

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

**Université Blida -1
Faculté des Sciences 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 Cellulaire et Moléculaire

Thème

**Investigation de l'expression de l'HER2 dans les
adénocarcinomes gastriques et son intérêt dans la
sélection de la population éligible à une thérapie
ciblée**

Présenté par :

DJIDEL Goucem & KESSAR Rayene

Soutenu le 15.09.2020

Devant le jury composé de :

M ^{me} Bokreta S.	MAA	USDB1	Présidente
M ^{me} Mokrane A.	MCB	USDB1	Examinatrice
M ^{me} Chalal N.H.	MCB	USDB1	Promotrice
M ^{me} Nouar.N	Professeur	CHU S.Zemirli	Co-promotrice

Promotion : 2019/2020

Remerciements

Avant toute chose ; nous remercions DIEU le tout puissant, qui nous a permis de réaliser ce modeste travail ; qui nous a ouvert les portes du savoir et qui nous a donné la force et la volonté de poursuivre nos études.

Au terme de ce travail, Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance et remerciements à notre promotrice madame CHALAL.N pour ses conseils et son aide durant la période de travail.

Nos remerciements vont également au professeur NOUAR.N notre Co-promotrice, d'avoir accepté de participer à notre encadrement, qu'elle trouve ici nos sincères gratitude.

Nous souhaitant adresser nos remerciements à notre chef d'option Madame SAADI.L Pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

Nos vifs remerciements vont également aux membres de jury Madame BOUKRETA.S et MOKRAN.A Pour l'intérêt qu'elles ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Nous exprimons nos sincères remerciements, au Professeur CHAHER qui nous a accueillis au niveau du laboratoire d'anatomopathologie de l'hôpital Salim Zemirli.

Ainsi que toute l'équipe de services d'anatomopathologie et plus particulièrement, Hayet, Nadira, Ryma et Laila qui nous ont aidés à réaliser les techniques utilisées dans cette étude.

Dédicace Rayene

Je dédie ce modeste travail à :

Mes très chers parents qui ont comblé ma vie de tendresse, d'affection et de compréhension, à ceux qui se sont sacrifiés pour mon bonheur et ma réussite, qui m'ont épaulée et encouragée tout au long de mes études. Aucune dédicace ne saurait exprimer les sacrifices et la patience que vous m'avez consentie. Que Dieu vous protège.

A mes chères sœurs, khouloud et meriem et mon adorable frère Ahmed

A Mon fiancé Youcef qui a toujours été à mes côtés, et à sa famille.

A mon binôme et très chère amie Goucem, merci pour ton sérieux et tes sacrifices pour réaliser ce travail ensemble. Je te souhaite une longue vie pleine de santé et de bonheur.

Tous ceux qui me connaissent et à tous ceux qui ont contribué d'une manière ou d'une autre à l'aboutissement de ce projet.

A tous les membres de ma promotion A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études. A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

Dédicace Goucem

Je dédie ce travail à :

Mes très chers parents pour leur patience et leur amour infini . Tout au long de mon cursus, ils m'ont toujours soutenue, épaulée et encouragée. Ils ont su me donner toutes les chances pour réussir. Rien au monde ne pourrait compenser les efforts et les sacrifices qu'ils ont consentis à mon égard afin que je puisse poursuivre mes études dans les meilleures conditions qui soient. Que Dieu leur procure santé, bonheur et longue vie

A mes chères sœurs, Zahia et Soumia et à mon cher frère Midou

A ma très chère binôme Rayene, merci pour ton sérieux et ta patience pour réaliser ce travail ensemble.

Tous ceux qui m'aiment et que j'aime et à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin.

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

A toute la promo BCM 2019/2020. Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible. Merci d'être toujours là pour moi.

Résumé

Le cancer gastrique reste un problème de santé publique. C'est la cinquième tumeur maligne la plus fréquente et la troisième principale cause de décès par cancer dans le monde. L'avènement de la thérapie ciblée par l'Herceptine rend la recherche de nouveaux facteurs pronostiques, tel que le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER 2), indispensable pour une meilleure prise en charge.

Notre étude vise à mettre en lumière la réalité du cancer gastrique dans la région centre du pays, en déterminant sa fréquence et les facteurs de risque qui lui sont associés. D'autre part, ce travail a pour objectif principal de déterminer la prévalence de l'expression du récepteur HER2 chez des patients présentant un adénocarcinome gastrique.

Nous avons mené une étude rétrospective sur les patients atteints d'un cancer gastrique, colligés au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Salim Zemirli à El-harrach (Alger) sur une durée de 5 ans. Le statut HER2 a été déterminé par immunohistochimie.

Au total, 24 patients atteints d'un cancer gastrique étaient notés. L'âge moyen de nos patients était de 64.22 ans. Une nette prédominance masculine a été observée avec 15 hommes et 09 femmes soit, un sexe ratio de 1.66. La localisation antrale était prédominante chez 16.66 % des cas. La répartition selon le grade histologique a montré que l'adénocarcinome peu différencié était le plus fréquent chez 7 cas (29.16%), tandis que, le type histologique le plus représentatif était l'adénocarcinome à cellules indépendantes représentant 12 cas (50%). Seulement, 8.33% de nos patients surexpriment la protéine HER2 (score 3).

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 tout en évitant les effets toxiques inutiles découlant d'un traitement inefficace.

Mots clés : cancer gastrique, HER2, prévalence, immunohistochimie, herceptine, thérapie ciblée.

ABSTRACT

Gastric cancer remains a public health problem. It is the fifth most common malignant tumor and the third leading cause of cancer death worldwide. The advent of herceptin-targeted therapy makes the search for new prognostic factors such as the HER2 receptor essential, for better management.

Our study aims to shed light on the reality of gastric cancer in the central region of the country, by determining its frequency and its risk factors. Furthermore, the main objective of this work is to determine the prevalence of HER2 receptor overexpression, in patients with gastric adenocarcinoma.

A retrospective study was conducted on patients with gastric cancer, admitted during the past 5 years, in the anatomical pathology laboratory of Salim Zemirli University Hospital Center of El-harrach. HER2 status was determined by immunohistochemistry.

Overall, 24 patients with gastric cancer were recorded. The average age of our patients was 64.22 years. A clear male predominance was noticed (15 men vs 09 women). A M/F sex ratio of 1.66 was noted. The antral location was predominant in 16.66% of cases. The distribution according to the histological grade showed that the poorly differentiated adenocarcinoma was the most common form detected in 7 cases (29.16%), while the most frequent histological type was the adenocarcinoma with independent cells representing 12 cases (50%). Only 8.33% of patients, overexpressed HER2 protein (score 3).

This study showed that the application of immunohistochemistry to routine clinical practice is essential. Hence, it allows better management of patients through targeted therapy, while avoiding unnecessary toxic effects following ineffective treatment.

Keywords: gastric cancer, HER2, prevalence, immunohistochemistry, Herceptin, targeted therapy.

ملخص

لا يزال سرطان المعدة مشكلة صحية عامة وهو خامس أكثر الأورام الخبيثة شيوعاً وثالث سبب رئيسي للوفاة بالسرطان في العالم. ظهور العلاج المستهدف مع الهرسبتين يجعل البحث عن عوامل الإنذار الجديدة مثل مستقبلات عامل نمو البشرة ضروري لإدارة أفضل.

تهدف دراستنا إلى إلقاء الضوء على واقع سرطان المعدة في المنطقة الوسطى من البلد، من خلال تحديد مدى انتشاره وعوامل الخطر المرتبطة به. الهدف الرئيسي من هذا العمل هو تحديد مدى انتشار تعبير مستقبلات عامل نمو البشرة لدى المرضى الذين يعانون من سرطان المعدة.

أجرينا دراسة بأثر رجعي على مرضى سرطان المعدة، مسجلين في مختبر علم التشريح المرضي بمستشفى سليم زميرلي التعليمي في الحراش (الجزائر العاصمة) على مدى 5 سنوات. تم تحديد حالة مستقبلات عامل نمو البشرة عن طريق التقنيات الكيميائية المناعية.

تم تسجيل 24 مريضاً بسرطان المعدة. يتراوح عمر مرضانا بين 34 و88 سنة بمتوسط 64.22 سنة ولوحظ وجود غلبة واضحة للذكور مع 15 رجلاً و09 نساء، أي بنسبة جنس 1.66. تتفق نتائجنا الوبائية مع نتائج الأدب. في الواقع، كان هذا السرطان أكثر شيوعاً لدى الرجال منه لدى النساء. ساد موقع الغار في 16.66% من الحالات. أظهر التفصيل حسب الدرجة النسيجية أن الورم الغدي الحميد غير المتميز كان أكثر شيوعاً في 7 حالات (29.16%)، في حين أن النوع النسيجي الأكثر تمثيلاً هو سرطان غدي خلوي مستقل يمثل 12 حالة (50%). فقط 8.33% من مرضانا يفرطون في التعبير عن بروتين عامل نمو البشرة (الدرجة 3).

أظهرت هذه الدراسة أن استخدام الكيمياء المناعية في الدراسات السريرية الروتينية أمر ضروري ويسمح بتوفير عناية أفضل للمرضى من خلال العلاج الموجه مع تجنب الآثار السامة غير الضرورية الناتجة عن العلاج غير الفعال.

الكلمات المفتاحية: سرطان المعدة، مستقبلات عامل نمو البشرة، انتشار هرسبتين، الكيمياء المناعية، العلاج الموجه.

GLOSSAIRE

Anémie pernicieuse : aussi appelée **anémie de Biermer** maladie spécifique à l'espèce humaine, due à une carence en vitamine B₁₂ (cobalamine) par malabsorption. Cette malabsorption est la conséquence d'une gastrite chronique atrophique auto-immune.

Chimiothérapie : est un traitement du cancer, qui repose sur l'utilisation de médicaments. Elle vise à éliminer les cellules cancéreuses quel que soit l'endroit où elles se trouvent dans le corps. Y compris celles qui n'ont pas été repérées par les examens d'imagerie elle agit soit en les détruisant directement, soit en les empêchant de se multiplier. La chimiothérapie agit par voie générale. On parle aussi de traitement systémique.

