

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

UNIVERSITE DE BLIDA 01



FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE CELLULAIRE

Laboratoire de recherche : biotechnologie, environnement et sante

Mémoire de Fin d'Etudes En vue de l'obtention du diplôme de Master en Sciences de La  
Nature et de La Vie  
Option : Génétique

## Thème

MARQUAGE DE L'E-CADHÉRINE POUR LA DÉTECTION DU  
CARCINOME GASTRIQUE HÉRÉDITAIRE

*Présenté par :*

**Tahar- Errahmani Oussama**

Soutenu le 01 juillet 2018 devant le jury :

Présidente	Mme ANANE A	MAA	UDSDB
Examinatrice	Mme ZEROUTI K	MAA	UDSDB
Promotrice	Mme CHERRALLAH A	MCA	UDSDB
Co promotrice	Mme BOUDOUR H	MA	Hôpital de Koléa

Année universitaire : 2017 - 2018

## **Remerciements**

**L**es travaux qui ont fait l'objet de ce mémoire ont été effectués au sein du laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital Fares Yahia de Koléa.

**J**e remercie vivement, M<sup>me</sup> le Dr BOUDOUR H, médecin assistante au laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital Fares Yahia de Koléa de m'avoir accueillie avec gentillesse dans son laboratoire, pour la mise en œuvre des travaux de mon mémoire et pour m'avoir offert son aide avec simplicité et ouverture d'esprit ; qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance et mon profond respect.

**J**e tiens à exprimer ma profonde et respectueuse reconnaissance, ainsi que mes sincères remerciements, à M<sup>elle</sup> Cherrallah, Maître de conférence, à la Faculté des Sciences de la nature et de la vie de l'USDB, pour l'intérêt marqué avec lequel elle a dirigé et suivi le déroulement de ce travail.

**J**'adresse tous mes remerciements à M<sup>me</sup> ANANE A, Maître assistante A au Département de Biologie de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'USDB, pour avoir accepté de présider mon jury de soutenance, ainsi qu'à M<sup>me</sup> ZEROUTI K, Maître assistante A au Département de Biologie de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'USDB pour l'intérêt qu'elle a porté à mon travail et pour avoir accepté de l'examiner.

## Dédicaces

Chers parents grâce à votre soutien,

Et à votre encouragement,

C'est à vous je dédie ce modeste travail.

Ainsi qu'à

Mon frère,

Ma sœur,

A tous mes amis.

Oussama

## **Abréviation**

**ACGH** : Adénocarcinome Gastrique Hériditaire

**ACG** : Adénocarcinome Gastrique

**ADN** : Acide Désoxyribo Nucléique

**AMPc** : AMP cyclique

**APC** : Adenomatous Polyposis Coli

**AC/Ag** : Anticorps/Antigène

**CDH1** : gène code pour l'E-Cadhérine

**DM** : Double-Minute

**EC**: Extracellular Cadherin

**EGFR**: Epidermal Growth-Factor-Receptor

**ICG-HGC**: International Collaborative Group on Hereditary Gastric Cancer

**IGCLC**: International Gastric Cancer Linkage Consortium

**GSK3**: Glycogen Synthase kinase -3

**HAV**: Histidine-Alanine-Valine

**HDGC**: Hereditary Diffuse Gastric Cancer

**HE**: Hématoxyline-Eosine

**HP**: Helicobacter pylori

**k Da** : kilo Dalton

**MAPK** : Mitogen-Activated Protein Kinase, désigne la voie canonique  
Ras/Raf/MEK/ERK

**MMP** : Métalloprotéinases Matricielles

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PK**: Protein Kinase

**P TEN**: Phosphatase and TENsin homolog located on chromosome 10

**q** : bras court d'un chromosome

**RAS** : Rat Sarcoma

**TrCP** : Transducin Repeat-Containing-protein



## Liste des figures

<b>Figure</b>	<b>Figure</b>	<b>Page</b>
01	Figure l'histologie de l'estomac.	04
02	Schéma représente le gène CDH1.	14
03	Schéma de la cadhérine-E.	14
04	Représentation schématique simplifiée d'une jonction adhérente	15
05	Etapas de la phase pré analytique	21
06	Symboles utilisés pour réalisation d'un arbre généalogique.	29
07	Répartition des malades selon l'année de prise en charge	31
08	Réparation de nos malades en fonction de l'âge.	32
09	Répartition des malades selon Le sexe.	33
10	Coupes histologiques d'une Adénocarcinome gastrique peut différenciée.	35
11	Adénocarcinome gastrique Moyennement différenciée.	35
12	Adénocarcinome gastrique Bien différenciée.	36
13	Le Marquage immunohistochimique des Cellule tumorale par l'anti corps E-cadhérine.	37
14	Arbre généalogique du patient P 24	38
15	Arbre généalogique du patient P 26	39
16	Arbre généalogique du patient P 27	39
17	Arbre généalogique du patient P 31	40

## Liste des tableaux

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
I	Récapitulatif du matériel non biologique	18
II	Protocoles de déshydratation des tissus	22
III	Etapes de coloration grâce à un appareil de coloration	24
IV	Répartition des malades selon l'année de prise en charge.	31
V	Répartition des malades en fonction des tranches d'âges.	32
VI	Répartition des cas en fonction du sexe.	32
VII	Répartition des malades en fonction des tranches d'âges et sexe.	37
VIII	Répartition des malades selon le stade de la différenciation de tumeur.	35



# PLAN DE TRAVAIL

## Résumé

## Liste des figures et des tableaux

<b>Introduction</b> .....	01
---------------------------	----

## Rappels bibliographique

I. Rappel anatomique et histologique de l'estomac.....	03
II. Généralités sur le cancer.....	05
III. Cancers gastrique et leurs formes.....	06
III.1. Epidémiologie de cancer gastrique.....	06
III.2. Etiologie.....	06
III.2.1. Environnement.....	06
III.2.2. Agents Infectieux.....	07
III.2.3. Génétique.....	07
III.3. Classification simplifiée des cancers gastriques.....	07
III.4. Formes héréditaires des cancers gastriques.....	08
III.4.1. Formes héréditaires « syndromiques ».....	08
III.4.2. Les formes héréditaires non « syndromiques ».....	10
III.4.2.1. Les formes héréditaires de cancers gastriques de type diffus associées à une mutation du gène CDH1 .....	10
III.4.2.2. Risques tumoraux associés aux mutations constitutionnelles du gène CDH1 .....	11
III.4.2.3. Les indications d'étude du gène CDH1 .....	12
III.4.2.4. Recommandation pour la prise en charge des individus avec mutation constitutionnelle du gène CDH1 .....	13
III.5. E-cadhérine.....	14
III.6. Régulation de l'expression de l'E-cadhérine.....	16
III.7. Activation de la voie de signalisation Wnt par l'E-cadhérine.....	16

## Matériel et méthodes

I. Matériel .....	17
I.1. Matériel biologique .....	17
I.2. Matériel non biologique .....	17
II. Méthodes.....	18
II.1. Étude anatomopathologique.....	18

II.1.1. Etudes macroscopique .....	19
II.1.2. Etudes histologique .....	19
II.1.3. Étude immuno-histochimique de marquage de l'e-cadhérine.....	25
II.1.3.1. Principe .....	25
II.1.3.2. L'Anticorps E-Cadhérine .....	27
II.2. Interprétation des résultats .....	28
II.2.1. Interprétations de lames colorées à l'Hématoxyline et à l'Eosine.....	28
II.2.2. Interprétation Des Résultats d'immunohistochimie.....	28
II.3 Enquête familiale.....	29
<b>Résultats et discussion</b>	
I. Analyse clinique.....	30
I.1.1 Répartition des malades selon l'année de prise en charge.....	30
I.1.2 Répartition des malades selon l'âge et sexe.....	31
II. Analyse anatomopathologique .....	34
II.1 Etude histologique.....	34
II.2. Etude immuno-histochimique.....	36
III. Enquête familiale.....	38
<b>Conclusion</b> .....	41
<b>Annexe</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	

## Résumé

Le cancer de l'estomac reste une des principales causes de décès par cancer même si, la plupart des cancers gastriques (ACG) sont sporadiques et semblent être le résultat des effets cumulatifs de différents facteurs environnementaux et des facteurs génétiques mineurs de prédisposition tels que des polymorphismes dans des gènes codant pour les cytokines pro-inflammatoire.

Les cancers gastriques de type diffus héréditaires (CGDH) font partie des formes non syndromiques. Ils sont caractérisés par une agrégation familiale exclusive ou majoritaire de cancers gastriques de type diffus, héréditaire aux cancers connu et peuvent être en rapport avec une mutation germinale du gène CDH, qui code pour l'E-cadhérine.

L'objectif de notre travail était d'étudier les aspects anatomopathologiques et moléculaires du carcinome gastrique à travers une étude rétrospective et prospective concernant 31 cas de carcinomes diagnostiqués au laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital Fares Yahia de Koléa. Nous avons ainsi évalué la présence ou non de marquage de l'E-cadhérine pour détecter les cellules tumorales par immunohistochimie.

Les résultats que nous avons obtenus ont montré une présence de marquage de l'E-cadhérine chez tous les patients. En effet, aucun déficit en E-cadhérine n'a été mis en évidence.

L'ensemble de ces résultats ne nous a donc pas permis d'affilier une origine héréditaire ou non aux cas que nous avons eu à explorer et d'autres explorations devront être réalisées afin de compléter ce travail.

### **Mots clés :**

Adénocarcinome Gastrique, Marquage immunohistochimique, E-cadhérine

## **Abstract**

Even if most gastric cancers (GCA) are sporadic and may result from the cumulative effects of various environmental factors and minor genetic predisposing ones such as cancer polymorphisms in genes encoding cytokines, Stomach cancer remains a major cause of cancer death.

Hereditary diffuse gastric cancers (CGDH) belong to the non syndromic forms. They are characterized by an exclusive or major family aggregation of gastric cancer (diffuse type). Such aggregation is hereditary to already known cancers and may be related to a germinal mutation of the CDH gene, which codes for E-cadherin.

Accordingly, the aim of our work was to study the anatomopathological and molecular aspects of gastric carcinoma through a retrospective and prospective study of 31 samples of carcinomas diagnosed in the pathological anatomy laboratory of Fares Yahia hospital in Kolea. Furthermore, we have investigated whether or not labeling E-cadherin helps detect tumor cells by immunohistochemistry.

Eventually, our results show that the labeling of E-cadherin has been observed in all patients' cells. i.e: no deficit of E-cadherin has been noticed.

Nevertheless, all the results found weren't sufficient to determine whether or not our patients' illness has a hereditary origin. Correspondingly; more studies should be conducted to reach conclusive results.

### **Keywords :**

Gastric adenocarcinoma, immunohistochemical labeling, E-cadherin

## ملخص

يعد سرطان المعدة من الأسباب الرئيسية التي تسبب الموت عن طريق السرطان، على الرغم من أن معظم أمراض سرطان المعدة (GCA) هي التي تظهر بشكل عفوي وهذا قد يعتبر نتيجة التأثيرات المترابطة للعوامل البيئية المختلفة والعوامل الوراثية البسيطة التي تعرض على مختلف الأشكال المتعددة للجينات التي تشفر السيوتوكين المسؤول عن الالتهابات الأولية.

يعتبر سرطان المعدة الوراث (CGDH) الأكثر انتشاراً، وهو من النوع الغير متلازمة والذي يختص بتناقل وراثي وهذا راجع إلى وجود طفرة في الجين CDH الذي يترجم للبروتين E-cadherin.

الهدف من عملنا هو دراسة الجوانب التشريحية والجزئية لسرطان المعدة من خلال دراسة استرجاعية ودراسة الحالات المستقبلية في المختبر والمقدرة بـ 31 حالة من السرطانات المشخصة في مختبر التشريح المرضي لمستشفى فارس يحيى في القليعة. وقد قمنا بالتحقيق في الهدف من وجود أو عدم وجود الوسم E-cadherin للكشف عن الخلايا السرطانية عن طريق الكيمياء المناعية.

توضح هذه النتائج على وجود وسم إيجابي في جميع الحالات التي تم دراستها، وهو ما يفسر وجود E-cadherin في جميع الخلايا.

كل هذه النتائج لم تسمح لنا باستنتاج نوع سرطان المعدة، هل هو سرطان وراثي أم لا، ومنه يتعين علينا القيام بتجارب أخرى لإكمال هذا العمل.

## كلمات البحث:

سرطان غدة المعدة، الكيمياء المناعية، E-cadherin

### Introduction

Le cancer gastrique demeure un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale, puisqu'en 2000 le nombre de cas s'élevait à 876 341 et le nombre des décès à 646 567, constituant la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde après le cancer du poumon. La distribution géographique du cancer gastrique reste hétérogène. **(Ferlay et al., 2001).**

Le cancer est la principale cause de décès dans les pays développés et la deuxième cause de décès dans les pays en développement. Selon l'estimation du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), environ 14,1 millions de cas de cancer et 8,2 millions de décès par cancer ont été observés **(Ferlay et al., 2012)**

Certains pays incluant le Japon, la Chine, le Pérou, la Colombie, et, en Europe, l'Italie et le Portugal, ont une incidence élevée. D'autres pays, comme les États-Unis ou ceux de l'Europe de l'Ouest, ont une incidence faible. En France, cette incidence est environ 10 fois inférieure à celle du Japon, correspondant à 11,1 cas pour 105 hommes et à 4,5 cas pour 105 femmes, soit un total de 7 987 cas incidents plaçant le cancer gastrique au huitième rang des cancers en 2000 selon l'International Agency for Research on Cancer. **(Ferlay et al., 2001).**

Bien que l'incidence du cancer gastrique de type intestinal, le plus fréquent, diminue progressivement, l'incidence du cancer gastrique diffus, est restée stable **(Piessen et al., 2009).**

La plupart des cancers gastriques sont sporadiques et semblent être le résultat des effets cumulatifs de différents facteurs environnementaux tels que le tabac, l'alcool, les habitudes alimentaires et surtout l'infection à *Helicobacter Pylori* (HP), associés à des facteurs génétiques mineurs de prédisposition tels que des polymorphismes dans des gènes codant pour les cytokines impliquées dans la réponse inflammatoire à l'infection à HP. **(El-Omar et al., 2003)**

À côté des facteurs génétiques mineurs de prédisposition impliqués dans la genèse des cancers sporadiques, d'autres facteurs génétiques pourraient jouer un rôle déterminant dans le contexte d'agrégations familiales de cancers gastriques. Une prédisposition

familiale est en effet suspectée chez 10 % à 30 % des sujets atteints et l'on estime que 1 à 3 % des cancers gastriques seraient de type héréditaire (**Laurent-Puig *et al.*,2001**).

Parmi eux, il faut distinguer les formes syndromiques qui surviennent dans le contexte d'un syndrome de prédisposition héréditaire aux cancers connus et les formes non syndromiques qui surviennent en dehors d'un syndrome de prédisposition héréditaire aux cancers connus.

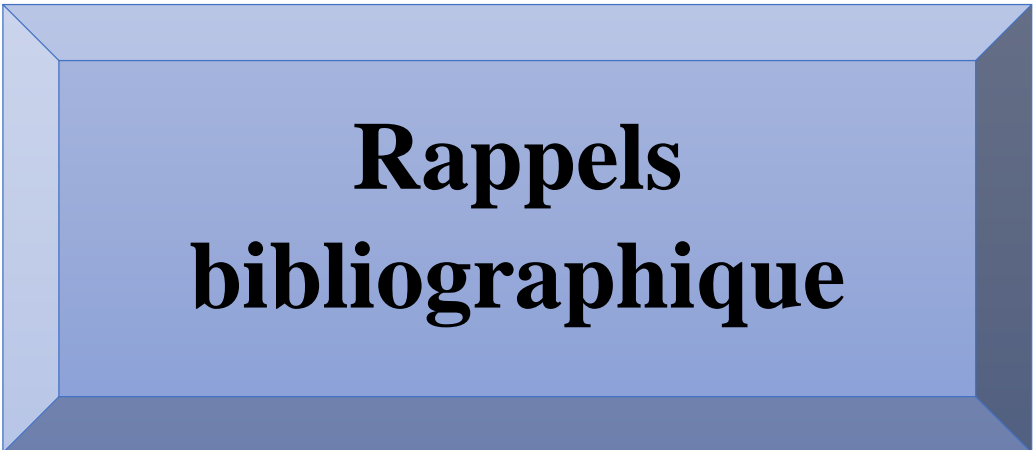
Les facteurs génétiques jouent un rôle fondamental dans la survenue du cancer gastrique, syndrome familial de transmission autosomique dominante, de type histologique diffus et causé par une mutation germinale du gène CDH1, codant pour la protéine E-cadhérine, et comptant pour 1 % de tous les cancers gastriques (**Laurent-Puig *et al.*, 2001**).

