l'estomac et il est constitué de 3 couches de muscles lisses (oblique interne, circulaire moyenne, longitudinale externe), permet à l'estomac de se contracter pour assurer ses fonctions.
- **La séreuse :** est la membrane fibreuse qui recouvre l'extérieur de l'estomac, elle est tapissée du mésothélium péritonéal renforcé d'un tissu conjonctif sous-mésothélial. (Société canadienne de cancer, 2022).

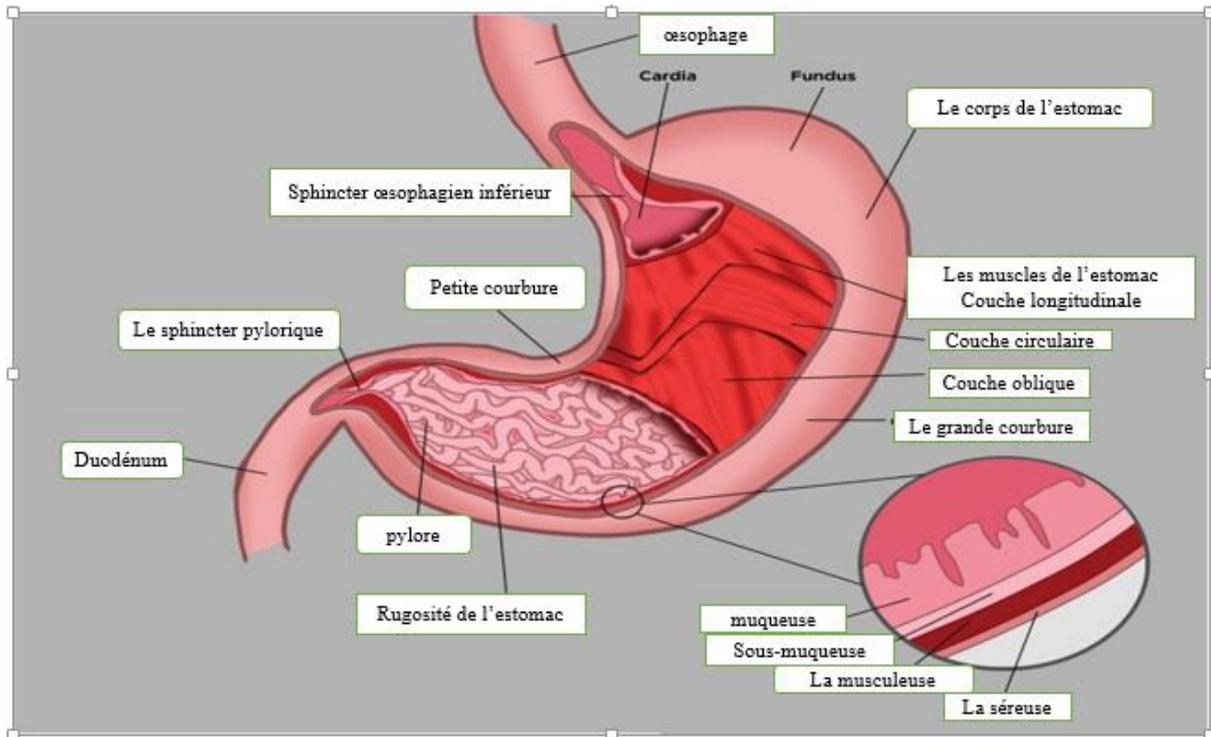


Figure01 : illustration de l'extérieur et l'intérieur de l'estomac (Chaudhry, 2021)

Cette figure illustre l'estomac de l'extérieur à l'intérieur, montrant ses repères anatomiques :

Fundus, partie pylorique, cardia, le sphincter pylorique, le corps de l'estomac et le Duodénum, et elle montre les muscles et les couches histologiques de l'estomac, la muqueuse, la sous muqueuse, la musculieuse et la séreuse.

I-3 : Epidémiologie

Le cancer gastrique représente un problème de santé mondial important puisqu'il est le cinquième cancer en incidence (Petryszyn, Chapelle & Matysiak-Budnik, 2020) avec un pourcentage de (5.6%) dans le monde après les cancers du sein, poumon, prostate et colorectaux et la quatrième cause de décès liés au cancer, responsable de près de 768 793 décès selon les estimations du projet GLOBOCAN 2020. (Cancer today, 2020).

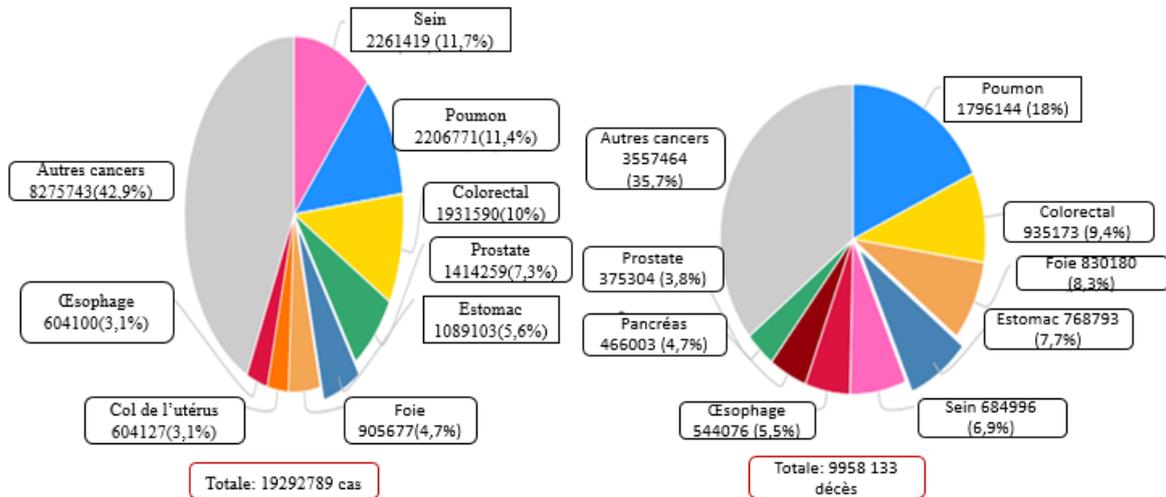


Figure02 : Nombre de nouveaux cas et de décès en 2020, pour les deux sexes et Tous les âges. (Cancer today, 2020)

L'incidence des cancers gastriques est différente selon le sexe et la situation géographique. Les hommes sont deux à trois fois plus susceptibles que les femmes (Machlowska *et al.*, 2020).

L'incidence la plus élevée étant observée en Asie de l'Est, dans certains pays d'Europe de l'Est et d'Amérique du Sud, et la plus faible en Amérique du Nord et en Afrique. À l'échelle mondiale, plus de 70 % des cancers gastriques surviennent dans les pays en voie de développement. (Petryszyn, Chapelle & Matysiak-Budnik, 2020).

L'incidence des cancers de l'estomac diminue dans le monde au rythme de 2 à 3% par an du fait d'une prévention primaire généralisée en cours mais non programmée. Cette régression est due aux modifications de style de vie et des facteurs environnementaux. Il faut noter que la réduction de l'incidence ne touche pas tous les types de cancers gastriques. (Bobb, 2017)

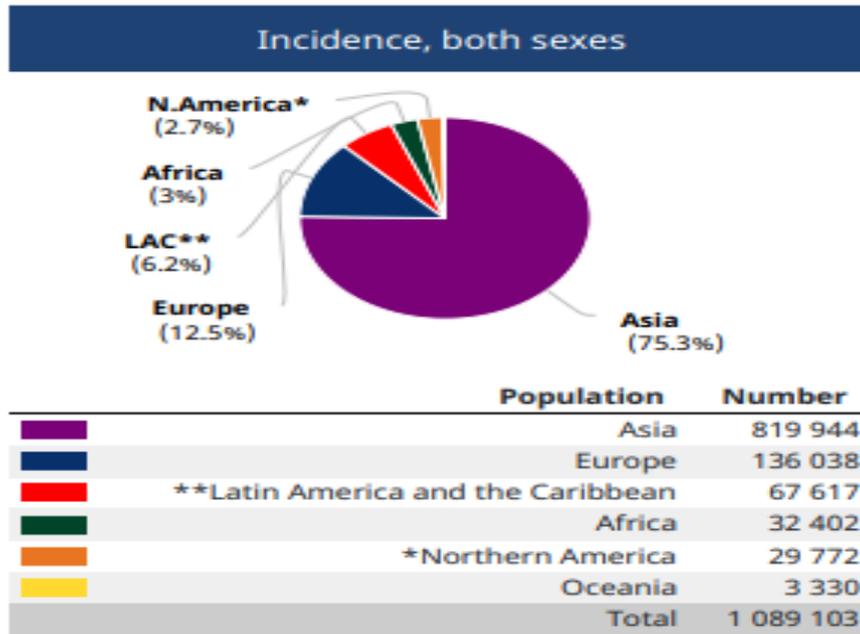


Figure 03 : Variation géographique de l'incidence du cancer gastrique pour les deux sexes. **Cancertoday, 2020**

Selon les dernières données de l'OMS publiées en 2018, les décès par cancer de l'estomac en Algérie ont atteint 1 648, soit 0,97% du total des décès. Le taux de mortalité ajusté en fonction de l'âge est de 5,03 pour 100 000 habitants, ce qui classe l'Algérie au 107e rang mondial. (**Stomach cancer in Algeria, 2022**)

I-4 Les facteurs de risques

- Gastrite chronique, secondaire à l'infection par helicobacterpylori.
- Facteurs exogènes :
 - _ Tabagisme
 - _ Alimentation salée et fumée (riche en nitrates) et pauvre en légumes et fruits frais
- Facteurs héréditaires (1 à 3%) touchent le plus souvent le sujet jeune
 - _ Cancer colorectal héréditaire non polyposique ou syndrome de Lynch
 - _ Cancer gastrique diffus héréditaire (mutation du gène codant pour la protéine E-cadhérine)
- Autre facteurs plus rares :
 - _ ATCD de gastrectomie partielle (10 à 15 ans après l'intervention).
 - _ Gastrite chronique de l'anémie.de Biermer (**Bouزيد et al., 2017**)

I-5 : Manifestations cliniques et diagnostic**Manifestations cliniques**

La symptomatologie clinique du cancer gastrique est discrète, le plus souvent tardive et aspécifique, témoignant d'une maladie déjà localement avancée ou métastatique. Les tumeurs débutantes sont habituellement asymptomatiques et rarement détectées en dehors d'une politique de dépistage ciblée.

Les premières manifestations cliniques sont banales et n'inquiètent pas le patient. **(Taieb, 2014)**. Les premiers symptômes tels que : de vagues troubles gastro-intestinaux, des nausées épisodiques, des vomissements et l'anorexie sont également des symptômes courants chez les patients sans cancer. Les symptômes les plus fréquents au moment du diagnostic sont les douleurs abdominales (50 % à 65 %) et la perte de poids (40 %). Bien que l'anémie soit une constatation fréquente chez les patients atteints d'un cancer gastrique, les saignements gastro-intestinaux supérieurs manifestes sont moins fréquents et surviennent chez 16 % à 17 % des patients.

Il y a de nombreux symptômes varient selon l'emplacement de la lésion primaire :

- La dysphagie survient principalement chez les patients présentant une localisation proximale du cancer.
- Les nausées et les vomissements sont plus fréquents chez les patients atteints d'un cancer non proximal.
- La satiété précoce peut être particulièrement importante chez les patients atteints d'une maladie cancéreuse de type linéaire gastrique. **(Mansfield *et al.*, 2003)**

Moyens Diagnostiques

- **Endoscopie haute**

L'endoscopie haute ou fibroscopie œsophago-gastro-duodénale ou FOGD est l'examen le plus souvent effectué. Au cours de ce test, le médecin passe un endoscope, tube mince, flexible et éclairé avec une petite caméra vidéo à l'extrémité, dans la gorge. Cela permet au médecin de voir la paroi interne de l'œsophage, de l'estomac et de la première partie de l'intestin grêle. S'il observe des zones anormales, il peut faire des prélèvements biopsiques à l'aide

d'une pince couplée à l'endoscope. Les prélèvements de tissus effectués sont envoyés à un laboratoire d'anatomie pathologique pour être examinés.

- **Biopsie**

Au cours d'une biopsie, le médecin prélève des échantillons de la zone anormale de l'estomac observée lors de la fibroscopie.

- **Examens d'imagerie**

Les tests d'imagerie faites à l'aide des rayons X, des champs magnétiques, des ondes sonores ou des substances radioactives pour donner des images de l'intérieur de corps.

Telles que : Tomodensitométrie (CT ou CAT) scan, Échographie endoscopique, Imagerie par résonance magnétique (IRM)...

Les tests d'imagerie peuvent être effectués pour plusieurs raisons notamment : Pour aider à savoir si une zone suspecte pourrait être cancéreuse ; Pour savoir jusqu'où le cancer peut s'être propagé ; Pour aider à déterminer si le traitement a été efficace.

- **Laparoscopie**

Si un cancer de l'estomac a déjà été détecté et que des tests d'imagerie n'ont pas montré qu'il s'est propagé à d'autres parties du corps, les médecins peuvent effectuer une laparoscopie exploratrice avant toute autre intervention chirurgicale. Cela peut aider à confirmer que le cancer n'est toujours que dans l'estomac, ce qui signifie que la chirurgie pour l'enlever pourrait toujours être une option. (American Cancer Society, 2021)

I-6 : Classifications des cancers gastriques

I-6-a : Classification histologique : se base sur la différenciation cellulaire, l'histogénèse et pathogénèse moléculaire. Cette variété explique en partie la diversité des schémas de classification histopathologique, les plus couramment utilisés sont celles de **Lauren** et de l'OMS. (Cutsemet *al.*, 2016).

➤ **Classification Lauren** : Cette classification a été introduite en 1965, elle constitue une approche de classification simple (Afchainet *al.*, 2010) : Les carcinomes gastriques sont séparés en deux types histologiques principaux : diffus et intestinal, en plus des types mixtes :

- Les carcinomes diffus : sont peu différenciés et sont composés de cellules tumorales solitaires ou peu cohésives en l'absence de formation de glandes.
- Les carcinomes intestinaux : sont généralement bien tolérés, modérément différenciés et forment des structures glandulaires rappelant les adénocarcinomes colorectaux, qui explique le nom du sous-type. **(Eric et al., 2016)**
- Les carcinomes de type mixtes : certains patients atteints d'un cancer gastrique ont un type à la fois diffus et intestinal dans l'échantillon de cancer gastrique, il existe des études qui évaluent le comportement et le pronostic de cancer gastrique de ce type. **(Johnston et Beckman, 2019)**

➤ **Classification OMS**: la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) est plus détaillée que la classification de Lauren **(WHO, 2010)**. Elle est utilisée par tous les pathologistes et médecins traitants. Elle propose de classer les adénocarcinomes selon deux paramètres : le type histologique et le degré de différenciation.

- **Le type histologique** : en fonction des données cytologiques et architecturales quatre sous types principaux peuvent être isolés : **(Camilo adem et Mokraneyacoub, 2010)**
 - Adénocarcinome papillaire (tumeur exophytique, bien différenciée).
 - Adénocarcinome tubuleux (bien, modérément ou peu différencié).
 - Adénocarcinome mucineux (colloïde muqueux) (>50% de composante mucineuse).
 - Adénocarcinome à cellules indépendantes (>50% de cellules indépendantes).
 - Plus rares : Carcinome adénoquameux.
 - Carcinome épidermoïde.
 - Carcinome à petites cellules.
 - Carcinome indifférencié.
- **Le degré de différenciation**
 - Bien différencié : 50 à 90% de structures glandulaires.
 - Moyennement différencié : entre 5 et 50% de structures glandulaires.
 - peu différencié : moins de 5% de structures glandulaires. **(Jean, 2014)**.

I-6-b : Classification TNM : ce système est le langage de classification de l'extension tumorale **(Cserniet al., 2018)**, il est généralement corrélé au pronostic et il repose sur l'extension tumorale locale, régionale (ganglionnaire) et métastatique.

Ce classement est basé sur des facteurs anatomiques comprenant : - **T** décrit la taille de la tumeur primitive, - **N** décrit les ganglions lymphatiques entourant l'estomac, - **M** décrit si

le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps (métastases). (Aparicio *et al.*, 2004). La lettre p correspond à une classification anatomopathologique et la lettre c à une classification clinique et radiologique.

Tis	Carcinome in situ.
T1	Tumeur infiltrant le chorion de la muqueuse (T1a), la musculaire muqueuse (T1a) ou la sous-muqueuse (T1b).
T2	Tumeur infiltrant la musculature.
T3	Tumeur infiltrant la sous-séreuse sans atteinte du péritoine viscéral ou des structures adjacentes.
T4	Tumeur infiltrant le péritoine viscéral (T4a) ou les structures adjacentes (T4b).
N0	Absence de métastase ganglionnaire.
N1	1 à 2 ganglions lymphatiques régionaux métastatiques.
N2	3 à 6 ganglions lymphatiques régionaux métastatiques.
N3	>7 ganglions lymphatiques régionaux métastatiques.
M0	Absence de métastase à distance.
M1	métastase à distance.

Tableau01 : Classification pTNM des carcinomes de l'estomac 7^{ème} édition 2009

(Camilo et Morane, 2010)

I-6-c : Classification moléculaire

Bien que les critères classiques de classification des cancers gastriques aient été histologiquement fondés (**Lauren et OMS**), l'utilisation récente de données génomiques a également mené à l'élaboration de nouveaux schémas de classification moléculaire.

Le réseau de recherche TCGA a proposé un système de classification qui divise les cancers gastriques en 4 sous types distincts.

- Premièrement les tumeurs virus Epstein-Barr (**EBV**) positives, présentent une hyper méthylation du promoteur CDKN2A (p16INK4A), mais il manquait une hyper méthylation de MLH1. Ces tumeurs ont montré aussi le taux le plus élevé des mutations PIK3CA (80%), un taux élevé des mutations ARID1A (55%), et très rarement des mutations dans TP53. Une autre caractéristique importante de ce groupe, à des fins thérapeutiques, est la surexpression du ligand de la mort- programmée (PD-L 1/2) en combinaison avec des signatures de signalisation de cellules immunitaires accrues.

- Le deuxième groupe, groupe des tumeurs avec instabilité micro-satellitaire (MSI), représente 22% des échantillons totaux, et présente un phénotype significatif de méthylateur de l'île CpG, incluant l'hyper méthylation du promoteur MLH1. L'analyse des mutations dans ce groupe a identifié un total de 37 gènes significativement mutés, y compris TP53, KRAS, PIK3A et ARID1A, alors qu'il n'y avait que 25 gènes significativement mutés dans les cancers non MSI.
- Le troisième groupe défini par les données TCGA est le groupe des tumeurs avec stabilité génomique, qui comprend 20% des échantillons totaux. Ce groupe comprend la majorité des carcinomes gastriques avec histologie diffuse, et également le plus grand pourcentage des mutations CDH1 compatible. Ces tumeurs avec stabilité génomique ont également montré une augmentation des mutations RHOA et les fusions CLDN18- ARHGAP, et l'expression accrue des gènes de la voie d'adhésion cellulaire.
- Enfin, le groupe des tumeurs avec instabilité chromosomique (CIN), montre une aneuploïdie marquée ainsi que des amplifications des récepteurs tyrosine kinases (RTKs). Ce groupe a également montré un pourcentage élevé de mutations TP53 et principalement un aspect histologique de type intestinal. **(Katona et Rustgi, 2017)**

En outre, la classification moléculaire basée sur HER2 (également connue comme statut ERBB2) a été introduit pour les adénocarcinomes gastriques à cause des implications thérapeutiques. L'HER2, qui est un membre de la famille de protéines récepteur du facteur de croissance épidermique humain (EGFR), est un récepteur tyrosine kinase transmembranaire qui régule la prolifération, la différenciation et la survie cellulaires. 12-20% des ADKs de l'estomac sont HER2 positifs (par amplification, surexpression de la protéine, ou les deux). Des études ont montré que le statut HER2 positif le cancer gastrique est associé à une aggravation du pronostic, agressivité accrue de la maladie, et raccourcie survie ; mais d'autres études n'ont rapporté aucune valeur pronostique. Les carcinomes gastriques sont définis comme HER2 positifs si le score d'intensité immuno-histochimique est 3+ ou si l'hybridation in situ par fluorescence est positive (FISH). **(Cutsem et al., 2016)**

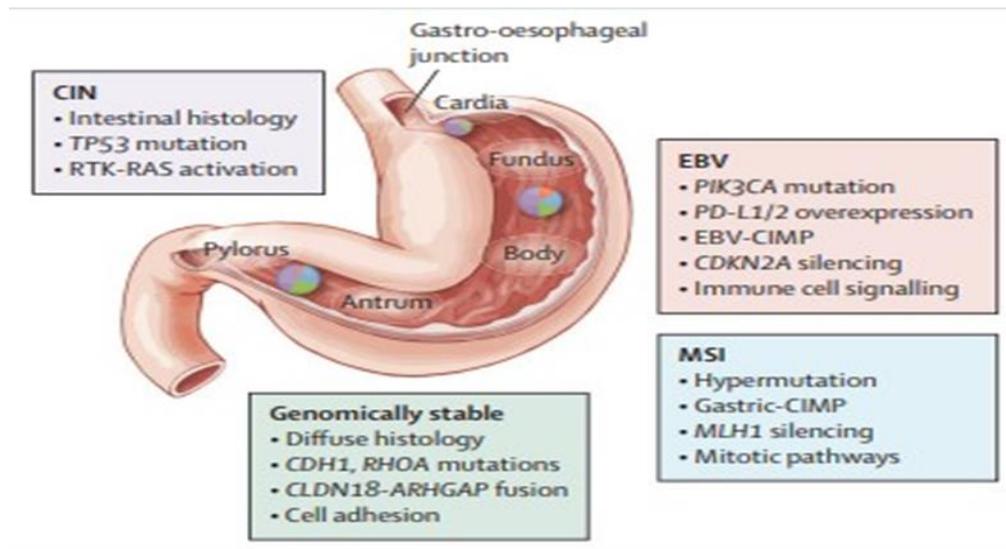


Figure 04 :Caractérisation moléculaire des sous-types de carcinomes gastriques.(Eric, 2016)

Cette figure montre les caractérisations moléculaires des 4 sous types de carcinomes gastriques, Les tumeurs virus Epstein-Barr (EBV) positives, les tumeurs avec instabilité microsatellite (MSI), Des tumeurs avec stabilité génomique (GS) et tumeurs avec instabilité chromosomique (CIN).