Essai randomisé contrôlé : est un protocole expérimental ayant pour but d'évaluer l'efficacité d'une thérapie, d'une action de prévention ou d'un médicament.

Etude de phase III : compare le nouveau médicament à des traitements existants ou à un placebo afin de montrer la sécurité d'emploi et l'efficacité du nouveau médicament.

Linite gastrique : parfois appelée linite plastique, est une tumeur maligne de l'estomac très spécifique. Il s'agit d'une forme d'adénocarcinome gastrique diffus et infiltrant à cellules indépendantes (cellules dites en bague à chaton). Cette prolifération entraîne un épaississement et une rigidité de la paroi de l'estomac.

Nitrates : sont des ions naturellement présents dans l'environnement. Ils proviennent de l'oxydation de l'azote par des microorganismes qui se trouvent dans les plantes, les sols ou l'eau, ils sont utilisés comme additifs alimentaires. Les nitrates ne sont pas en eux-mêmes dangereux pour la santé mais c'est leur transformation en ions nitrites, qui présente un risque toxique potentiel.

Nitrite : est un conservateur des viandes transformées très utilisé par l'industrie agro-alimentaire, il est classé cancérigène probable par le CIRC (centre internationale de recherche sur le cancer)

Nitrosamines : sont une famille de composés chimiques azotés et oxydés. Les nitrosamines, en particulier les dérivés N-nitrosés, constituent une famille de composés chimiques extrêmement dangereux. 90 % des nitrosamines ont manifesté un pouvoir cancérigène sur de nombreux organes et ceci pour toutes les espèces animales testées.

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : Anticorps

ADCC : Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps

ADK : Adénocarcinome

ADN : Acide désoxyribonucléique

Ag : Antigène

Akt: Activated by kinase tyrosine

AP-1: Activator protein 1

APC : Adenomatous polyposis coli

°C : degré Celsius

CDH1 : cadherin 1

CG : Cancer gastrique

CHU : Centre hospitalier universitaire

Cm : Centimètre

c-MYC : myelocytomatosis.

DAB: 3,3'-Diaminobenzidine

ECD: Domaine extracellulaire

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

ERK: Extracellular receptor kinase.

FAK: Focal adhesion kinase

Fc : Fragment crystallizable

FISH : Hybridation in situ par fluorescence

FU : Fluoropyrimidine

GEJ : Jonction gastro-œsophagienne

GPCR : Récepteur couplé aux protéines G

h : heure

HE : Hématoxyline Eosine

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

HIS: Hybridation In Situ

hMLH1: human MutL homolog 1

HNPCC: Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer

H. pylori : Helicobacter pylori

HRP : (peroxydase de raifort) (horseradish peroxidase)

IARC : Agence Internationale de Recherche des Cancers

IHC : Immunohistochimie

i-NOS : oxyde nitrique synthase

Kd: kilo dalton

K-ras: V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

MALT: Mucosae associated lymphoid tissue

MAPK: Mitogen Activated Protein Kinase

MEK: MAPK/ERK Kinase

min: minute

Mm: millimètre

MMR: Mismatch Repair

mTOR: Mammalian target of rapamycin

NK: Natural killer

NO₂: dioxyde d'azote

NO : monoxyde d'azote

OMS : Organisation Mondiale de Santé

PAF : la polypose adénomateuse familiale

PBS : Phosphate Bufferd Saline

PDK : Phosphatidyl inositol-dependent kinase

PH : potentiel d'hydrogène

PI3K : Phosphatidyl-inositol 3-kinase

PIP₂: phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate

PIP₃: phosphatidylinositol 3, 4,5-trisphosphate

PLC_g: phospholipase g

RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

RAS : Rat Sarcoma

RTK : Récepteur tyrosine kinase

Src: Sarcoma

STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription

TDM: Tomodensitométrie

TNM: Tumor Nodes Metastase

TP₅₃: Tumor protein 53

TRS: Target Retrieval Solution

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

µm : micromètre

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification clinique TNM (8ème édition 2017)

Tableau 2 : Principaux essais de phase III évaluant une thérapie ciblée en première ligne.

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Variations géographiques de l'incidence du cancer gastrique
- Figure 2** : L'infection à HP et affections digestives associées
- Figure 3** : Cascade des anomalies histologiques gastriques conduisant au cancer
- Figure 4** : Emplacement du gène HER2 sur le chromosome 17
- Figure 5** : La famille HER de récepteurs tyrosine kinases
- Figure 6** : Organisation structurale des récepteurs HER
- Figure 8** : Les voies de signalisation de HER2
- Figure 9** : Amplification du gène HER2 et surexpression de récepteurs
- Figure 10** : Mécanisme d'action du trastuzumab
- Figure11** : Les médicaments ciblant HER2 testés dans les essais cliniques
- Figure12** : Critères du score IHC dans le cancer gastrique
- Figure 13** : Principe de l'immunohistochimie
- Figure14** : Répartition des patients selon le sexe.
- Figure 15** : Répartition des patients par tranche d'âge
- Figure16** : Répartition des patients selon l'âge par sexe
- Figure 17** : Répartition des patients selon le siège de lésion
- Figure18** : Répartition des patients selon le type histologique
- Figure19** : Répartition des patients selon le degré de différenciation
- Figure20** : Répartition des cas selon l'infection à H.pylori
- Figure21** : Répartition des patients selon l'expression du récepteur her2
- Figure22** : Répartition des patients selon les scores her2.
- Figure 23** : Adénocarcinome gastrique de type intestinal glandulo-papillaire (G X10)
- Figure24** : ADK gastrique- IHC à l'anticorps anti-Her2 : marquage membranaire (G X40)

SOMMAIRE

RESUME

GLOSSAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION.....1

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LE CANCER GASTRIQUE

I.1 Définition2

I.2 Epidémiologie2

I.3 Facteurs de risque3

 I.3.1 Facteurs environnementaux4

 I.3.2 Facteurs génétiques4

 I.3.3 Autres facteurs de risque5

I.4 Manifestation clinique6

I.5-Classifications du cancer gastrique.....6

 I.5.1 Classification de Lauren.....6

 I.5.2 Classification histologique de l’OMS.....7

 I.5.3 Classification de l’extension « TNM ».....7

I.6 Etapes de la carcinogenèse gastrique8

I.7 Diagnostic et thérapie.....10

CHAPITRE II : HER2 ET CANCER GASTRIQUE

II.1 Généralités sur l’ HER2

II.1.1 Définition.....13

II.1.2 Famille et structure13

II.1.3 Rôle physiologique.....15

II.1.4 Fonctionnement du récepteur HER2.....	16
II.1.4.1 La voie des RAS/RAF/MAPK	17
II.1.4.2 La voie PI3K/Akt	17
II. 2 Surexpression du récepteur HER2 dans le cancer gastrique.....	18
II .3 Thérapie anti HER2.....	19
II .3.1 Mécanisme d'action du trastuzumab.....	19
II.3.2 Les principaux essais cliniques ciblant HER2 dans le cancer gastrique.....	21
II.4 Détermination du statut HER2	22

PARTIE PRATIQUE

III. MATERIEL ET METHODES	24
I. Matériel	24
I.1 Matériel biologique	24
I.2 Matériel non biologique.....	24
II. Méthodes.....	24
II.1 Enquête épidémiologique.....	24
II.2 Etude anatomopathologique.....	25
II.2.1 Analyse macroscopique	25
II.2.2 Analyse histologique	26
II.2.3 Etude immunohistochimique.....	29
IV. RESULTATS	34
Résultats de l'enquête rétrospective	34
Résultats de l'étude prospective	43
V. DISCUSSION	45
CONCLUSION	48

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le cancer gastrique est le cinquième cancer le plus fréquent dans le monde après les cancers des poumons, du sein, colorectal et de la prostate, avec 952 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2012 et 723 000 cas de décès. Il s'agit de la troisième cause de mortalité par cancer après le cancer des poumons et du foie. Son incidence varie géographiquement, avec environ la moitié de tous les cas survenus en Asie de l'Est [1,2]. La plupart des patients atteints d'un cancer gastrique précoce sont asymptomatiques, donc, la maladie est le plus souvent diagnostiquée à des stades avancés. Il existe peu d'options thérapeutiques pour le cancer gastrique avancé, et par conséquent le taux de survie à 5 ans est de 20% [3].

Le récepteur de facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) est actuellement le seul biomarqueur pour sélectionner les patients éligibles à la thérapie moléculaire ciblée [1]. L'HER 2 est un proto-oncogène situé sur le chromosome 17q21 qui code pour un récepteur de protéine transmembranaire. Ce récepteur possède une activité tyrosine kinase et est impliqué dans la voie de transduction du signal qui régule la croissance et la différenciation des cellules malignes [2].

Une surexpression protéique en immunohistochimie (IHC) et/ou une amplification génique en hybridation in situ (HIS) de HER2 a été détectée dans 4 à 28 % des cancers gastriques [4]. Un statut HER2 positif est un facteur de mauvais pronostic et est associé à une maladie plus agressive. C'est aussi un facteur prédictif de la réponse à l'herceptine (trastuzumab), qui est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'HER2, ce qui permet de sélectionner les patients éligibles à ce traitement [5].

Plusieurs études ont été précédemment faites à travers le monde pour investiguer la prévalence de la surexpression de l'HER 2, chez les patients souffrant d'un cancer gastrique. Néanmoins, la prévalence varie en fonction de la région et de la population d'étude.

C'est dans cette optique, que nous avons effectué une étude rétrospective, en vue de comparer nos données aux résultats déjà obtenus par d'autres investigations effectuées dans ce sens. Ainsi, l'objectif de notre travail était l'évaluation du statut HER2 et l'estimation de la prévalence de la surexpression de l'HER 2 dans l'adénocarcinome gastrique, dans le but de sélectionner les patients éligibles à une thérapie ciblée.