L'objectif de notre travail était de rechercher la présence ou non de l'E-cadhérine chez des patients présentant une suspicion de carcinome gastrique héréditaire afin de mettre en avant l'intérêt de l'immunomarquage de l'E-cadhérine dans le cadre du diagnostic des cancers gastriques de type héréditaires.



# **Introduction**





**Rappels  
bibliographique**



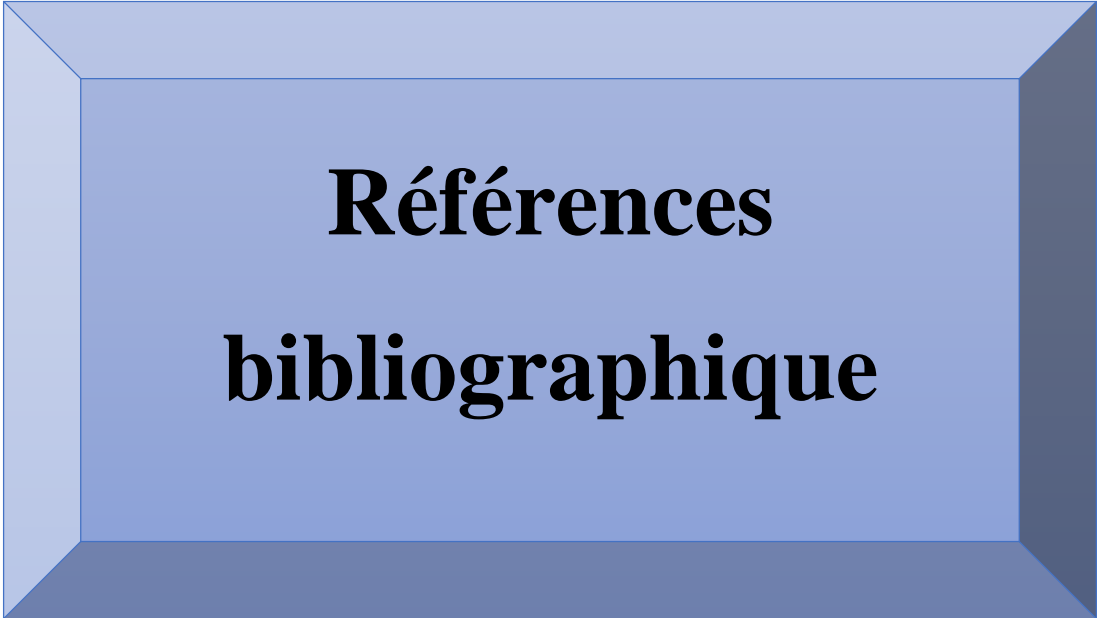
# **Matériel et méthodes**



**Résultats et  
discussion**



**Conclusion**



**Références  
bibliographique**



**Annexe**

### I. Rappel anatomique et histologique de l'estomac

Le tube digestif est principalement impliqué dans la dégradation des aliments permettant leur absorption.

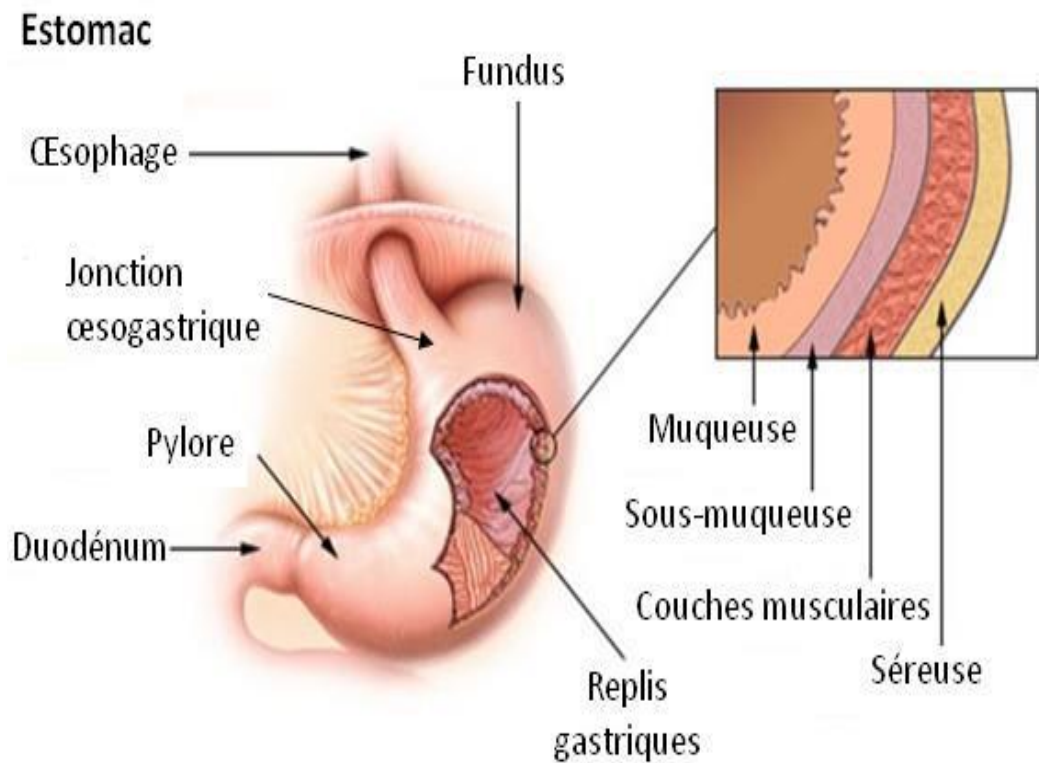
Le tractus digestif est un tube mesurant environ neuf mètres de long. Qui s'étend de la bouche jusqu'à l'anus. Sa paroi se compose sur toute sa longueur des mêmes quatre tuniques qui sont, de l'intérieur vers l'extérieur : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse (**Sharon *et al.* , 2011**).

L'estomac est une poche en forme « J » située dans la partie supérieure et postérieure de l'abdomen, entre l'œsophage et le duodénum (début de l'intestin grêle) (**Labayle, 2000**).

Les fonctions de l'estomac sont d'emmagasiner les aliments, les mélanger avec les sécrétions gastriques puis de déverser son contenu dans l'intestin grêle à un rythme permettant à la digestion de s'effectuer. L'estomac n'absorbe qu'une petite quantité d'eau, d'alcool, d'électrolytes et de certains médicaments (**Sharon *et al.* , 2011**).

L'estomac comprend quatre régions : le cardia, une zone de 2 à 3cm de large entourant l'orifice œsophagien, le fundus, s'étend à gauche de l'orifice œsophagien, le corps, une région centrale étendue et l'antrum pylorique se terminant au niveau de l'orifice gastroduodénal. Si l'on se fonde sur les caractéristiques de motilité de l'estomac, on peut distinguer une région proximale comprenant le fundus et la partie supérieure du corps, qui se relâche au cours de la déglutition et une région distale, formée de la partie inférieure du corps et de l'antrum participant à la régulation de la vidange gastrique (**Kierszenbaum *et al.* , 2006**).

Les quatre tuniques de base décrites sont présentes dans l'estomac avec des modifications de la muqueuse. Outre des fibres longitudinales et circulaires, la musculuse gastrique contient des fibres obliques qui augmentent le mixage du contenu gastrique (**Figure 2**) (**Brooker, 2001**).



**Figure 01 :** Figure l'histologie de l'estomac (ESMO, 2012).

La muqueuse gastrique est un épithélium cylindrique parsemé d'invaginations ou cryptes contenant des glandes muqueuses et des glandes gastriques qui sécrètent le suc gastrique. Il existe différentes zones histologiques dans l'estomac car les glandes à mucus sont plus nombreuses au niveau du cardia et du pylore. La muqueuse gastrique forme de nombreux plis qui augmentent la surface de sécrétion et permettent une distension considérable après le repas (Brooker, 2001).



### II. Généralités sur le cancer

Le cancer résulte d'altérations génétiques, et présente un caractère de maladie génétique « au sens moléculaire du terme ». Mais les altérations sont le plus souvent restreintes aux cellules tumorales, et le cancer est donc une maladie génétique somatique représentant un exemple de mosaïque (présence dans un même organisme de tissus génétiquement différents mais provenant du même zygote).

Le cancer n'est pas une maladie génétique au sens « mendélien » du terme dans la mesure où celui-ci n'est généralement pas héréditaire. Dans les formes sporadiques, les anomalies impliquées dans la cancérogenèse sont restreintes aux cellules tumorales : elles sont dites somatiques (**Taillibert *et al.*, 2003**).

Certains éléments permettent d'évoquer une forme héréditaire : lorsque les sujets atteints sont apparentés au premier degré, lorsque 2 générations successives au minimum sont atteintes, lorsque plusieurs tumeurs primitives sont développées chez un même individu, lors de l'existence d'un syndrome malformatif associé à un cancer, et lors d'une précocité de survenue d'un cancer.

Les formes héréditaires sont secondaires à une anomalie présente dans toutes les cellules de l'organisme et donc constitutionnelle. Puisque cette anomalie est présente dans les gamètes, cette altération est également dite germinale. Les formes héréditaires résultent essentiellement de l'inactivation constitutionnelle de gènes suppresseurs mais elles sont parfois secondaires à une activation constitutionnelle de proto-oncogènes ou à une inactivation constitutionnelle des gènes de réparation de l'ADN (**Taillibert *et al.*, 2003**).

### III. Cancers gastrique et leurs formes

#### III.1. Epidémiologie

Dans les années 1930, le cancer gastrique était la première cause de mortalité chez l'homme et la troisième chez la femme aux États-Unis.

Depuis cette période, l'incidence ne cesse de diminuer et à la fin du vingtième siècle, le cancer gastrique constituait la huitième cause de décès par cancer (**Pisani *et al.* , 2002**).

A l'échelon mondial, le cancer gastrique est le quatrième en incidence (9 %) après les cancers du poumon, du sein et colorectal. Il représente 10 % des causes de mortalité de cancer, venant en second après le cancer du poumon (**Parkin *et al.* , 2005**).

Le cancer de l'estomac touche plus souvent les personnes âgées de plus de 65 ans (61 % des cas diagnostiqués) et plus souvent les hommes (65 % des cas) (**INVS, 2010**).

Cancer très fréquent dans le monde, ayant même dans certaines régions un caractère endémique, son incidence en Europe varie selon les pays et le sex-ratio est de 2 à 3 hommes pour une femme.

En France, l'incidence est de 12/100 000 habitants chez les hommes et de 4/100 000 chez les femmes. Il s'agit d'un cancer du sujet âgé, son âge moyen de survenue étant de 70 ans. En Europe, il s'agit de la quatrième cause de mortalité par cancer (**Jauffret *et al.* , 2003**).

#### III.2. Etiologie

##### III.2.1. Environnement

Les facteurs de risques alimentaires ou environnementaux comme le tabac jouent très probablement un rôle majeur.

Le tabac et le reflux gastro-œsophagien sont probablement des facteurs de risque important dans les cancers du cardia.

La consommation de viandes rouges favoriserait également la survenue d'un cancer de l'estomac alors qu'un régime riche en fibre et pauvre en graisse a un rôle protecteur (**Jauffr *et al.* , 2003**).

### III.2.2. Agents Infectieux

*Helicobacter pylori* (HP) est un facteur de risque certain de cancer de l'estomac distal (mais pas du cardia), en favorisant le développement de la gastrite chronique atrophique par les altérations de la muqueuse qu'il provoque. Mais cela ne veut pas dire que toutes les personnes infectées par HP développeront un cancer gastrique.

Les personnes infectées par *Helicobacter pylori* ont un risque relatif voisin de 2 de développer un cancer de l'estomac par rapport aux personnes non infectées (**Jauffr *et al* ., 2003**).

### III.2.3. Génétique

Il existe des cas familiaux de cancers de l'estomac. En cas d'antécédent familial de cancer de l'estomac, le risque de développer un cancer de l'estomac est multiplié par 3.

On retrouve par ailleurs les cancers de l'estomac dans les syndromes de LYNCH de type 2 (syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC Hereditary Non Polyposis Colon Cancer : adénocarcinome du rectum ou du colon qui se transmet de façon autosomique récessive, et qui n'est pas associé à une polypose. On distingue le Type 1 ou isolé et le Type 2 : associé à d'autres adénocarcinomes, comme l'endomètre, l'estomac, la vessie, l'ovaire, les voies biliaires)

Les cas où une origine génétique peut être suspectée représentent 5 % des cancers de l'estomac. Pour les autres cas, ils découlent d'une anomalie du comportement alimentaire ou de l'environnement ce qui peut être dépisté, traité ou corrigé (**Jauffr *et al* ., 2002 – 2003**).

### III.3. Classification simplifiée des cancers gastriques

Les cancers primitifs sont essentiellement d'origine épithéliale. L'adénocarcinome et ses variantes représentent 90 % de ces cancers. Les tumeurs endocrines sont rares et le plus souvent de bas grade de malignité. Les autres carcinomes sont exceptionnels.

Parmi les tumeurs non épithéliales, il faut retenir les lymphomes de MALT qui sont souvent de faible grade de malignité.

Les sarcomes et autres cancers non épithéliaux sont exceptionnels.

Les tumeurs secondaires correspondent à l'extension d'un cancer d'organe de voisinage (œsophage, pancréas, côlon, foie) ou à des métastases, le plus souvent de cancers du sein, du poumon ou d'un mélanome (**Jauffr *et al.* , 2003**).

### **III.4. Formes héréditaires des cancers gastriques**

On distingue classiquement, au sein des formes héréditaires de cancers gastriques, les formes syndromiques et des formes non syndromiques. Les premières correspondent à des agrégations survenant dans le cadre d'un syndrome de prédisposition héréditaire connu associé à une augmentation du risque de cancer gastrique mais dans lequel ce risque n'est pas au premier plan. Elles s'opposent aux formes dites « non syndromiques », caractérisées par un risque élevé et une agrégation exclusive ou largement prédominante de cancers gastriques de type diffus ou de type intestinal. Nous les envisagerons successivement (**Laurianne *et al.* , 2011**).

#### **III.4.1. Formes héréditaires « syndromiques »**

Dans le cas des formes syndromiques, le cancer de l'estomac ne correspond pas à la localisation tumorale la plus fréquente et n'est généralement pas « au premier plan de la scène clinique », mais il fait partie du spectre d'expression de l'affection. Différentes affections à transmission autosomique dominante, bien caractérisées sur le plan moléculaire, peuvent être en cause et les cancers gastriques sont préférentiellement de type intestinal (**Aarnio *et al.* , 1997**).

La recherche d'arguments cliniques en faveur de l'un ou l'autre de ces syndromes doit être systématique devant toute agrégation familiale de cancers de l'estomac. Elle peut déboucher sur la réalisation d'études génétiques spécifiques. Leur identification est parfois aisée et le diagnostic précède parfois celui du cancer gastrique. Ailleurs, le diagnostic n'est pas connu et le cancer gastrique peut être inaugural ou correspondre à l'événement révélateur (**Aarnio *et al.* , 1997**).

- **Le syndrome de Lynch**

Les cancers gastriques font classiquement partie du spectre tumoral du syndrome de Lynch. Le risque de cancer gastrique est cependant très variablement apprécié (**Capelle *et al.* , 2010**).