I-7 :Mécanisme de la Carcinogénèse gastrique

Avant que le cancer ne devienne cliniquement apparent, un processus précancéreux prolongé se produit avec des stades séquentiels bien définis : gastrite chronique active (potentiellement liée à une infection à *helicobacter pylori* (HP), à une anémie de Biermer, une alimentation riche en sel) → gastrite chronique atrophique → métaplasie intestinale ou colique → dysplasie (également appelée néoplasie intraépithéliale), et enfin le carcinome invasif (Correa, 2013).

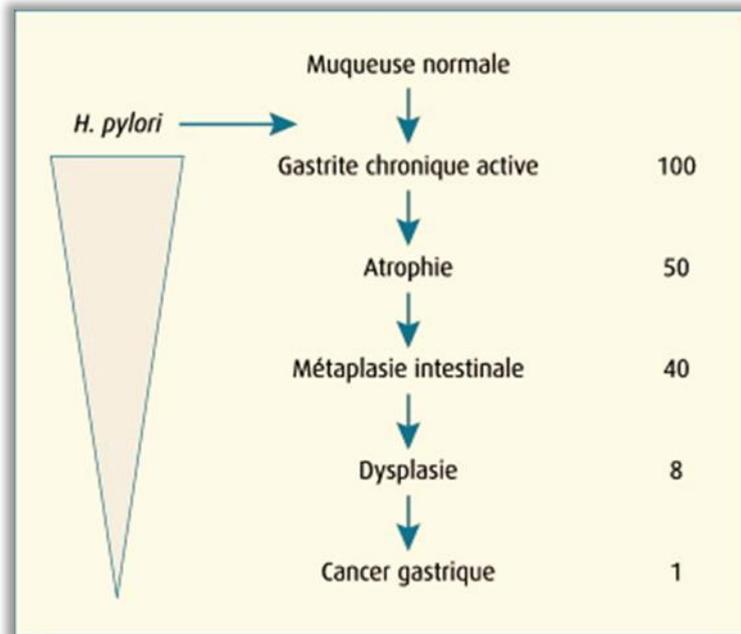


Figure05 : Cascade des anomalies histologiques gastriques conduisant au cancer. (Delchier, 2008)

Le cancer gastrique survient tôt dans la vie, comme en témoignent des études sur des populations flottantes. Il y a une longue période d'incubation de 30 à 50 ans après une gastrite chronique. Cela s'accompagne d'une diminution de la masse des cellules pariétales, entraînant une diminution de la sécrétion d'acide gastrique, qui à son tour entraîne une augmentation du pH intraluminal à l'origine de la prolifération de bactéries anaérobies. Ces bactéries réduisent le nitrate (NO₂) en nitrite (NO), formant la N - oxyde nitrique synthase (i-NOS) et un mutagène nitroso sous l'influence d'une absorption réduite de l'acide ascorbique.

L'inflammation chronique conduit également à la destruction des cellules épithéliales, ce qui augmente la production de radicaux libres, diminue les concentrations intraluminales d'acide ascorbique et augmente le renouvellement cellulaire. La séquence métaplasie, dysplasie puis adénocarcinome est bien caractérisée pour les cancers de type intestinal.

Les séquences mutées qui se produisent lors de la transition du précancer au cancer comprennent des mutations dans les oncogènes (K-ras, b-caténine), les gènes suppresseurs ou régulateurs (APC, TP53) et les gènes de réparation MMR (hMLH1). En revanche, les cancers diffus ne sont pas concernés par ce régime. Pour ces cancers à cellules isolées, les mutations du gène CDH1, qui code pour le régulateur de la transcription de la protéine

E-cadhérine (16q), jouent un rôle majeur, faisant perdre la polarité des cellules gastriques et devenir ainsi des cellules isolées. (Bobb, 2017)

I-8 : modalités thérapeutiques

- **Résection chirurgicale**

La Chirurgie est le seul traitement potentiellement curatif du cancer gastrique, elle est recommandée pour les stades I à IIIB avec un objectif curatif. (Bohaneset *al.*, 2009).

Cette intervention d'exérèse de l'estomac est le traitement de référence des cancers de l'estomac sans métastase à distance et est le principal traitement permettant d'offrir une chance de guérison, (Rougier *et al.*, 2016).

La résection chirurgicale de la tumeur peut être réalisée selon trois modalités : lorsque la tumeur est très petite, peu profonde et sans extension aux ganglions ou à d'autres organes, une résection par endoscopie est possible lorsque la tumeur est moins superficielle et située dans l'antra, une gastrectomie partielle est pratiquée, lorsque la tumeur est située au niveau du corps de l'estomac ou du cardia, dans ce cas, l'estomac est retiré entièrement. (Aparicioet *al.*, 2004).

- **Radiothérapie**

Bien que de plus petites études aient montré une certaine réponse clinique à la radiothérapie chez les patients atteints d'un cancer gastrique, seul un modeste avantage en termes de survie a été démontré. Un schéma posologique habituel de radiothérapie est de 45 à 50 Gy en 20 à 30 fractions. Les effets indésirables causés par la radiothérapie comprennent la toxicité gastro-intestinale des structures limitant la dose entourant l'estomac (intestins, foie, reins, moelle épinière et cœur).

- **Chimiothérapie**

Une étude a révélé des taux de récurrence allant jusqu'à 80 % chez les patients subissant une résection chirurgicale seule, ce qui suggère la nécessité de poursuivre les recherches sur la chimiothérapie et la radiothérapie adjuvantes. (John *et al.*, 2004)

- **Immunothérapie**

L'immunothérapie est un nouveau traitement anticancéreux qui utilise des vaccins contre les tumeurs ou des anticorps anti-tumoraux pour activer le système immunitaire de l'organisme contre le cancer. Le système immunitaire peut être utilisé pour identifier et éliminer les tumeurs malignes via la surveillance immunitaire afin d'inhiber le développement tumoral.

- **Thérapies moléculaires ciblées**

Au cours des dernières décennies, des avancées significatives dans la biologie du cancer ont conduit à l'identification de facteurs clés qui contribuent à la tumorigenèse. De nombreux agents moléculaires ciblés ont montré une activité anti tumorale significative dans une variété de types de tumeurs. Une variété de voies moléculaires, y compris la croissance cellulaire, le cycle cellulaire, l'apoptose, l'angiogenèse et l'invasion, fournissent des cibles moléculaires pour le traitement du cancer. Ces stratégies thérapeutiques comprennent les inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), les inhibiteurs de l'angiogenèse, les inhibiteurs de facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), les inhibiteurs du cycle cellulaire et les inhibiteurs de la métalloprotéinase matricielle (MMP). (**Song *et al.*, 2017**)

Dans le cas du cancer gastrique, le récepteur HER2 peut être muté ou plus souvent surexprimé et de ce fait actif de façon permanente. Les anticorps monoclonaux, Trastuzumab et Pertuzumab, vont se fixer à la partie extracellulaire de ce récepteur. Le Pertuzumab possède également un deuxième site de fixation empêchant l'interaction entre HER2 et HER3 (**Vignot *et al.*, 2008 ; GEQQ, 2015**)

CHAPITRE II :

Récepteur HER2 dans le cancer gastrique

II-1 : GENERALITES SUR LE RECEPTEUR HER2

II-1-1 : Définition

HER2 et Neu sont les homologues humains et rongeurs d'un récepteur de facteur de croissance oncogène qui ont été identifiés et nommés indépendamment au début des années 1980. (Moasser, 2007). Le récepteur HER2 (précédemment appelé HER2/Neu) est une glycoprotéine transmembranaire à activité tyrosine kinase. Il appartient à la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR/ErbB). Ces récepteurs sont essentiels pour contrôler la croissance et la différenciation des cellules épithéliales. (Albagoushet *al.*, 2021)

HER2 est codé par un gène situé sur le chromosome 17q21. Le gène *HER2*, situé à côté des gènes du topo isomérase IIa, est apparenté à l'oncogène *v-erbB* du virus de l'érythroblastose aviaire. Dans les carcinomes, *HER2* agit comme un oncogène, principalement parce qu'une amplification de haut niveau du gène induit une surexpression de la protéine dans la membrane cellulaire et l'acquisition subséquente de propriétés avantageuses pour une cellule maligne. (Gravaloset *al.*, 2008)

Il est maintenant devenu clair que HER2 est exprimé dans de nombreux tissus, y compris le sein, le tractus gastro-intestinal, les reins et le cœur. Son rôle principal dans ces tissus est de favoriser la prolifération cellulaire et de supprimer l'apoptose, ce qui peut faciliter la croissance cellulaire excessive/incontrôlée et la tumorigenèse. (Boku, 2014)

II-1-2 : Famille et structure

Le récepteur HER2 est une glycoprotéine transmembranaire de 1255 acides aminés et 185 kD située sur le bras long du chromosome humain 17 (17q12).

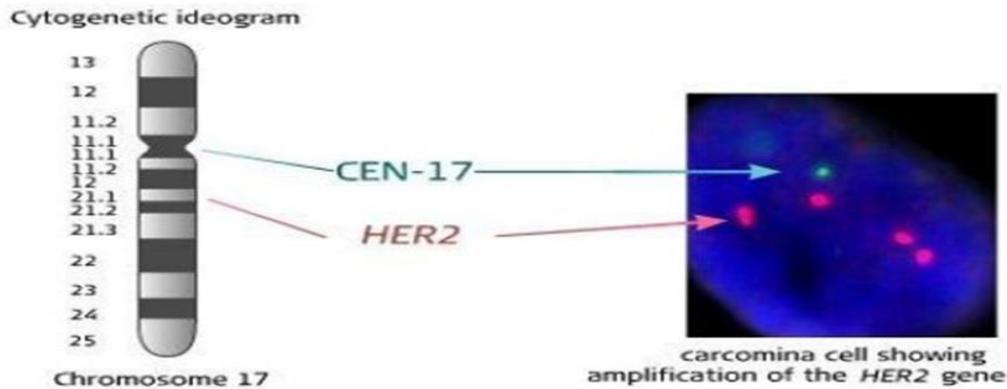


Figure 06 : localisation de récepteur HER2 sur le chromosome 17. (Lahzaoui, 2013) cette figure montre la localisation de récepteur HER2 sur le chromosome 17q21, un chromosome observé dans une cellule de carcinome montrant l'amplification du gène HER2.

La famille est composée de quatre membres principaux : HER-1, HER-2, HER-3 et HER-4, également appelés respectivement ErbB1, ErbB2, ErbB3 et ErbB4. Les quatre récepteurs HER comprennent un site de liaison de ligand extracellulaire riche en cystéine, un segment lipophile transmembranaire et un domaine intracellulaire avec une activité catalytique de tyrosine kinase.

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR, ErbB1 et HER1) - le premier récepteur tyrosine kinase, a été découverte par Carpenter et ses collègues de l'Université Vanderbilt, États-Unis, en 1978. (Iqbal et Iqbal, 2014). La liaison du ligand induit l'homodimérisation de l'EGFR ainsi que l'hétérodimérisation avec d'autres types de protéines HER. HER2 ne se lie à aucun ligand connu, mais c'est le partenaire d'hétérodimérisation préféré des autres membres de la famille HER. (Gravaloset *al.*, 2008). Pour HER1, HER3, HER4, ils ont un total de 11 ligands extracellulaires. HER2 fait une exception car il ne lie aucun ligand. (Albagoush, 2021)

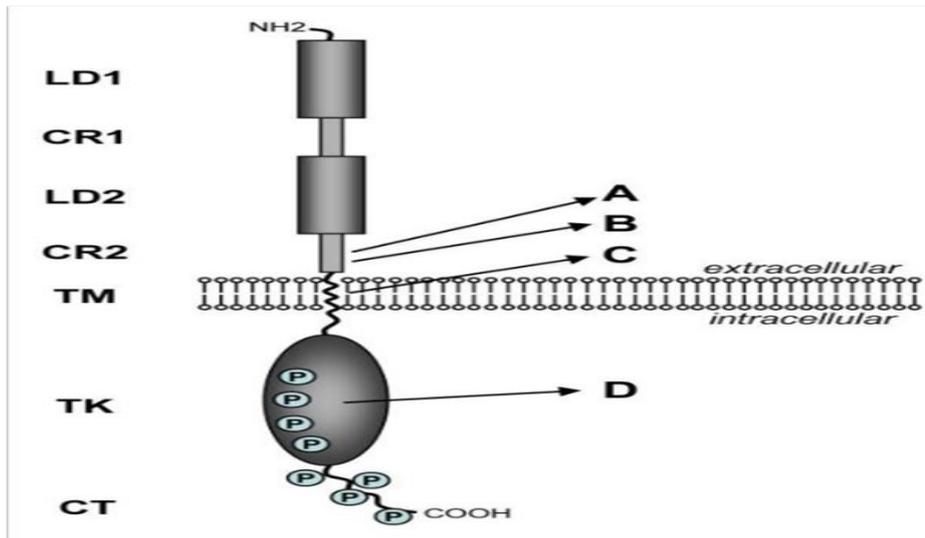


Figure 07 : structure de récepteur HER2. (Moasser, 2007)

*Structure des protéines HER2 et Neu. La structure du domaine est représentée sur la gauche et consiste en deux régions de liaison de ligand (LD1 et LD2), deux régions riches en cystéine (CR1 et CR2), un court domaine transmembranaire (TM), un domaine catalytique de tyrosine kinase (TK) et une queue carboxy terminale (CT). De nombreux sites de phosphorylation de la tyrosine dans les domaines TK et CT sont indiqués par un P encerclé. Les lettres à droite pointent vers des zones spécifiques qui sont altérées ou mutées dans certains cancers naturels ou induits expérimentalement discutés dans le texte. A) site de mutations somatiques trouvées dans les tumeurs résultant de MMTV-neusouris. B) site de la délétion de 48 pb dans l'isoforme Δ HER2 humaine naturelle. C) site de la mutation dans l'oncogène *neuT* initialement découvert dans un modèle de tumeur induite par un carcinogène chez le rat et utilisé ensuite dans de nombreux modèles expérimentaux in vitro et transgéniques. D) site de mutations trouvé dans de rares cas de cancers du poumon humains.*

II-1-3 : Le rôle de HER2

L'activation des voies de signalisation médiées par HER2 régule la survie, la prolifération, la différenciation, la motilité, l'apoptose, la survie, l'invasion, la migration, l'adhérence et l'angiogenèse des cellules.

L'importance de ces récepteurs est qu'une surexpression anormale de la protéine HER2 est associée à certains adénocarcinomes, notamment les cancers du sein, de l'ovaire, de l'endomètre, du col de l'utérus et du poumon, de l'œsophage, de la jonction gastro-œsophagienne, de l'estomac et de la vessie. Cette protéine est fortement associée à une récurrence accrue de la maladie et constitue un mauvais facteur pronostique de survie. Par conséquent, HER2 est une cible pronostique importante pour le traitement de divers cancers. (Albagoush&Limaiem, 2021)

II-1-4 : Mécanisme d'activation

HER2 est une protéine appartenant à une famille de récepteurs transmembranaires épithéliaux à activité tyrosine kinase qui comprend trois autres protéines : HER1 (EGFR), HER3 et HER4. Les quatre récepteurs sont structurellement similaires. A l'état basal, ces protéines sont présentes à la surface des cellules sous une forme inactive. À l'exception de HER2, ils deviennent actifs au contact du ligand : après la liaison du ligand à la partie extracellulaire du récepteur, la conformation du récepteur change, entraînant sa dimérisation. Cette dimérisation peut avoir lieu sous forme d'homodimères ou d'hétérodimères. A ce jour, il n'existe aucun ligand qui se lie à la partie extracellulaire de HER2, en revanche, il est capable de s'auto-dimériser sans contact avec le ligand et participe préférentiellement à l'hétérodimérisation avec les trois autres corps récepteurs de la famille HER.

HER2 a une conformation ouverte à l'état basal, indépendante des ligands, favorisant la formation d'homo- ou d'hétérodimères. Les hétérodimères contenant HER2 sont généralement plus fonctionnels que les homodimères, en particulier ceux formés par l'association HER2-HER3. **(Brugère, 2015)**

Les résidus de tyrosine intracellulaires s'autophosphorylent et servent de points d'ancrage pour les complexes protéiques, qui à leur tour activent de nombreuses cascades de signalisation, y compris les voies MAPK ou AKT. Enfin, le complexe ligand/récepteur est internalisé et induit l'expression de gènes impliqués dans la croissance cellulaire, l'inhibition de l'apoptose, l'angiogenèse ou les processus métastatiques. **(Larbouret *et al.*, 2007)**

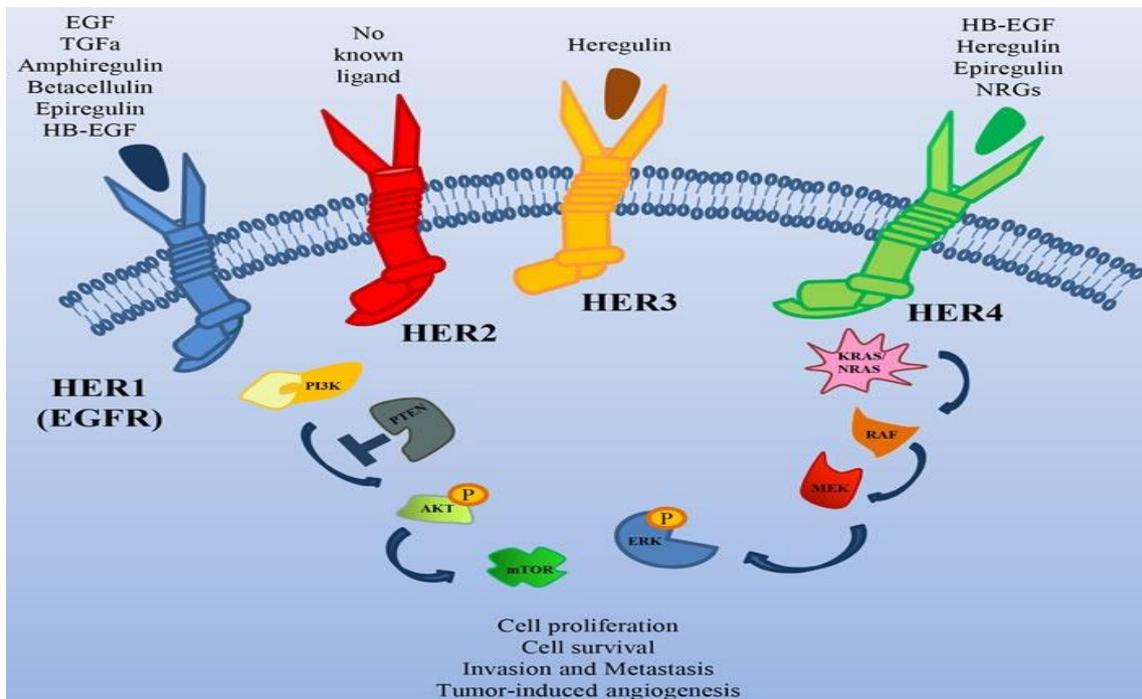


Figure 08 : La famille HER des récepteurs tyrosine kinases

Illustration schématique des récepteurs de cette famille, de leurs ligands et de leurs principaux transducteurs de signal en aval.(Apicella et al., 2017)

La signalisation HER2 joue un rôle important dans la régulation de la fonction cellulaire normale. Cependant, sa dérégulation est souvent impliquée dans le cancer. HER2 peut s'homodimériser avec lui-même ou s'hétérodimériser avec les autres membres de la famille HER.

Ainsi la surexpression de HER2 peut conduire à la suractivation des voies MAPK/ERK et PI3K/AKT/mTOR, conduisant à une croissance cellulaire incontrôlée et à l'évasion de l'apoptose.

La voie RAS-MAPK

La voie **RAS-MAPK** est une importante voie de transduction du signal par laquelle les ligands extracellulaires stimulent la prolifération, la différenciation, la survie et le métabolisme cellulaires.

Chapitre II : récepteur HER2 dans le cancer gastrique

La liaison des ligands aux récepteurs de surface cellulaire entraîne une phosphorylation spécifique au site de certaines régions cytoplasmiques. Cela conduit au recrutement de protéines adaptatrices, qui forment des complexes avec le facteur d'échange de nucléotides guanine pour convertir le **RAS-GDP inactif** en sa forme **RAS-GTP active** (que ce soit **HRAS, KRAS, NRAS**). (Masson, 2007) entraînant le recrutement et l'activation de **RAF**.

Phosphorylâtes de **RAF** activés et actifs **MEK**, dont l'activation conduit directement à la phosphorylation d'ERK. ERK activé phosphoryle une grande variété de substrats allant des kinases aux facteurs de transcription et se positionne comme une kinase contrôlant un grand nombre de processus cellulaires en raison de ses propriétés de reconnaissance du substrat assez larges. (Liu, Yang, Geng&Huang, 2018)

La voie PI3K/AKT

PI3K est un hétérodimère à activité kinase constitué de deux protéines : la sous-unité régulatrice p85 et la sous-unité catalytique p110. Par conséquent, il peut être activé directement par les récepteurs tyrosine kinase ou par les protéines Ras, et il existe donc un lien étroit entre la voie RAS/MAPK et PI3K/AKT.