Chapitre I :
GENERALITES SUR LE
CANCER GASTRIQUE

I. GENERALITES SUR LE CANCER GASTRIQUE

I.1. DEFINITION

Les tumeurs malignes de l'estomac sont des proliférations malignes dont le centre est situé à plus de 2cm en dessous de la jonction œsogastrique. C'est un cancer agressif dont le pronostic est extrêmement grave. Les tumeurs malignes primitives de l'estomac sont le plus souvent épithéliales (adénocarcinomes), représentent 90 % des cas, mais peuvent se développer aux dépens de la sous-muqueuse (*Gastro intestinal stromal tumor*), des cellules endocrines ou du système immunitaire (lymphome) ; [6].

I. 2. EPIDEMIOLOGIE

Le cancer gastrique (CG) représente un problème de santé publique, il est de découverte généralement tardive et il est lié à une fréquence élevée de métastases, ce qui est responsable du mauvais pronostic, il demeure l'une des dix premières causes mondiales de mortalité liée au cancer malgré les progrès de la chirurgie et de l'oncologie thérapeutique. Son incidence diminue dans les pays occidentaux et est stable ou en légère augmentation dans les pays démunis [7].

À l'échelle mondial, le cancer gastrique est le cinquième en incidence (9%) après les cancers du poumon, du sein, de la prostate et colorectaux. Il représente 10 % des causes de mortalité par cancer, venant en troisième après les cancers du poumon et colorectaux [8,9]. Il existe de grandes différences d'incidence du cancer gastrique à travers le monde. Son incidence est la plus élevée en Asie de Est (Japon suivi de la Chine). L'Europe Occidentale et l'Amérique du Nord sont des régions à risque moyen et l'Afrique à risque faible. L'incidence de CG augmente avec l'âge avec un pic pendant la septième décennie (**Figure1**) ; [10].

En Algérie, le cancer de l'estomac vient en cinquième position avec 1430 cas chaque année, soit 5%, précédé du cancer du sein, du cancer colorectal, celui du poumon et de la vessie (14,9%, 9,1%, 8,9% et 5,5% respectivement) [83].

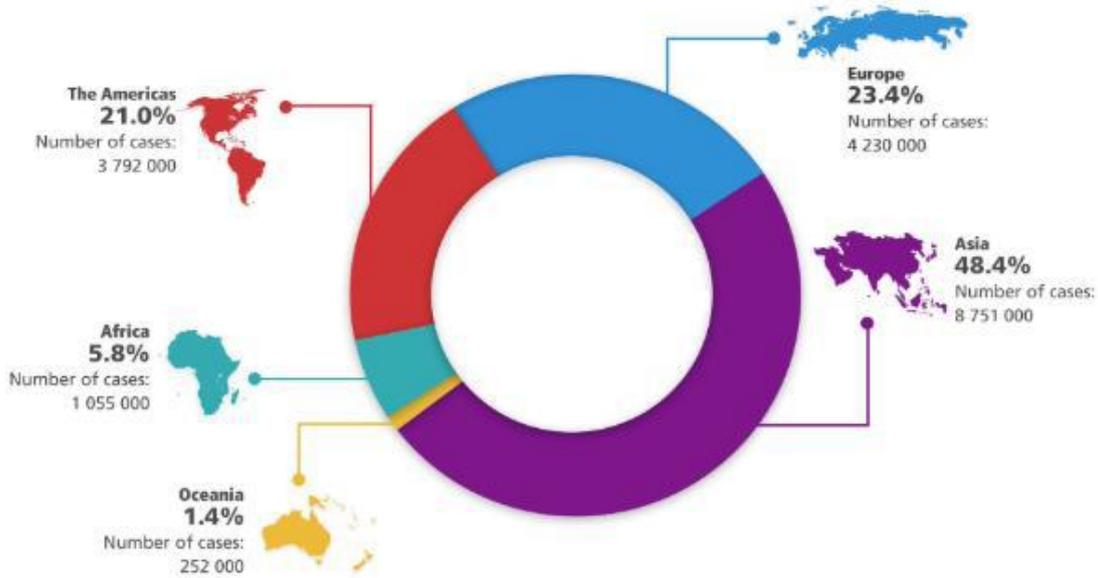


Figure 1 : Variations géographiques de l'incidence du cancer gastrique [10].

I.3. FACTEURS DE RISQUE

Il existe différents facteurs environnementaux et génétiques, qui ont été incriminés dans la survenue du cancer gastrique.

I.3.1 FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

a) Infection à *Helicobacter pylori*

Elle est la seule bactérie reconnue et classée comme carcinogène par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). *Helicobacter pylori* (Hp) a été découvert en 1982 par Marshall et Warren dans l'antré gastrique humain.. Il existe une relation entre le CG et H.P. L'infection par *H. pylori* induit toujours une inflammation chronique de la muqueuse gastrique, qui bien que dans la plupart des cas asymptomatique, conduit dans 5 à 10 % des cas au développement d'ulcères gastriques ou duodénaux. Dans environ 1 % des cas, cette infection conduit également à deux types de cancers de l'estomac, les adénocarcinomes gastriques hors cardia (1%) et le lymphome gastrique du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) (0,1 %). L'éradication de cette bactérie entraînerait une régression de ce type de lymphome dans 90 à 100 % des cas. Les adénocarcinomes gastriques liés à l'infection à *H. pylori* se développent dans le corps ou la partie distale de l'estomac, sur fond de gastrite chronique atrophique avec métaplasie intestinal.

Ce type d'infection est extrêmement répandu à travers le monde. La transmission de cette bactérie est interhumaine oro-orale probable, et oro- fécale possible, en cas de mauvaises conditions d'hygiène (**figure2**) ; [11,12].

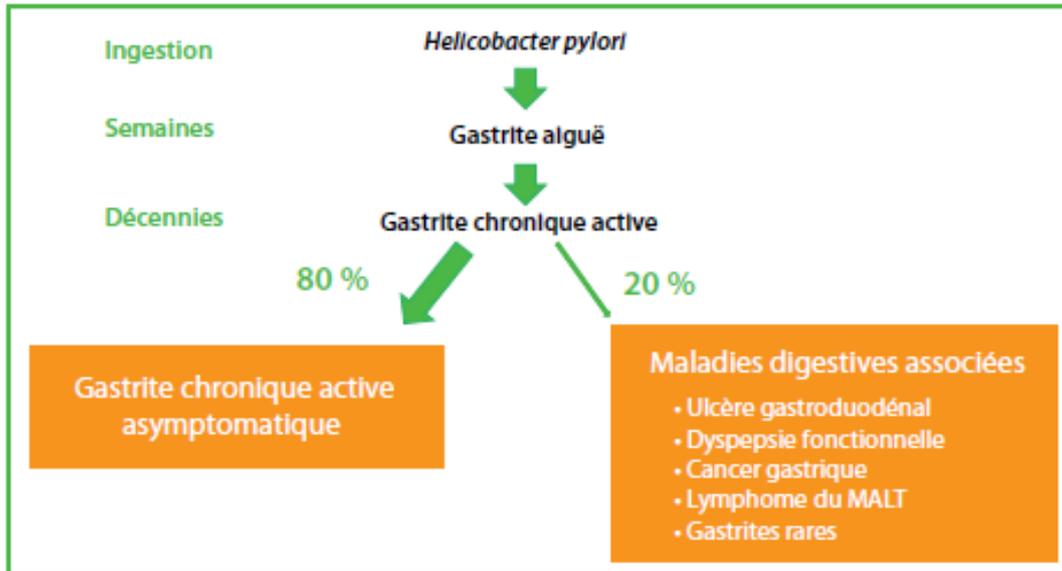


Figure 2 : L'infection à HP et affections digestives associées [13].

b) Facteurs alimentaires

L'alimentation salée, ainsi que l'exposition aux nitrosamines sont associées à un risque accru de cancer gastrique [14].

c) Tabac et Alcool

Le tabac est classé par l'agence internationale de recherche des cancers (IARC) comme carcinogène du groupe 1 au niveau gastrique, quand à l'alcool, est un irritant gastrique et facteur de risque important pour le cancer [15].

I.3.2 FACTEURS GENETIQUES

On estime que 1 à 3 % des cancers gastriques sont d'origine héréditaire. Parmi eux, il faut distinguer les cancers gastriques survenant dans le cadre de maladies héréditaires : syndromes familiaux dominés par le risque de cancer de type intestinal.

Dans ces cas, le cancer de l'estomac n'est qu'une des localisations possibles de la maladie néoplasique. Il peut rentrer dans le cadre : du syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) où le risque de développer un cancer de l'estomac avant 70 ans est estimé à 20 %, du syndrome de Li-Fraumeni qui est lié à des anomalies du gène TP53, du syndrome de Peutz-Jeghers et de la polypose adénomateuse familiale (PAF) ; [16].

Molécule d'adhésion cellulaire E-cadherine

Cette molécule joue un rôle clé dans l'établissement et maintenance de la structure des tissus épithéliaux. La mutation du gène qui code pour cette protéine conduit à un risque très élevé de développer un cancer de l'estomac [17].

Antécédents familiaux

Les antécédents familiaux chez un parent du premier degré (parents, frères, sœurs ou enfants) augmentent le propre risque de développer la maladie [18].

I.3.3 AUTRES FACTEURS DE RISQUE

Sexe

Le CG est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, les œstrogènes des hormones sexuelles femelles, pourraient avoir un effet protecteur [19].

Antécédents d'interventions chirurgicales gastriques

Quand une partie de l'estomac a été enlevée, par exemple en raison d'un ulcère gastrique, il existe un risque plus élevé de développer un cancer dans la partie restante [16].

I.4. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Une perte de poids, des douleurs abdominales hémorragie gastro-intestinale et/ou anémie chronique représentent les symptômes les plus fréquents lors du diagnostic initial. La réduction pondérale résulte plus d'une réduction des apports alimentaires que d'une augmentation du catabolisme, et peut être rapportée à l'anorexie, la nausée, les douleurs abdominales, la sensation de satiété précoce, et/ou la dysphagie [20,21].