Le type histologique majoritaire correspond à l'adénocarcinome de type intestinal et l'âge moyen au diagnostic était de 55 ans (extrêmes : 27-82 ans) dans la série hollandaise (**Capelle *et al.*., 2010**).

En pratique, le diagnostic doit être évoqué de principe en cas d'agrégation familiale de cancer gastrique et/ou en cas de cancer gastrique diagnostiqué à un âge inférieur à 60 ans. Dans ces cas, il convient :

a) de rechercher des antécédents familiaux de cancers colorectaux et de cancers de l'endomètre essentiellement mais également de cancers de l'ovaire, de l'intestin grêle, des voies excrétrices urinaires et des voies biliaires.

b) de mettre en œuvre une étude somatique (recherche d'instabilité des microsatellites et étude immunohistochimique de l'expression des protéines MMR) (**Capelle *et al.*., 2010**).

La recherche d'une mutation constitutionnelle des gènes en cause (MLH1, MSH2, plus rarement MSH2, exceptionnellement PMS2) est réservée aux situations dans lesquelles le phénotype tumoral est compatible avec le diagnostic (instabilité des microsatellites – phénotype MSI – et défaut d'expression d'une protéine en immunohistochimie) (**Capelle *et al.*., 2010**).

- **Polyposes digestives**

Le risque de cancer gastrique est augmenté au cours de différentes polyposes colorectales : polypose adénomateuse familiale associée à APC ; syndrome de Peutz-Jeghers et polypose juvénile. Des cancers gastriques ont également été rapportés dans le contexte de la polypose adénomateuse colorectale associée aux mutations bi-alléliques du gène MUTYH. La prévalence du cancer gastrique dans ces différents syndromes est mal évaluée mais ces diagnostics doivent être systématiquement évoqués en situation d'agrégation familiale de cancers gastriques (**Howe *et al.*., 2004**).

En pratique, le diagnostic est le plus souvent déjà établi, en particulier pour la polypose adénomateuse familiale liée à APC dans sa forme classique et pour le syndrome de Peutz-Jeghers. Le risque le plus élevé concerne probablement la polypose juvénile, en particulier en cas d'association à la polypose colorectale d'une polypose gastrique qui est plus fréquemment observée chez les individus porteurs d'une mutation constitutionnelle du

gène SMAD4. Il est admis qu'une surveillance endoscopique du tube digestif supérieur doit être mise en place chez les sujets atteints (**Howe *et al.*, 2004**).

### **III.4.2. Les formes héréditaires non « syndromiques »**

Ces formes correspondent à des agrégations familiales évocatrices d'une affection héréditaire conférant un risque élevé de cancer gastrique et répondant aux lois mendéliennes de la transmission génétique. Les cancers survenant dans un tel contexte sont le plus souvent de type diffus. On parle de « Formes Héréditaires de Cancers Gastriques de type Diffus » ou « Hereditary Diffuse Gastric Cancer (HDGC) ».

En 1999, l'International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) a établi, de façon arbitraire, des critères cliniques de définition :

- la présence d'au moins deux cas documentés de cancers gastriques diffus chez des apparentés au premier ou au second degré dont un découvert avant l'âge de 50 ans.
- la présence d'au moins trois cancers gastriques diffus avérés chez des apparentés au premier ou au second degré indépendamment de l'âge de la découverte.

#### **III.4.2.1. Les formes héréditaires de cancers gastriques de type diffus associées à une mutation du gène CDH1**

Les cancers gastriques de type diffus sont caractérisés sur le plan histologique par leur pauvre différenciation associée à la présence de cellules indépendantes.

En 1998, Guilford et ses collaborateurs mettaient en évidence, au sein d'une famille Maori de Nouvelle-Zélande, une mutation germinale délétère du gène CDH1 responsable de CGDH.

En 2000 Park et ses collaborateurs l'International Collaborative Group on Hereditary Gastric Cancer (ICG-HGC) proposait de rechercher une mutation du gène CDH1 au sein de familles à haut risque.

Le gène CDH1, localisé sur le bras long du chromosome 16 (16q 22.1), présente une séquence codante de 2,6 kB qui comprend 16 exons et 15 introns. A l'extrémité 5' se

trouve une séquence riche en CpG essentielle à la régulation de la transcription (**Aarnio *et al.*, 1997**).

Le gène CDH1 code pour l'E-Cadhérine, protéine transmembranaire, qui appartient à la famille des molécules d'adhésion cellule-cellule (**Christofori *et al.*, 1999**).

Au total, plus de 70 mutations délétères de ce gène ont été identifiées, réparties sur l'ensemble de sa séquence codante (**Carneiro *et al.*, 2008**).

Elles correspondent majoritairement à des mutations non-sens, à des mutations d'épissage et à des délétions ou insertions d'un ou de quelques nucléotides responsables d'un décalage du cadre de lecture. Les mutations de type « faux-sens » sont plus rares. Des réarrangements de grande taille (délétions ou duplications d'un ou de plusieurs exons) ont également été rapportés, ce qui justifie de les rechercher systématiquement au moyen d'une technique appropriée en l'absence de mutation ponctuelle identifiée (**Oliveira *et al.*, 2009**).

Chez les individus porteurs d'une mutation constitutionnelle inactivatrice d'un allèle du gène CDH1, le défaut d'expression de l'E-Cadhérine qui initie la carcinogenèse, résulte d'une inactivation somatique de l'allèle fonctionnel restant, le plus souvent par hyper méthylation de son promoteur (**Carneiro *et al.*, 2008**).

La transmission est de type mendélienne, autosomique dominante, de telle sorte que le risque pour les apparentés au premier degré d'individus atteints d'hériter de la mutation causale est de 50 % quel que soit leur sexe (**Guilford *et al.*, 1998**).

Dans la population générale, la prévalence présumée de mutations du gène CDH1 serait de 0,1 %. Approximativement 25-50 % des familles de cancer gastrique diffus correspondent aux critères ICG-HGC, mais les mutations inactivatrices de CDH1 n'ont été identifiées que chez 15 à 35 % de ces familles (**Oliveira *et al.*, 2002**).

### **III.4.2.2. Risques tumoraux associés aux mutations constitutionnelles du gène CDH1**

Une augmentation très importante du risque de cancer gastrique invasif. À titre d'exemple, le risque cumulé a été évalué à 67 % chez les hommes et à 83 % chez les femmes dans l'étude de **Pharoa *et al.*, en 2001**.

Il est par ailleurs important de souligner la présence quasi-constante de multiples foyers de lésions néoplasiques non invasives sur les pièces de gastrectomies prophylactiques réalisées chez de jeunes adultes en cas d'examen minutieux et systématique du spécimen d'exérèse. Ces lésions peuvent correspondre, soit à des petits foyers de carcinomes in situ (petits foyers intra-épithéliaux de cellules en bague à chaton) (**Fitzgerald *et al.* , 2010**).

L'âge au diagnostic des cancers gastriques associés aux mutations du gène CDH1 est globalement plus précoce que celui des cancers gastriques sporadiques, et la précocité du diagnostic est un élément d'orientation (**Pharoa *et al.* , en 2001**).

Les mutations du gène CDH1 seraient également associées à une augmentation importante du risque de cancers du sein de type « carcinome lobulaire infiltrant » chez les femmes.

### III.4.2.3. Les indications d'étude du gène CDH1

#### ➤ Indications d'études pour les cas index

En pratique, les situations cliniques évocatrices d'une mutation constitutionnelle du gène CDH1 devant conduire à une proposition d'étude de ce gène sont les suivantes :

- validation des critères cliniques de définition des formes héréditaires des cancers gastriques de type diffus.
- cancer gastrique à cellules indépendantes diagnostiqué à un âge inférieur à 35 ans, voire 40 ans.
- association d'un cancer gastrique à cellules indépendantes et d'un carcinome mammaire lobulaire infiltrant ou d'un adénocarcinome colorectal à cellules indépendantes chez un même individu ou chez 2 apparentés au premier ou au second degré (en particulier lorsque l'un de ces cancers a été diagnostiqué à un âge inférieur à 50 ans).

Il faut noter que l'étude immunohistochimique de l'expression de l'E-Cadhérine au niveau tumoral n'a pas de valeur d'orientation diagnostique puisque la perte d'expression de cette protéine est également observée dans les cancers gastriques à cellules indépendantes sporadiques (**Carneiro *et al.* , 2008**).



### ➤ Indications d'étude chez les apparentés

L'identification d'une mutation du gène CDH1 chez un individu atteint de cancer gastrique à cellules indépendantes permet de proposer un test ciblé à ses apparentés au premier degré qui ont un risque de 50 % d'en avoir hérité (transmission autosomique dominante).

Ces tests sont obligatoirement prescrits dans le cadre d'une consultation de génétique oncologique et l'analyse moléculaire doit être réalisée, pour des raisons de fiabilité, sur deux prélèvements indépendants. Ils sont généralement proposés à l'âge de 18 ans. Leur réalisation à un âge plus précoce n'est pas souhaitable et ne doit être envisagée qu'en cas de diagnostic de cancer invasif à un âge particulièrement jeune dans la famille.

### III.4.2.4. Recommandation pour la prise en charge des individus avec mutation constitutionnelle du gène CDH1

L'augmentation importante du risque de cancer gastrique chez les individus avec mutation constitutionnelle du gène CDH1 justifie la mise en place d'une surveillance endoscopique au minimum annuelle. L'examen doit être minutieux et associé à la réalisation de biopsies ciblées sur toute altération de couleur et/ou de relief de la muqueuse et de biopsies multiples systématiques (6 biopsies pour chacune des localisations suivantes : antre ; jonction antro-fundique ; grosse tubérosité et cardia) (**Fitzgerald *et al.* , 2010**).

L'intérêt du chromo-endoscopie mérite d'être évalué mais la technique associant bleue de méthylène et rouge Congo proposée initialement n'est pas recommandable en raison du caractère carcinogène du rouge Congo. (**Shaw *et al.* , 2005**)

Les nouvelles techniques endoscopiques innovantes et/ou en cours de développement (endomicroscopie confocale ; imagerie tridimensionnelle ; imagerie moléculaires...), de même le PET-scan devront également être évalués. Quoi qu'il en soit, toutes les études disponibles soulignent les limites des protocoles actuels de surveillance et leur incapacité à identifier la majorité des foyers non invasifs présents sur les pièces de gastrectomies prophylactiques (**Kouwen *et al.* , 2004**).

### III.5. E-cadhérine

L'E-Cadhérine, protéine moléculaire d'adhésion cellule-cellule, qui appartient à la famille des cadhérines qui constituent une grande famille de glycoprotéines transmembranaires (Christofori *et al.*, 1999).

L'E-Cadhérine est une glycoprotéine de 120 KDa, constituée d'un large domaine extracellulaire, un segment transmembranaire hydrophobe et un domaine cytoplasmique. Le domaine extracellulaire est constitué de cinq modules ECs (extracellular cadherin) de 1 à 5, répétés en tandem et entre lesquels se trouvent les sites de fixation du calcium.

L'EC1, située à l'extrémité N-terminal, diffère des autres EC par la présence d'un motif HAV (histidine-alanine-valine) qui est impliqué dans l'interaction avec l'E-Cadhérine de la cellule adjacente. La région juxta membranaire du domaine cytoplasmique lie la caténine p120. L'extrémité C-terminale lie spécifiquement la  $\beta$ -caténine ou  $\gamma$ -caténine, le complexe cadhérine-caténine ainsi formé est au cytosquelette d'actine par l'intermédiaire de l' $\alpha$ -caténine (Soussi, 2000 ; cavallaro et christofori, 2004 ; Wheelock *et al.*, 2008).

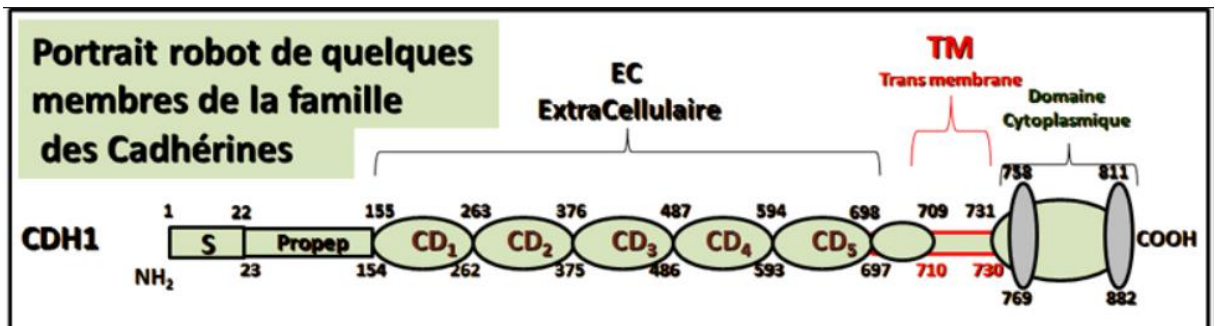


Figure 02 : Schéma représente le gène CDH1. (Adapté d'après Donalies *et al.*, 1991)

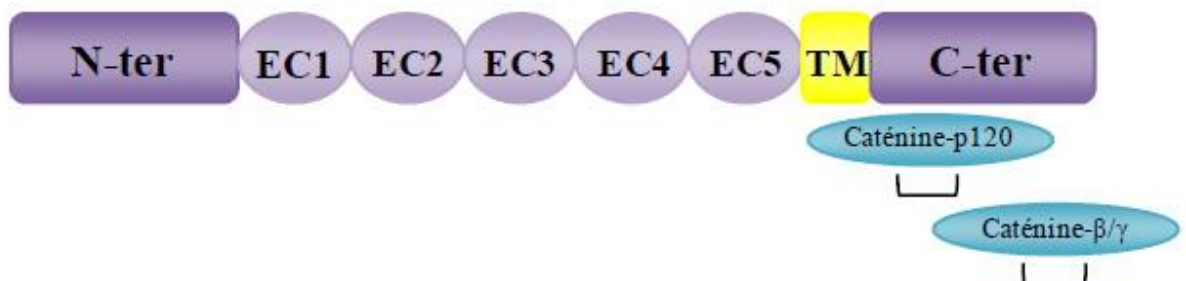


Figure 03 : Schéma de la cadhérine-E (Adapté d'après Van Roy et Berx., 2008).

Elle Joue un rôle central dans l'adhésion calcium dépendante localisée préférentiellement au pôle baso-latéral des cellules épithéliales et impliquée à la fois dans les phénomènes d'adhésion intercellulaires (par le biais de son domaine extra-membranaire) et dans le contrôle de la morphogénèse, du trafic intracellulaire et de la prolifération cellulaire (par le biais de son domaine intracellulaire qui interagit avec les caténines –  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , et p120ctn – et indirectement avec le cytosquelette d'actine) (Carneiro *et al.*, 2008).