PI3K est activé par l'interaction ligand/ récepteur. Une fois activé, la PI3K est recruté sur la membrane en se liant directement aux résidus consensus phosphotyrosine des récepteurs ou adaptateurs du facteur de croissance via l'un des deux domaines SH2 dans la sous-unité de l'adaptateur. Cela conduit à l'activation allostérique de la sous-unité CAT. En quelques secondes, l'activation de PI3K entraîne la production du second messager phosphatidylinositol-3, 4,5-triphosphate (PI3, 4,5-P₃) à partir du substrat phosphatidylinositol-4,4-bisphosphate (PI-4,5 -P₂). PI3, 4,5-P₃ recrute ensuite un sous-ensemble de protéines de signalisation avec des domaines d'homologie membranaire à la pleckstrine (PH), y compris la protéine sérine/thréonine kinase-3'-phosphoinositide-dépendante kinase 1 (PDK1) et Akt/protéine kinase B (PKB). (Porta, Paglino& Mosca, 2014)

La PKB/Akt entièrement active assure la médiation de nombreuses fonctions cellulaires, notamment l'angiogénèse, le métabolisme, la croissance, la prolifération, la survie, la synthèse des protéines, la transcription et l'apoptose. (Hemmings&Restuccia, 2012)

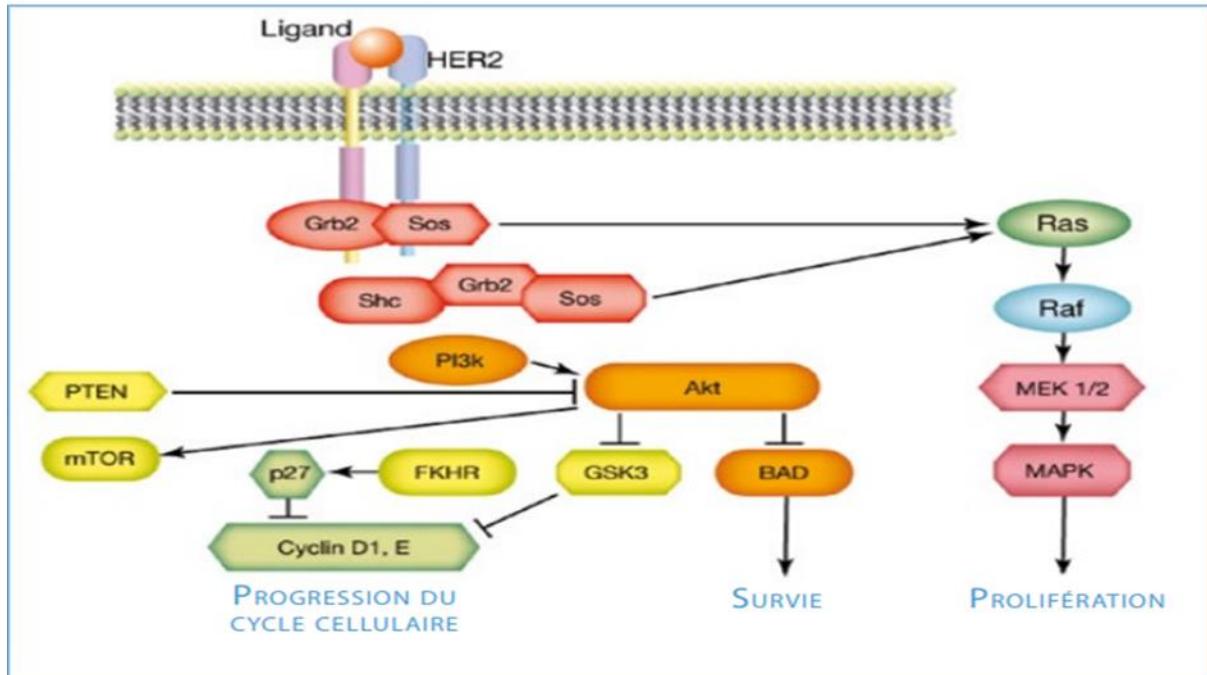


Figure 09 : Voies de signalisation intracellulaires activée par HER2. (Cucherouset et Yaziri, 2012)

HER2 est un membre de la famille HER/EGFR des RTK. La signalisation HER2 joue un rôle important dans la régulation de la fonction cellulaire normale. Cependant, sa dérégulation est souvent impliquée dans le cancer. HER2 peut s'homodimériser avec lui-même ou s'hétérodimeriser avec les autres membres de la famille HER. La surexpression de HER2 peut conduire à la suractivation des voies MAPK/ERK et PI3K/AKT/mTOR, conduisant à une croissance cellulaire incontrôlée et à l'évasion de l'apoptose.

II-2 : HER2 ET CANCER GASTRIQUE

II-2-1 : Surexpression de récepteur HER2 dans le cancer gastrique

La plupart des études sur HER2 ont été réalisées dans le cancer du sein, après qu'il ait été découvert qu'il induisait une carcinogenèse mammaire in vitro et in vivo. L'amplification ou la surexpression du gène HER2 se produit dans environ 15 à 30 % des cancers du sein.

Avec une compréhension croissante de la biologie de HER2, il est maintenant reconnu que la surexpression de HER2 se produit également dans d'autres formes de cancers tels que l'estomac, les ovaires, le carcinome séreux de l'endomètre utérin, le côlon, la vessie, les poumons, le col utérin, la tête et le cou et l'œsophage. (Iqbal et Iqbal, 2014)

Chapitre II : récepteur HER2 dans le cancer gastrique

La surexpression de la protéine HER2 dans le cancer gastrique, par immunohistochimie (IHC), a été décrite pour la première fois en 1986 (**sakaïet al., 1986**). Dans les années 1990, certaines séries ont rapporté 9 à 38 % de tumeurs HER2 positives en utilisant des anticorps polyclonaux dirigés contre différents domaines de la protéine HER2 et en limitant l'évaluation à la coloration de la membrane cellulaire. Des études plus récentes, qui ont déterminé la surexpression de HER2 par IHC en utilisant un anticorps monoclonal (HercepTest) et/ou une amplification génique par FISH, ont observé des taux similaires.

Gravalos et Jimeno dans leur étude de 166 patients atteints de cancer gastrique ont observé que la surexpression de HER2 était le plus souvent retrouvée dans les tumeurs de la jonction gastro-œsophagienne (GEJ) et les tumeurs ayant une histologie de type intestinal, Les cancers de type intestinal présentaient également des taux d'amplification de HER2 plus élevés que les cancers de type diffus. (**Gravaloset al., 2008**)

La surexpression de HER2 est directement corrélée à de moins bons résultats dans le cancer gastrique. Dans une étude portant sur 260 cancers gastriques, la surexpression de HER2 était un facteur pronostique négatif indépendant. D'autres études ont également confirmé l'impact négatif de la surexpression de HER2 dans le cancer gastrique. (**Yonemuraet al., 1991**)

L'amplification de HER2 est associée à des caractéristiques clinico-pathologiques, telles que l'âge, le sexe masculin, la taille de la tumeur, l'invasion de la séreuse et les métastases ganglionnaires. L'expression de HER2 est un biomarqueur pour la prédiction de la réponse au trastuzumab. (**Matsuokaet al., 2015**)

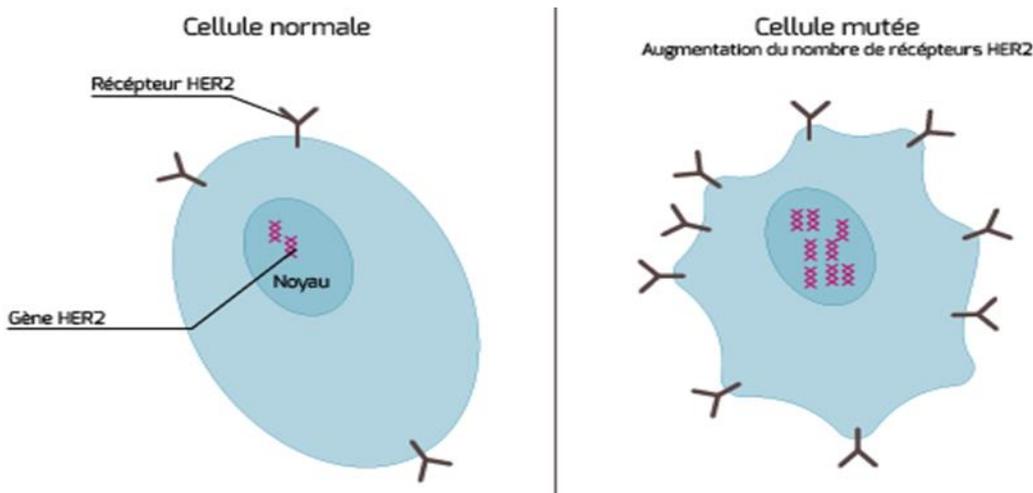


Figure 10 : Amplification de gène HER2 et surexpression de récepteurs. (Institut national du cancer, 2020).

Figure qui montre la différence entre l'expression de récepteur HER2 dans une cellule normale, le récepteur exprimé sur la membrane de façon moyenne et normale, contraire à la cellule mutée elle présente une augmentation et surexpression de ce récepteur.

II-2-2 : Thérapie anti HER2 dans le cancer gastrique

Le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac HER2+ repose sur l'administration d'une chimiothérapie (bi ou trithérapie à base de : cisplatine, 5-FU, capécitabine) associée à une thérapie ciblée anti-HER2 (trastuzumab).

Trastuzumab

Anticorps monoclonal dirigé contre HER2 (Boku, 2014), Le trastuzumab se lie avec une grande affinité et spécificité au sous-domaine IV, une région juxtamembranaire du domaine extracellulaire de HER2 (Vidal, 2013). Son mécanisme d'action n'est pas entièrement compris. Il semble avoir l'effet le plus prononcé sur les tumeurs avec une homodimérisation accrue de HER2. Bien qu'il ne bloque pas l'autophosphorylation de HER2, il inhibe la signalisation HER2 en aval.

De plus, il perturbe l'interaction HER2/Src et améliore la cytotoxicité médiée par les anticorps, induisant des réponses à médiation immunitaire conduisant à l'internalisation et à la régulation négative de HER2. (Albagoush&Limaïem, 2021)

Chapitre II : récepteur HER2 dans le cancer gastrique

- D'autres agents moléculaires ciblant HER2 ont été testés ou sont en cours de test, tels que le pertuzumab, le lapatinib, le conjugué anticorps-médicament trastuzumab-emtansine (TDM-1). (Abrahao-Machado&Scapulatempo-Neto, 2016)

Pertuzumab

Est un nouvel anti-HER2 humanisé, exercera une activité différente de celle du trastuzumab. Le pertuzumab se lie au domaine II de HER2 (région de formation des dimères), il pourrait inhiber la dimérisation de HER2 avec d'autres protéines de la famille HER qui bloquent la signalisation HER2 dépendante du ligand. (Yamashita-Kashima *et al.*, 2011)

Son efficacité en association avec le trastuzumab chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ a été démontrée dans un essai clinique de phase III. Les résultats de ces études sont attendus avec impatience pour examiner l'efficacité de cette approche chez les patients atteints d'un cancer gastrique. (Boku, 2014)

Lapatinib

Le lapatinib est un double inhibiteur oral de la tyrosine kinase (TK) qui cible le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et le récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2 (HER2), tous deux fréquemment surexprimés dans le cancer humain. (Johnston et Leary, 2006)

L'essai LOGIC, a étudié le lapatinib en association avec le capecitabine plus l'oxaliplatine chez les patients atteints de carcinome gastro-œsophagien de première ligne avancé ou métastatique HER2+ L'ajout de lapatinib n'a pas augmenté de façon significative la survie globale. D'autres études suggèrent que le lapatinib, en tant que thérapie ciblée unique, est peu actif dans le cancer gastrique. (Hecht *et al.*, 2016)

T-DM1

Le T-DM1 est un conjugué anticorps-médicament dans lequel le trastuzumab est conjugué à un composé cytotoxique, l'emtansine (DM1). Le T-DM1 combine le mode d'action du trastuzumab avec la délivrance ciblée d'un puissant cytotoxique. Lors de la liaison du fragment trastuzumab à HER2, le T-DM1 est internalisé dans la cellule tumorale, libérant le fragment DM1, qui inhibe les microtubules. Un essai est actuellement en cours pour examiner l'efficacité et l'innocuité du T-DM1 par rapport à la thérapie taxane standard chez les patients atteints d'un cancer gastrique HER2-positif. (Boku, 2014)

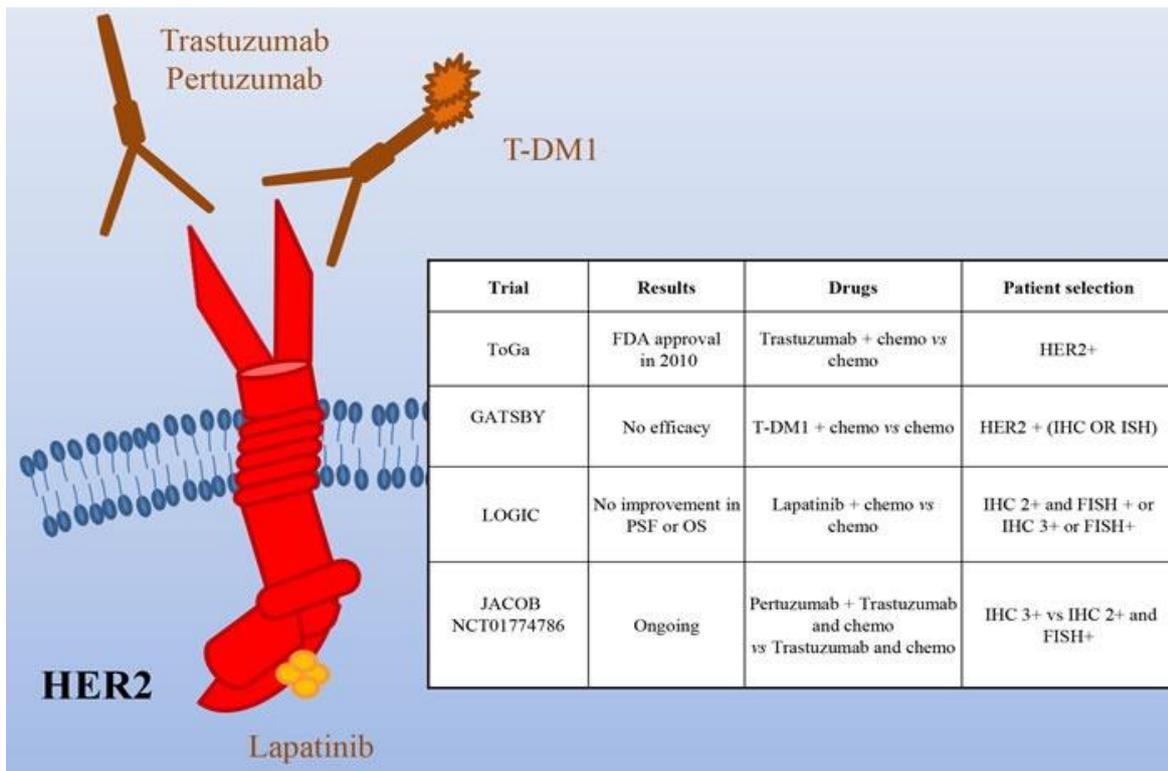


Figure 11 :HER2 comme cible dans le cancer gastrique

Illustration schématique du récepteur HER2 et des médicaments ciblés testés dans les essais cliniques.

Le tableau en encart montre les principaux essais ciblant HER2. PFS = Survie Sans Progression ; OS = survie globale. (Apicella et al., 2017)

II-2-3 : Détermination du statut HER2

Avec l'introduction récente du trastuzumab pour le traitement des patients atteints d'un cancer gastrique avancé, la demande clinique d'évaluation HER2 augmente rapidement.

Le statut HER2 est principalement évalué par des tests d'immunohistochimie (IHC) ou d'hybridation *in situ* (ISH). Les deux méthodes peuvent être effectuées sur des tissus de biopsie fixés au formol et inclus en paraffine ou sur des échantillons chirurgicaux et, occasionnellement, sur des échantillons cytologiques. L'hybridation fluorescente *in situ* (FISH) est considérée comme examen de référence, cependant, en raison de son coût et de sa consommation de temps plus élevés, ainsi que de la nécessité d'un microscope à fluorescence, seuls les cas équivoques sont généralement soumis à cette technique. En outre,

Chapitre II : récepteur HER2 dans le cancer gastrique

la concordance élevée entre FISH et IHC qui est rapportée dans la littérature soutient l'utilisation de l'IHC, la méthode la plus familière et la plus facilement adaptée dans la plupart des laboratoires de pathologie chirurgicale.

Ainsi, l'IHC doit être utilisée comme première méthode de dépistage pour l'évaluation de HER2 et les cas dont les résultats sont considérés comme équivoques pour la surexpression de HER2 (2+) doivent être référés pour une analyse FISH ou une autre méthode alternative d'hybridation *in situ* (Figure 1). Une alternative simple et pratique à la FISH pour ces cas équivoques est fournie par l'emploi d'autres techniques d'hybridation *in situ* telles que l'hybridation *in situ* à l'argent (SISH), l'hybridation *in situ* chromogénique et l'hybridation *in situ* bicolore à double haptène. Ces trois méthodes peuvent être facilement analysées sous un microscope à fond clair conventionnel et ont montré une excellente corrélation avec les résultats obtenus par FISH. (Abrahamoet *al.*, 2016)

Dans les cancers gastriques, l'hétérogénéité du génotype HER2 peut entraîner des divergences dans les résultats des tests IHC et FISH. L'hétérogénéité tumorale a été observée dans environ 4,8 % des échantillons présentant une coloration HER2 modérée ou forte et était supérieure à celle observée dans le cancer du sein (1,4 %). Les directives ASCO/CAP stipulent que l'hétérogénéité intratumorale peut contribuer à l'inexactitude des tests HER2. La coloration incomplète de la membrane basolatérale HER2 IHC est également plus fréquente dans le cancer gastrique que dans le cancer du sein. (Iqbal et Iqbal, 2014)

Tous les patients dont le test HER2 est positif doivent recevoir un traitement dirigé contre HER2. Les seuls résultats de test prédits pour bénéficier d'un traitement anti-HER2 sont le score IHC 3+ ou le rapport FISH supérieur ou égal à 2. (Albagoush, 2021)

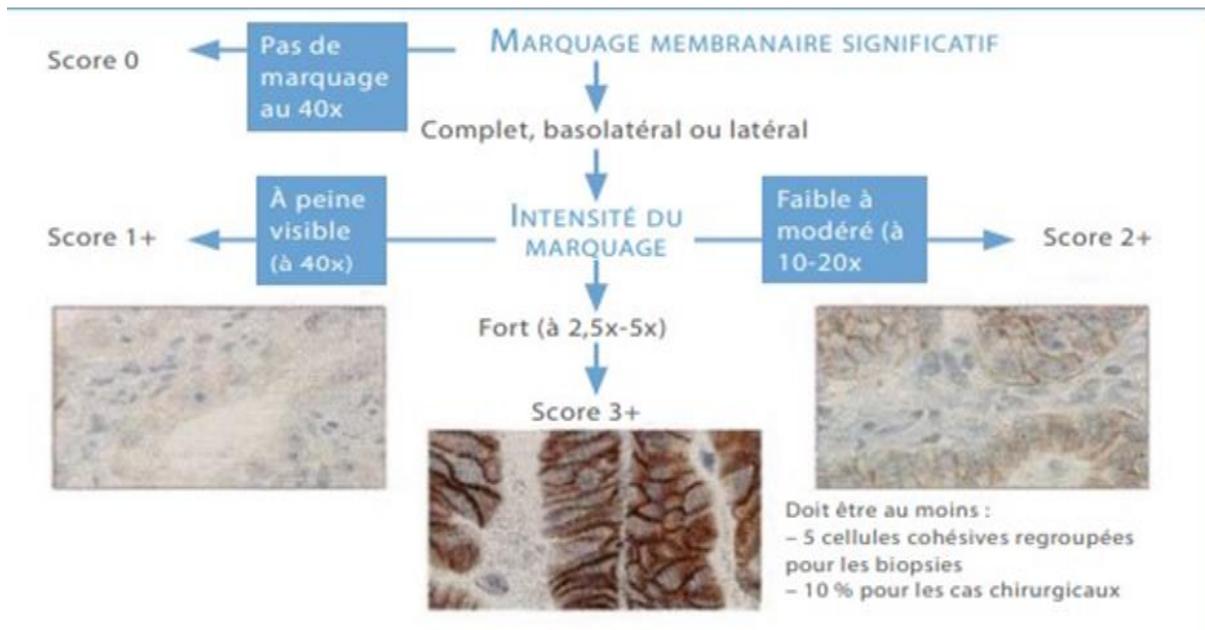


Figure 12 : les critères du score de HER2 IHC dans l’adénocarcinome gastrique. (Cucherousset, 2012)

Score	Schéma de coloration des échantillons chirurgicaux	Schéma de coloration des échantillons de biopsie	Évaluation de la surexpression de HER2
0	Aucune réactivité ou réactivité membranaire dans <10 % des cellules tumorales.	Aucune réactivité ou aucune réactivité membranaire dans aucune cellule tumorale.	Négatif.
1+	Réactivité membranaire faible/à peine perceptible dans ≥ 10 % des cellules tumorales ; les cellules ne sont réactives que dans une partie de leur membrane.	Amas de cellules tumorales avec une réactivité membranaire faible/à peine perceptible quel que soit le pourcentage de cellules tumorales colorées.	Négatif.
2+	Réactivité membranaire complète, basolatérale ou latérale faible à modérée dans ≥ 10 % des cellules tumorales.	Amas de cellules tumorales avec une réactivité membranaire complète, basolatérale ou latérale faible à modérée, quel que soit le pourcentage de cellules tumorales colorées.	Équivoque.
	Forte réactivité membranaire complète, basolatérale ou latérale	Amas de cellules tumorales avec une forte	positif

Chapitre II : récepteur HER2 dans le cancer gastrique

3+	dans ≥ 10 % des cellules tumorales.	réactivité membranaire complète, basolatérale ou latérale quel que soit le pourcentage de cellules tumorales colorées.	
----	--	--	--

Tableau 02 : Critères de notation du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) pour le cancer gastrique. (Josef Ruschoff *et al.*, 2012)

MATERIEL
&
METHODES

MATERIEL ET METHODES

La surexpression du récepteur HER2 a récemment attiré l'attention des chercheurs dans différents types de tumeurs solides notamment le cancer gastrique, un statut HER2 positif est un facteur pronostique péjoratif du fait de l'agressivité de la maladie et de la diminution de la survie. Notre étude a été réalisée au sein du laboratoire d'anatomie pathologique de Centre Pierre et Marie Curie (CPMC) d'Alger. Il s'agit d'une étude rétrospective et prospective qui a concerné 21 patients atteints d'adénocarcinomes gastriques (ADK), colligés au CPMC d'Alger durant la période allant de janvier 2020 à avril 2022, sélectionnés après une étude de leur compte rendu anatomo-pathologique et ayant déjà bénéficié d'une étude immunohistochimique de HER2 (17 cas) ou qui ont en bénéficié durant notre stage (4 cas).