I.5. CLASSIFICATION DU CANCER GASTRIQUE

Il existe différentes classifications histologiques des adénocarcinomes gastriques, la classification de l'OMS est une classification morphologique sans valeur pronostique, la classification de Lauren, plus reproductible, est corrélée à l'évolution des tumeurs alors que ; la classification TNM semble bien corrélée au pronostic [22] :

I.5.1. Classification de Lauren

Elle divise le cancer gastrique en trois types [23] :

➤ **Type intestinal**

Il se caractérise par des cellules cancéreuses bien différenciées et donc de développement lent. Ce type de cancer touche essentiellement les personnes âgées.

➤ **Types diffus**

Il se caractérise par des cellules cancéreuses peu différenciées et donc particulièrement agressives. Comme son nom l'indique, ce type de cancer se propage dans l'ensemble de l'estomac et même dans le reste de l'organisme en formant des métastases. Ce type de cancer touche des personnes relativement jeunes.

➤ **Type mixte**

C'est un mélange des types intestinaux et diffus.

I.5.2. Classification de l'OMS

Elle propose de classer les adénocarcinomes gastriques en bien, moyennement ou peu différencié [24,25]. En dehors du degré de différenciation et en fonction de données cytologiques et architecturales, quatre sous-types peuvent être isolés :

❖ **ADK papillaire**

Il est composé de saillies épithéliales digitiformes avec axe fibreux.

❖ **ADK tubulaire**

Il composé de tubules ramifiés inclus dans un stroma fibreux.

❖ **ADK mucineux**

Pour ce type, les cellules apparaissent en petits groupes flottant dans des lacs de mucine.

❖ **ADK à cellules indépendantes en « bague à chatton »**

Il constitue la forme histologique habituelle de la limite plastique.

I.5.3. Classification de l'extension «TNM»

Une autre classification histologique des adénocarcinomes gastriques est la classification TNM, qui est généralement corrélée au pronostic (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Classification clinique TNM (8ème édition 2017) ; [26].

Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur
T0	Pas de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i> : tumeur intra-épithéliale sans invasion de la lamina propria (dysplasie de haut grade)
T1	Tumeur envahissant la lamina propria, la muscularis mucosae ou la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la muscularis propria
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse, le tissu conjonctif sans envahissement des structures adjacentes ou du péritoine viscéral
T4	Tumeur perforant la séreuse (péritoine viscéral) ou les structures adjacentes
Nx	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Envahissement de 1 à 2 ganglions lymphatiques régionaux
N2	Envahissement de 3 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
N3	Envahissement de 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
MX	Renseignements insuffisants pour classer la (les) métastase(s) à distance
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

T : Tumeur primitive ; **N** : Adénopathies régionales ; **M** : Métastases à distance

I.6. ETAPES DE LA CARCINOGENESE GASTRIQUE

La plupart des adénocarcinomes de l'estomac se développent sur des lésions de gastrite chronique (potentiellement liée à une infection à HP, à une anémie de Biermer, voire à une diète trop riche en sel) avec une évolution successive vers une gastrite atrophique chronique avec métaplasie intestinale puis une dysplasie et enfin l'apparition de l'adénocarcinome. Cette évolution correspond à la cascade décrite préalablement par **correa et al** [27] qui ont proposé les différents événements histologiques conduisant à la survenue du cancer de type intestinal (**Figure 3**).

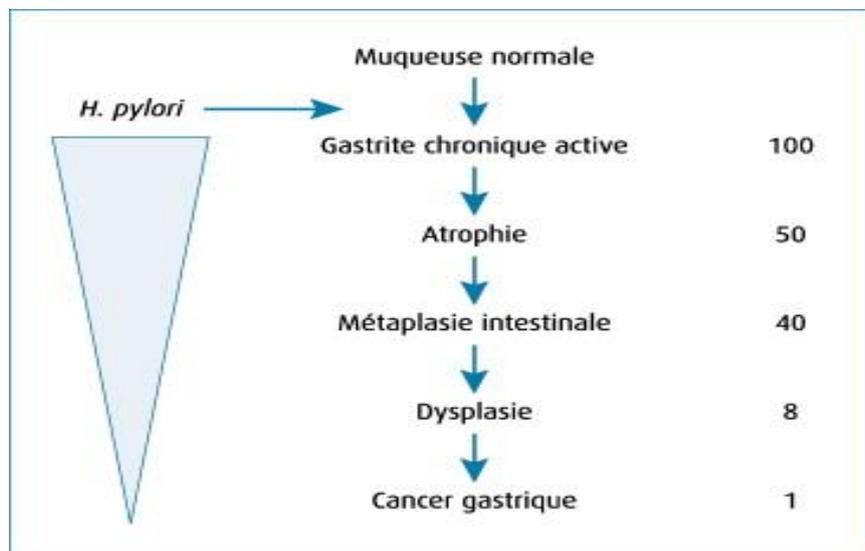


Figure 3 : Cascade des anomalies histologiques gastriques conduisant au cancer [28].

L'initiation du cancer de l'estomac se produit très tôt dans la vie comme le démontre les études de populations migrantes. Une longue période de latence de 30 à 50 années fait suite à la gastrite chronique[29], celle-ci s'accompagne d'une diminution de la masse cellulaire pariétale, provoquant une réduction de la sécrétion d'acide gastrique qui entraîne une augmentation du pH intraluminal source d'une prolifération bactérienne anaérobie qui réduisent les nitrates (NO₂) en nitrites (NO) avec formation de mutagènes N-nitrosés sous l'influence de l'oxyde-nitrique synthétase (i-NOS) et d'une diminution de l'absorption de l'acide ascorbique et une augmentation de

la gastrinémie, facteur inducteur potentiel de la prolifération cellulaire épithéliale gastrique [30].

L'inflammation chronique déterminerait également une destruction cellulaire épithéliale d'où une augmentation de la production de radicaux libres, une réduction de la concentration intraluminale d'acide ascorbique et une augmentation du renouvellement cellulaire [21].

La séquence des mutations survenant dans la transition des lésions précancéreuses jusqu'au cancer comprend les mutations sur les oncogènes (K-ras, b-caténine), sur les gènes suppresseurs ou régulateurs (APC, TP53) et sur les gènes réparateurs MMR (hMLH1). En revanche, les cancers de types diffus ne sont pas concernés par ce schéma. Pour ces cancers à cellules indépendantes, la mutation du gène régulateur CDH1 codant la transcription de la protéine E-cadhérine (16q) joue le rôle majeur entraînant la perte de la polarité de la cellule gastrique qui devient donc une cellule isolée [31].

I.7. DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

I.7.1. DIAGNOSTIC

1.7.1.1. Démarche diagnostique

🚑 Interrogatoire

L'interrogatoire permet de préciser notamment les antécédents, personnels et familiaux, les facteurs de risque et les comorbidités [32].

🚑 Examen clinique

L'examen clinique repose notamment sur la recherche : d'une ascite ; de symptômes évoquant une anémie ; d'une masse abdominale (hépatomégalie) ; d'adénopathies sus-claviculaires ; d'une carcinose péritonéale (toucher rectal) ; [21].

✚ Endoscopie haute

L'endoscopie œsogastrique avec biopsies multiples s'impose pour le diagnostic. En cas d'incertitude après un premier examen ou de persistance des troubles, les biopsies doivent être répétées [20 ; 21].

✚ Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique précise le type histologique de la tumeur et le grade selon la classification OMS. Par ailleurs, sur les pièces opératoires, il précise les mensurations de la lésion, le nombre de foyers retrouvés, leur taille, leur localisation et la classification pTNM. L'examen anatomopathologique permet également d'apprécier des éléments pronostiques et prédictifs de réponse à certains traitements dans le cancer gastrique [21].

I.7.1.2. Bilan d'extension

❖ Imagerie

Le bilan d'extension comprend une TDM thoraco-abdominopelvienne à la recherche de métastases hépatiques, pulmonaires ou ovariennes, des adénopathies sus et sous-diaphragmatiques, d'une carcinose péritonéale ou d'un envahissement des organes de voisinage [33].

❖ Autres examens

D'autres examens peuvent être indiqués, notamment une laparoscopie exploratrice pour les adénocarcinomes potentiellement résécables [21].

I.7.2. TRAITEMENT

Plusieurs approches thérapeutiques peuvent être distinguées à savoir :

❖ Chirurgie

Elle reste la seule thérapie curative, tandis qu'une résection sous-muqueuse endoscopique suivie d'une surveillance étroite est l'option préférée pour le cancer à un stade précoce [34].

❖ Chimiothérapie

La chimiothérapie périopératoire et adjuvante, ainsi que la chimioradiothérapie, peuvent améliorer l'issue d'un cancer gastrique résécable avec une dissection étendue des ganglions lymphatiques. Aucune supériorité claire d'une stratégie sur une autre n'est apparue, contribuant toutes à un gain de 15% de survie par rapport à la chirurgie seule ; des comparaisons directes seraient donc nécessaires. Malheureusement, plus de la moitié des patients atteints de cancer gastrique radicalement réséqué rechutent localement ou avec des métastases à distance, ou reçoivent le diagnostic de cancer gastrique lorsque la tumeur est disséminée ; par conséquent, la survie médiane dépasse rarement 12 mois et, dans un contexte métastatique, la survie à 5 ans est inférieure à 10% [35].

❖ Thérapie ciblée

Les thérapies ciblées anticancéreuses présentent un mécanisme d'action bien différent de la chimiothérapie, avec une action inhibitrice beaucoup plus spécifique sur une ou plusieurs voies de signalisation ou récepteurs moléculaires fortement impliqués dans l'oncogenèse, notamment dans la croissance et/ou la survie de la cellule tumorale ou de son environnement, par exemple vasculaire [36]. Il s'agit soit d'anticorps monoclonaux spécifiques d'une cible, ou des inhibiteurs pharmacologiques de récepteurs tyrosine-kinases monocibles ou multicibles. Les principales voies de signalisation dérégulées et accessibles à une action thérapeutique en oncologie digestive sont les voies de l'human epidermal growth factor (HER), du vascular endothelial growth factor (VEGF), de c-Kit, et de phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K). Dans l'adénocarcinome de l'estomac métastatique, l'utilisation du trastuzumab, inhibiteur spécifique de HER2 pour les tumeurs surexprimant HER2, est fortement recommandée [37].