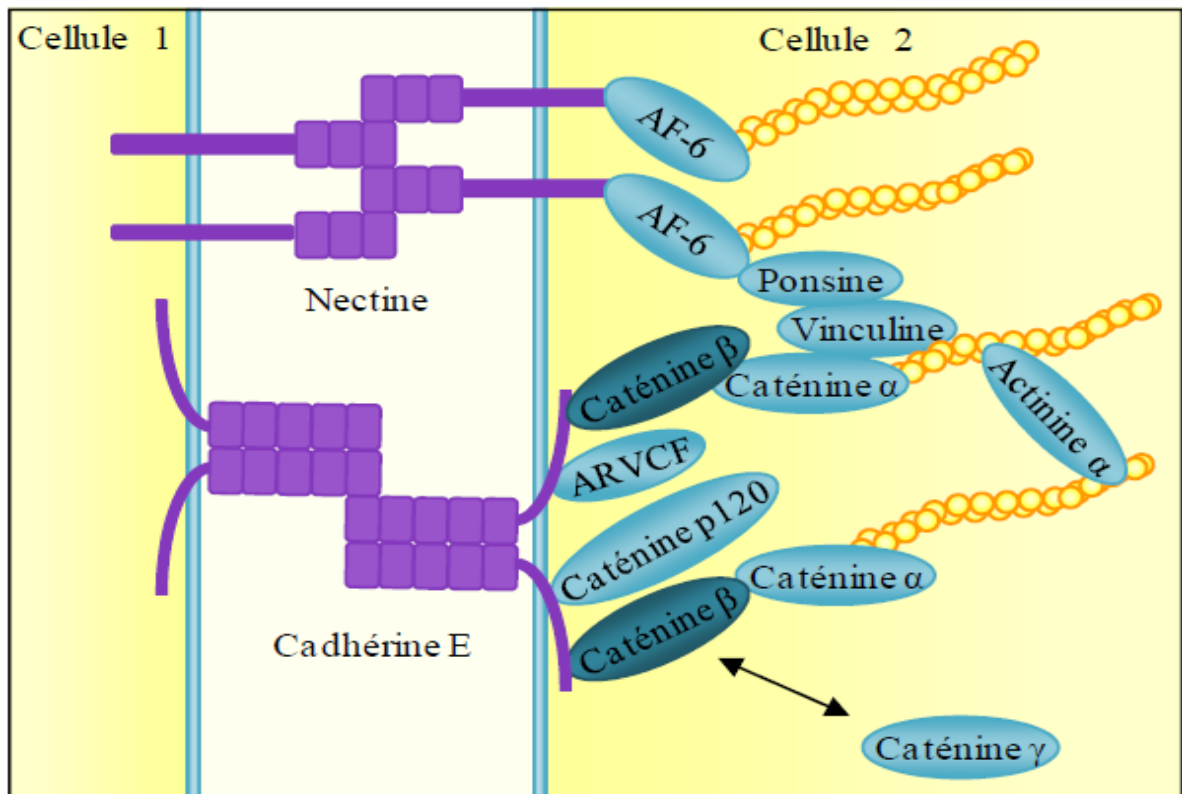


Figure 05 : Représentation schématique simplifiée d'une jonction adhérente (Adapté d'après Balda et Matter., 2003).

L'E-Cadhérine joue un rôle crucial dans les processus du développement ainsi que dans les processus pathologique. En plus de son rôle dans l'adhésion cellulaire, il a été montré que les E-Cadhérine intervient dans la transduction de signaux impliqués dans la régulation de la prolifération (parrais *et al.*, 2006), la migration cellulaire et l'apoptose (fricke *et al.*, 2003).

L'altération qualitative (mutation germinale ou somatique) ou quantitative (perte ou diminution d'expression) de l'E-Cadhérine joue un rôle dans la progression tumorale (cavallaro *et christofori*, 2004).

### III.6. Régulation de l'expression de l'E-cadhérine

L'expression de de l'E-cadhérine peut être soit réprimée au niveau transcriptionnel par une variété de répresseurs : snail, SIP1 (**Miyoshi *et al.* , 2004**) et twist (**Yong *et al.* , 2009**), soit par clivage protéolytique du domaine extracellulaire via des métalloprotéinases matricielles (MMPs) (**Cavallaro *et al.* , 2004**).

Les récepteurs tyrosines kinase tel l'EGFR (Epidermal Growth-Factor-Receptor), provoquent une perte d'adhérence par phosphorylation de l'E-cadhérine qui aboutit à son endocytose puis sa dégradation dans le protéasome (**Fujita *et al.* , 2002**).

Le plus souvent, la diminution de l'expression de l'E-cadhérine dans le carcinome gastrique est en rapport avec une méthylation de la région promotrice du gène CDH1 (**Kwon *et al.* , 2005**).

### III.7. Activation de la voie de signalisation Wnt par l'E-cadhérine

La voie de signalisation Wnt joue un rôle majeur au cours du développement embryonnaire ainsi que chez l'adulte. Une activation anormale de cette voie joue un rôle important dans le développement de certains cancers (**Lacave *et al.* , 2005**).

En l'absence de signal Wnt, la  $\beta$ -caténine cytoplasmique est phosphorylée par la GSK3 (Glycogen synthase kinase -3) au sein d'un complexe multiprotéique contenant aussi l'axine et la protéine APC (Adenomatous Polyposis Coli). Ce complexe est ensuite reconnu par la  $\beta$ -TrCP ( $\beta$ -Transducin Repeat-Containing-protein), ubiquitine et dégradé par le protéasome (**Cavallaro *et Christofori.* , 2004**).

### Matériel et méthodes

Ce travail consiste en une étude rétrospective et prospective réalisées à partir de 31 cas de carcinomes diagnostiqués au laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital Fares Yahia de Koléa. Il s'est étalé de Mars à Juin 2018 et notre objectif principal consistait à déterminer l'expression de l'E-cadhérine dans les cellules gastriques de ces patients.

Dans un premier temps, l'étude rétrospective a été réalisée à partir des fiches de malades et des registres archivés du service afin de déterminer l'âge du malade, son sexe et le degré de différenciation tumorale et ce, grâce aux observations réalisées sur les lames histologiques préétablies.

Ensuite, une étude immunohistochimique permettant la mise en évidence d'un déficit en E-cadhérine a été réalisée à partir des blocs de ces mêmes patients.

#### I. Matériel

##### I.1. Matériel biologique

Les prélèvements tissulaires ont été obtenus le plus souvent par ponction biopsique ou par prélèvement d'une pièce de l'estomac et rarement par biopsie chirurgicale. La ponction biopsique de l'estomac consiste à prélever un ou plusieurs fragments tissulaires.

##### I.2. Matériel non biologique

L'ensemble des réactifs, matériel et appareillage utilisés pour la réalisation de ce mémoire sont résumés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau I :** Récapitulatif du matériel non biologique

Appareillage	Matériel et verreries	Réactif	réactifs d'immunohistochimie
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Bain-marie</li> <li>– Microtome</li> <li>–Agitateur (AGIMATIC-S)</li> <li>– Etuve</li> <li>–Appareille d'inclusion</li> <li>– Congélateur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lame d'étalement</li> <li>– Lames sil anisées</li> <li>– Panier de lames</li> <li>– Micropipettes</li> <li>– Bac de rinçage</li> <li>– lames gélatinées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Formol a 10%</li> <li>–Ethanol a 80%, 90%, 100 %</li> <li>–Eau d'distillée et Eau de robinet</li> <li>– Paraffine</li> <li>– Hématoxyline</li> <li>– Eosine</li> <li>– Nitrate d'argent</li> <li>– Rouge nucléaire</li> <li>– Xylène</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Solution de PH (9 ,6)</li> <li>– Eau oxygénée</li> <li>–Solution d'anticorps I aire (spécifique) :</li> <li>–AC anti E-cadhérine,</li> <li>–Solution PBS (phosphate buffered saline) : chlorure de sodium, du phosphate disodique, du phosphate monopotassique et un peu de chlorure de potassium.</li> <li>– Solution d'anti corps C secondaire</li> <li>– Solution DAB chromogène</li> <li>– Hémalin</li> </ul>

## II. Méthodes

### II.1. Étude anatomopathologique

L'anatomie pathologique (ou anatomo-pathologie) est la discipline médicale qui permet la reconnaissance des anomalies des cellules et des tissus d'un organisme, appelées lésions, pour effectuer le diagnostic des maladies, porter un pronostic et, plus généralement, en comprendre les causes et les mécanismes.

Elle s'appuie sur des techniques morphologiques (c'est à dire l'analyse de la forme des objets) : examen macroscopique (à l'œil nu) et microscopie photonique (dit aussi « optique ») et électronique, immunohistochimie, hybridation in situ, parfois quantifiées (morphométrie) et sur d'autres méthodes utilisées parallèlement (PCR sur coupes ou cellules isolées, microbiologie...). **(Figure 06).**

Elle nécessite une collaboration étroite entre l'anatomo-pathologiste, le biologiste, l'imageur et le clinicien (corrélation anatomo-clinique).

### II.1.1. Etude Macroscopique

Cette étude consiste à décrire l'organe ou le fragment tissulaire à l'œil nu (la forme, la taille, la couleur et l'ensemble des caractères qui diffèrent du cas normal). Au niveau des régions soupçonnées, des fragments sont prélevés, placés dans des cassettes en plastiques matriculées et destinés à une étude histopathologie.

Le prélèvement d'une biopsie, de pièces opératoires ou exérèse était le point de départ de ce travail.

Ces prélèvements ont été mis dans des flacons contenant un liquide fixateur, le formol dilué à 10 %. Ensuite, ils ont été acheminés vers le laboratoire d'anatomie pathologique dans un bref délai, accompagnés d'une fiche de renseignement correspondant au patient et remplie par le médecin préleveur. Cette fiche comporte les éléments suivants :

- ❖ Identité du patient : nom, prénom, âge, et sexe.
- ❖ La date, le siège et la nature du prélèvement (ponction biopsie, pièce,.....).
- ❖ Les circonstances cliniques et paracliniques qui ont motivé le prélèvement.
- ❖ Diagnostic suspecté.

### II.1.2. Etude histologique

L'histologie désigne la spécialité médicale dédiée à l'étude des tissus biologiques. Elle étudie la structure de ces tissus à un niveau microscopique et permet de comprendre leur fonctionnement normal ou pathologique.

Elle se base sur des prélèvements de tissus qui peuvent provenir de toute partie du corps : on parle de biopsie tissulaire ou de frottis suivant la technique utilisée pour le recueil. Parfois, l'étude se fait sur un organe entier.

L'histologie est notamment très utilisée en pathologie cancéreuse afin de déterminer si une tumeur est maligne ou pas et afin d'identifier les marges de son atteinte.

La détermination des types histologiques des Adénocarcinomes Gastriques (ACG) a été réalisée sur les 31 cas à partir des fragments tumoraux archivés et des prélèvements préalablement analysés à l'œil nu. Ces prélèvements sont traités par une étude histologique classique à l'hématoxyline et éosine (Hould, 1984).

Les différentes étapes analytiques qui ont permis d'aboutir à des lames histologiques sont détaillées ci-dessous :

### **A. Déshydratation des tissus**

Toutes ces étapes sont réalisées grâce à un circulateur automatique (Leica) selon 2 programmes possibles :

1. P1 pour les biopsies
2. P5 pour les pièces



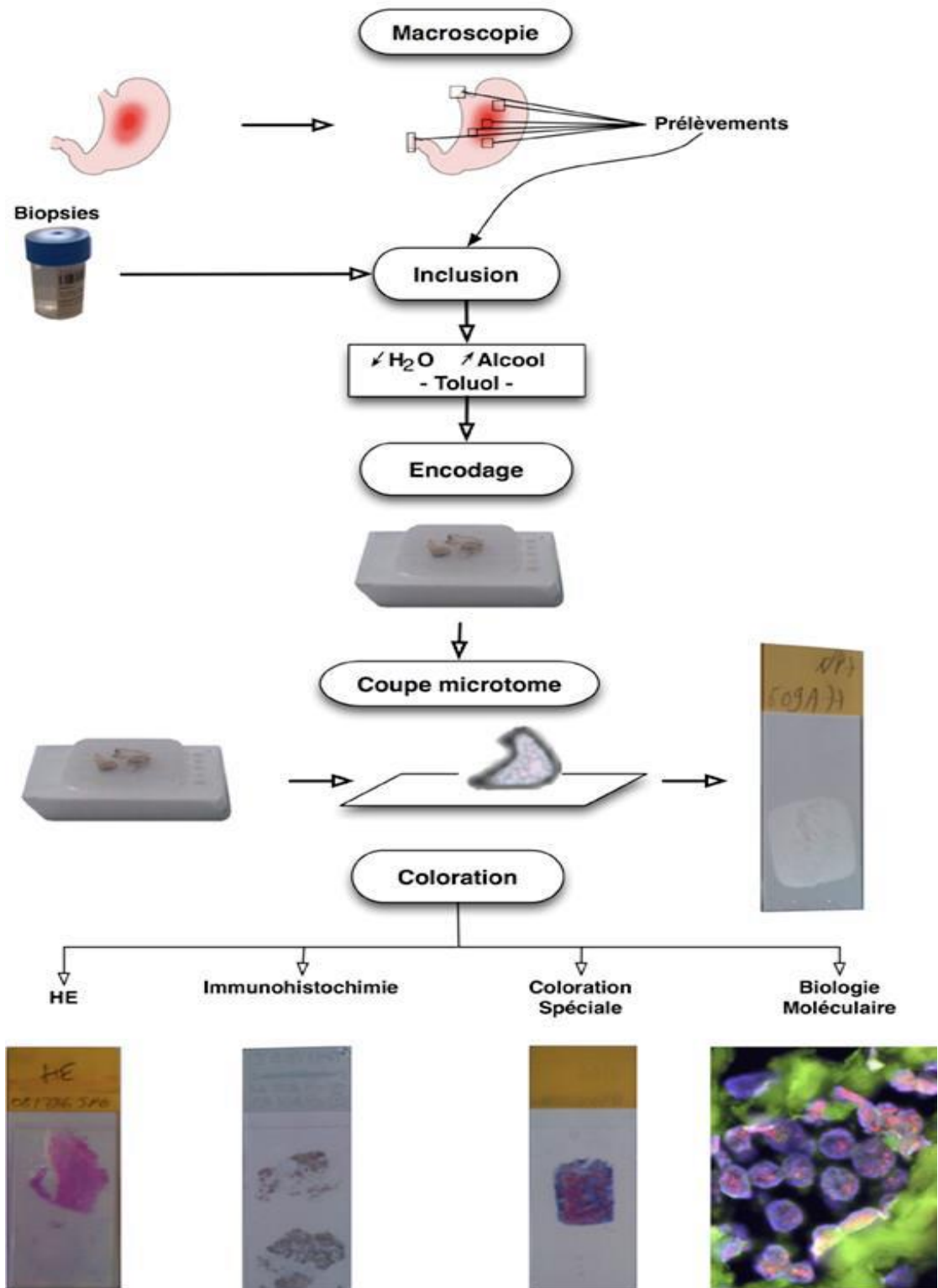


Figure 05 : Etapes de la phase pré analytique.

Les différents produits utilisés ainsi que les temps d'incubations sont représentés dans le tableau II de protocoles de déshydratation des tissus.

**Tableau II** : Protocoles de déshydratation des tissus

Station	produits	Temps pour biopsie (p1)	Temps pour pièces (p5)
01	Formol	7H	1H
02	Alcool 70 %	1H	2H
03	Alcool 80 %	1H	2H
04	Alcool 95 %	1H	2H
05	Alcool 100 %	1H	2H
06	Alcool 100 %	1H	2H
07	Alcool 100 %	1H	2H
08	Xylène	1H	2H
09	Xylène	1H	2H
10	Xylène	1H	2H
11	Paraffine	1H	2H
12	Paraffine	1H	2H

### **B. Imprégnation / inclusion ou enrobage**

Elle consiste à inclure notre prélèvement imprégné dans un bloc de paraffine qui facilite la manipulation, l'entreposage de notre pièce et lui fournit un support externe (forme adaptée à la pince à objet du microtome).

Les étapes de l'enrobage sont réalisées grâce à un appareil (SLEE MP S/P) (annexe I) constitué d'un ensemble modulaire intégré comportant un circuit chauffé (à 56°C) se terminant par un distributeur d'où s'écoule le produit d'inclusion (la paraffine) liquide, et une plaque froide. La paraffine va ainsi remplacer l'eau des tissus.

L'étape finale après l'inclusion consiste en l'enrobage du tissu par de la paraffine grâce à la console thermo-réfrigérante et nous permet de réorienter convenablement le fragment tissulaire dans le sens de la coupe dans un moule à paraffine.

### **C. Coupes du bloc par Microtome**

Le bloc solide de paraffine contenant le tissu est coupé des coupes minces de 3 à 5µm grâce à un microtome.

### **D. Etalement du tissu sur les lames**

Les coupes sont étalées dans un bain marie réglé à 45°C et les plis sont enlevés grâce à des aiguilles.

Les coupes sont «repêchées» à l'aide d'une lame gravée et comportant le numéro de la pièce. Les lames sont par suite placées dans un panier pour lames et séchées à 120°C dans une étuve pendant 20 min.

### **E. Etapes préparatoires à la coloration**

Déparaffinage et réhydratation : Elles servent à préparer la coupe à recevoir les colorants avec lesquels nous voulons l'imprégner.