Notre étude est pour but :

- Evaluer l'expression de statut HER2 dans les adénocarcinomes gastriques.
- Démontrer l'intérêt de la surexpression de HER2 dans l'orientation de la démarche thérapeutique.

Cette étude est développée à partir de 3 volets:

- Etude épidémiologique et rétrospective des patients atteints d'adénocarcinomes gastriques.
- Identification/ détermination des types histologiques.
- Evaluation de statut du récepteur HER2.

III.1 : Matériel

III.1.1 Matériel biologique

Notre échantillonnage comporte 21 prélèvements (biopsies et pièces opératoires) des patients présentant des lésions tumorales gastriques, inclus dans des blocs de paraffine qui sont obtenus de l'archive de l'hôpital, suite à l'examen anatomopathologique en se référant aux fiches des malades.

Matériel et méthodes

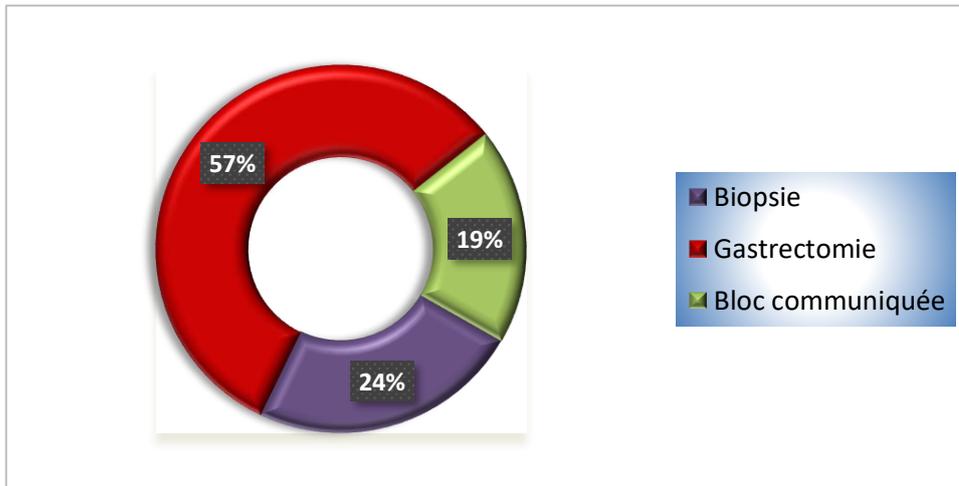


Figure 13 : répartition selon le type de prélèvement

III.2 Méthodes

II.2.1. Etude rétrospective

Pour la réalisation de cette étude rétrospective nous avons procédé à la consultation des fiches médicales accompagnants les prélèvements de 21 patients dont les numéros de dossiers puisés des registres d'anatomie pathologique.

Ces derniers nous ont permis l'obtention des informations suivantes:

- L'âge.
- Le sexe.
- Le grade de différenciation histologique.
- La localisation de la tumeur au niveau de l'estomac.
- Le stade selon la classification d'OMS pTNM.
- Le statut HER2

III.2.2. Etude anatomopathologique

L'examen anatomopathologique effectué sur prescription médicale et ne peut être réalisé que par des médecins anatomopathologique, un examen qui permet d'établir de façon définitive le diagnostic d'adénocarcinomes gastriques, on parle de preuve histologique.

Ce dernier est réalisé à deux moments clés de la prise en charge d'un cancer :

- Au moment du diagnostic, lorsque l'on réalise un examen anatomopathologique de la biopsie.

Matériel et méthodes

- Après la chirurgie, lorsqu'un examen anatomopathologique de la pièce opératoire est demandé.

Le protocole adopté pour l'étude anatomopathologique s'est réalisé en plusieurs étapes :

III.2.3. Phase pré-analytique

➤ Les prélèvements tissulaires

Les prélèvements tissulaires des échantillons analysés au laboratoire sont obtenus soit par biopsie ou par résection d'une pièce opératoire ou des blocs communiqués.

➤ Réception

Les prélèvements parvenus au laboratoire d'anatomopathologie de CPMC d'Alger sont accompagnés d'une fiche comportant les renseignements cliniques et identification du patient, ces prélèvements doivent être enregistrés et attribués de numéro d'identification unique qui sera transcrit par la suite sur les blocs et les lames.

➤ Etude macroscopique

Au CPMC, les pièces opératoires arrivent à l'état frais au laboratoire d'anatomopathologie. Dans des délais brefs, l'analyse macroscopique est effectuée par un médecin anatomopathologiste, et elle est basée sur un examen à l'œil nu pour arriver à sélectionner les lésions et les territoires à prélever et déterminer leurs natures pour l'étude microscopique.

Au cours de cet examen les biopsies arrivent fixées ; elles sont mesurées et mises en cassettes. Alors que les pièces opératoires non fixées sont mesurées puis analysés en déterminant la taille, le poids, l'aspect externe, la couleur, les tranches de lésions sont mises dans des cassettes identifiées avec le numéro de dossier. Les prélèvements tissulaires effectués et le reste de la pièce opératoire sont alors fixés.

➤ Fixation

Cette étape doit être réalisée immédiatement après l'obtention de prélèvement, elle consiste à plonger la pièce ou les cassettes confectionnées dans du formol dilué à 10%. La fixation est indispensable pour maintenir la structure cellulaire et tissulaire dans un état proche de l'état physiologique et pour éviter l'autolyse des cellules, aussi pour préserver la réactivité des cellules pour l'étude immunohistochimique.

Le délai toléré entre la résection chirurgicale et la fixation est moins d'une heure (< 1heure) pour éviter l'autolyse et la perte de signaux en IHC.

Matériel et méthodes

La durée de la fixation des pièces opératoires est de 48 heures, et pour les biopsies c'est de 2 à 5 heures.

➤ **Circulation des tissus** : elle comporte 3 étapes:

✚ **Déshydratation** : cette étape consiste à débarrasser le tissu de l'eau présente à l'aide d'alcools, et elle fait par un automate. Les échantillons sont progressivement déshydratés par un passage successif dans 5 bains d'éthanol de degré de concentration croissante pendant 10 heures (2 heures pour chaque bain), jusqu'à ce que toute l'eau contenue dans le tissu soit soustraite, et que l'échantillon soit totalement imprégné d'alcool absolu.

✚ **Eclaircissement** : elle est pour but de remplacer l'alcool par un solvant de la paraffine et par conséquent préparer le tissu pour l'imprégnation. Cette étape est réalisée dans 3 bains de Xylène (2 heures pour chaque bain), ce dernier va rendre le tissu transparent.

✚ **Imprégnation et inclusion** : premièrement l'imprégnation qui permet la pénétration de la paraffine liquéfiée dans les tissus, au cours de cette phase plusieurs (2) bains de paraffine sont utilisés (60°) afin d'assurer l'imprégnation totale de tissu. Deuxièmement l'inclusion qu'elle consiste à mettre l'échantillon dans des moules en acier inoxydable qu'on remplit de paraffine chaude, ensuite les moules sont disposés sur une plaque refroidissante afin de permettre la solidification rapide de la paraffine, après refroidissement on procède au démoulage et on obtient alors un bloc de paraffine contenant l'échantillon.

i. **Réalisation des coupes** : Après refroidissement des blocs, on procède au découpage, à l'aide d'un microtome comportant un rasoir. On réalise des coupes de 3 à 5 microns d'épaisseur qui forment un ruban. Cette étape consiste à dégrossir le bloc c'est à dire enlever le surplus de paraffine jusqu'à amener le prélèvement à la surface pour effectuer des coupes fines.

ii. **Étalement**: les coupes sont par la suite recueillies sur lames de verre après les voir mises dans un bain marie qui va faciliter leur étalement sur les lames, et permettre aux coupes de déplier, sans oublier de numéroter les lames. Puis vient le séchage, ces lames sont mises

Matériel et méthodes

dans l'étuve (60° pendant 20min) afin de permettre une bonne adhésion de ces rubans sur les lames.

- iii. **Déparaffinage** : avant la coloration, la paraffine doit être éliminée. Pour se faire, on plonge les lames dans 3 bains de xylène pendant 5min chacun, pour une meilleure imprégnation de colorants dans les différents tissus.
- iv. **Réhydratation** : cette étape a pour but de remplacer le xylène par l'eau à travers un passage dans 5 bains d'alcool à concentrations décroissantes, puis les rincer avec l'eau distillée pendant 3min.
- v. **Coloration** : la coloration utilisée est Hématoxyline/Eosine (HE), l'hématoxyline est une substance basique qui colore les noyaux en bleu, et l'éosine est une substance acide qui colore le cytoplasme en rose. Cette opération est réalisée par un automate de coloration.

Ce type de coloration s'effectue en plusieurs étapes :

- + Passage des lames dans l'hématoxyline, suivie d'un rinçage avec l'eau courante.
- + Passages des lames dans l'acide hydro-chlorhydrique pour enlever l'excès d'hématoxyline, suivie d'un rinçage avec l'eau courante.
- + Plongement des lames dans l'eau ammoniacale, puis lavage avec l'eau distillée.
- + Coloration à l'éosine, puis un rinçage.
- + Déshydratation par l'éthanol de concentrations croissantes.
- + Eclaircissement par le xylène.

- vi. **Montage**: consiste à couvrir l'échantillon sur les lames par une lamelle (sans laisser de bulle d'air) afin de protéger la coupe contre la dégradation, cette étape est réalisée par l'utilisation d'une colle (Eukit) qu'elle est soluble dans le xylène.

- **Analyse microscopique** : une observation microscopique réalisée à l'aide d'un microscope photonique aux différents grossissements (X40, X100, X400), une bonne lecture des lames est indispensable pour un diagnostic précis.

Matériel et méthodes

II.3. Immuno-histochimie

Pour ce travail, l'étude histologique est suivie d'une analyse immunohistochimique.

➤ Principe

L'immunohistochimie est une méthode morphologique permettant de localiser des antigènes dans les tissus ou les cellules, par des anticorps (immunoglobulines) dirigés de façon spécifique contre ces antigènes, et rendus visibles au microscope par conjugaison avec des fluorochromes ou des enzymes donnant un signal coloré. Un antigène peut être défini comme toute substance induisant une réponse immunitaire spécifique, et comporte plusieurs épitopes (déterminants antigéniques)

Cette technique se déroule dans plusieurs étapes :

➤ Préparation des tissus

Cette phase concerne les étapes allant de la fixation des échantillons à la confection des coupes afin de les maintenir dans un état proche à l'état vivant.

➤ Préparation des coupes

- Réalisation des coupes de 3 à 5 microns à partir des blocs de paraffine, à l'aide de microtome.
- Étalement des coupes sur des lames silanisées à l'aide d'un bain marie, et on évite la formation des plis.
- Etuvage des lames à 37°C pendant 24 heures.

➤ Déparaffinage et réhydratation

Les coupes sont déparaffinées par les mettre dans 3 bains de Xylène successifs de 5 min pour chacun, ensuite dans 3 bains d'alcool à concentration décroissants pendant 15 min pour les réhydrater, enfin les lames sont rincées à l'eau distillée.

Matériel et méthodes

➤ **Démasquage des sites antigéniques**

- Mettre les lames dans la solution de démasquage TRS 2% à pH6, et dans un bain marie 95°C pendant 40min.
- Laisser les lames refroidir sur paillasse pendant 20min.
- Effectuer un rinçage à l'eau distillée.
- Arranger les lames dans un plateau humidifié, et contourner les tissus sur les lames à l'aide d'un crayon hydrophobe (Dakopen) après séchage, afin de limiter la zone de diffusion des solutions d'IHC sur les prélèvements.

➤ **Blocage des peroxydases endogènes**

Cette étape a pour but de réduire la coloration de fond indésirable dans l'IHC, causée par l'activité des peroxydases endogènes présentes dans certaines cellules.

- L'ajout de solution de l'eau oxygénée H₂O₂ pendant 5min.
- Rinçage des lames à l'eau distillée puis au PBS (dilué à 5%) pendant 5min.

➤ **Application de l'anticorps primaire**

Cette étape est faite par :

- L'ajout de l'anticorps primaire anti-HER2 (Rabbit monoclonal primary antibody 4B5) à 5ml prêt à être utilisé.
- Incubation pendant 30min.
- Lavage des lames dans une solution de PBS.

➤ **Application d'anticorps secondaire**

- Application d'anticorps secondaire (polymérase d'enzyme couplée avec la peroxydase), et laisser agir pendant 30min.
- Rinçage au PBS.

➤ **Révélation**

Cette phase se réalise par le chromogène-substrat DAB (1 ml d'eau avec 1 goutte de DAB), puis une incubation pendant 15min, enfin rincer avec l'eau distillée. Le DAB oxydé forme une précipité brun, qui est visualisé par le microscope optique.

Matériel et méthodes

➤ **Contre coloration**

- Immerger les lames dans l'hématoxyline de MEYER pendant 3min pour la coloration des noyaux.
- Rincer à l'eau courante.
- Plonger les lames dans un bain d'eau ammoniacquée puis effectuer un rinçage.
- Déshydrater avec l'alcool, puis éclaircir avec le xylène.

➤ **Montage**

Une étape qui consiste à fixer les lamelles sur les lames avec l'utilisation d'une goutte de colle (Eukit).

➤ **Observation microscopique**

L'interprétation de l'ensemble des observations microscopique est faite par un médecin pathologiste.

➤ **Classification du marquage HER2 en IHC dans le cancer de l'estomac**

Score 0 (négative) : Pas de marquage ou marquage membranaire rare dans moins de 10% des cellules tumorales si résection/ moins de 5% cellules cohésives si biopsie.

Score 1+ (négative) : Marquage membranaire faible dans plus de 10% des cellules tumorales si résection/ moins de 5% cellules cohésives si biopsie.

-Visible au fort grossissement (×40)

Score 2+ (douteux) : Marquage membranaire complet, basolatéral ou latéral modéré à intense dans plus de 10% des cellules tumorales si résection/ moins de 5% cellules cohésives si biopsie.

-Visible au grossissement intermédiaire (×10-20).

Score 3+ (positive) : Marquage membranaire complet, basolatéral ou latéral modéré à intense dans plus de 10% des cellules tumorales si résection/ moins de 5% cellules cohésives si biopsie.

-Visible au grossissement faible (×2,5-5).

RESULTATS

IV-1 RESULTAT

➤ Etude de la population générale de carcinome gastrique

IV-1-1 : Répartition des patients selon le sexe

Nos résultats ont montré une prédominance féminine de **14 femmes** et **7 hommes** (figure 14)

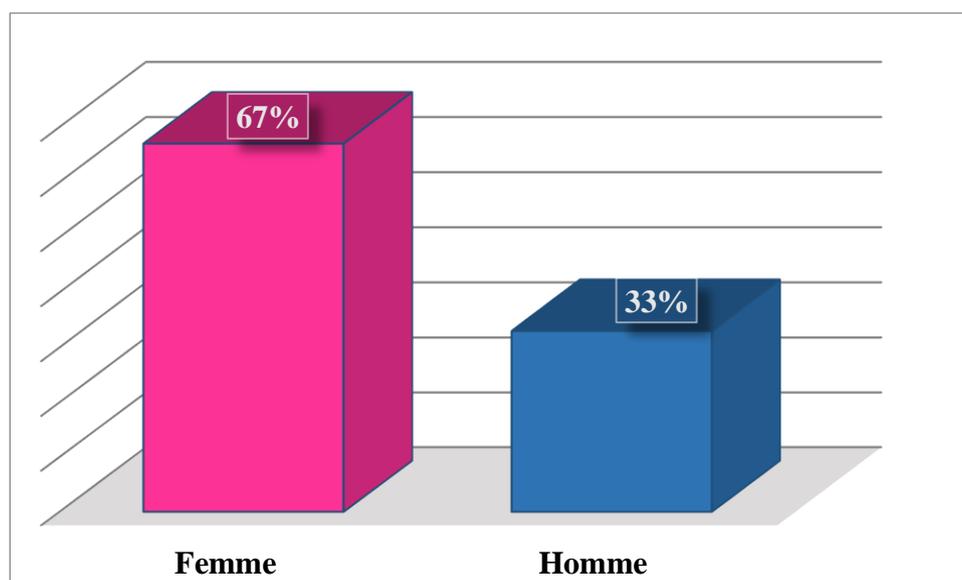


Figure 14 : Répartition des patients selon le sexe.

IV-1-2 : Répartition des patients selon l'âge

L'âge de nos patients atteints d'adénocarcinome gastrique varie entre **20et 79ans** (figure 15)
Avec une moyenne d'âge de **55.73ans**

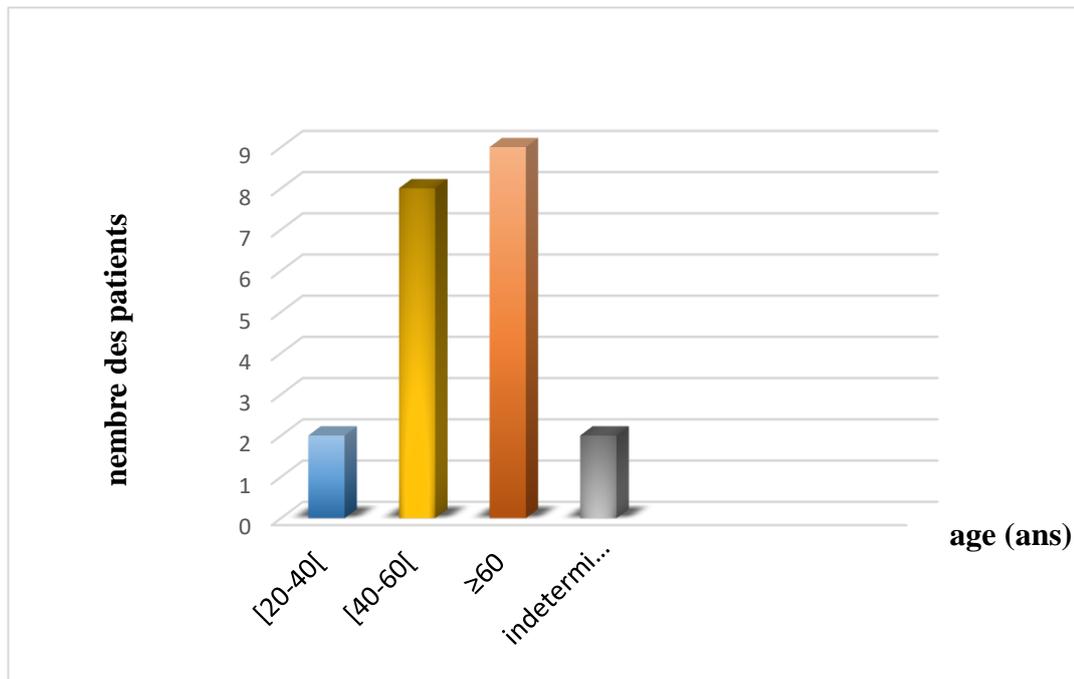


Figure15 : Répartition des patients selon l'âge.

IV-1-3 : Répartition selon le Type histologique

La répartition des cas selon la classification OMS 2017 présentés par la figure 16 montre les types histologiques suivants

- ADK tubuleux chez 12 patients (5cas tubuleux bien différenciée, 5 cas moyennement différenciée, 2 cas peu différenciée)
- ADK à cellule indépendante (isolée) dans 9 cas

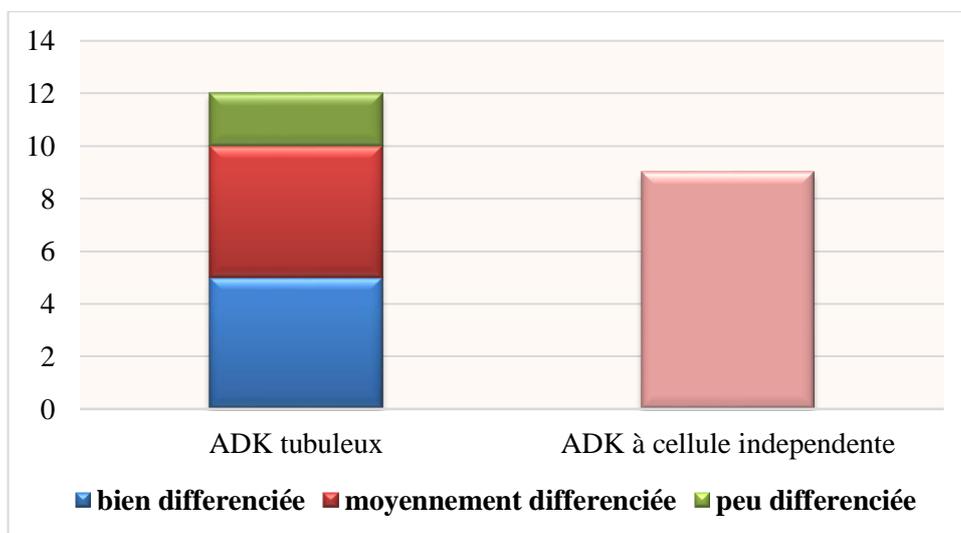


Figure 16 : Répartition des patients selon le type histologique.

IV-1-4 : Répartition selon le grade de différenciation

Les résultats obtenus dans notre étude concernant la différenciation des tumeurs sont représentés par la (figure 17).