Le trastuzumab est actuellement la seule thérapie ciblée validée par une phase III randomisée dans le cancer gastrique (**Tableau 2**). En effet, l'étude ToGA a démontré l'impact du traitement par trastuzumab de cancers gastriques métastatiques exprimant le récepteur HER2 (mutation de l'exon 20). Cette large étude internationale a inclus 3807 patients parmi lesquels 594 (soit 22,1 %) exprimaient fortement HER2. Les patients inclus étaient atteints de cancers localement avancés ou métastatiques. Une chimiothérapie comprenant du 5FU 5Fluo-uracile (ou sa prodrogue la capécitabine

associée a du cisplatine a été comparée au même protocole plus du trastuzumab, le bénéfice clinique en faveur du trastuzumab est significatif avec une survie médiane globale de 13,8 mois dans le groupe ayant reçu l'anticorps monoclonal contre 11,1 mois dans le groupe chimiothérapie seule [38].

Tableau 2. Principaux essais de phase III évaluant une thérapie ciblée en première ligne [39].

Cible	Molécule	Essai	Phase	Ligne	Résultat
Métalloprotéases	Marimastat	Bramhall	III	1 ^{er} ou 2 ^e	Négatif
HER2	Trastuzumab	ToGA	III	1 ^{er}	Positif
VEGF	Bevacizumab	AVAGAST	III	1 ^{er}	Négatif
EGFR	Cetuximab	EXPAND	III	1 ^{er}	En cours
EGFR	Panitumumab	REAL-3	III	1 ^{er}	En cours

Chapitre II :
HER2 ET CANCER
GASTRIQUE

II. HER2 ET CANCER GASTRIQUE

II. 1. GENERALITES SUR L' HER2

II. 1. 1. DEFINITION

L'HER2 (neu /HER2, également connu sous le nom d'oncogène d'érythroblastose B2, ERBB2), est une glycoprotéine transmembranaire de 1255 acides aminés, 185 kD, située dans le bras long du chromosome humain 17 (17q12) ;(**Figure 4**). Il s'agit d'un proto-oncogène dont le produit protéique est un récepteur de tyrosine kinase qui favorise la prolifération cellulaire et le développement du cancer lors de l'activation [40, 41].

La surexpression des molécules HER2 facilite la formation spontanée de dimères à la surface de la cellule tumorale, déclenchant l'activation de différentes voies de signalisation intracellulaires, dont les conséquences sont une prolifération cellulaire accrue, une plus longue survie cellulaire par évitement de l'apoptose, perte de contrôle du cycle cellulaire, une plus grande dédifférenciation et augmentation de la migration cellulaire [42].

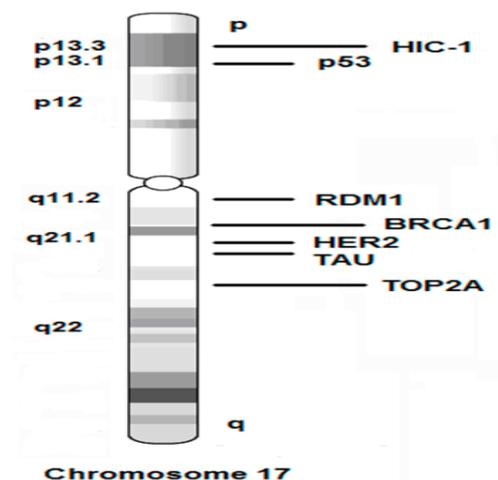


Figure 4 : Emplacement du gène HER2 sur le chromosome 17[43].

II.1.2. FAMILLE ET STRUCTURE

L'HER2 appartient à la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR). Cette famille est composée de quatre récepteurs HER : le

récepteur 1 du facteur de croissance épidermique humain (HER1) (également appelé EGFR), HER2, HER3, et HER4 (**Figure 5**). Ses récepteurs partagent une structure similaire (**Figure 6**). Ils sont composés d'un domaine extracellulaire (ECD), d'un segment transmembranaire et d'une région intracellulaire [42,44].

✚ Domaine ECD

Il est divisé en quatre parties : les domaines I et III, qui jouent un rôle dans la liaison du ligand, et les domaines II et IV qui contiennent plusieurs résidus cystéine qui sont importants pour la formation de liaisons disulfure.

✚ Segment transmembranaire

Il est composé de 19 à 25 résidus d'acides aminés, il permet l'ancrage du récepteur dans la membrane cellulaire.

✚ Région intracellulaire

Elle est composée d'un segment juxtamembranaire, un domaine fonctionnel de protéine kinase (à l'exception de HER3 qui n'a pas d'activité tyrosine kinase et doit s'associer avec un autre membre de la famille pour être activé) et une queue C-terminale contenant plusieurs sites de phosphorylation requis pour la propagation de la signalisation en aval.

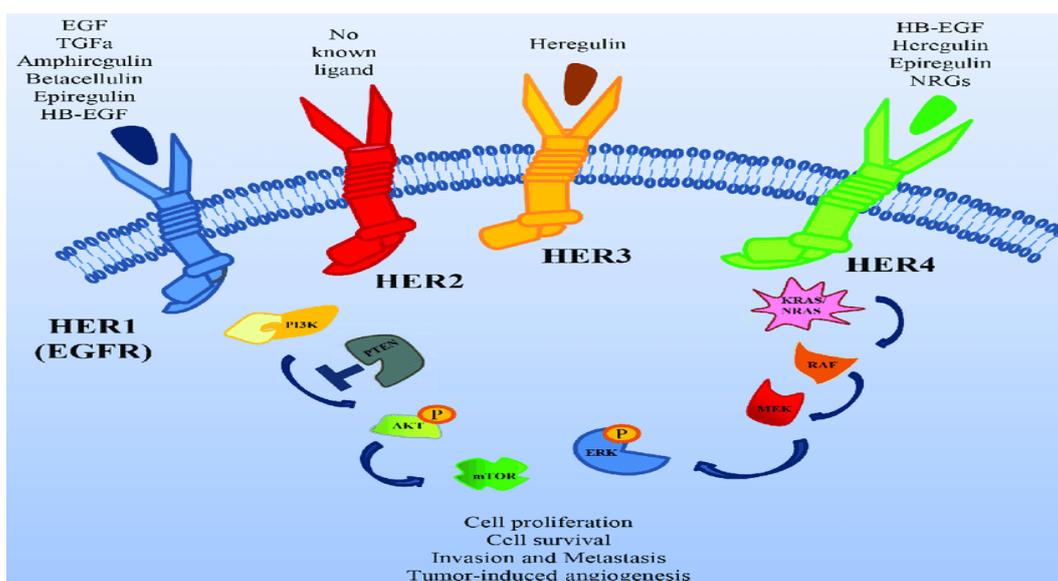


Figure 5 : La famille HER de récepteurs tyrosine kinases [45].

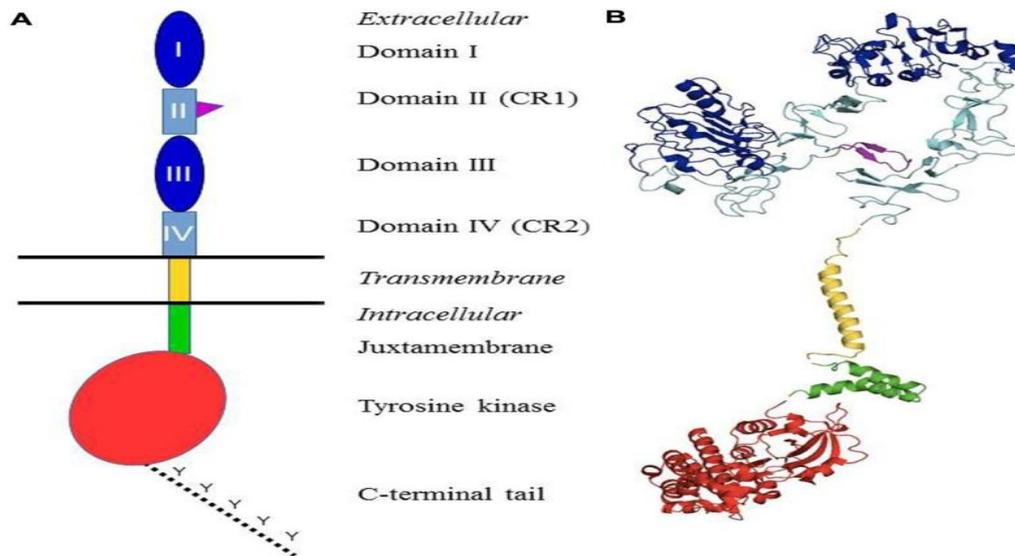


Figure 6 : Organisation structurale des récepteurs HER [46].

II.1.3. ROLE PHYSIOLOGIQUE

Au niveau cellulaire, les voies de signalisation activées par les récepteurs HER participent à la prolifération, à la migration et à la différenciation d'un grand nombre de type cellulaire. Chez l'adulte, ces récepteurs sont impliqués dans le fonctionnement normal de nombreux organes comme le sein et la peau, ainsi que sur les voies gastro-intestinales, respiratoires, reproductives et urinaires, ce qui explique les effets indésirables des thérapeutiques ciblant ces récepteurs [42,47].