Le déparaffinage sert à retirer la paraffine des tissus ; pour cela, le xylène est le solvant qui dissout le mieux la paraffine. L'hydratation a pour objectif de retirer le xylène du tissu et de le remplacer par l'eau.

Grâce à la technique des bains successifs et une fois la paraffine fondue, les lames sont immédiatement plongées dans un bain de xylène pendant 15 min. Elles sont par la suite immergées dans 4 bains d'alcool (2 min chacun) de concentrations décroissantes. Après le dernier bain d'alcool, les lames sont rincées dans un bain d'eau du robinet.

### **F. La coloration par l'Hématoxyline et à l'Eosine**

La coloration usuelle associe un colorant basique nucléaire (hématéine, hématoxyline) et un colorant acide cytoplasmique (éosine, érythrosine).

Toutes ces étapes sont réalisées grâce à un appareil de coloration (SLEE).

**Tableau III** : Etapes de coloration grâce à un appareil de coloration

Station	Produite	Temps
01	Xylène	20 min
02	Alcool 100%	01 min
03	Alcool 95 %	30 sec
04	Alcool 70 %	30 sec
05	Eau de rinçage	10 min
06	Hématoxyline	02 min
07	Eau de rinçage	05 sec
08	Ammoniac	15 sec
09	Eau de rinçage	05 min
10	Eosine	05 min
11	Eau de rinçage	10 min
12	Alcool 90 %	30 sec
13	Xylène	20 min

### **G. Montage entre lame et lamelle**

Cette étape consiste à recouvrir la lame d'une lamelle (24x40mm, 24x50mm, 24x60). Cette dernière est fixée sur la coupe histologique en appliquant une goutte de colle (baume de Canada ou l'EUKITT) et quelques gouttes de xylène pour aider à la diffusion de la colle sur toute la surface que recouvre la lamelle. A l'aide d'une pincette, les bulles d'air emprisonnées entre lame e lamelle sont chassées. Les lames sont ensuite séchées à l'air libre.

### **H. Lecture des lames**

La lecture des lames est effectuée à différents grossissements (X100, X400, et X1000). L'Hématoxyline colore les noyaux en bleu et l'éosine colore le cytoplasme en rose.

### II.1.3. Étude immuno-histochimique par marquage de l'e-cadhérine

#### II.1.3.1. Principe

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

La réactivité spécifique d'un antigène ou épitope présent dans le tissu avec un anticorps connue se traduit par un marquage fluorescent ou colorimétrique se qui montre la présence ou l'absence de tels molécules au niveau :

- ❖ des cellules tumorales.
- ❖ du stroma.
- ❖ ou de cellules du tissu préexistant.

Le marquage immunohistochimique est effectué en plusieurs étapes :

#### A. Obtention des coupes

De fines coupes de 4 à 5  $\mu$ . sont réalisées à partir des blocs de paraffine réalisés précédemment.

#### B. Séchage des lames

Il est recommandé de sécher les lames toute la nuit dans une étuve réglée à 42° (pour les lames Da ca).

#### C. Déparaffinage des lames

Le déparaffinage sera réalisé en mettant les blocs de paraffine dans du xylème puis en les réhydratant par l'utilisation de bains successifs de concentrations décroissantes d'alcools. Enfin, un dernier bain dans de l'eau distillée est indispensable pour une réhydratation complète. Les différents temps d'incubations sont les suivant :

- ❖ Xylène 10 min.
- ❖ Xylène 10 min.

- ❖ Alcool 100° pour 10 min.
- ❖ Alcool 90° pour 10 min.
- ❖ Alcool 70° pour 10 min.
- ❖ Alcool 50° pour 10 min.
- ❖ Eau distillé 5 min.

#### **D. Restauration antigénique**

- ❖ Pour l'étape de démasquage, deux ph peuvent être utilisés (ph 09 et ph 06 selon la recommandation des anticorps primaire, pour l'AC e-cadhérine nous avons utilisé le ph 09).
- ❖ Dilué les PH selon le protocole (La dilution d'une solution acide fait augmenter son pH mais celui-ci ne peut devenir supérieur à 7 car l'eau ajoutée n'est pas basique).
- ❖ Sélectionné les marqueurs selon les ph.
- ❖ Incuber dans le Bain Marie à 92° pendant 50 min.
- ❖ laisser refroidir à température ambiante pendant 20 min.

#### **E. Inhibition des molécules endogènes (peroxydase)**

- ❖ Entourer les fragments avec le *Dako Pen*.
- ❖ Mettre quelques gouttes de peroxydase dans le bloc.
- ❖ Incuber pendant 5 min à l'abri de la lumière.
- ❖ Rincer avec le wash buffer dilué selon le Protocole deux fois 5 min chacune.

#### **F. Incubation de l'anticorps primaire**

- ❖ Préparer les AC (e-cadhérine) qui sont concentré.
- ❖ Applique 100 à 300 µl de l'AC (e-cadhérine) sur les fragments.
- ❖ Incuber de 30 min à 60 min à l'abri de la lumière.
- ❖ Rincer avec le wash buffer 2 fois pendant 5 min.
- ❖ Applique le post-primier pendant 30 min à l'abri de la lumière.
- ❖ Rincer avec le wash buffer 2 fois pendant 5 min.

#### **G. Incubation de cystéine de révélation hématome rétroplacentaire (HRP).**

- ❖ Appliquer 100 à 200 µl du polymère et incuber pendant 30 min à l'abri de la lumière.
- ❖ Rincer avec le wash buffer 2 fois 5 min chacun.

#### H. Chrono gène

- ❖ Préparer le DAB (Peroxidase Substrate Solution) avec le substrat buffer selon le Protocol.
- ❖ Appliquer et laisser incuber 5 à 8 min.
- ❖ Rincer 2 fois dans le wash buffer pendant 5 min.

#### I. Contre coloration

- ❖ Passer les lames à l'hématoxyline (Mayer) pendant 2 à 5 min.
- ❖ Laver à l'eau du robinet plusieurs fois.
- ❖ Laver à l'eau distillée pendant 3 min.
- ❖ Passer les lames à l'ammoniac pendant 1 min.
- ❖ Laver à l'eau distillée pendant 5 min.

#### J. Montage des lames

- ❖ Alcool 70° pour 3 min.
- ❖ Alcool 90° pour 3 min.
- ❖ Alcool 100° pour 3 min.
- ❖ Alcool 100° pour 1 min.
- ❖ xylène pendant 3 min.
- ❖ xylène pendant 3 min.
- ❖ montage avec Eukitt entre lame et lamelle.

### II.1.3.2. L'Anticorps E-Cadhérine

Ce réactif est destiné au diagnostic in vivo. L'anticorps monoclonal E-Cadhérine est conçu pour l'identification qualitative en microscopie optique de l'e-cadhérine humaine. Sur tissu fixé au formol et inclus en paraffine, par marquage immunohistochimique automatisé Bond<sup>TM</sup>.

#### A. Réactifs fournis

L'E-Cadhérine est un anticorps monoclonal anti-humain de souris, produit par surnageant de culture de tissu et conditionné dans du tampon salin tris contenant une protéine de transport et 0.35 % de ProClin<sup>TM</sup> (conservateur).

## **B. Mode d'emploi**

L'Anticorps primaire E-Cadhérine a été conçu pour être utilisé sur l'automate Bonde. Le protocole de marquage recommandé. Un démasquage d'épitope par la chaleur est recommandé avec Bond Epitope Retrieval Solution 2 (à PH 09) durant 20 minutes.

## **II.2. Interprétation des résultats**

### **II.2.1. Interprétations de lames colorées à l'Hématoxyline et à l'Eosine**

L'analyse histologique Permet :

- ❖ De poser le diagnostic selon les critères cytologiques et architecturaux, d'apprécier les limites d'exérèses.
- ❖ De préciser les facteurs pronostics du mélanome cutané tels que :
  - Ulcération.
  - Présence de mitoses.

### **II.2.2. Interprétation Des Résultats d'immunohistochimie.**

#### **• Tissu sains (Tissu De Contrôle Positif) :**

Le contrôle positif coloré doit être examiné en premier pour vérifier que tous les réactifs fonctionnent correctement. La présence d'un produit de réaction coloré de manière appropriée dans les cellules cibles indique une réactivité positive, le clone 36B5 a détecté la protéine d'e-cadhérine sur les membranes et dans le cytoplasme de l'épithélium de l'ensemble tractus gastro-intestinal.

#### **• Tissu tumoraux (Tissu De Contrôle Négatif) :**

Le tissu de contrôle négatif doit être examiné après le tissu de contrôle positif afin de vérifier le marquage spécifique de l'antigène cible par l'anticorps primaire. L'absence de coloration spécifique dans le tissu de contrôle négatif confirme l'absence de réactivité croisée de l'anticorps avec les cellules ou les composants cellulaires. En cas de coloration spécifique dans le tissu de contrôle négatif, les résultats obtenus avec les échantillons de patients sont considérés comme non valides.



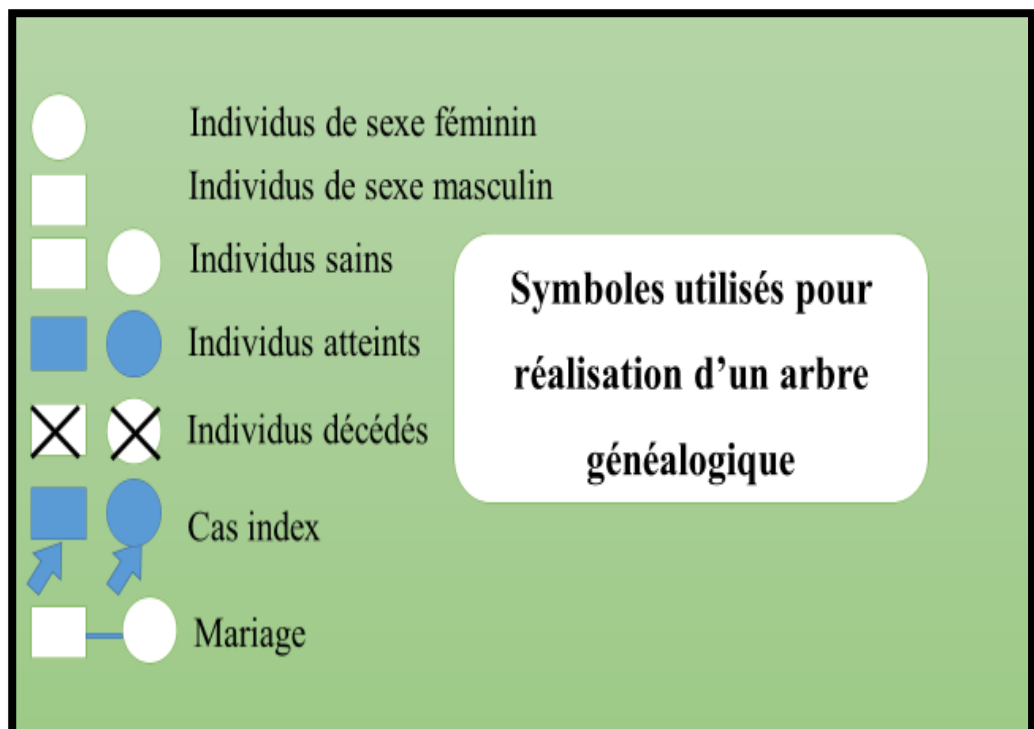
### II.3 Enquête familiale

La généalogie peut être un outil pour comprendre l'origine d'une maladie génétique et savoir si des malades ont des liens de parenté et comprendre les transmissions. Un arbre généalogique est construit avec des symboles internationaux et normalisés afin de visualiser immédiatement par exemples les sujets atteints ou non.

Une maladie est transmise selon le mode autosomique dominant si le gène en cause est porté par un autosome et si la présence d'un seul allèle muté suffit pour que la maladie se manifeste. Les individus hétérozygotes (A/a) pour le gène en cause sont malades.

Généralement, les individus homozygotes (A/A), s'ils sont viables, sont plus sévèrement atteints par la maladie ; ils sont si rares qu'on peut considérer que tous les atteints sont, sauf exception, hétérozygotes.

Afin de réaliser, cette enquête, nous avons tenté de contacter le maximum de familles, les symboles utilisés pour réalisation d'un arbre généalogique sont ci-dessous (**Figure 07**)



**Figure 06 :** Symboles utilisés pour réalisation d'un arbre généalogique.

### Résultats et discussion

Le cancer gastrique demeure un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale. Notre étude a consisté en l'analyse de 31 patients atteints de carcinome gastrique diagnostiqués au laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital Fares Yahia de Koléa. Cette étude s'est étalée sur une période de 04 mois, allant de Mars à juin 2018, au niveau du même service.

L'analyse des dossiers de malades en prenant en considération certains paramètres qui nous ont paru pertinents permettra à long terme d'effectuer une étude épidémiologique et d'établir des fichiers regroupant l'ensemble des données concernant les patients touchés par ce type de cancer.

#### I. Analyse clinique

##### I.1. Répartition des malades selon l'année de prise en charge

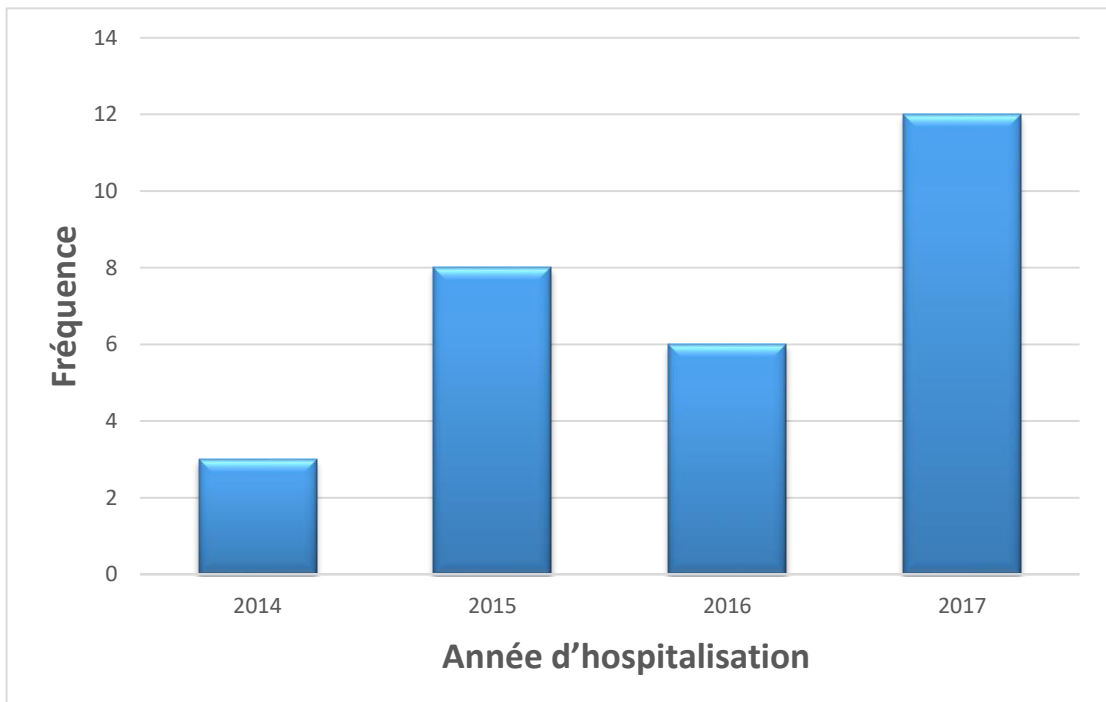
De 2014 à 2018, nous avons collecté 31 dossiers de patients présentant un carcinome gastrique avec une moyenne de 6 malades par an.

En effet, il est intéressant de connaître le nombre de malades par an présentant ce type d'affections.

Nous avons ainsi observé une augmentation de l'incidence des cancers gastriques au niveau de cet hôpital en l'espace de 4 ans. Ce résultat bien que préliminaire puisqu'il ne concerne qu'un seul hôpital et que le nombre de patient soit réduit nous incite à nous inquiéter sur l'augmentation des cas de cancers gastriques en Algérie (**Tableau IV, Figure 08**).