- 5/21 cas avec un pourcentage de **23.81%** présentaient une tumeur bien différenciée
- 5/21 cas avec un taux de **23.81%** présentaient une tumeur moyennement différenciée
- 11/21 cas (**52.38%**) présentaient une tumeur peu différenciée

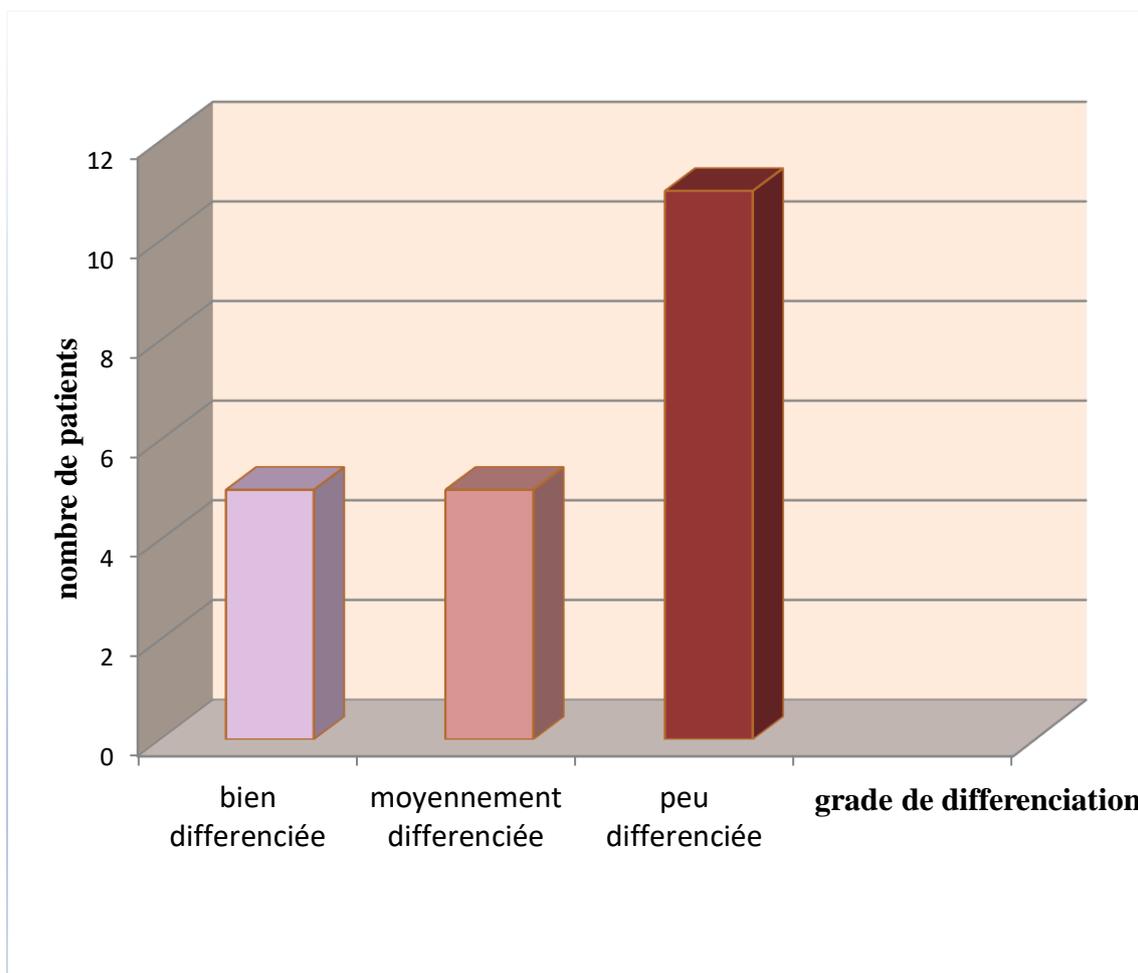


Figure17 : Répartitions des adénocarcinomes gastriques selon le grade de différenciation

IV-1-5 : Répartition selon le siège de la lésion

La répartition des cas selon leur siège illustrés dans la (figure 18) montre que la localisation antrale est la plus touchée avec un taux de **52.38%** (11cas), suivie de la localisation fundique chez 5 patient soit (**23.81%**), ainsi que la localisation cardiale notée chez

2cas (9.52%), et un seul cas parmi nos patients (4.76%) avait un localisation pylorique, et 2 cas (9.52%) sont de localisation indéterminée.

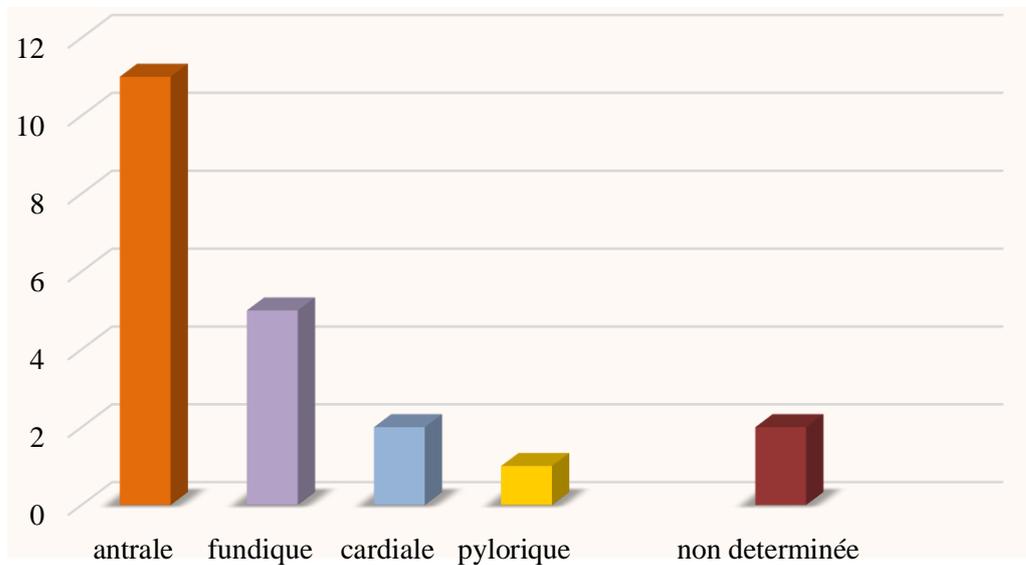


Figure18 : Répartition des patients selon le siège de la lésion.

IV-1-6 : Répartition des patients selon la classification pTNM

Ces résultats ne concernent que les 11 patients ayant bénéficié d'une gastrectomie au CPMC, car les biopsies et les blocs communiqués dans les 10 cas restants ne sont pas concernés au classement TNM.

a) Selon la taille de tumeur

Nos résultats dans la figure 19 indiquent la taille des tumeurs gastriques

T1 : tumeur limitée à la sous muqueuse. Aucun cas n'a été détecté.

T2 : tumeur étendue à la musculuse. Nous avons trouvé 2 cas (18.18%).

T3 : tumeur envahissant la sous séreuse, nous avons enregistré 5 cas (45.46%).

T4 : tumeur envahissant la séreuse ou les organes adjacents, notre étude a révélé 4 cas (36.36%).

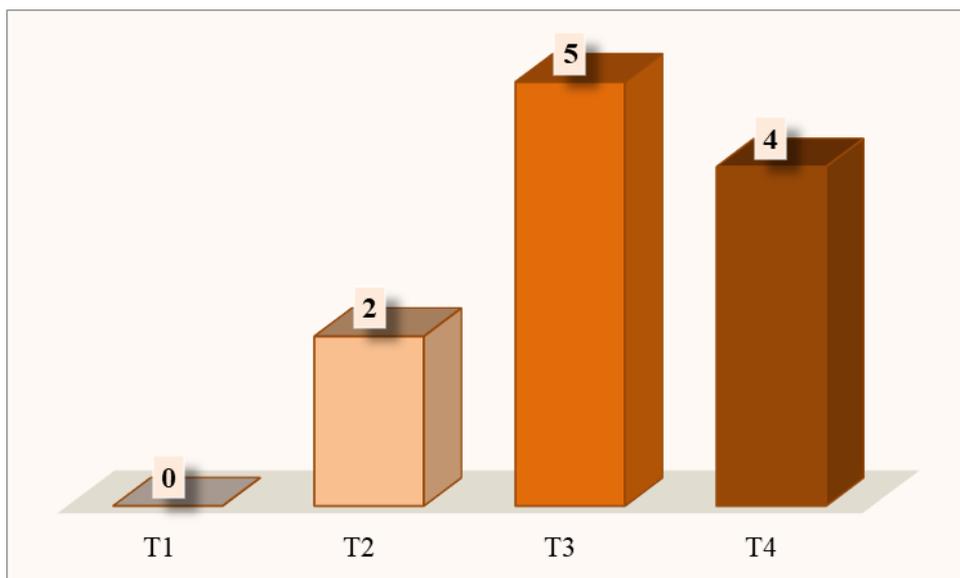


Figure 19 : répartition selon le paramètre T

b) Selon le paramètre nombre de ganglions

Le résultat obtenu dans la figure 20 concernant le nombre ganglionnaire montre les valeurs suivant :

N0 : absence de métastase ganglionnaire dans deux cas(18.18%).

N+ : présence des ganglions lymphatiques régionaux métastatiques chez 9 patients (81.82%).

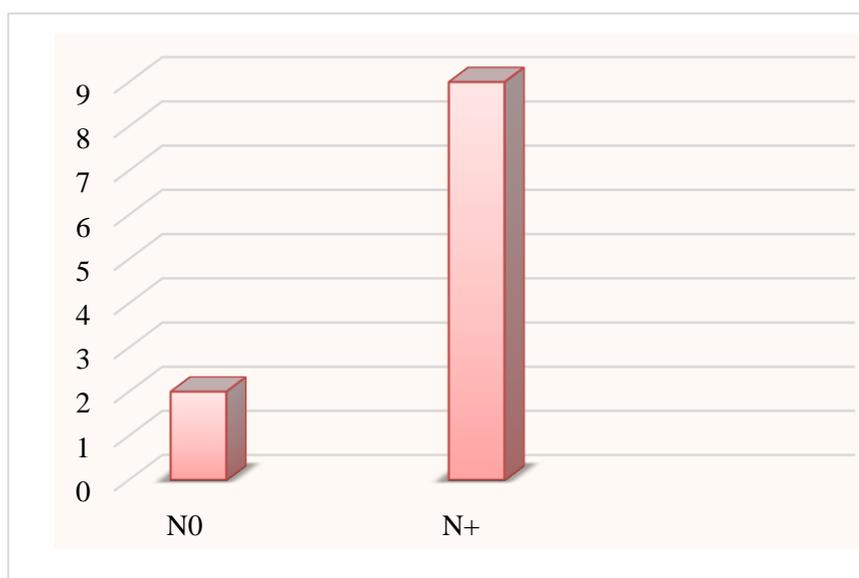


Figure 20 : répartition selon le paramètre N

IV-1-7 : Lien entre l'expression de HER2 et les différents paramètres

A) l'expression du récepteur HER2 selon le sexe

- L'absence de surexpression de HER2 de score 0 dans 9 femmes et 3 hommes
- L'absence de surexpression de HER2 de score 1+ dans 2 cas (Femme)
- Une surexpression douteuse de score 2+ dans un seul cas (Homme)
- Une forte surexpression de HER2 de score 3+ dans 6 cas (3 Femme, 3 Homme)

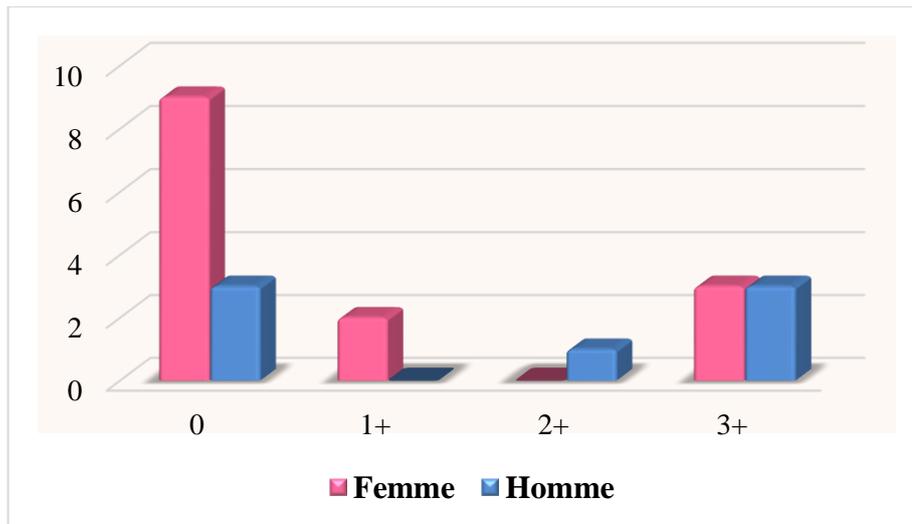


Figure 21 : répartition des scores des patients selon le sexe

B) Répartition des scores selon les tranches d'âge

- [20-40[: 1 seul cas de score 0, 1 seul cas de score 3+.
- [40-60[: 6 cas de score 0, 2 cas de score 3+.
- ≥ 60 : 5 cas présente le score 0, un seul cas de score 1+ et 3 cas de score 3+.
- cas avec âge indéterminée présent les scores 1+ et 2+.

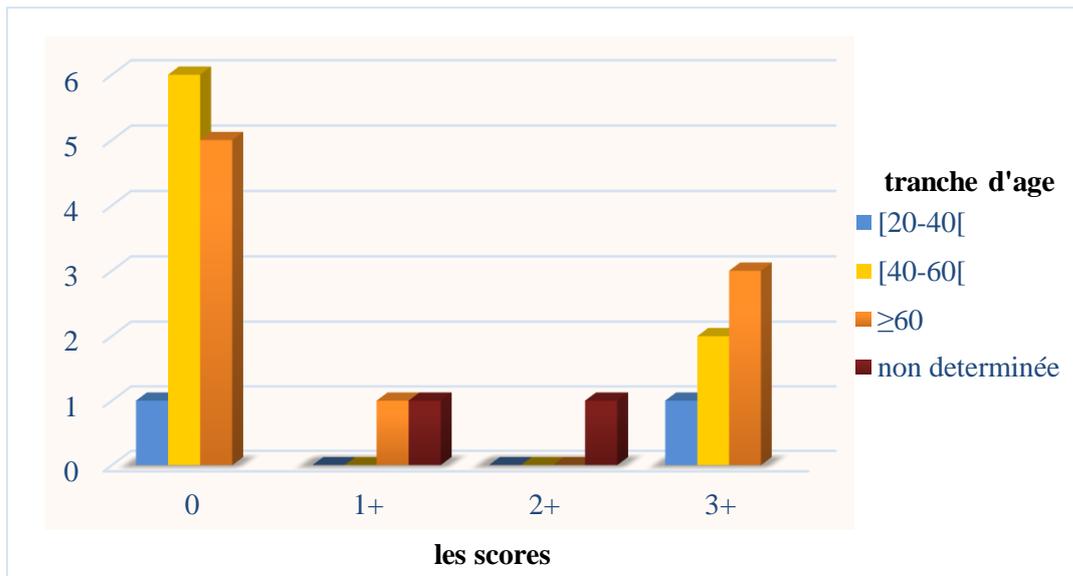


Figure 22 : répartition des scores des patients selon la tranche d'âge.

C) Répartition des scores selon le type histologique

- Une surexpression (score 3+) de statut HER2 trouvée dans 4 cas avec un ADK tubuleux bien différenciée et 2 cas d'ADK à cellule indépendante.
- Une surexpression douteuse (score 2+) de statut HER2 marquée dans 1 seule patient atteint d'un adénocarcinome à cellule indépendante.
- Absence de surexpression (score 0 et 1+) de statut HER2 enregistrée chez 6 cas d'ADK à cellule indépendante, suivi par 5 cas d'ADK tubuleux moyennement différenciée, 2 cas d'ADK tubuleux peu différenciée et un cas seulement d'ADK tubuleux bien différenciée.

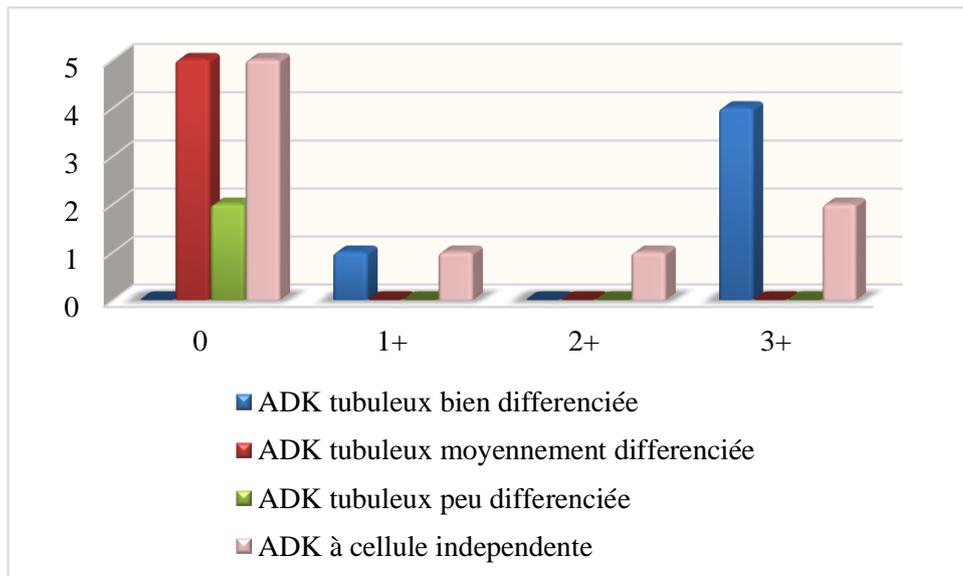


Figure 23 : répartition des scores des patients selon le type histologique.

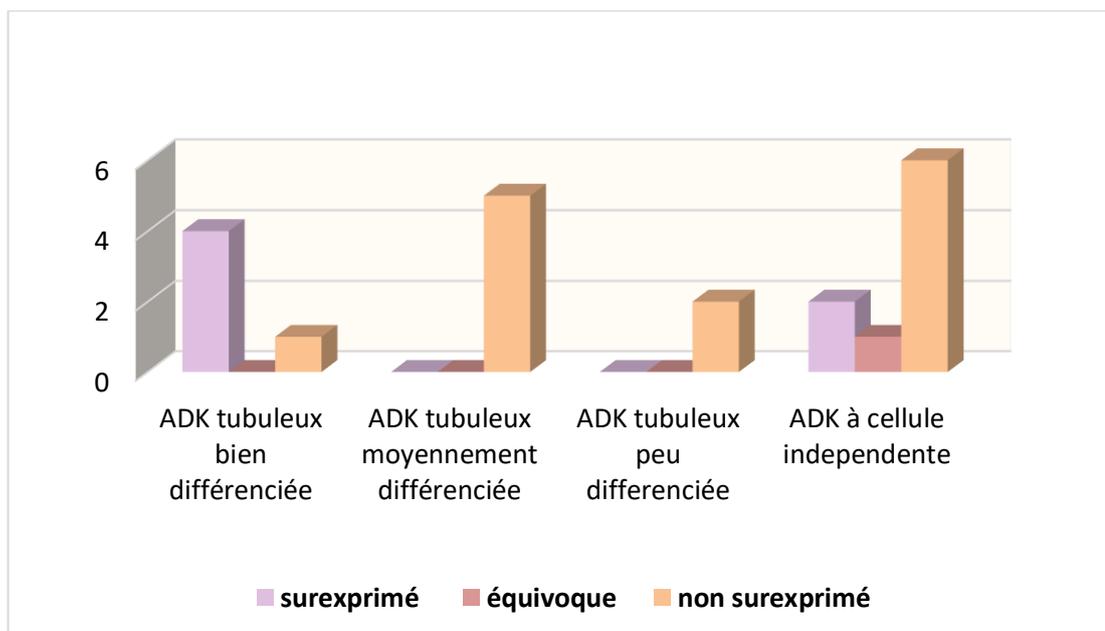


Figure 24 : la surexpression de statut HER2 dans les différents types histologiques.

III-3-8 :Etude de statut HER2 sur les pièces gastrectomie selon la classification TNM

- Absence de surexpression (score 0 et 1+) de statut HER2 chez 1 patient qui présent le paramètre T2 et T4, et 3 patients présents le paramètre T2.
- 1 seule cas de paramètre T4 présent une surexpression douteuse (score 2+).
- Une forte surexpression (Score 3+) notée dans deux cas de paramètre T3, T4 et un seul cas de paramètre T2.

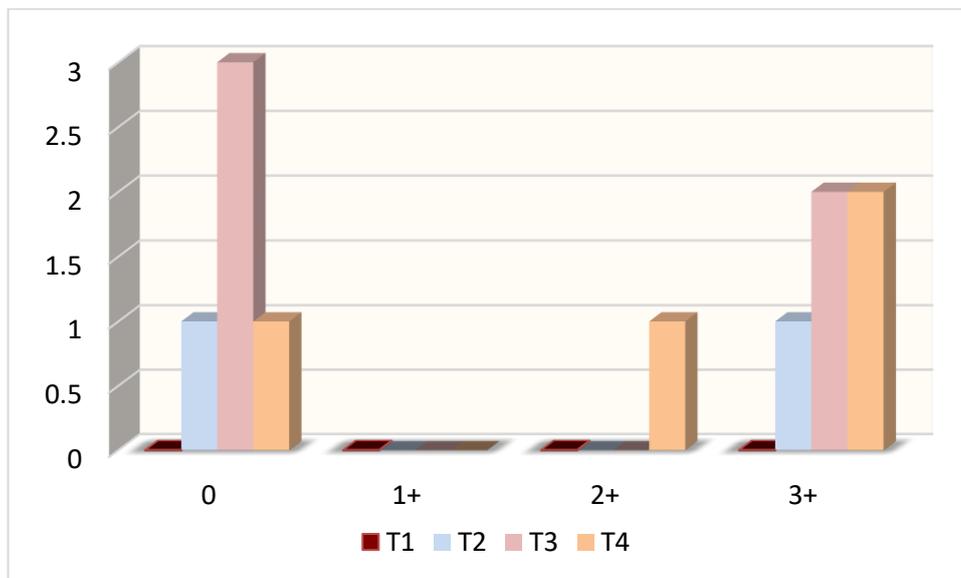


Figure25 : Répartition des scores des patients selon le paramètre T.