II.1.4. FONCTIONNEMENT DU RECEPTEUR HER2

Ce récepteur appartient à la famille des récepteurs ERBB qui comporte également EGFR (HER1), HER3 et HER4. HER2 est le seul membre de cette famille à ne pas posséder de ligand connu. Il est constitutivement sous une conformation disponible pour la dimérisation et le partenaire privilégié de dimérisation des autres membres de la famille. En absence de ligand, ces récepteurs existent majoritairement sous forme de monomère inactif. La fixation d'un ligand sur la partie extracellulaire de son récepteur va induire un changement de conformation et une dimérisation. Cette dimérisation nécessite l'action d'un ligand spécifique, ainsi l'action de l'EGF et

conduira à la formation d'un hétérodimère HER1/HER2 ou des dimères HER3/HER2 ; HER4/HER2, ces dimères présentent une grande affinité au ligand dont le monomère autre que HER2 est spécifique. L'HER2/HER3 est le dimère le plus actif des dimères de signalisation HER. Les résidus tyrosines intracellulaires s'autophosphorylent, suivie de la phosphorylation de seconds messagers qui assurent la transduction du signal vers l'intérieur de la cellule. Le complexe ligand/récepteur est donc internalisé puis dégradé (**figure7**) ; [48,49].

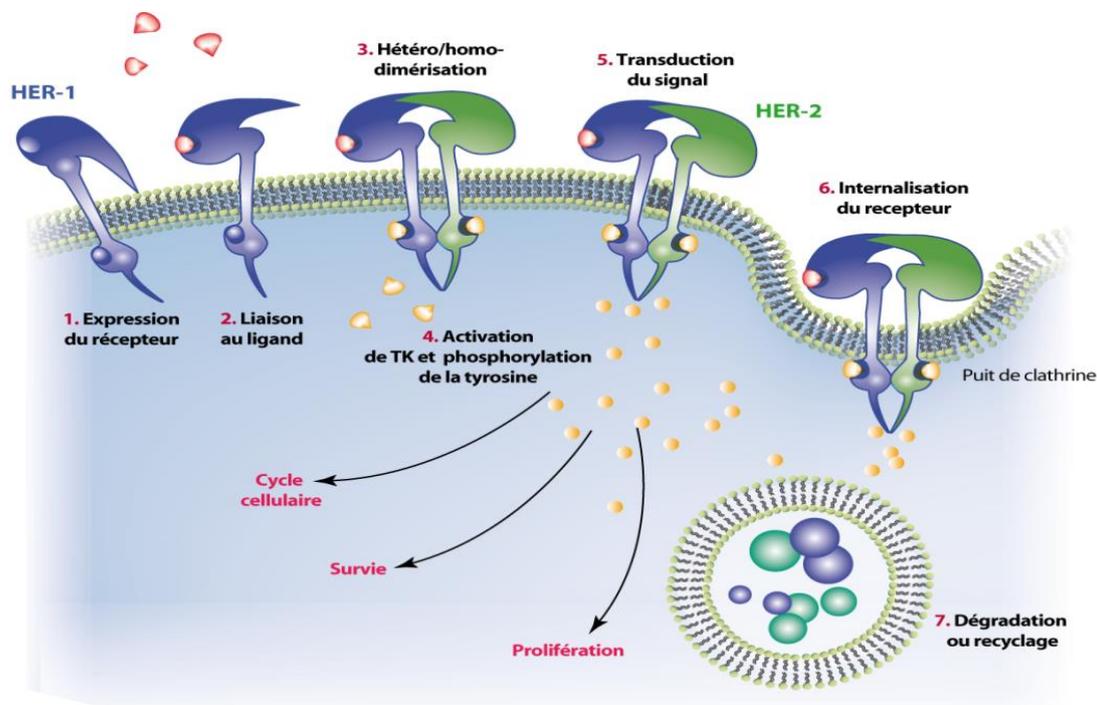


Figure 7 : mécanisme d'activation du récepteur her2 [49].

Deux grandes voies de transduction du signal sont activées à savoir (**Figure 8**) :

- La voie MAP-kinase
- La voie PI3K

II.1.4.1. Voie des RAS/RAF/MAPK

L'activation de la voie des MAPK, également appelée « ERK », débute par l'activation et le recrutement à la membrane par RAS de la protéine RAF-1. Cette première protéine kinase est responsable de l'activation par phosphorylation de la

MAPK-kinase ou MEK (MAPK-ERK-Kinase). À son tour, MEK active de manière hautement spécifique, par double phosphorylation, ERK, ce qui entraîne sa translocation au niveau du noyau et l'expression de gènes codant pour des facteurs de transcription (c-FOS) et autres (c-MYC, c-JUN ou JUNB) qui, à leur tour, stimulent l'expression d'un grand nombre de gènes, en particulier ceux de la cycline D1 et de cdk6 ayant un rôle majeur dans l'initiation du cycle cellulaire en G1 [50,67,51].

II.1.4.2. Voie PI3K/Akt

Cette voie peut être activée soit directement par activation du récepteur à activité tyrosine-kinase HER2 soit par l'intermédiaire de la protéine RAS. Il existe donc un lien étroit entre la voie de signalisation RAS/MAPK et la voie PI3K/AKT, et les connexions entre ces deux voies font aussi intervenir d'autres voies de signalisation intracellulaire comme la voie de la phospholipase C (PLC β), la voie STAT et la voie Src/FAK. Les kinases PI3Ks sont activées en aval d'une interaction ligand/récepteur (RTK, GPCR, récepteur des cytokines, intégrines). Une fois activée, la PI3K migre dans la paroi interne de la membrane plasmique et catalyse l'addition d'un groupement phosphate sur le (PIP₂). Le PIP₂ est alors converti en (PIP₃). Le PIP₃ recrute ensuite des protéines kinases à la surface interne de la membrane plasmique conduisant à l'activation de la sérine-thréonine kinase Akt. En phosphorylant plusieurs protéines clés, telles que GSK3, mTOR, et des facteurs de transcription de la famille Forkhead, Akt permet la suppression de l'apoptose et inhibe l'arrêt du cycle cellulaire. L'effet net de la voie de signalisation PI3K est donc de promouvoir la survie cellulaire et la prolifération [48,52].

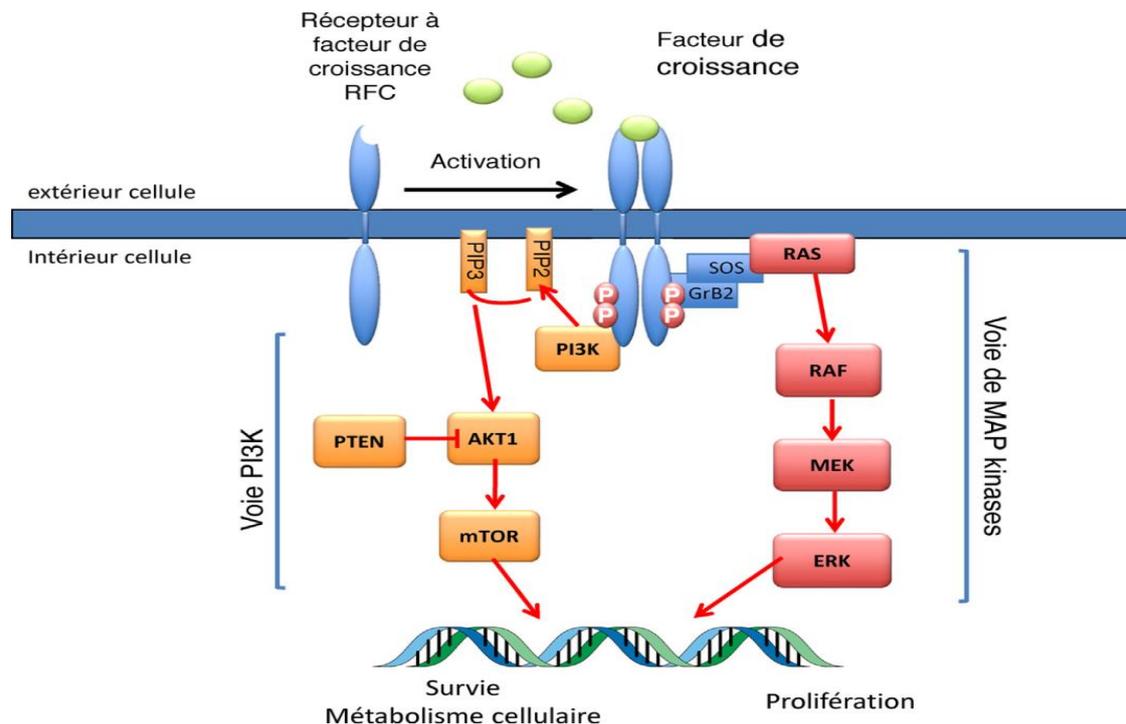


Figure 8 : Les voies de signalisation de HER2 [48].

II.2. SUREXPRESSION DU RECEPTEUR HER2 DANS LE CANCER GASTRIQUE

L'HER2 est lié à la pathogenèse et aux mauvais résultats de nombreux types de carcinomes, y compris le carcinome gastrique. La surexpression de l'Her2 a été particulièrement étudiée dans le cancer du sein. Elle est décrite également dans les adénocarcinomes gastriques. Un statut HER2 positif est un facteur de mauvais pronostic et un facteur prédictif de la réponse à l'Herceptine (trastuzumab) ; [5].

La surexpression de la protéine Her-2 et l'amplification du gène Her-2 dans les cancers de l'estomac a été décrite pour la première fois en 1986 dans une étude de Yano et *al.* L'amplification du gène Her-2 est presque toujours induite avant la surexpression de la protéine Her-2 à la surface des cellules tumorales (**figure9**). Une surexpression de HER2 par immunohistochimie a été retrouvée dans 23% et une amplification génique par FISH dans 27% des 200 tumeurs rééquées. Gravalos et Jimeno dans leur étude de 166 patients atteints de cancer gastrique ont observé que la

surexpression de HER2 était le plus souvent trouvée dans les tumeurs de la jonction gastro-œsophagienne (GEJ) et les tumeurs ayant une histologie de type intestinal. Dans une étude portant sur 260 cancers gastriques, la surexpression de HER2 était un facteur pronostique négatif indépendant et l'intensité de la coloration de HER2 était corrélée avec la taille de la tumeur, l'invasion séreuse et les métastases ganglionnaires [53, 54, 5,55].