**Tableau IV** : Répartition des malades selon l'année de prise en charge

Année	Nombre	Pourcentage(%)
2014	3	9,7
2015	8	25,8
2016	6	19,35
2017	12	38,7
total	31	100



**Figure 07** : Répartition des malades selon l'année de prise en charge

## I.2. Répartition des malades selon l'âge et le sexe

### a. L'âge

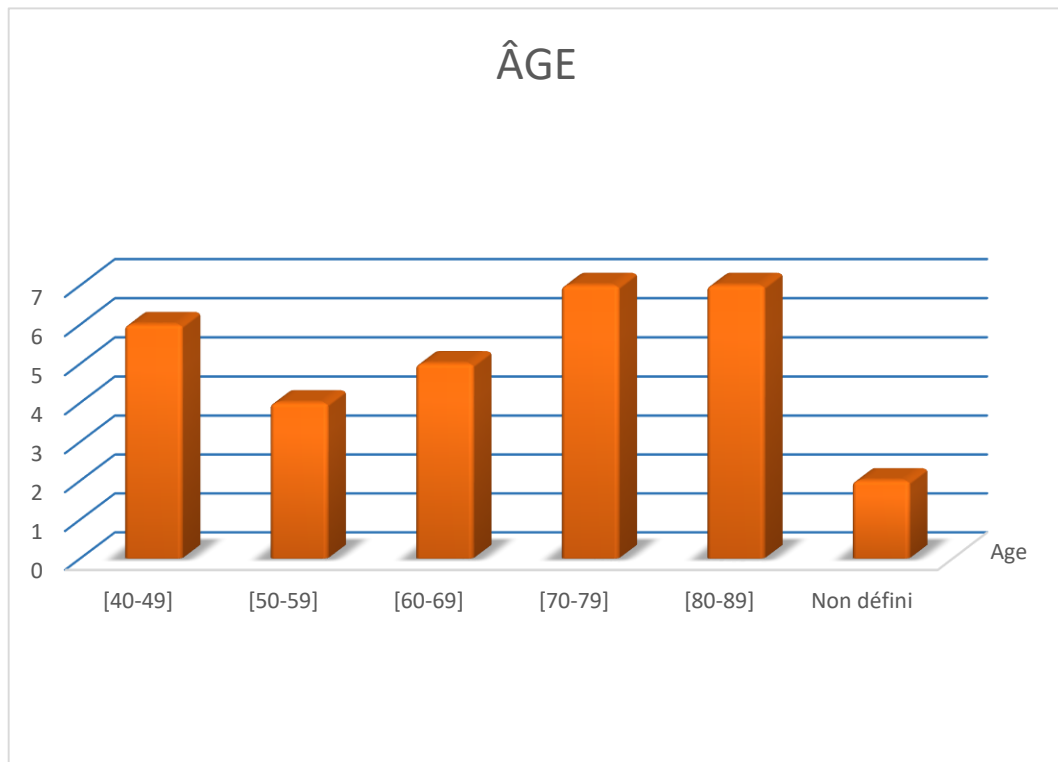
IL était important pour nous de nous intéresser à cette donnée. En effet, plus un sujet est jeune plus la probabilité que le cancer par lequel il est touché soit héréditaire est grande.

Ainsi, l'âge moyen de nos patients est de 65.64 ans, allant de 40 à 90 ans. Il faut toutefois noté que pour deux des malades, cette donnée n'était pas renseignée.

Le **Tableau V** et la **Figure 09** ci-dessous illustrent bien ces résultats.

**Tableau V** : répartition des malades en fonction des tranches d'âges

Age	[40-49]	[50-59]	[60-69]	[70-79]	[80-89]	Non défini
nombre	6	4	5	7	7	2



**Figure 08** : Répartition de nos malades en fonction de l'âge

**b. Le sexe**

D'après les 31 dossiers étudiés, nous constatons qu'il y a une prédominance de l'atteinte chez le sexe masculin. En effet, nous avons pu comptabiliser 19 patients de sexe masculin, soit 61 %, contre 12 patients de sexe féminin, soit 39 % avec un sexe ratio de 1.58.

Ces résultats sont représentés dans la figure ci-dessus (**Figure 10**)

**Tableau VI** : répartition des cas en fonction du sexe

sexe	homme	femme	total
nombre de patients	19	12	31
pourcentage %	61	39	100

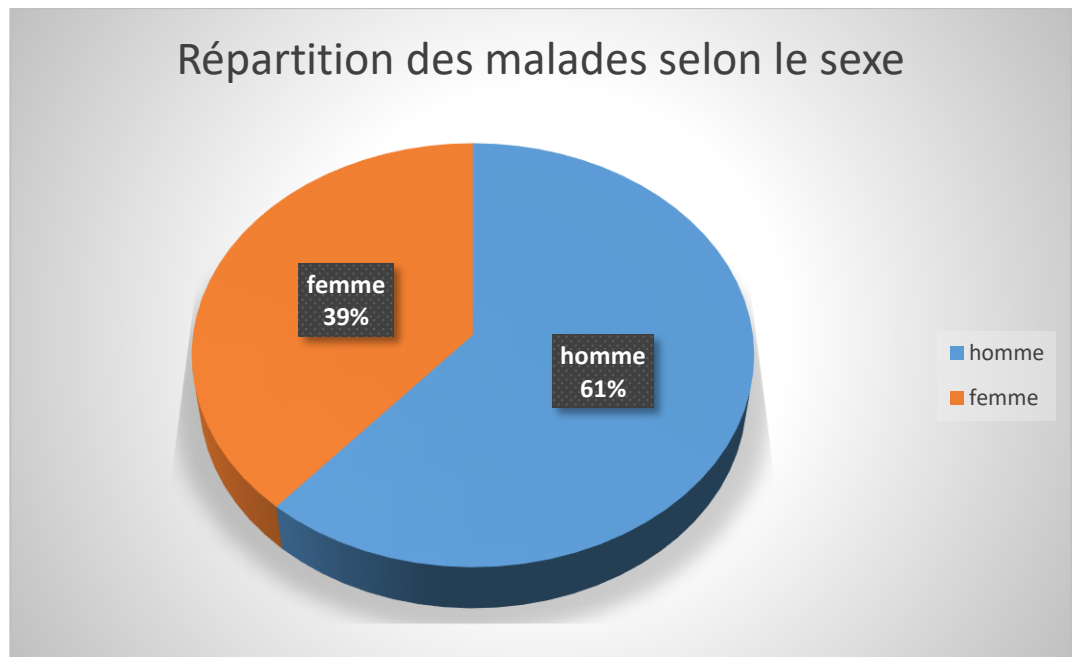


Figure 09 : Répartition des malades selon Le sexe

Dans une série marocaine (Ghizlane, 2016), sur les 116 cas étudiés, l'âge moyen des patients était de 56,66 ans (27 à 86 ans). Avec une prédominance du sexe masculin, 73 hommes soit 62,9 % pour 43 femmes soit 37,1% avec un sexe ratio de 1,69.

Le cancer gastrique est le quatrième cancer le plus répandu dans le monde et la deuxième cause de décès par cancer chez les deux sexes. Le cancer gastrique a un impact majeur sur la santé publique en raison de ses taux élevés de morbidité et de mortalité. Il y a eu une augmentation constante de l'incidence et de la mortalité par cancer gastrique dans la plupart des pays, atteignant environ 8,52 à 9,68 personnes pour 100000 individus. On estime que 988 000 nouveaux cas et 736 000 décès associés à la maladie ont été signalés chaque année dans le monde. En outre, plus de 70% des cas proviennent de pays en développement et la moitié de ces cas sont en Chine dans l'étude de Li *et al.*, en 2015.

Enfin, nos résultats ne sont que parcellaires et ne nous permettent pas de tirer des conclusions concernant ces paramètres. Il est donc nécessaire d'élargir notre échantillon pour approfondir notre étude (échantillon statistiquement non représentatif).

## II. Analyse anatomopathologique

### II.1 Etude histologique

L'analyse des résultats histologiques résumés sur les dossiers des malades nous a permis de classer les patients selon le stade de différenciation tumorale selon la classification OMS. Les résultats récapitulatifs des 31 cas diagnostiqués par l'étude anatomopathologique sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Selon la classification de LAUREN, nous avons pu noter la prédominance du deuxième stade (Moyennement différencié) qui présente 13 patients, suivi par le premier stade (peu différencié) qui présente 12 cas et se termine avec le troisième stade (Bien différencié) qui est représenté par 6 patients.

**Tableau VIII :** répartition des malades selon le stade de la différenciation de tumeur

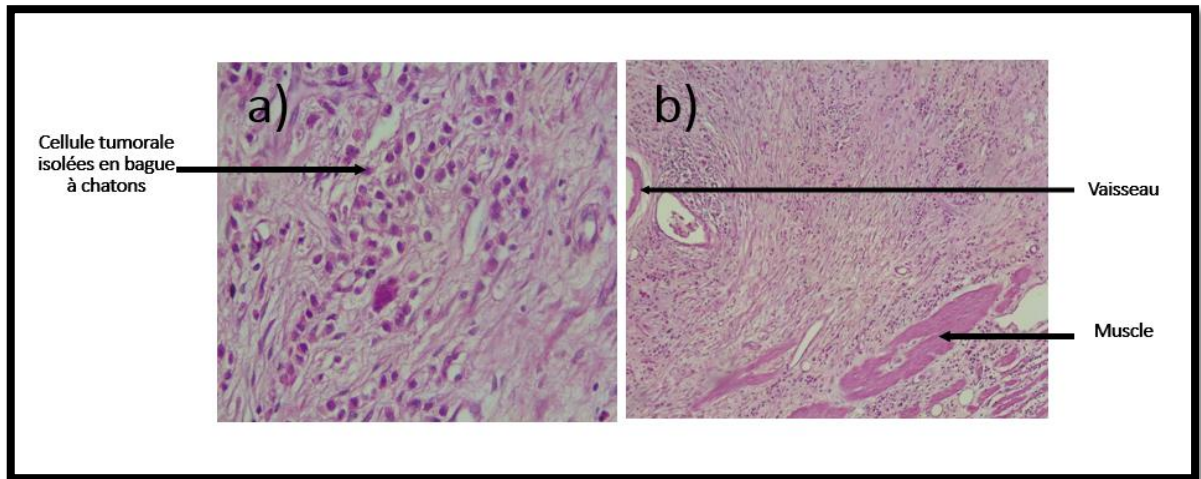
Stade	peu différencié		Moyennement différencié		Bien différencié	
	H	F	H	F	H	F
nombre	6	6	8	5	5	1
%	19.35	19.35	25.80	16.12	16.12	3.22
Totale %	38.7		41.92		19.34	

Nous avons noté qu'il y a 3 stades de cancer gastrique dans la série de patients étudiés. Le premier concerne le carcinome gastrique peu différencié qui se caractérise par des glandes irrégulières difficilement reconnaissable, le second est le carcinome gastrique moyennement différencié qui est situé entre le carcinome peu et bien différencié. Enfin, le carcinome bien différencié se caractérise par un épithélium de type intestinal.

L'analyse des lames des patients nous a également permis de déterminer les différents groupes histologiques de l'Adénocarcinome gastrique par la coloration histologique standard (HE) qui permet la coloration du cytoplasme en rose clair et les noyaux en violet. Nous avons ainsi pu observé :

- **Adénocarcinome gastrique peu différencié**

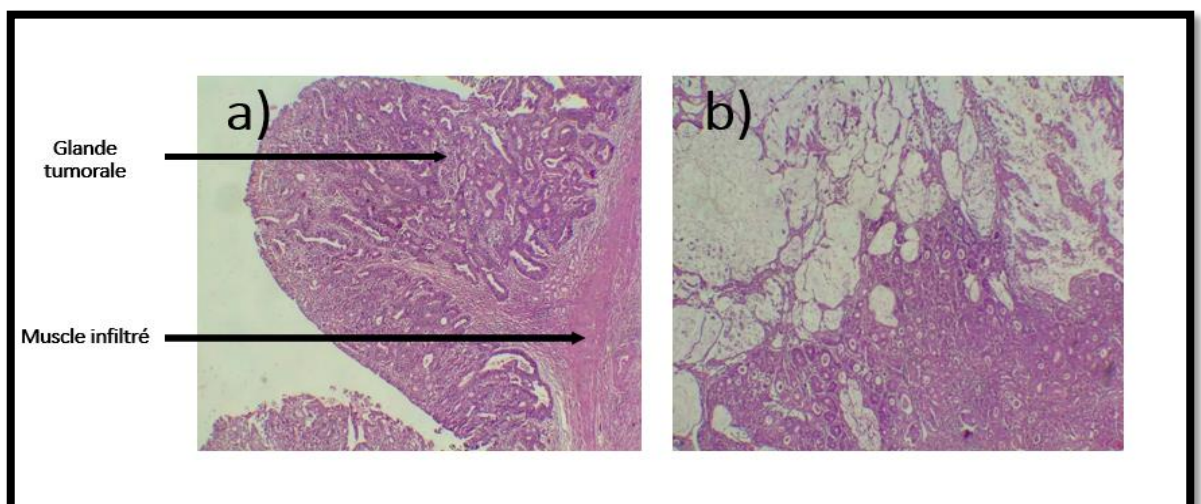
Parmi les patients de notre panel, 12 cas présentaient un adénocarcinome gastrique (ACG) peu différencié (**Tableaux IX**). En microscope photonique, la muqueuse présentait une prolifération tumorale riche en cellules en bague à chatton



**Figure 10** : coupes histologiques d'un adénocarcinome gastrique peu différencié après coloration par HE, la muqueuse vésicale est infiltrée par des cellules tumorales dotées de gros noyaux, hyper chromatiques refoulés en périphérie par un cytoplasme abondant leur donnant un aspect en « bague à chaton ». a) Gr : X40, b) Gr : X10

- **Adénocarcinome gastrique moyennement différencié**

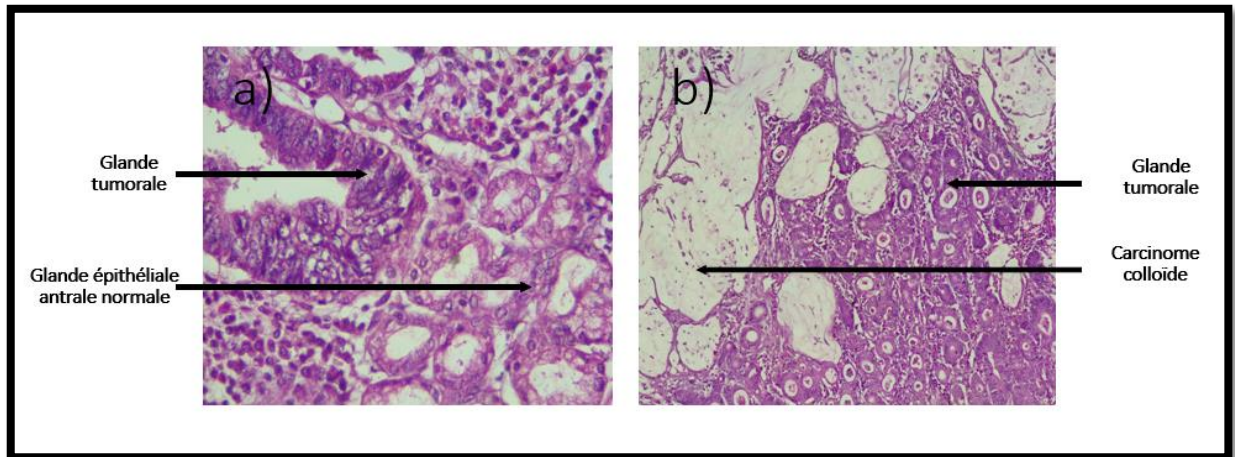
L'adénocarcinome gastrique moyennement différencié est quant à lui présent chez 13 cas de nos patients (**Tableaux IX**). En microscope photonique, la muqueuse présente une prolifération tumorale riche en contingent colloïde.