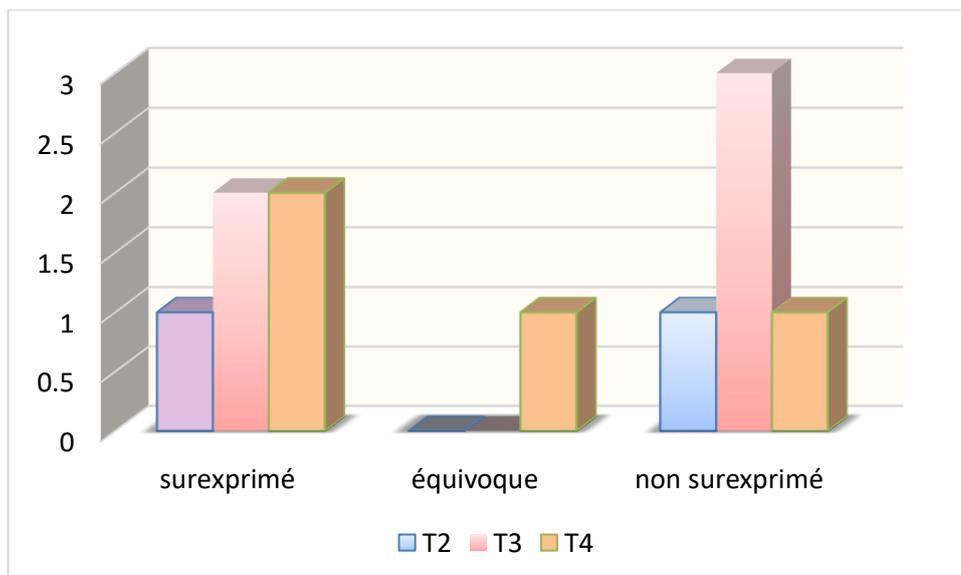


Figure 26 : la fréquence de surexpression de statut HER2 selon le paramètre T.

- Absence de métastase ganglionnaire chez 2 cas de score 0.
- Présence de métastase ganglionnaire chez 9 patients (4 cas de score 0, 1 cas de score 2+ et 4 cas de score 3+)

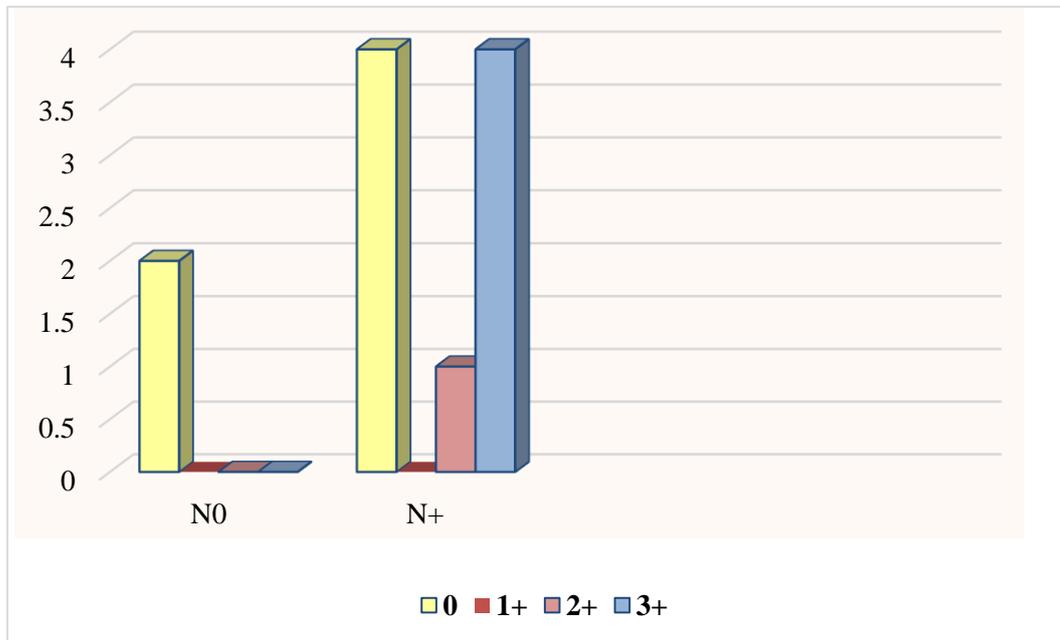


Figure 27 : Répartitions des scores des patients selon le nombre de ganglioninfiltré.

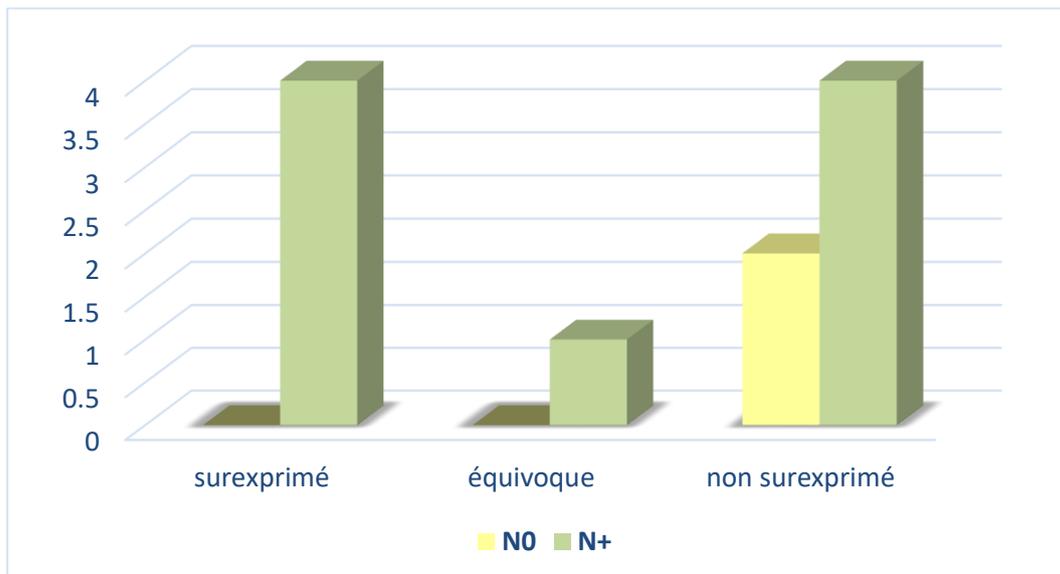


Figure 28 : la fréquence de surexpression de statut HER2 selon le paramètre N

Résultat prospective

L'observation des coupes histologiques et le marquage immunohistochimique réalisés sur 21 cas d'adénocarcinome gastrique sont présentés par les photos suivant :

- Pour identifier les types d'adénocarcinome observés sur les lames histologiques des patients étudiés, nous nous sommes référées à la classification de l'OMS

Nous avons distingué 2 types :

- L'adénocarcinome à cellule indépendante (isolée) : il est composé principalement de cellules en bague à chaton regroupés sous forme d'amas, caractérisé par un noyau extra centrée atypique (à critères inhabituelles) et anisocaryoses (noyaux à ailles inégales) et des gouttelettes de mucines. Il ne possède pas d'architecture glandulaire et les cellules ont perdu leur pouvoir d'adhésion (**figure 29**)
- Adénocarcinome tubuleux : Cet adénocarcinome est composé de tubules dilatés et de ramifications de diamètre variable, il a des cellules avec de très grands noyaux à divisions cellulaires mitotiques anarchiques. (**figure 30**)

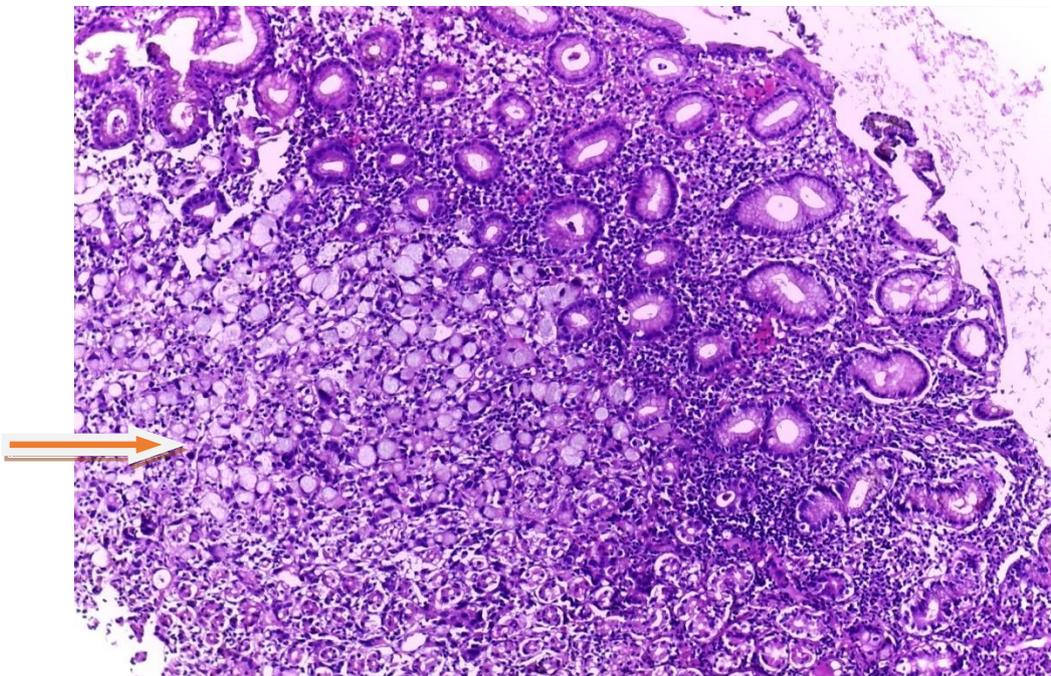


Figure 29 : Carcinome à cellules en bague à chaton. HE (Gx10) biopsie gastrique montrant une muqueuse antrale infiltrée de nappes de cellules mucipares en bague à chaton (**flèche**)

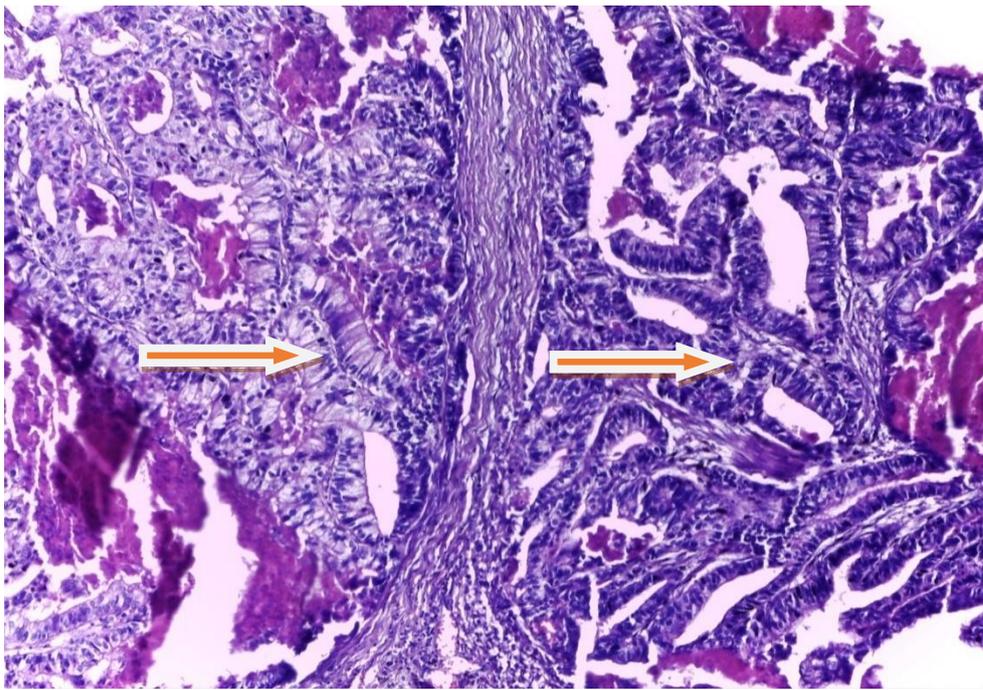


Figure 30 : Carcinome tubuleux bien différencié de l'estomac. HE (Gx10) paroi gastrique infiltrée par une prolifération d'architecture glandulaire (flèche)

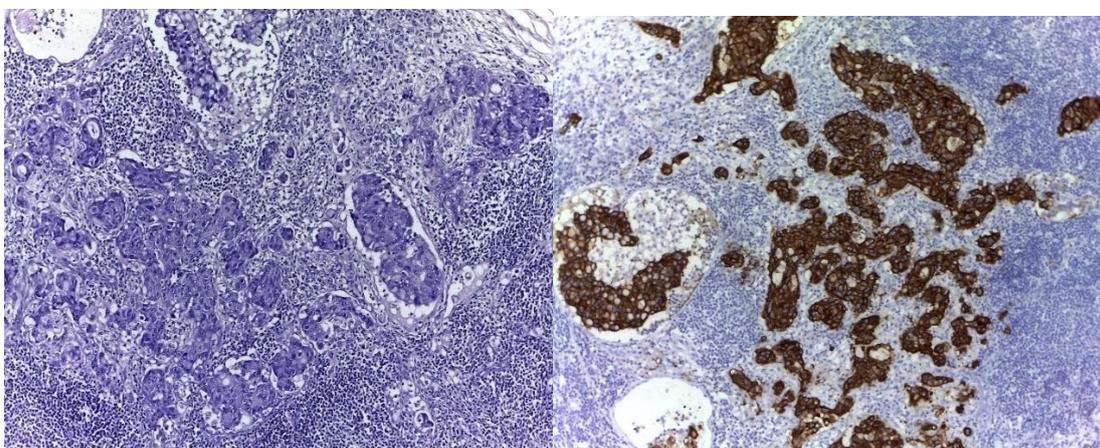


Figure 31:A : HE (Gx10) Métastase ganglionnaire d'un carcinome tubuleux gastrique ; B : HER2 (score 3+) sur la métastase ganglionnaire du carcinome tubuleux de l'estomac

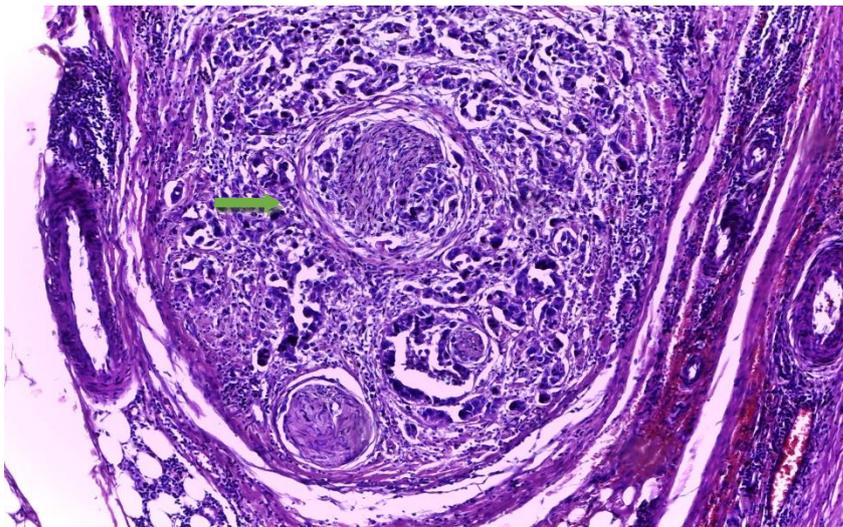


Figure 32: HE (Gx10) Infiltration des filets nerveux (flèche)

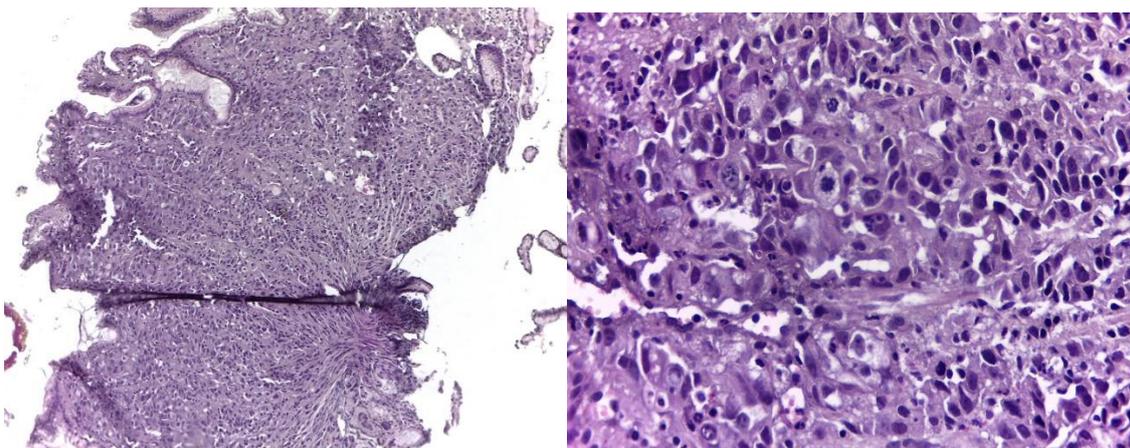
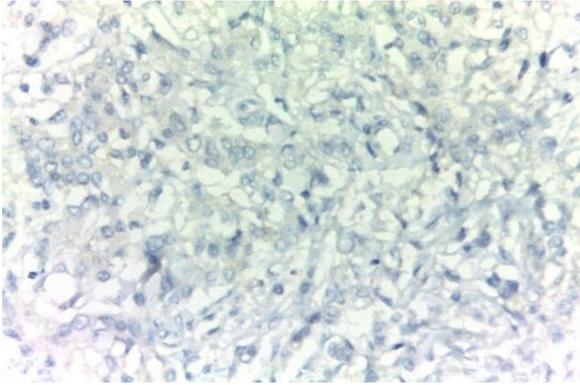
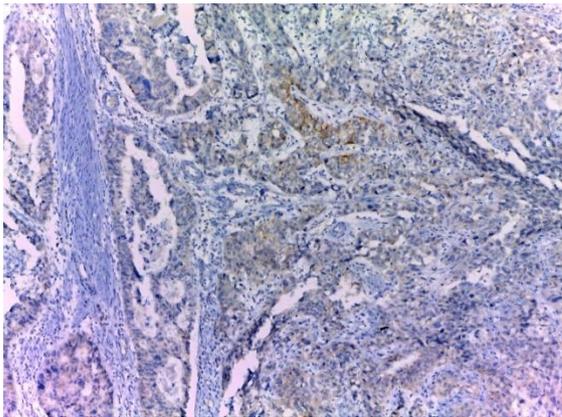


Figure 33 :A : HE (Gx10) biopsie gastrique montrant une muqueuse d'architecture détruite par une prolifération carcinomateuse à cellules indépendantes. **B :** HE (Gx40) cellules tumorales non cohésives avec atypies nucléaires.



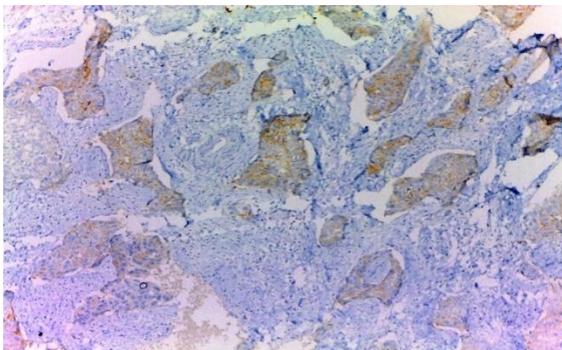
Score 0: Observation microscopique des résultats de l'immunomarquage montrant l'absence de surexpression de l'HER2 score **0**.

Aucune réactivité ou réactivité membranaire dans <10 % des cellules tumorales.

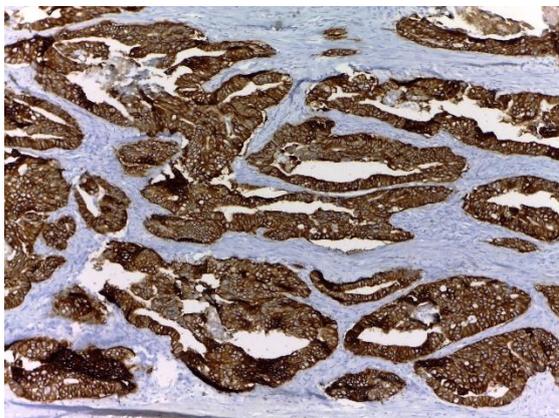


Score 1+: Observation microscopique des résultats de l'immunomarquage montrant l'absence de surexpression de l'HER2 score **1+**.

Réactivité membranaire faible/à peine perceptible dans ≥ 10 % des cellules tumorales ; les cellules ne sont réactives que dans une partie de leur membrane.



Score 2+: Observation microscopique des résultats de l'immunomarquage une surexpression douteuse de l'HER2 **score 2+**. Réactivité membranaire complète, basolatérale ou latérale faible à modérée dans ≥ 10 % des cellules tumorales



Score 3+: Observation microscopique des résultats de l'immunomarquage une forte surexpression de l'HER2 **score 3+**.

Forte réactivité membranaire complète, basolatérale ou latérale dans ≥ 10 % des cellules tumorales.

Figure 34 : IHC avec AC anti HER2 : représentation des différents scores obtenus

DISCUSSION

DISCUSSION

Notre travail est basé sur une étude rétrospective de 21 patients atteints d'adénocarcinomes gastrique dans la population algérienne ces patients sont colligés au centre de pierre et marie curie (CPMC) à Alger. L'analyse des données épidémiologique témoigne une nette prédominance féminine avec **67%** des cas (**14 femme**) et **33%** des cas (**7 homme**) soit une **sex-ratio de 0,5 M/F**. Ces résultats se rapprochent de ceux retrouvés par **BolengaLibokoet al.(2022)** chez une population congolaise avec une sex-ratio de 0.44, **Bang et al. (2020)** ont aussi rapporté une légère prédominance féminine du cancer gastrique au Cameroun avec une sex-ratio de 0.94 et celle de **Canseco-Avila et al.(2019)** sur des patients mexicains qui a montré un incidence féminin plus élevé avec une pourcentage de **51.19 % (43cas)**

Cependant, le cancer de l'estomac est généralement plus fréquent chez l'homme selon la littérature et comme l'ont rapporté plusieurs auteurs tel que **Fadlouallah et al.(2015)** qui a trouvé une prédominance masculine avec un sex-ratio de 2.4 chez la population marocaine et celle de **Koura et al.(2021)** sur un population de Burkina Faso avec un sex-ratio de 1.9% H/F.