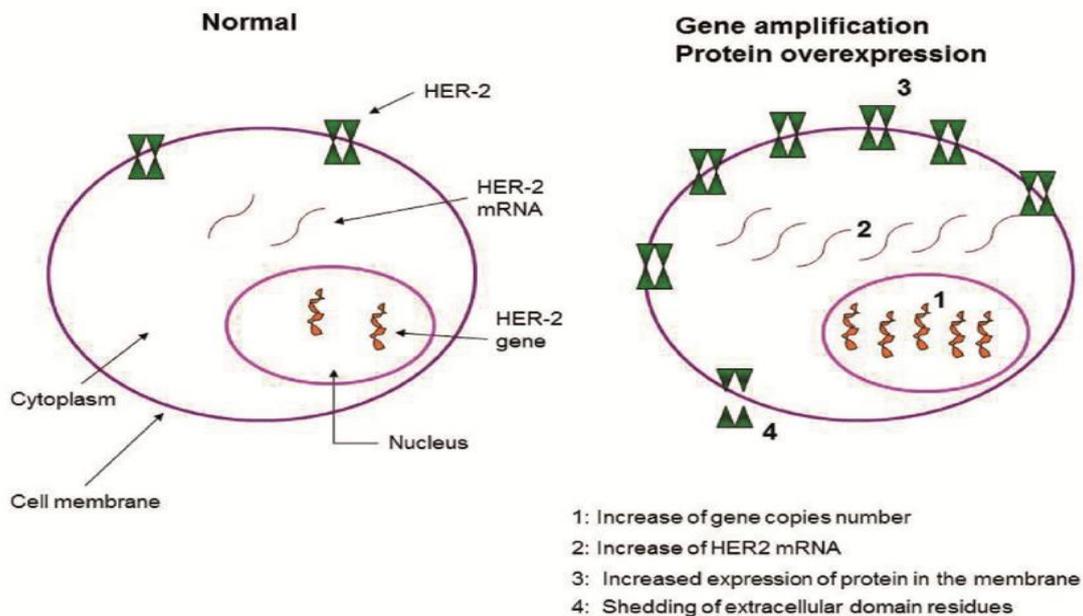


Figure 9 : Amplification du gène HER2 et surexpression de récepteurs [56].

II.3. THERAPIE ANTI -HER2

II.3.1. Mécanisme d'action du trastuzumab

En tant qu'anticorps monoclonal recombinant humanisé contre HER2, le trastuzumab se lie au domaine IV de HER2. Bien que de nombreux mécanismes aient été proposés pour son activité antitumorale, les mécanismes exacts restent inconnus. Comme résumé par plusieurs revues antérieures, plusieurs mécanismes, y compris les mécanismes intracellulaires et extracellulaires, sont proposés pour l'action du trastuzumab (**Figure10**) ; [57].

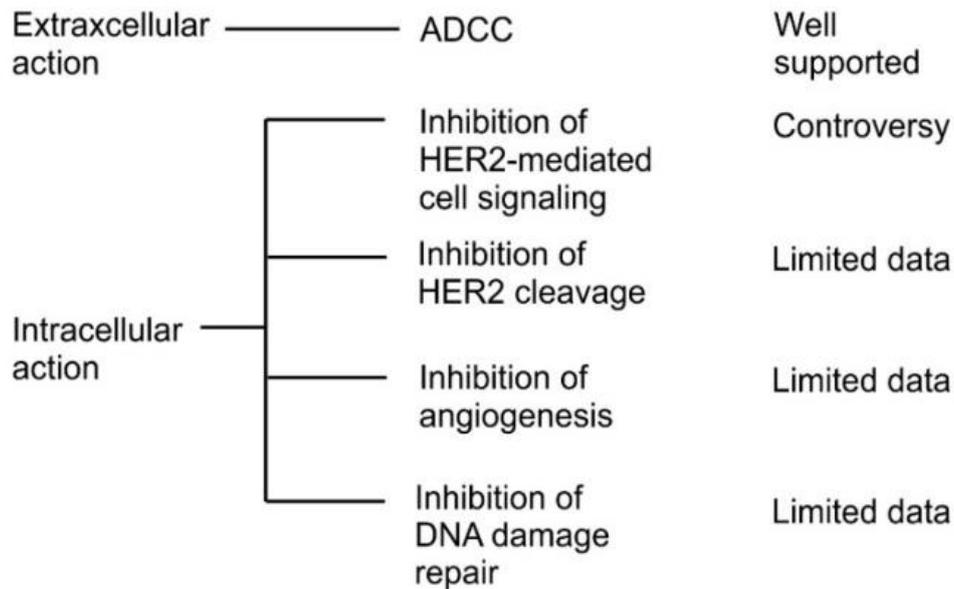


Figure 10 : Mécanisme d'action du trastuzumab [57].

La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) est identifiée comme l'action extracellulaire du trastuzumab. Le récepteur Fc des cellules effectrices immunitaires, principalement les cellules tueuses naturelles (NK), reconnaît la portion Fc du trastuzumab dans la cellule cancéreuse ciblée et attaque les cellules cancéreuses. De nombreux mécanismes intracellulaires ont été proposés pour l'action du trastuzumab ; cependant, les données sont controversées. Les mécanismes intracellulaires proposés comprennent : (1) l'inhibition de la transduction du signal intracellulaire conduisant à la prolifération cellulaire. Bien que ce mécanisme ait été la base du développement du trastuzumab et ait été mentionné par la plupart des revues, ce mécanisme n'est pas soutenu par des données expérimentales, (2) Inhibition du clivage protéolytique du domaine extracellulaire HER2, (3) Inhibition de la réparation de l'ADN, (4) Inhibition de l'angiogenèse. Le trastuzumab s'est révélé dans un modèle tumoral préclinique de xéno greffe murine inhibé l'angiogenèse [57].

II.3.2. Principaux essais cliniques ciblant HER2 dans le cancer gastrique

✚ **T-DM1** : associant le trastuzumab à l'agent antimicrotubulaire emtansine, a été approuvé pour le cancer du sein HER2 +. Des travaux précliniques ont montré que le T-DM1 est actif dans les modèles de cancer gastrique. Malheureusement, une étude randomisée, ouverte, de phase II / III de T-DM1 versus un taxane chez des

patients atteints de tumeurs gastro-œsophagiennes localement avancées ou métastatiques HER2+ (GATSBY) n'a pas montré de bénéfice d'efficacité par rapport aux taxanes. Les raisons de ce résultat négatif ne sont pas claires [58 ,59].

✚ **Lapatinib** : est un double inhibiteur de la petite kinase EGFR / HER2 approuvé pour le traitement du cancer du sein HER2+. L'essai LOGIC, a étudié le lapatinib en association avec la capécitabine 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 [60 ,61].

✚ **Pertuzumab** : est un anticorps monoclonal HER2 qui interfère avec l'hétérodimérisation HER2 avec d'autres membres de la famille EGFR. Comme il est efficace chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ en association avec le trastuzumab, un essai de phase III (JACOB) est en cours, dans lequel les patientes atteintes d'un cancer gastrique métastatique HER2+ recevront du pertuzumab ou un placebo, en association avec le trastuzumab et la chimiothérapie (Figure11) ; [62 ,63].

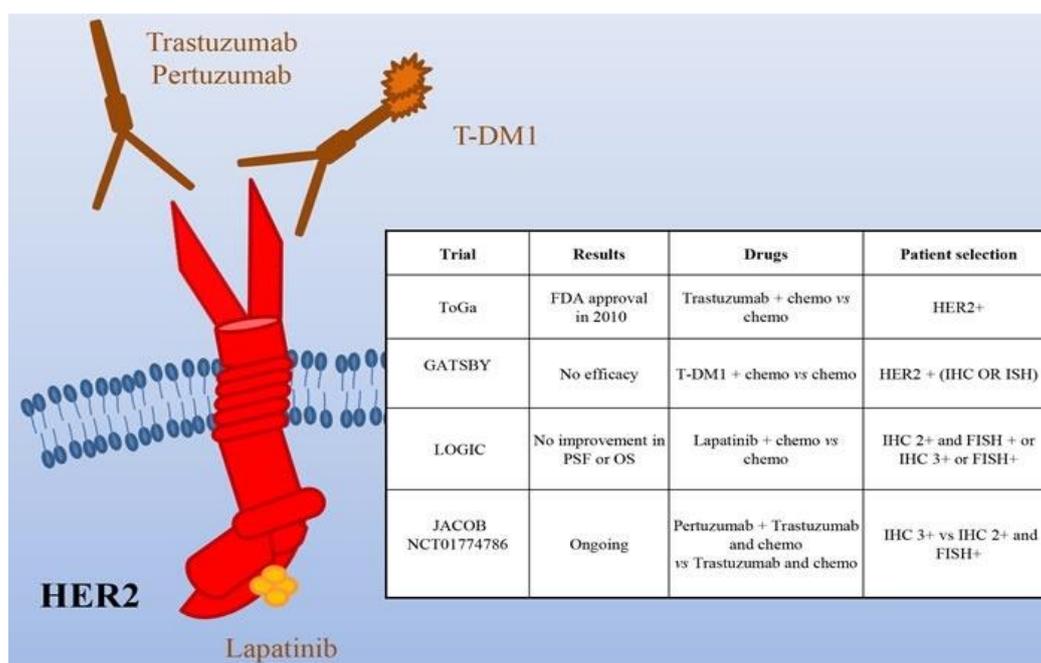


Figure11 : Les médicaments ciblant HER2 testés dans les essais cliniques [45].