**Figure 11** : Adénocarcinome gastrique Moyennement différenciée après coloration par HE, muqueuse tumorale riche en contingent colloïde. a) Gr : X4, b) Gr : X4

- **Adénocarcinome gastrique bien différencié**

L'adénocarcinome gastrique bien différencié est présent chez 6 cas de notre panel (**Tableaux IX**). Ce dernier est caractérisé par des glandes tumorales et une prolifération tumorale.



**Figure 12** : Adénocarcinome gastrique Bien différencié après coloration par HE. En microscope photonique, la muqueuse présente une prolifération tumorale. a) Gr : X4, b) Gr : X4

## II.2. Etude immunohistochimique.

Grâce à l'apport de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire, Les adénocarcinomes gastriques sont actuellement mieux classés. Dans le cadre de notre travail, cette étude avait pour but d'une part, d'étudier les particularités morphologiques des ACG et d'autre part d'insister sur le rôle contributif au diagnostic grâce au marquage de l'E-cadhérine.

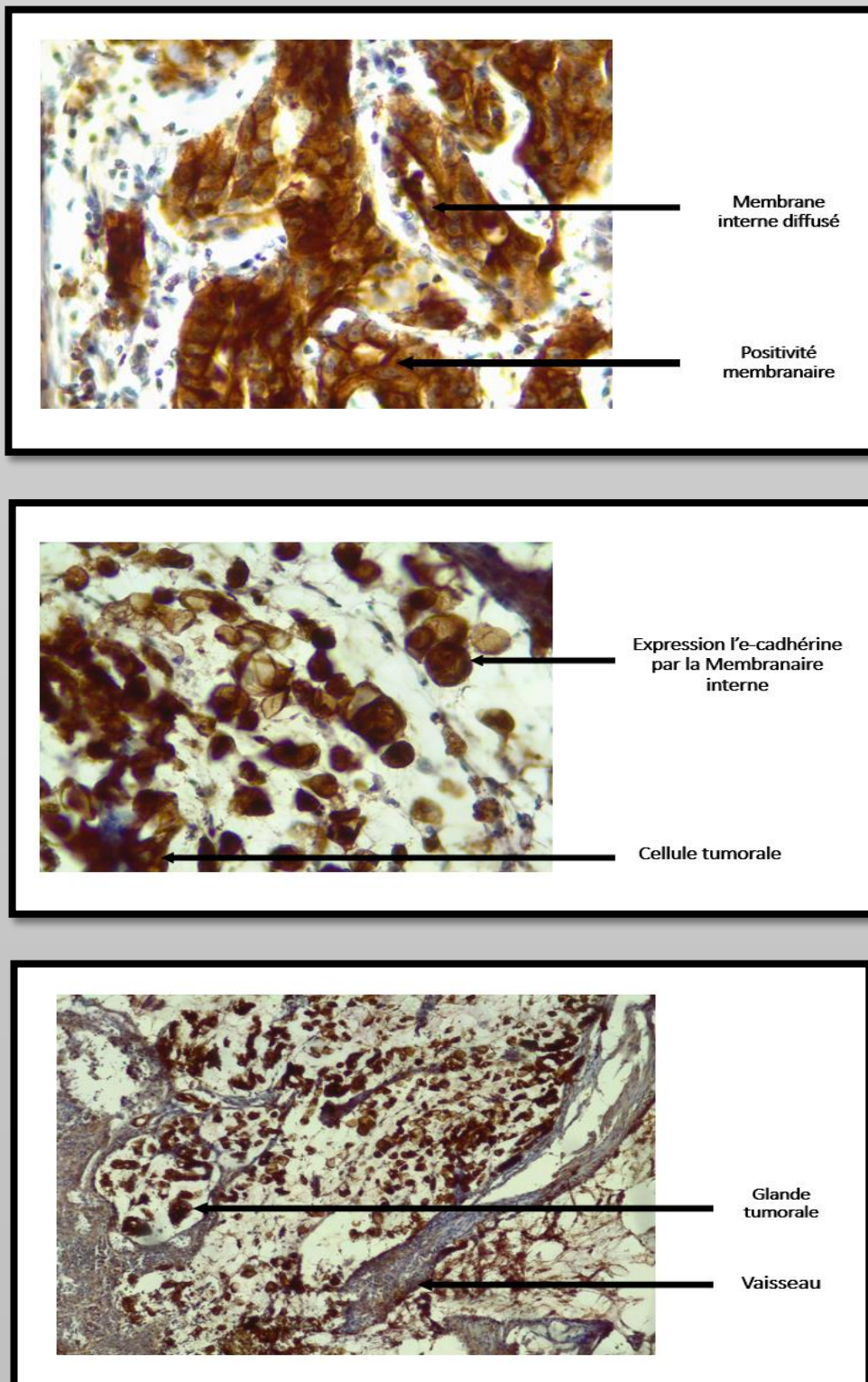
L'étude immunohistochimique utilisant l'anticorps E-cadhérine ne nous a pas permis de mettre en évidence un déficit dans le marquage de l'E-cadhérine.

En effet, un marquage positif a pu être observé pour toutes les lames analysées. Par ailleurs, l'absence d'un déficit en E-cadhérine n'excuse en aucun cas au un déficit dans d'autres marqueurs cellulaires et/ou intracellulaires responsables des interactions avec cette protéine (E-cadhérine). D'autre part, la présence d'une protéine non fonctionnelle est possible.

L'ensemble de ces résultats ne nous permet donc pas d'affilier une origine familiale aux cas que nous avons eu à explorer. La Figure ci-dessous représente le



marquage immunohistochimique des cellules tumorales par l'anticorps E-cadhérine à différents grossissements.



**Figure 13 :** le Marquage immunohistochimique des Cellule tumorale par l'anti corps E-cadhérine à différents grossissements.

### III. Enquête familiale

Dans le cadre de ce travail nous avons également tenté de réaliser une analyse généalogique. Pour se faire, nous avons contacté 4 des familles étudiées.

- ❖ **Exemple 01** : la famille L, patient numéro 24 (P 24)/ âge du cas index 53 ans de sexe féminin.

Dans la famille du patient P 24, les parents et les grands-parents, n'ont jamais été touché par un adénocarcinome. Le cas index chez cette famille et la sœur (III-1, III-2) sont atteints par le carcinome gastrique. Il semblerait qu'une néo-mutation s'est produite dans les cellules sexuelles du père (II-1) ou de la mère (II-2).

Pour cette famille, une origine héréditaire du cancer est donc fortement suspectée.

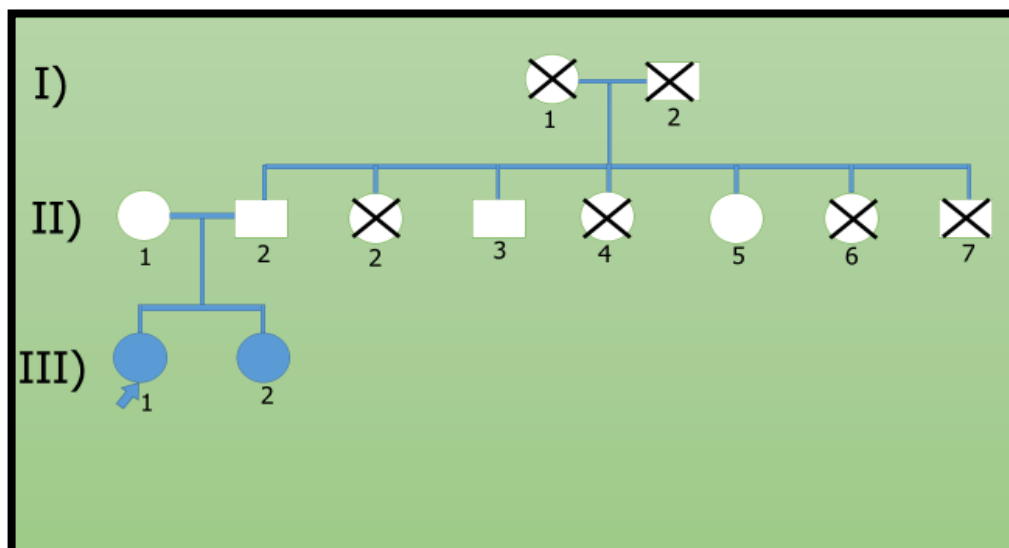


Figure 14 : Arbre généalogique du patient P 24

- ❖ **Exemple 02** : la famille H, patient numéro 26 (26) / âge du cas index 65 ans de sexe masculin.

Pour le patient P 26, représenté ci-dessous, aucun des parents n'est atteint et aucun des enfants de la fratrie ne semble présenter des atteintes de type cancer. Concernant ce patient, les données de l'arbre généalogique ne nous permettent pas de poser des hypothèses sur l'origine héréditaire ou non du cancer.

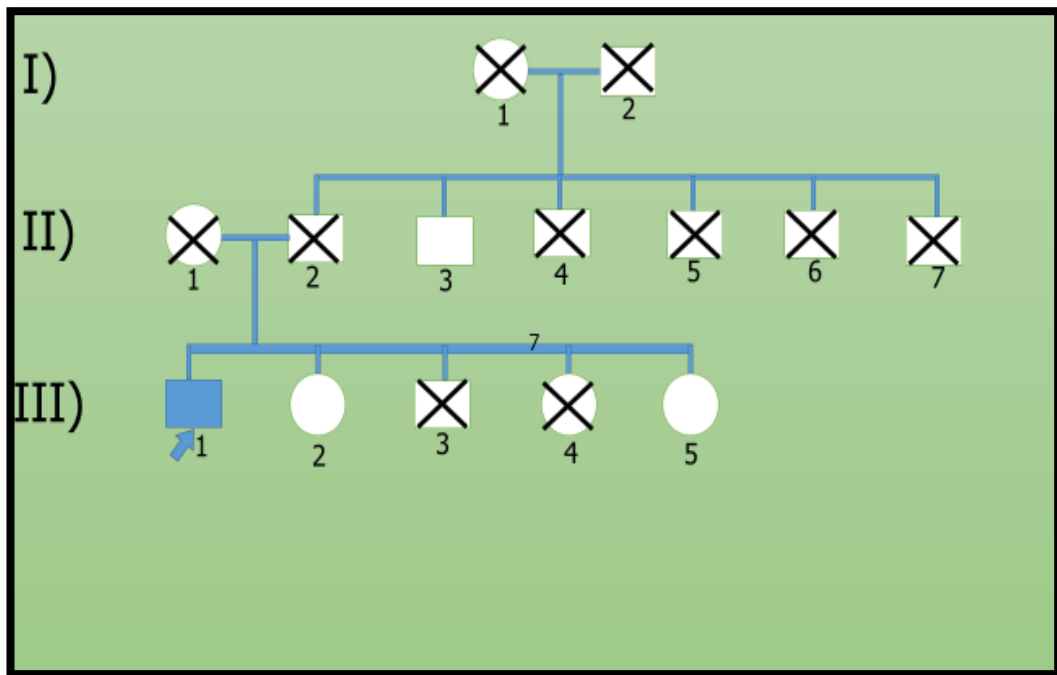


Figure 15 : Arbre généalogique du patient P 26

❖ **Exemple 03** : la famille EL, patient numéro 27 (P 27)/ âge du cas index 67 ans de sexe masculin.

Pour cette famille, le père (II-2) est mort à 78 ans après 10 ans de maladie. Son fils (III-1) quant à lui, a été diagnostiqué à l'âge de 50 ans et décédé 17 ans plus tard. Ces observations sont conformes au mode de transmission autosomique dominant.

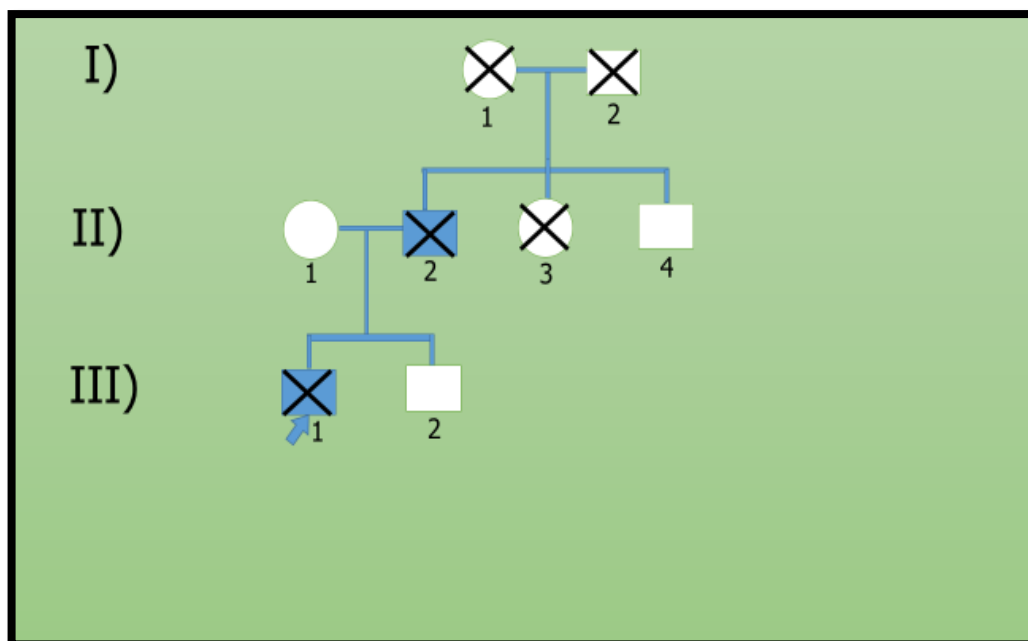
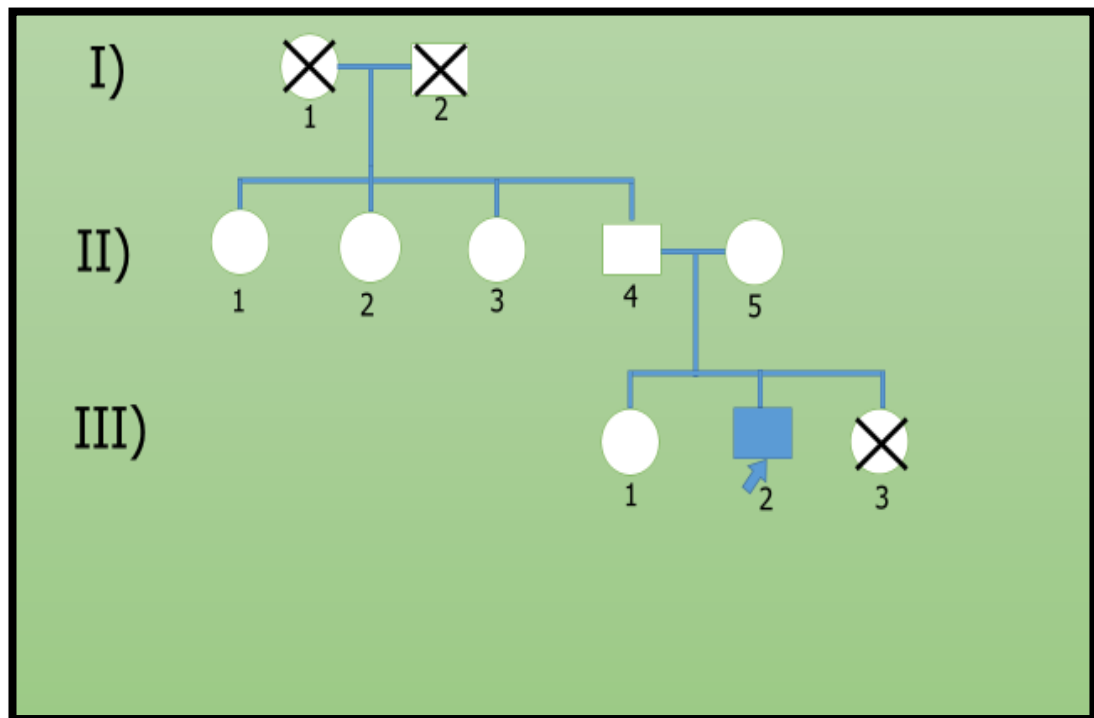


Figure 16 : Arbre généalogique du patient P 27

❖ **Exemple 04** : la famille B, patient numéro 31 (P 31)/ âge du cas index 43 ans de sexe masculin.