Des études en chine montrent que Les hormones féminines jouent un rôle protecteur contre le cancer de l'estomac.

Les taux d'incidence du cancer gastrique sont beaucoup plus faibles chez les femmes que chez les hommes, rappellent le Dr Neal Freedman, des National Institutes of Health (NIH) à Rockville (Maryland), et ses collègues. Plusieurs preuves soutiennent l'hypothèse selon laquelle les hormones sexuelles moduleraient le risque de cancer de l'estomac. Cependant, aucune étude n'avait été menée en Chine, pays très touché par le cancer de l'estomac, ajoutent les chercheurs. Leur étude a porté sur 73.442 femmes de Shanghai. Après un suivi de 419.260 personnes-année, 154 femmes ont été diagnostiquées avec un cancer de l'estomac. Aucune association n'a été observée entre le risque de cancer de l'estomac et l'âge d'apparition des règles, le nombre d'enfants, l'allaitement ou l'utilisation d'une contraception orale. En revanche, des corrélations ont été trouvées avec l'âge **de la ménopause**, la **durée de vie fertile**, le nombre d'années depuis la **ménopause** et l'utilisation d'un **dispositif intra-utérin**. Le risque de cancer de l'estomac **diminue ainsi de 20% à chaque augmentation de cinq ans de l'âge de la ménopause**. Le risque était en revanche supérieur de 90% chez les femmes ayant eu moins de 30 années de période fertile par rapport à celles en ayant eu 30 à

36. Il était enfin supérieur de 26% à chaque augmentation de cinq ans du temps écoulé depuis la ménopause et supérieur de 61% pour les utilisatrices d'un dispositif intra-utérin. " Ces données confortent l'hypothèse selon lesquelles les hormones féminines jouent un rôle protecteur contre le risque de cancer gastrique ", concluent les auteurs, puisque la durée d'exposition à ces hormones diminue le risque de développer un cancer gastrique.

L'analyse de résultats obtenus dans la figure 15 indique que l'âge moyen de nos patients est de 55,73 ans avec des extrêmes allant de 20 à 79 ans.

Nos données se rapprochent de ceux trouvés dans plusieurs études notamment celle de **OUKDIM (2013)** dans une étude rétrospective qu'elle concerne 97 malades qui a montré que l'âge moyen est 54,8 ans, et de **TOUATI(2018)** après une étude faite au niveau de service d'oncologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine (HMRUC), et d'une étude mexicaine faite par **Canseco-Ávila et al en 2018**, Aussi en Maroc d'après les résultats de **MELLOUKI et al.,(2014)**.Des résultats des études marocaines faites par **EL FATEMI et al. (2012)** et **LAHZAOUI et al.(2013)** qui ont noté que l'âge moyen est de 52 ans et 53 ans respectivement, et en Mali 51,8 ans (**TOGO et al., 2011**), et qui reste un peu inférieur que nos résultats.

Inversement à nos résultats, en France les travaux de **KANDEL(2009)** qui a trouvé que L'âge moyen est de 75 ans, et un profil épidémiologique du cancer gastrique dans la région nord-ouest de l'Algérie à propos par **FEHIM et al en (2017)**, et un travail coréen de **SHIN et al. (2011)** et un autre plus récent de **Warsingghet al.(2021)**, tous ces résultats sont hautement élevés par rapport à la valeur trouvée dans notre étude.

Le cancer gastrique est relativement rare avant 30 ans et les taux d'incidence par âge augmentent à mesure que l'âge avance (**SHIN et al., 2011**).

Pour le type histologique, dans notre étude, nous avons identifié 2 groupes qui sont classés selon les critères établis par l'OMS 2017. **57.14%** des cas (**12cas**) présentent **ADK tubuleux** (5cas sont des ADK tubuleux bien différenciée, 5 cas sont des ADK moyennement différenciée et 2 cas sont des tubuleux peu différencié). Alors que **42,86%** des cas (**9cas**) montre le type **adénocarcinome à cellule indépendante**. En effet, l'adénocarcinome tubuleux était le type le plus fréquent dans notre échantillon rapporté aux résultats enregistrés par **Li et al.(2021)**.

le type adénocarcinome à cellule indépendante est fortement associée à des mutations du gène CDH1, responsable de la perte de fonction de la protéine d'adhésion cellulaire E-Cadhérine et de la perte de polarité de la cellule gastrique devenant ainsi une cellule isolée. Ces mutations, germinales ou acquises, permettent le développement de l'ADCI en dehors de toute gastrite chronique atrophique et de toute métaplasie intestinale, expliquant que ce type histologique survienne chez des patients plus jeunes que les autres types histologiques.

L'analyse anatomopathologique a permis de préciser le degré de différenciation des cancers gastrique. Chez nos malades, on a constaté que le type le plus fréquent est l'**ADK peu différencié**, trouvé dans **11 cas** soit **52,38%**, les ADKs étaient **bien différencié** dans **5 cas** soit **23.81%**, **moyennement différencié** dans **5 cas** soit **23.81%**. Le cancer gastrique était souvent de type ADK peu différencié dans l'étude d'**Enneddam et Dafali (2008)** et celle de **Bassènet al. (2014)** ce qui raccorde avec notre étude.

Selon les résultats de notre travail, différents localisations tumorales sont observés : dont le siège anatomique le plus fréquent est le siège antrale noté chez 11 cas, suivi par le siège fundique chez 5 patients, et la localisation cardiaque enregistrée chez 2 patients, enfin la localisation pylorique observé chez 1 patient seulement.

Ces résultats vont dans le même sens que l'étude de Lahzaoui qu'elle démontre que le siège antrale et fundique sont les plus touchés avec un pourcentage de 27% et 23% respectivement. (**Lahzaoui, 2013**),

Aussi selon selon **Ben Nezha (2008)** L'antra représente la localisation prédominante (56%), dans une série de 75 cas de cancer gastrique localement avancé, et dans une étude plus ancienne de **Kadende et al** faite en **1900**, ils ont trouvé que La localisation antrale est prédominante avec un taux de 65,2 %.

En Sénégal, selon une étude inclus 101 patientseffectuée au niveau du CHU Aristide Le Dantec à Dakar, a montré que la tumeur était localisée dans l'antra dans 68 % des cas. (**Basseneet al., 2015**), Le siège le plus fréquent selon l'OMS est l'antra, aussi selon l'étude de **El Kaadous** faite en **2009**, ces résultats sont similaires de nos données,

Les résultats de l'étude de **Toukaram(2012)** explique la grande fréquence de siège antrale en Afrique à cause de la prévalence élevée de l'infection à HP.

La classification TNM ne concerne que les patients qui ont eu des gastrectomies.

La répartition selon la classification TNM montre une prédominance de stade T3 présents chez 5 cas, suivi de stade T4 chez 4 cas, avec un pourcentage de (45.46% ; 36.36%) respectivement, Le stade T2 est moins représenté chez 2 cas (18.18%).

Ces résultats sont en accord avec la littérature, en Japon les travaux de **Kosekiet al.(2013)** sur 2885 patients, ont révélé 370 cas de **T2** avec un pourcentage bas de 12.82%,

Concernant le stade **T3** nos données sont également similaires aux résultats de **Franceskinit al.(2020)**, qui ont noté 35% des cas présents un ADK gastrique de stade **T3**, l'étude de **Pala et al.(2013)** montre des résultats plus élevées que les nôtres 62 cas T3 de 88 patients.

Ce qui signifié que la tumeur infiltrant la séreuse, donc les patientes traités sont déjà à un stade avancé, comme nous démontre les données de la littérature (**Delaunioit, 2012**).

Le stade **T4** on a obtenus 4 cas sur 11 cas, ce résultat ressort également dans l'étude de **Kosekiet al. (2021)**, et inversement aux valeurs trouvés dans les travaux de **Pala et al. (2013)**, et **Franceskinit al. (2020)** qui observés des valeurs plus élevées de ce stade.

Nous avons enregistré 0 cas de stade **T1**, des résultats un peu proches de **Pala et al. (2013)** qui ont noté 4 cas sur 88 patients, un faible pourcentage de 4.45%, contrairement aux **Kosekiet al. (2021)** ses résultats démontrent un pourcentage de 62.57% de cas avec un ADK gastrique de stade T1. Cette différence de valeurs peut être liée aux nombre des échantillons étudié.

Le stade ganglionnaire **N0** est trouvés chez 2 de nos patients, ces résultats sont inverse aux valeurs notés chez **Li et al.(2020)**, et **Feng et al.(2021)**, qui ont enregistrés des valeurs élevées, 922 cas sur 1127 patients, et 2885 cas de 2479 patients respectivement.

Concernant le stade **N1** nous avons trouvés 4 cas, cette valeur est similaire aux celle de **Li et al.(2020)**, et **Feng et al.(2021)**, qui ont révélé 244 cas sur 1127 patients et 45 cas sur 214 patients respectivement.

Le stade **N2** est représenté le moine nombre de cas, un seul cas, des résultats accordent le travail de **Feng et al.(2021)**, et ne concordent pas les résultats de **Kosekiet al.(2021)**, qui ont montré une valeur élevée.

L'invasion ganglionnaire de stade **N3** de notre étude est trouvée chez 4 cas, résultats identique à ceux rapportés par **Kosekiet al.(2021)**, et plus élevés par rapport aux résultats de **Fang et al.(2021)**, qui ont dénombré 10 cas sur 214 malades.

✚ Notre étude concernant les liens entre l'expression de statut HER2 avec différent paramètre montre le suivant :

On note une similarité entre les deux sexes pour la positivité de l'expression de HER2, cela indique qu'il n'y a pas de corrélation entre ces deux paramètres.

Nous avons constaté que 28,57% des patients qui expriment HER2 appartiennent à des catégories d'âge différent (3 patient >60ans ; 2 patient entre 40 et 60ans et un seul patient à l'âge de 31ans), alors que la majorité des cas (71.43%) ne l'expriment pas l'HER2. Ce qui signifie qu'il existe aucune relation entre l'âge et l'expression de HER2.

Pour le type histologique, dans notre étude, nous avons identifié 2 groupes qui sont classés selon les critères établis par **l'OMS 2017**.

La surexpression de profil HER2 (score 3+) est dominante dans le type ADK tubuleux (4cas) avec pourcentage de 19.05% Et les 4 cas sont des ADK bien différenciée, suivi par 2 cas ayant un adénocarcinome à cellule indépendante.

Nos patient expriment HER2 ont un paramètre T2, T3, T4 avec des pourcentages respectivement de (9.09% ; 18.18% pour T3 et T4).

36.36% des patients ayant un métastase ganglionnaire (N+) présentent une surexpression de statut HER2.

**CONCLUSION
&
PERSPECTIVES**

Conclusion

Le cancer gastrique est le 5^{ème} cancer le plus fréquent et la 4^{ème} cause de décès dans le monde.

L'incidence et la mortalité du cancer gastrique diminuent progressivement : cependant, le nombre absolu de nouveaux cas et de décès par cancer gastrique devrait augmenter en raison du vieillissement rapide de la population. Pour la prévention primaire, l'arrêt du tabac et des habitudes alimentaires saines avec des légumes frais et un apport limité en sel est recommandé. Pour la prévention secondaire, l'amélioration et le maintien de la qualité du programme de dépistage, ainsi que des efforts pour augmenter le taux de participation, sont nécessaires.

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.

Notre étude rétrospective qui faite sur 21 patients atteints d'ADK gastrique au niveau de laboratoire d'anatomopathologique du CHU de Mustapha Bacha, qui dure de Mars au Juin 2022, Elle a nous permet de rétablir quelques points intéressants :

- ✓ Prédominance féminine et une sex-ratio de 0.5 M/F.
- ✓ La tranche d'âge la plus touchée est de 40-60 ans et plus de 60 ans, avec une rare apparition de CG avant 40 ans.
- ✓ Le type histologique le plus fréquent est ADK tubuleuse avec un taux de 57.14% suivi de type à cellule indépendante (isolée) 42.86%.
- ✓ Le grade peu différenciée est majoritaire avec un taux de 42.86%.
- ✓ Le siège anatomique le plus touche et l'antralesuivi au fundique.
- ✓ Les résultats de répartition TNM démontrent un nombre élevé de patients atteints un CG de stade T3 et T4, les nombres de ganglions le plus présents sont métastatiques.

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

Perspectives :

À la fin de cette étude, plusieurs orientations peuvent être et pourront faire l'objet de travaux futurs :

- ✓ Elargir le nombre des échantillons étudiés pour avoir des conclusions plus cohérentes et convaincantes.
- ✓ Mettre en place un registre régional et national des cancers afin de pouvoir apprécier exhaustivement le profil épidémiologique.
- ✓ Elargir notre étude aux autres régions et autres CHU, pour une estimation de la prévalence de surexpression de HER2 chez les cas de carcinomes gastriques.
- ✓ Chercher des cas HER2 positifs et les comparer au stade précoce.
- ✓ Utiliser les techniques appropriées (FISH, CICH...) pour les équivoques à HER2 2+.

Pour améliorer le diagnostic précoce, et le développement de modalités thérapeutique pour ce type de cancer, il est souhaitable de mettre en place des laboratoires de recherches pour :

- Appliquer des stratégies précoces et mieux ciblées pour diagnostiquer les patients infectés par *l'HelicobacterPylori*.
- Etudier la relation entre le stress oxydatif et l'expression de HER2.
- Chercher l'expression de biomarqueurs plus récents et comparer leur fiabilité par rapport à l'HER2.
- La dépendance aux thérapies moléculaire cibles aux différents stades de cancers gastriques.
- Investiguer l'expression des biomarqueurs génétiques et épigénétiques pour le diagnostic, le pronostic et la réponse thérapeutiques.

Références bibliographique

- **Abrahaio-Machado, Lucas Faria, Cristovam Scapulatempo-Neto. (2016).** HER2 testing in gastric cancer. *World journal of gastroenterology*, 22(19), 4619–4625. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4870069/>
- **Albagoush SA, Limaïem F. (2021).** HER2. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537134/>
- **American Cancer Society. (2021).** Early detection, diagnosis and staging. <https://www.cancer.org/cancer/stomach-cancer/detection-diagnosis-staging.html>
- **American cancer society.(2021).** What Is Stomach Cancer? | Types of Stomach (Gastric) Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/stomach-cancer/about/what-is-stomach-cancer.html>
- **Aparicio T., Yacoub M., Karila-Cohen P. et René E.(2004).** Adénocarcinome gastrique: notions fondamentales, diagnostic et traitement (Gastric carcinoma: epidemiology, diagnosis and treatment). *EMC-Chirurgie*, 1:47–66
- **Apicella, M., Corso, S. et Giordano, S. (2017).** Thérapies ciblées du cancer gastrique : échecs et espoirs des essais cliniques. *Oncotarget*, 8 (34). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593674/>
- **Bang, GA, Savom, EP, Oumarou, BN, Ngamy, C., Moto, GB, Boukar, Y., Binyom, PR, Essomba, A., & Sosso, MA (2020).** Epidémiologie clinique et facteurs de risque de mortalité du cancer gastrique en Afrique subsaharienne : analyse rétrospective de 120 cas à Yaoundé (Cameroun). *La revue médicale panafricaine*, 37, 104. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.37.104.25422>
- **Bassene M.L., Sy D., Dia D., Diallo S., Gueye M.N., Thioubou M.A., Halim A. et Diouf M.L.(2014).** Le cancer gastrique : étude descriptive de 101 cas dans le centre d'endoscopie digestive du CHU Aristide. *Le Dantec Médecine et Santé Tropicales*, 25:377-380.
- **Ben Nezha. (2008).** Cancer gastrique localement avancé, thèse du doctorat en médecine. Faculte de médecine et pharmacie, Rabat, 142 p.
- **Berlth, F., Bollschweiler, E., Drebber, U., Hoelscher, A. H., & Moenig, S. (2014).** Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value. *World journal of gastroenterology*, 20(19), 5679–5684. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4024777/>
- **Bohanes P., Roth A.D., Huber O., Aaparo M.S. et Plan P.A.(2009).** Cancer gastrique, une prise en charge multidisciplinaire. *Rev. Med.* 5:1569-75.
- **Boku N. (2014).** HER2-positive gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3889288/>

Les références

- **BolengaLiboko, A. F., Kabore, D. D., Ndingossoka, .R. J., Rissia, F., Ndounga, E. .,Mabiala, Y., NsondéMalanda, a J., &Nkoua-Mbon, J. B. (2022).** Aspects Cliniques et Histologiques des Cancers de l'Estomac au Centre Hospitalier et Universitaire de Brazzaville: Clinical presentation and histopathology of gastric cancer at the University Teaching Hospital of Brazzaville. *HEALTH SCIENCES AND DISEASE*, 23(5). Retrieved from <http://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/3601>
- **Bouزيد,K ., Amokrane,D ., Chorfi,R ., Chaher,N., Mesli,D., Mosbahi,M., Taright,S.(2017).** Professeur Malika GAMAZ BENSOU. *Les cancers* (1^{ère} édition , volume 1).
- **Brugère, C. (2015).** Traitement néoadjuvant du cancer du sein HER2-positif à propos de l'étude EORTC LAPATAX [thèse de doctorat en médecine, université de Bordeaux Segalen]. Traitement néoadjuvant du cancer du sein HER2-positif : à propos de l'étude EORTC LAPATAX - PDF Free Download (docplayer.fr)
- **Cancer today. (2020).** <https://gco.iarc.fr/today/home>
- **Canseco-Ávila LM, Zamudio-Castellanos FY, Sánchez-González RA, Trujillo-Vizuet MG, Domínguez-Arrevillaga S, López-López CA. (2018).** Gastric cancer epidemiology in tertiary healthcare in Chiapas. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. doi: 10.1016/j.rgm.2018.06.006. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30243530.
- **Chaudhry SR, Liman MNP, Peterson DC. (2021).** Anatomie, Abdomen et Bassin, Estomac. Dans : StatPearls . Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482334/>
- **Correa P. (2013).** Gastric cancer: overview. *Gastroenterology clinics of North America*, 42(2), 211–217. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.01.002>
- **Cucherousset,J.Yaziji,N. (2012).** HER2 et adénocarcinome gastrique. HER2-et-adénocarcinome-gastrique 0.pdf
- **Enneddam, H., & DAFALI, A. E. I. (2008).** Epidémiologie des cancers de l'estomac dans la région de Marrakech (Doctoral dissertation, Thèse de médecine Marrakech).
- **El fatemi H, Hammas N, I drissi K, Bennani A, Amarti A, Cayre A, E Penault-llorca F, Mesbahi O.(2012).** la recherche de la surexpression de la protéine et l'amplification de gène HER2 dans le cancer de l'estomac par immuno-histochimie et hybridation in situ: expérience du CHU HASSAN II de fès, pan africain médical journal
- **El Fatemi H, Hammas N, Idrissi K, et al. (2012).** La recherche de la surexpression de la protéine et l'amplification du gène HER2 dans le cancer de l'estomac par immunohistochimie et Hybridation in Situ: expérience du CHU HASSAN II de Fès [The search for protein overexpression and HER2 gene amplification in gastric cancer by immunohistochemistry and in situ hybridization: experience of the CHU Hassan II of Fez]. *Pan Afr Med J*.13:79.

Les références

- **El Kaadous S. (2009).** Le cancer gastrique expérience de NCV a propos de 54 cas. Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie Rabat. 219p.
- **Eric Van Cutsem, Xavier Sagaert, BakiTopal, Karin Haustermans, Hans Prenen. (2016).** Gastric cancer. *Lancet* 2016; 388: 2654–64. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27156933/>
- **ESMO.(2012).** cancer de l'estomac : un guide pour les patients. 32p
- **Fadlouallah M, Krami H, Errabih I, Benzoubeir N, Ouazzani L, Ouazzani H.** Le cancer gastrique : aspects épidémiologiques au Maroc. *J Afr Cancer.* févr2015;7(1):8 15. 13.
- **Fehim, S., Bouhaous, R., Diaf, M., Drici, AM, & Khaled, MB (2017).** Profil épidémiologique du cancer gastrique dans la région nord-ouest de l'Algérie : à propos de 116 cas. *Tourillon d'oncologie gastro-intestinale,* 8 (4), 659–664. <https://doi.org/10.21037/jgo.2017.06.02>
- **Feng F, Liu J, Wang F, Zheng G, Wang Q, Liu S, Xu G, Guo M, Lian X, Zhang H. (2018).** Pronostic value of differentiation status in gastric cancer. *BMC cancer.*
- **Franceschini T, Capizzi E, Massari F, Schiavina R, Fiorento M, Giunchi F, (2020).** Immunohistochemical over expression of HER2 does not always match with gene amplification in invasive bladder cancer. *Patholrespract,* p153
- **Gravalos C, JimenoA. (2008).** HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Annals of Oncology* Volume 19, Pages 1523-1529. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092375341940207X#s0015>
- **Hecht, J. R., Bang, Y. J., Qin, S. K., Chung, H. C., Xu, J. M., Park, J. O., Jeziorski, K., Shparyk, Y., Hoff, P. M., Sobrero, A., Salman, P., Li, J., Protsenko, S. A., Wainberg, Z. A., Buyse, M., Afenjar, K., Houé, V., Garcia, A., Kaneko, T., Huang, Y., ... Slamon, D. (2016).** Lapatinib in Combination WithCapecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--A Randomized Phase III Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology,* 34(5), 443–451. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.6598>
- **Hemmings, B. A., &Restuccia, D. F. (2012).** PI3K-PKB/Akt pathway. *Cold Spring Harbor perspectives in biology,* 4(9), a011189. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011189>
- **Hofmann M, Stoss O, Shi D, Buttner R, Van de 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. *Histopathology* 52,p797-805.

Les références

- **Hu, B., El Hajj, N., Sittler, S., Lammert, N., Barnes, R., & Meloni-Ehrig, A. (2012).** Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *Journal of gastrointestinal oncology*, 3(3), 251–261. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3418539/#r24>
- **Diakit , B. Togo, Y. Coulibaly, L. Kant , B. T. Demb l , A. Traor , C. Traor , M. Kanout  & G. Diallo. (2011).** Cancer gastrique au CHU Gabriel-Tour  : aspects épidémiologique et diagnostique. Gastric cancer at Gabriel-Tour  teaching hospital (Bamako, Mali).
- **Iqbal Nida, Iqbal Naveed. (2014).** Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Molecular biology international*, 2014, 852748. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4170925/#B2>
- **Jo l CUCHEROUSSET, Nahla YAZIJI. (2012).** HER2 et adénocarcinome gastrique. <http://lenouveaucancerologie.com/wp-content/uploads/2018/07/HER2-et-ad%C3%A9nocarcinome-gastrique.pdf>
- **JOHN C. LAYKE, D.O. PETER P. LOPEZ, M.D. (2004).** Gastric Cancer: Diagnosis and Treatment Options. University of Miami School of Medicine, Miami, Florida. 1;69(5):1133-1141. https://www.aafp.org/afp/2004/0301/p1133.html?source=content_type%3Areact%7Cfirst_level_url%3Aarticle%7Csection%3Amain_content%7Cbutton%3Abody_link
- **Johnston, S.R.D., Leary, A. (2006).** *Lapatinib: A novel EGFR/HER2 tyrosine kinase inhibitor for cancer.* https://journals.prous.com/journals/servlet/xmlxsl/pk_journals.xml_summary_pr
- **Karimi, P., Islami, F., Anandasabapathy, S., Freedman, N., & Kamangar, F. (2014).** Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4019373/>
- **Keisuke Sakai, Shigeo Mori, Tomoyuki Kawamoto, Shigehiko Taniguchi, Oichiro Kobori, Yasuhiko Morioka, Toshio Kuroki, Kyoichi Kano. (1986).** Expression of Epidermal Growth Factor Receptors on Normal Human Gastric Epithelia and Gastric Carcinomas. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 77, Pages 1047–105 <https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/77/5/1047/904940>
- **Kendel C, (2009).** La signalisation notch dans l'adénocarcinome gastrique de type diffus. Thèse de doctorat en médecine, faculté de médecine, université de Nantes, 66p.
- **Koseki y, Hikage M, Fujiya K, Kamiya S, Tanizawa Y, Bando F, Terashima M. (2021).** Utility of a modified age adjusted Charlson comorbidity index in predicting cause specific survival among patients with gastric cancer. *Eur*
- **KOURA, M. ., SOME, R. O. ., OUATTARA, D. Z., NAPON-ZONGO, P. D. ., KONSEGRE, V. ., SOMDA, S. K. ., COULIBALY, A. ., ZOURE, N. .,**

Les références

- KAMBOULE, E. B. ., & SAWADOGO, A. . (2021).** Le cancer de l'estomac dans un pays d'Afrique sub-saharienne : aspects épidémiologiques, anatomocliniques et endoscopiques à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso):Stomach cancer in a sub-Saharan African country: epidemiological, anatomical-clinical and endoscopic aspects in Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Sciences De La Santé*, 42(2). Consulté à l'adresse https://revuescience-techniqueburkina.org/index.php/sciences_de_la_sante/article/view/164
- **LAHZAOUI TOURIA. (2013).** L'expression du récepteur her2 dans le cancer gastrique ou de jonction oeso-gastrique métastatique étude prospective a propos de 30 cas. Thèse de doctorat. Université sidi Mohammed Ben Abdellah. Faculté de médecine et de pharmacie. https://cdim.fmp-usmba.ac.ma/mediatheque/e_theses/70-13.pdf
 - **Larbouret, C., Robert, B., Teulon, I., Azria, D., &Pèlerin, A. (2007).** Association d'anticorps anti-EGFR ET anti-HER2 - Efficacité Pré-clinique dans le traitement du cancer du pancreas. médecine/sciences. https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2007/11/medsci20072310p800/
 - **Li f, Meng g, tan b, Chen z, Ji q, Wang x, Liu c, Niu s, Li y, Liu y. (2021).** Relationship between HER2 expression and tumor interstitial angiogenesis in primary gastric cancer and its effect on prognosis
 - **liu, f., yang, X., geng, m., &huang, m. (2018).** Targeting ERK, an Achilles' Heel of the MAPK pathway, in cancer therapy. from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6089851/#!po=64.1304>
 - **machlowska, j., baj, j., sitarz, m., maciejewski, r., &sitarz, r. (2020).** Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies – PubMed central BMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7312039/>
 - **Mansfield PF, Yao JC, Crane CH. (2003).** Manifestations cliniques. Médecine du cancer Holland-Frei. 6ème édition. Hamilton. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13874/>
 - **Masson, E. (2007).** La voie de signalisation de RAS et ses syndromes (Noonan, LEOPARD, CFC, Costello). from <https://www.em-consulte.com/article/62310/la-voie-de-signalisation-de-ras-et-ses-syndromes-n>
 - **Matsuoka, T., & Yashiro, M. (2015).** Recent advances in the HER2 targeted therapy of gastric cancer. *World journal of clinical cases*, 3(1), 42–51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4295218/>
 - **Mellouki, I., Laazar, N., Benyachou, B., Aqodad, N., &Ibrahimi, A. (2014).** Epidémiologie du cancer gastrique: expérience d'un centrehospitaliermarocain [Epidemiology of gastric cancer: experience of a Moroccan hospital]. *The Pan African medical journal*, 17, 42. <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.17.42.3342>
 - **Moasser MM. (2007).** The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene*, 26(45), 6469–6487. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3021475/>

Les références

- **Oukdim I, (2013).** Cancers gastriques localement avancés : Etude rétrospective sur 5 ans, Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques. Thèse de doctorat, UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH.
- **ONCOLOGIC. (2021).** Estomac. <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/estomac>
- **Pala e, Bayol u, Ozguzer a, Akman o. (2013).** HER2 status in gastric cancer; A comparison of two novel in situ hybridization methods (IQ FISH and dual color SISH) and two immunohistochemistry methods
- **Petryszyn, P., Chapelle, N., & Matysiak-Budnik, T. (2020).** Gastric Cancer: Where Are We Heading?. <https://www.karger.com/Article/FullText/506509#ref1>
- **porta, C., paglino, c., & mosca, a. (2014).** Targeting PI3K/Akt/mTOR Signaling in Cancer. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3995050/>
- **Shin, A., Kim, J. et Park, S. (2011).** Épidémiologie du cancer gastrique en Corée. *Journal du cancer gastrique*, 11 (3), 135–140. <https://doi.org/10.5230/jgc.2011.11.3.135>
- **Rougier P., Louvet C.(2016).** le cancer de l'estomac en question Aide et Recherche en Cancérologie Digestive.
- **Sitarz, R., Skierucha, M., Mielko, J., Offerhaus, G., Maciejewski, R., & Polkowski, W. P. (2018).** Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer management and research*, 10, 239–248.
- **Société canadienne de cancer. (2022).** What is stomach cancer? <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/stomach/what-is-stomach-cancer/the-stomach>
- **Song, Z., Wu, Y., Yang, J., Yang, D., & Fang, X. (2017).** Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumor Biology*. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1010428317714626?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
- **Sitarz, R., Skierucha, M., Mielko, J., Offerhaus, G., Maciejewski, R., & Polkowski, W. P. (2018).** Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer management and research*, 10, 239–248. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S149619>
- **Stomach Cancer in Algeria. (2022).** from <https://www.worldlifeexpectancy.com/algeria-stomach-cancer>
- **Toukara I. (2012).** Cancer avancé de l'estomac dans le service de chirurgie général de CHU Gabriel Tour. Thèse de doctorat en médecine, faculté de médecine et de pharmacie, service d'Odontostomatologie, 117p.
- **Vidal.(2013).** Substance active trastuzumab. Trastuzumab : substance active à effet thérapeutique - VIDAL

Les références

- **VishyMahadevan. (2017).Anatomy of the stomach.** Surgery (Oxford) volume 35, P 608-611.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0263931917301850>
- **.Warsingih, Syarifuddin E, Marhamah, Lusikooy RE, Labeda I, Sampetoding S, Dani MI, Kusuma MI, Uwuratuw JA, Prihantono, Faruk M. (2021).** Association of clinicopathological features and gastric cancer incidence in a single institution. Asian J Surg..doi: 10.1016/j.asjsur. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34090784.
- **Yamashita-Kashima, Y., Iijima, S., Yorozu, K., Furugaki, K., Kurasawa, M., Ohta, M., & Fujimoto-Ouchi, K. (2011).***Pertuzumab in combination with trastuzumab shows significantly enhanced antitumor activity in HER2-positive human gastric cancer xenograft models.* American Association for Cancer Research. <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/17/15/5060/76514/Pertuzumab-in-Combination-with-Trastuzumab-Show>
- **Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, Fushida S, Kimura H, Ohoyama S, Miyazaki I, Endou Y, Tanaka M, Sasaki T. (1991).** Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. Cancer Res. 1;51(3):1034-8. PMID: 1670998. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1670998/>
- **Zaanan A, Bouché O, Benhaim L, Buecher B, Chapelle N, Dubreuil O, Fares N, Granger V, Lefort C, Gagniere J, Meilleroux J, Baumann AS, Vendrely V, Ducreux M, Michel P. (2018).**Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up. <https://www.snfge.org/content/2-cancer-de-lestomac>

ANNEXES

Annexe I : Matériel non biologique

La réalisation de notre étude a nécessité l'utilisation d'une variété d'appareillage et de réactifs, pour les techniques d'histopathologie et la technique d'immunohistochimie.

Etude histologique

Appareillage	Réactifs
<ul style="list-style-type: none">- Automate de circulation- Automate de coloration- Distributeur de paraffine- Microtome- Bain marie- Etuve- Plaques refroidissantes- Lames et lamelles- Cassettes- Moules à inclusion en acier inoxydable- Congélateur	<ul style="list-style-type: none">- Formol tamponné 10% (formaldéhyde à 10%)- Alcool à différentes concentrations- Xylène- Paraffine liquide- Eau courante- Eau distillé- Hématoxyline- Eosine- Eukite

La technique d'immunohistochimie :

Appareillage	Réactifs
<ul style="list-style-type: none">- Lames silanisées- Lamelles- Micropipettes- Etuve- Microtome	<ul style="list-style-type: none">- Bacs à alcool, xylène et eau distillé- Solution tampon de rinçage TRS (Target Retrieval Solution)- Eau oxygénée (H₂O₂)- Solution PBS (Phosphate

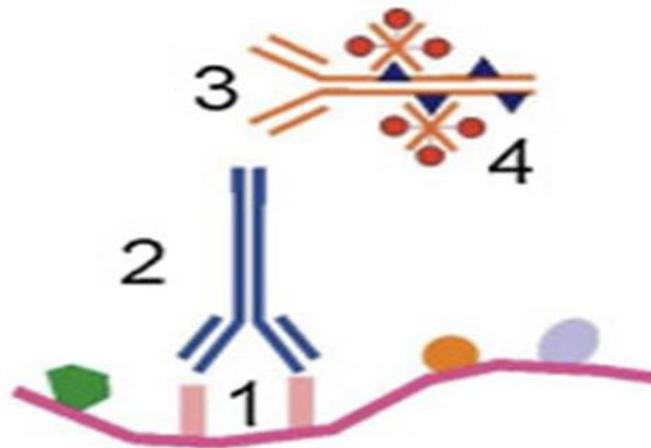
<ul style="list-style-type: none"> - Bain marie - Chambre humide - Portoir - Chronomètre - Bacs en verre - Stylo délimitant : DAKO pen 	<p>Buffered Saline)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anticorps primaire spécifique () - Anticorps secondaire (polymérase d'enzyme couplé avec la peroxydase) - Révélateur DAB chromogène - Hématoxyline de MAYER
--	---

Annexe II : la technique immunohistochimie

Méthode	Avantages	Désavantages
IHC	<p>Rapide à exécuter.</p> <p>La plupart des laboratoires utilisent des processus entièrement automatisés.</p> <p>Largement utilisé et familier à tous les pathologistes.</p> <p>Les résultats peuvent être visualisés à l'aide d'un microscope à fond clair conventionnel.</p> <p>Permet une visualisation parallèle des caractéristiques morphologiques des cellules tumorales.</p> <p>Les tissus tachés ne se dégradent pas avec le temps.</p>	<p>Les cas équivoques (2+) nécessitent une autre méthode de conclusion .</p> <p>La précision dépend davantage des variables pré-analytiques.</p>

Tableau 3 : Les avantages et les désavantages de techniques d'Immunohistochimie

Immunohistochimie



- 1 = Antigène
- 2 = Anticorps primaire
- 3 = Anticorps secondaire couplé au complexe avidine-biotine peroxydase
- 4 = Révélation par substrat de la peroxydase

Figure i : Le Principe d'immuno histochimie

Annexe III :La corrélation entre l'expression de statut HER2 avec déférent paramètre

Paramètre clinico-pathologique	Totale	Score 0	Score 1+	Score 2+	Score 3+
	n=21	n=12	n=2	n=1	n=6
sexe					
homme	n=7	3	0	1	3
femme	n=14	9	2	0	3
âge					
[20-40[n=2	1	0	0	1
[40-60[n=8	6	0	0	2
≥60	n=9	5	1	0	3
Non déterminée	n=2	0	1	1	0
Type histologique					
ADK tubuleux	n=12				
Bien différenciée	n=5	0	1	0	4
Moy différenciée	n=5	5	0	0	0
Peu différenciée	n=2	2	0	0	0
ADK à cellule indépendante	n=9	5	1	1	2
Classification TNM					
n=11					
T1	n=0	0	0	0	0
T2	n=2	1	0	0	1
T3	n=5	3	0	0	2
T4	n=4	1	0	1	2
N0	n=2	2	0	0	0
N+	n=9	4	0	1	4

Tableau 04 : la corrélation entre l'expression de statut HER2 avec déférent paramètre.

Annexe IV:



des pièces opératoires



Automate à circulation

Réception



Automate à circulation (Automatisé)



Distributeur de paraffine et plaque refroidissante



Cassettes en plastique Blocs paraffinés



Microtome



Etalement



Automate à coloration



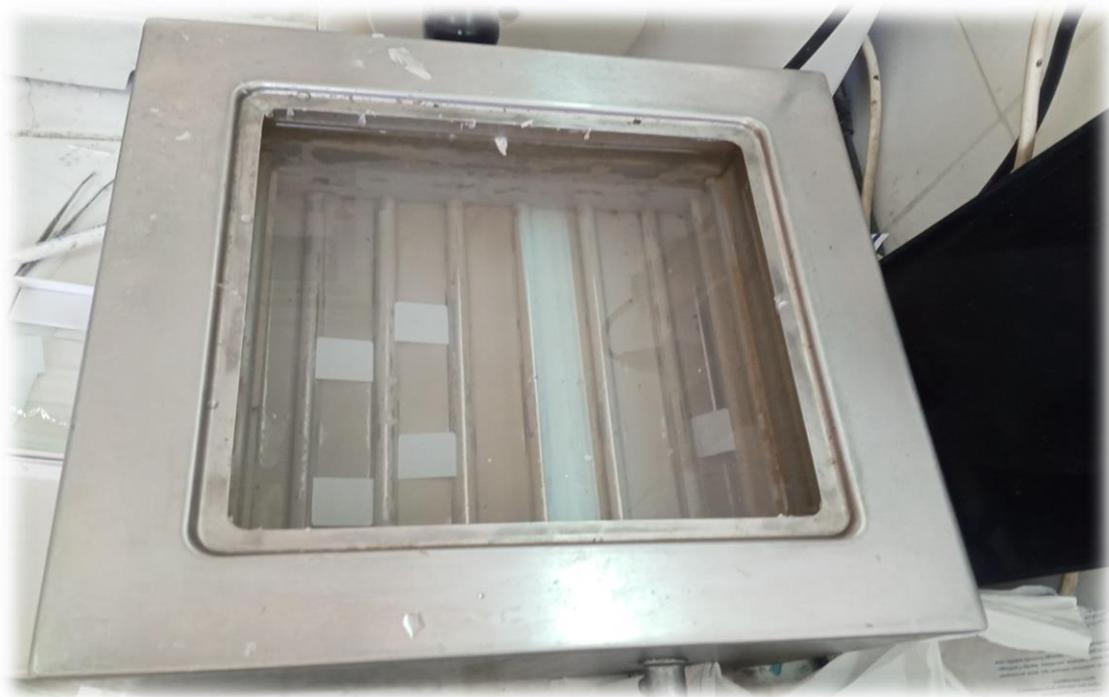
Montage



Lame silanisée



Etuve



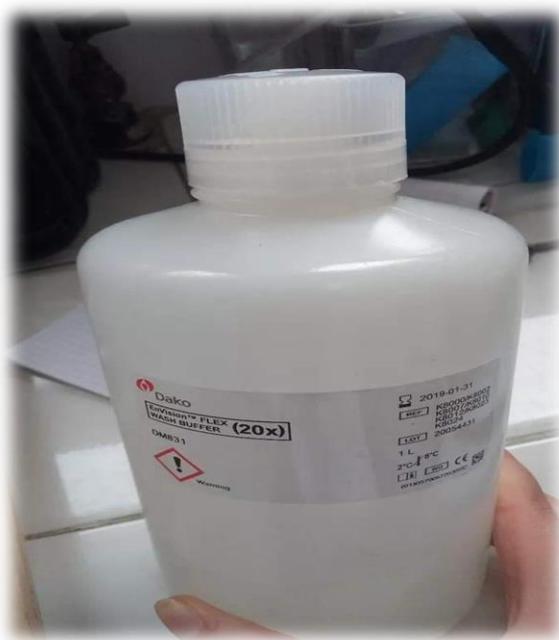
Bain marie



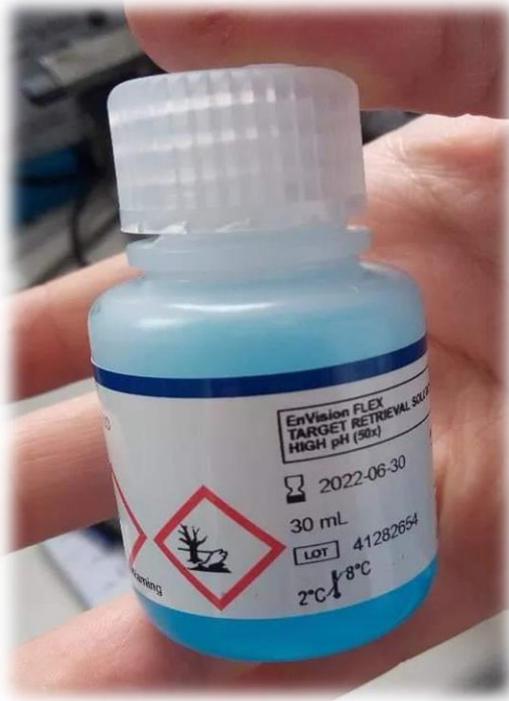
Etuve



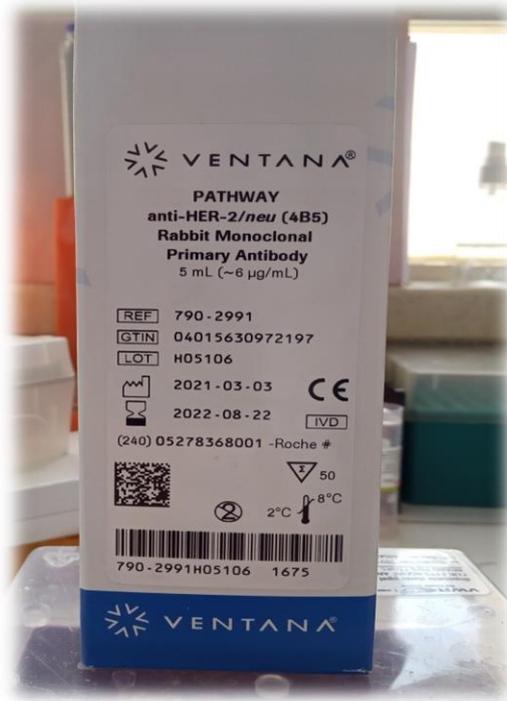
Chambre humide



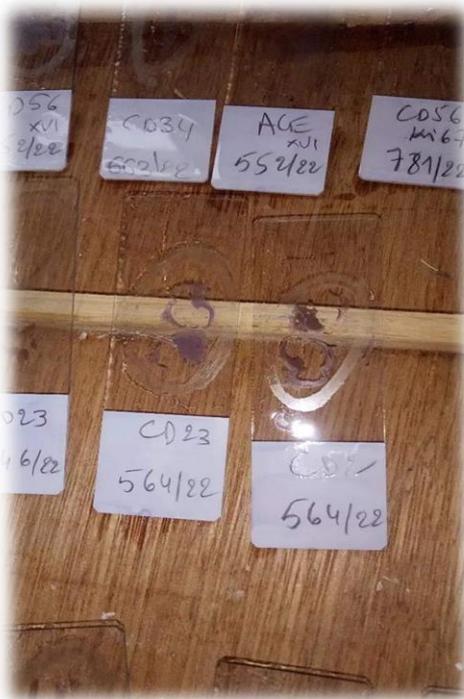
Tampon de rinçage Solution TRS dilué



Solution TRS (50)



Anticorps primaire (Anti-HER2 4B5)



Entourage des lésions au Dakopen



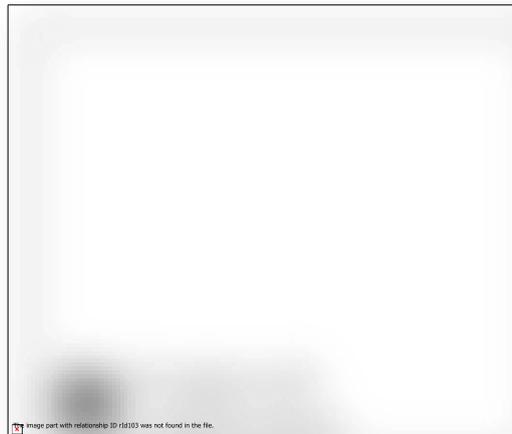
Ajout de solution DAB



Appareil d'immunohistochie (Automatisée)



Microscope photonique



Kit de détection vantanaviewuniversal