Dans la famille du patient P 31, représenté ci-dessous, aucun des parents n'est atteint et aucun des enfants de la fratrie ne semble présenter des atteintes. Pour ce patient, les données de l'arbre généalogique ne nous permettent pas de poser des hypothèses sur l'origine héréditaire ou non du cancer.



**Figure 17** : Arbre généalogique du patient P 31

## Conclusion

A travers ce mémoire, nous avons tenté de détecter la présence ou non d'un déficit en E-cadhérine chez des patients présentant une suspicion de carcinome gastrique héréditaire afin de mettre en avant l'intérêt de l'immunomarquage de l'E-cadhérine dans le cadre du diagnostic des cancers gastriques de type héréditaire.

Cette étude montre que pour tous les cas analysés, aucun déficit en marquage n'a été mis en évidence.

L'ensemble de ces résultats ne nous a donc pas permis d'affilier une origine familiale ou non aux cas que nous avons eu à explorer.

En perspective, il serait intéressant de compléter cette étude par des explorations moléculaires approfondis tel que le séquençage de l'ADN. De plus, il est indispensable de revenir au dossier afin confirmer l'évaluation clinique et d'effectuer une analyse généalogique permettant une meilleure orientation diagnostique.

Enfin, ce travail n'est qu'une ébauche d'une large étude qui devra être élargie par l'augmentation du nombre de patients, complétée grâce à une enquête familiale poussée et plus complète et approfondie par l'établissement d'une stratégie diagnostique moléculaire adaptée

### Références bibliographiques

- Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 1997 ; 74 : 551-5
- Abraham L. Kierszenbaum .2006. Histologie et biologie cellulaire : Une introduction à l'anatomie pathologique. Edition de boeck, p 619.
- Cancer de l'estomac : un guide pour les patients – Basé sur les recommandations de l'ESMO - v.2012.2
- Capelle LG, Van Grieken NC, Lingsma HF. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology* 2010;138:487-92.
- Caldas C, Carneiro F, Lynch HT. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *JMed Genet* 1999;36:873-80.
- Carneiro F, Oliveira C, Suriano G, Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer. *J Clin Pathol* 2008;61:25-30.
- Cavallaro U. et Christofori G., 2004 – cell adhesion and signaling by cadherins and Ig-CAMs in cancer. *Nature Rev. Cancer* ;4 :118-132.
- Christine Brooker .2001. Le corps humain: Étude, structure et fonction. Edition de boeck, p 562
- Christofori G, Semb H. The role of the cell-adhesion molecule E-cadherin as a tumour-suppressor gene. *Trends Biochem Sci* 1999; 24 : 73-6.
- Collège Français des Pathologistes (CoPath) Date de création du document 2011\_2012
- Denis Labayle., 2000. Hépatogastro: l'infirmière en hépatogastro-entérologie. Edition Wolters Kluwer France, p 231.
- El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003; 124 : 1193-201.
- E. Jauffret, J.P. Chigot, J. Taieb, C. Hoang 251-262 Cancérologie - Service de radiothérapie - Pr. Baillet 2002 – 2003.

- E. Jauffret, J.P. Chigot, J. Taieb, C. Hoang Cancérologie - Service de radiothérapie - 2002 – 2003.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2000 : cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. CD-Rom, IARC Press 2001.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 136(5):E359–86. [[PubMed](#)]
- Fujita, Y. 2002 – Haki , a c-Cbl-like protein, ubiquitinates and induces endocytosis of the E-cadherine complexe. *Nature Cell Biol.* 4, 222-231.
- Fricke E., Keller G., Beoker I. et al., 2003 Relationship between E-cadherin gene mutation and p53 gene mutation, p53 accumulation, Bcl-2 expression and Ki-67staining in diffuse-type gastric carcinoma. *International journal of cancer*; 104 :60-65.
- F. Ménégot et al le cancer en France : Incidence et mortalité Ministère de l et de la solidarité
- Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010;47:436-44.
- J.M. Simon, J.J. Duron, C. Hoang Cancérologie - Service de radiothérapie - Pr. Baillet 2002 – 2003 p225-234
- Howe JR, Sayed MG, Ahmed AF. The prevalence of MADH4 and BMPR1A mutations in juvenile polyposis and absence of BMPR2, BMPR1B, and ACVR1 mutations. *J Med Genet* 2004;41:484-91.
- Généralité en cancérologie, Dr G. Trucet al ; Oct 2014.
- Guilford P, Hopkins J, Harraway J., E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392 : 402-5.
- Kwon G. Y., Yoo B.C. et al., 2005 – promoter methylation of E-cadherin in hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 242-247
- Karam R, Carvalho J, Bruno I. The NMD surveillance pathway downregulates aberrant E-Cadherin transcripts in gastric cancer cells and in CDH1 mutation carriers. *Oncogene* 2008;27:4255-60.

- Laurianne Jolissaint<sup>1</sup>, Antoine de Pauw<sup>2</sup>, Bruno Buecher<sup>1,2</sup> (1. Institut Curie, Département d'Oncologie Médicale, 26, rue d'Ulm, F-75248 Paris Cedex 5 /2. Institut Curie, Service de Génétique, 26, rue d'Ulm, F-75248 Paris Cedex 5 [bruno.buecher@curie.net](mailto:bruno.buecher@curie.net))
- Li Y, Yang Y, Lu Y, Herman JG, Brock MV, Zhao P, Guo M Gastric Cancer. 2015 Apr; 18(2):280-7.
- Cancéro dig. Vol.3 N° 2 - 2011 - 101-107 DOI 10.4267/2042/41558
- Laurent-Puig P, Legoix P, Bluteau O, Genetic alterations associated with hepatocellular carcinomas define distinct pathways of hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology* 2001; 120 : 1763-73
- Moro A., Jiang J., 2002 – Carcinogénèse hépatique et virus de l'hépatite C. *Medecine/science* 18 :335 – 42.
- Oliveira C, Bordin MC, Grehan N. Screening E-cadherin in gastric cancer families reveals germline mutations only in hereditary diffuse gastric cancer kindred. *Hum Mutation* 2002; 19 : 510-7.
- Oliveira C, Senz J, Kaurah P. Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Hum Mol Genet* 2009;18:1545-55.
- Perrais M ., Van Seuningen I ., Gumbiner B.M., 2006 – Roles des interaction e-cadhérine-e-cadhérine sur l'inhibition de la croissance cellulaire . Implication des B-caténines et de la voie Pi3K *Gastroentérologie Clinique et Biologique* ; p. 705
- Pr. Baillet Cancérologie - Service de radiothérapie - 2002 – 2003
- P. Fouret Cancérologie - Service de radiothérapie - 2002 – 2003 P.53-70
- Piessen G, Messager M, Leteurtre E, Triboulet JP, Mariette C. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg* 2009; in press
- Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer* 2002 ; 97 :72-81.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002 *CA Cancer J Clin* 2005 ; 55 : 74-108.
- Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010 ; Fiche « Estomac » – INVS – Avril 2010.



- Park JG, Yang HK, Kim WH, Caldas C, Yokota J, Guilford PJ. Report on the first meeting of the International Collaborative Group on Hereditary Gastric Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 : 1781-2.
- Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-Cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001;121:1348-53.
- Rafiemanesh H, Rajaei-Behbahani N, Khani Y, et al. (2015). Incidence trend and epidemiology of common cancers in the center of Iran. *Glob J Health Sci*, 8(3):146–55. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)].
- Soussi T,. 2000 – Fiche n°36 : Gène : E-cadhérine (uvomorulin) ou CDH1 – Catégorie : Gène suppresseur de tumeur. *Bulletin du cancer* ; 87 : 617-618.
- Saffory R ., Phamp ., Lemoine A., Debuine B ., 2004 – biologie moléculaire et carcinome hépatocellulaire : donné actuelles et développements futurs . *Anales de biologie clinique* ; 62 : 649-56
- Sharon Mantik Lewis., Margaret M., HeitkemperetShannon Ruff Dirksen .2011.*Soins infirmiers: médecine, chirurgie*. Edition de boeck, p 2905
- S. Taillibert *Cancérologie - Service de radiothérapie - Pr. Baillet* 2002 – 2003 P 36-52
- Shaw DBV, Framp A, Harawira P. Chromoendoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer: an alternative to prophylactic gastrectomy? *Gut* 2005;54:461-8.
- Van Kouwen MC, Drenth JP, Oyen WJ. [18F]Fluoro-2-deoxy- D-glucose positron emission tomography detects gastric carcinoma in an early stage in an asymptomatic E-Cadherin mutation carrier. *Clin Cancer Res* 2004;10:6456-9.
- Wheelock M. J., Shintani Y., 2008 – Cadherine switching. *Journal of science* ; 12 :727-735.
- Wu MS, Chen CJ, Lin JT. Genetic alterations and polymorphisms in gastric Cancer. *J Formos Med Assoc* 2003 ; 102 : 447-58.
- Yong M H., Chen C L., 2009 – Comperhensive analysis of the independaent effect of twist and snail in promoting metastasis ooh hépatocellular carcinoma. *Hepatology* ;50 : 1464-1474.

## Annexe

Tableau récapitulatif des 31 cas diagnostiqués par l'étude anatomopathologique.

N°	N° dossier hospitalier	Age	Sexe	Stade de la différenciation	Nature de prélèvement
01	116/14	82	F	ACG peu différencié	Pièce
02	192/14	83	H	ACG Moyennement différencié	Pièce
03	423/14	68	H	ACG Moyennement différencié	Biopsie
04	32/15	87	F	ACG Moyennement différencié	Biopsie
05	243/15	/	H	ACG bien différencié	Biopsie
06	514/15	65	F	ACG peu différencié	Biopsie
07	683/15	42	H	ACG Moyennement différencié	Biopsie
08	810/15	80	H	ACG peu différencié	Biopsie
09	839/15	76	F	ACG peu différencié	Biopsie
10	945/15	78	H	ACG peu différencié	Pièce
11	1227/16	83	H	ACG Moyennement différencié	Biopsie
12	557/16	73	H	ACG Moyennement différencié	Biopsie
13	1023/16	58	H	ACG bien différencié	Pièce
14	1496/16	46	F	ACG peu différencié	Biopsie
15	1513/16	41	F	ACG Moyennement différencié	Pièce
16	1597/16	46	H	ACG peu différencié	Biopsie
17	1778/16	/	F	ACG peu différencié	Biopsie
18	113/17	49	H	ACG bien différencié	Pièce
19	209/17	80	H	ACG bien différencié	Pièce
20	266/17	58	F	ACG bien différencié	Biopsie
21	328/17	60	H	ACG peu différencié	Biopsie
22	784/17	50	H	ACG bien différencié	Pièce
23	1262/17	74	F	ACG peu différencié	Biopsie
24	1568/17	53	F	ACG Moyennement différencié	Biopsie
25	1819/17	77	F	ACG Moyennement différencié	Biopsie
26	1900/17	66	H	ACG Moyennement différencié	Biopsie
27	2010/17	67	H	ACG peu différencié	Biopsie
28	2374/17	84	H	ACG Moyennement différencié	Pièce
29	2851/17	79	H	ACG peu différencié	Biopsie
30	447/18	79	F	ACG Moyennement différencié	Biopsie
31	257/18	43	H	ACG Moyennement différencié	Biopsie

Figure représente différents matériels ou méthodes utilisés lors de notre étude

**Echantillonnage :**



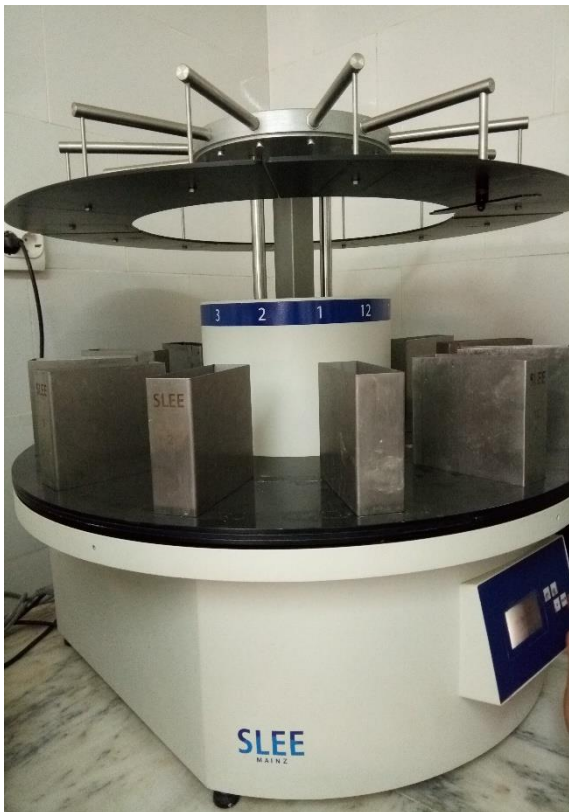
Appareillage :



Le formol dilué à 10 %



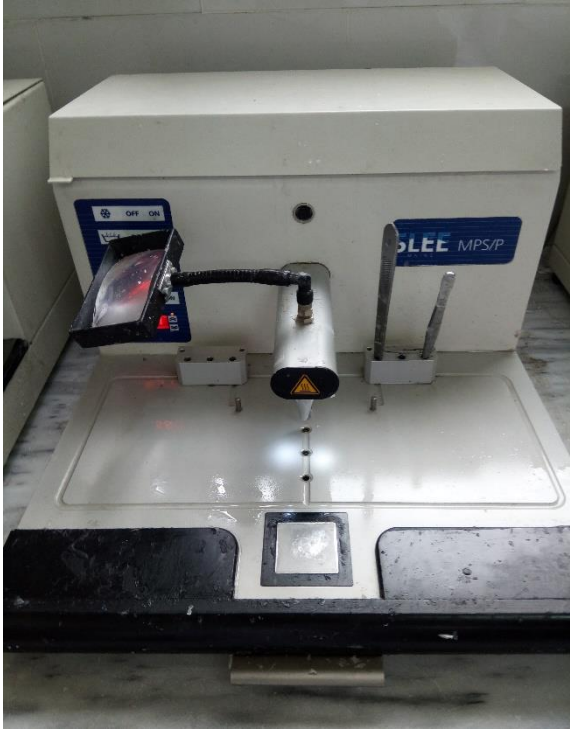
Circulateur automatique (Leica)



Batterie de coloration

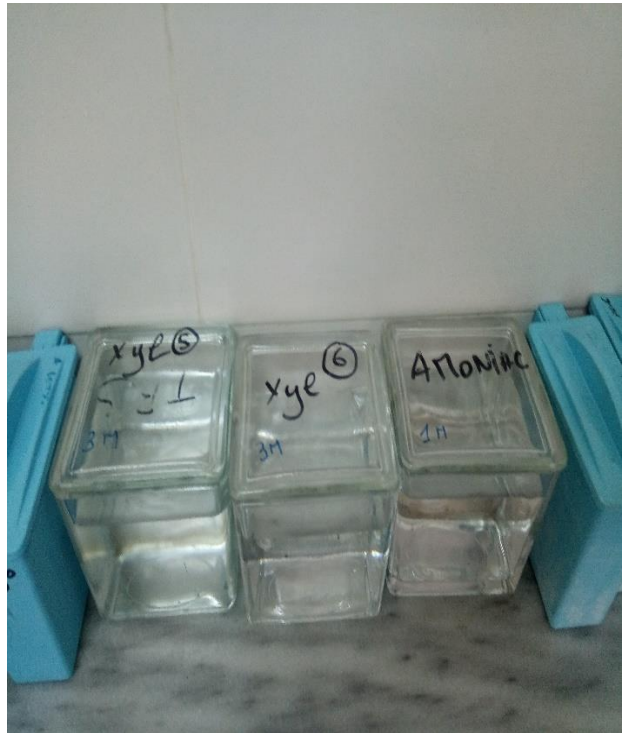


L'étuve



La chaîne slee (inclusion ou enrobage)





Des étapes de l'HC (bacs d'alcool et de xylène)