II.4. DETERMINATION DU STATUT HER2

La sélection des patients pour une thérapie par le Trastuzumab repose sur la surexpression de la protéine HER2 [64]. La détermination du statut HER2 pour les patients atteints de cancers gastriques se fait par IHC dans environ 90 % des cas, seuls les cas ambigus sont vérifiés par une technique d'Hybridation in situ fluorescente [5]. Le test est réalisé sur la tumeur primitive (pièce opératoire ou biopsies). Le score de l'IHC est basé sur l'intensité du marquage membranaire et sur le pourcentage de cellules marquées. Pour évaluer de façon reproductible l'intensité du marquage par IHC on doit prendre en compte le degré du grossissement microscopique (X) auquel le marquage membranaire est clairement visible, avec un seuil de 10 % de cellules marquées pour les pièces opératoires et le marquage d'au moins 5 cellules adjacentes cohésives pour les biopsies ; Soit :

- **Grossissement faible (2,5 à 5 ×)**
Dont le marquage est complet baso-latéral et intense = score 3+
- **Grossissement intermédiaire (10 à 20 ×)**
Se caractérise par une intensité moyenne ou faible = score 2+
- **Grossissement fort (40 ×)**
 - Marquage membranaire peu intense, partiel = score 1+
 - Aucun marquage = score 0

Les cas ambigus ou score 2+ seront testés par une technique d'FISH, à la recherche d'une éventuelle amplification du gène HER2 (**Figure12**). Les patients présentant des tumeurs avec une expression membranaire intense et complète supérieure à 10 % des cellules tumorales (score dit "3+") et/ou FISH "positives" peuvent bénéficier d'un traitement par le Trastuzumab. Les patients dont les tumeurs présentent un immunomarquage membranaire de plus de 10 % des cellules tumorales, mais avec une intensité modérée (score dit "2+"), peuvent également en bénéficier à condition qu'un statut complémentaire FISH "positif" soit objectivé [65].

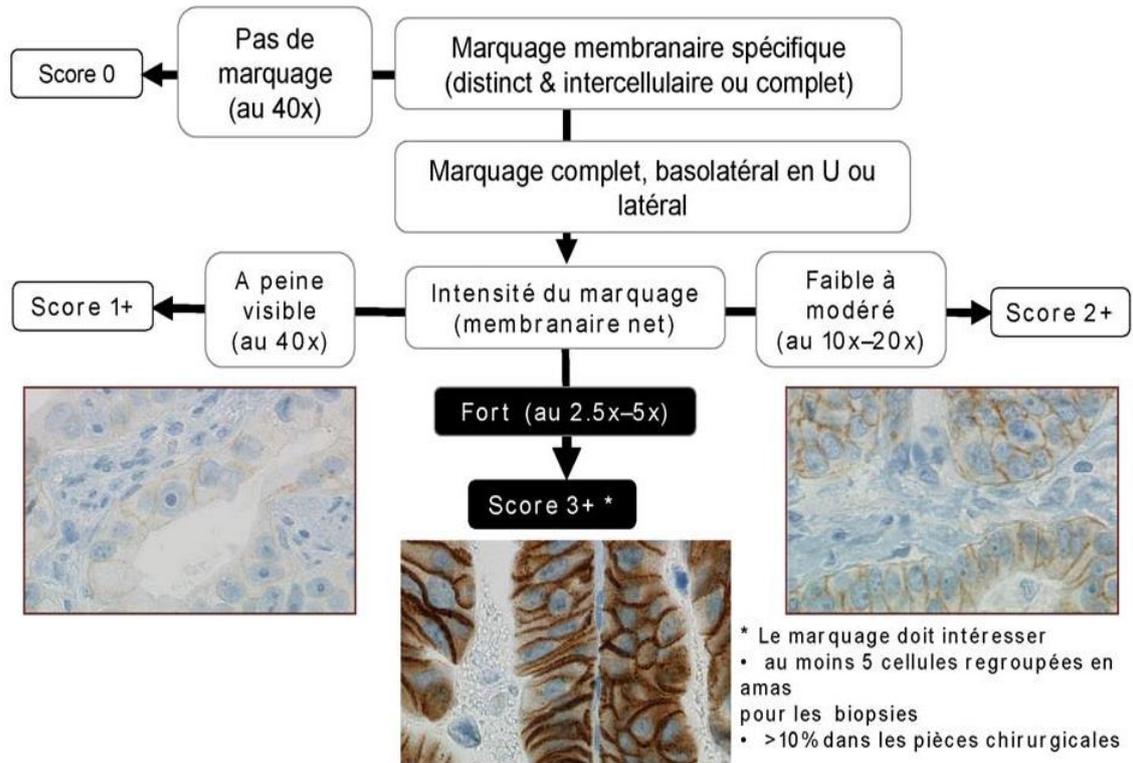


Figure 12 : Critères du score IHC dans le cancer gastrique [66].

II. Partie pratique :

MATERIEL ET METHODES

OBJECTIFS

La visée fondamentale de notre étude est de :

- ✚ Elucider la réalité du cancer gastrique dans la région centre d'Algérie.
- ✚ Evaluer l'expression de l'Her2 dans les adénocarcinomes gastriques.
- ✚ Démontrer l'intérêt de la surexpression de l'Her2 dans l'orientation de la démarche thérapeutique via sélection de la population éligible au traitement par l'Herceptine.

I. MATERIEL

I.1. MATERIEL BIOLOGIQUE

Notre échantillonnage comporte 24 biopsies et pièces opératoires des patients présentant des lésions tumorales gastriques, incluses dans des blocs de paraffine répertoriés et archivés.

I.2. MATERIEL NON BIOLOGIQUE

Une variété d'appareillages et de réactifs était indispensable à la réalisation de notre étude. L'ensemble du matériel est clairement démontré dans l'annexe 1.

II. METHODES

L'étude qu'on a menée sur le cancer gastrique comportait deux principaux volets à savoir : une enquête épidémiologique ainsi qu'une étude anatomopathologique.

II.1 ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE

Il s'agit d'une étude rétrospective ciblant les patients atteints de cancer gastrique, recensés dans le laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Salim Zemirli à El-Harrach, sur une période de 5ans.

Les patients inclus dans cette étude, sont ceux dont le diagnostic s'est confirmé par les techniques immunohistochimiques. Le diagnostic a été posé sur 22 biopsies et 2 pièces de résection chirurgicale. Le statut HER2 a été déterminé par technique immunohistochimique, réalisées sur des prélèvements fixés dans le formol et inclus en paraffine. L'interprétation immunohistochimique s'est basée sur l'évaluation de l'intensité du marquage et le pourcentage de cellules tumorales marquées. Un seuil de 10% de cellules tumorales marquées a été retenu pour les pièces chirurgicales et 5% pour les biopsies vu l'hétérogénéité de l'immunomarquage par l'HER2 dans le cancer de l'estomac. Les scores 0 et 1 ont été considérés comme négatifs alors que le score 3 était considéré comme positif et le score 2 comme équivoque.

Les données concernant l'âge, le sexe, le siège et le grade histologique de la tumeur ainsi que d'autres paramètres jugés utiles pour cette étude, ont été retenues à la suite de l'examen des dossiers médicaux. L'analyse des données, les calculs et les illustrations graphiques ont été réalisés par le logiciel Excel2007.

II.2.ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

L'étude anatomopathologique a été menée au sein du laboratoire d'anatomopathologique du CHU Salim Zemirli à El-Harrach (Alger), durant la période comprise entre février et mars 2020.

Le protocole adopté pour l'étude anatomopathologique, s'est opéré en plusieurs étapes.

II.2.1 ANALYSE MACROSCOPIQUE

L'examen macroscopique était essentiel pour déterminer le choix du prélèvement à examiner. L'analyse macroscopique a été faite par un médecin anatomo-pathologiste et consistait en une macro-description.

Au terme de cet examen, les biopsies ont été mesurées et mises en cassettes en totalité alors que, les pièces opératoires ont été mesurées ; puis analysées en déterminant leur poids ; leur tailles, leur aspects externes ; leur consistances ; leur tranches de section ; leur coloration puis placées dans des cassettes numérotées.

II.2.2. ANALYSE HISTOLOGIQUE

L'examen histologique représente l'étape cruciale de l'analyse anatomopathologique. Dans notre étude, cette analyse déterminante comportait plusieurs étapes permettant l'affirmation ou non du diagnostic de malignité.

1) Réception

Les prélèvements parvenus au laboratoire pour un examen histologique, étaient accompagnés de fiches de renseignement cliniques. Ces prélèvements ont été d'abord enregistrés et attribués de numéros d'identification uniques qui ont été par la suite retranscrits sur les blocs et les lames.

La technique de préparation des coupes, après prélèvement, nécessitait une série d'étapes avant la lecture et interprétation par l'anatomopathologiste. En effet, la technique a été réalisée en cinq étapes principales à savoir : la fixation, l'inclusion, la microtomie, la coloration ainsi que le montage.

2) Fixation

La fixation était indispensable pour conserver la morphologie cellulaire. Elle était immédiatement effectuée après l'obtention des prélèvements. Toute fixation défectueuse rend l'étude anatomopathologique difficile voire impossible.

Cette étape visait d'une part à immobiliser les constituants tissulaires/cellulaires dans un état semblable à l'état vivant et d'autre part de prévenir l'autolyse cellulaire.

La fixation consistait à immerger le tissu dès qu'il est prélevé dans une solution de formol à 10% environ 10 fois plus important que le volume de tissu à fixer. La durée de la fixation a dépendu principalement sur la taille du prélèvement. D'environ 6h et 24h de temps ont été respectivement envisagés pour les biopsies et les pièces opératoires.

3) Circulation des tissus

Elle comportait trois principales étapes.

✚ Déshydratation

Les échantillons ont été progressivement déshydratés par passages successifs dans des solutions alcooliques de plus en plus concentrées. La déshydratation a été effectuée au sein de cinq bains de degrés croissants (75%, 80%, 90%, 95%, et 100%) pendant 2h pour chaque bac d'alcool, jusqu'à ce que toute l'eau (des tissus et du milieu de fixation) ait été soustraite et que l'échantillon soit totalement imprégné d'alcool absolu .

✚ Eclaircissement

Cette étape consistait à remplacer l'alcool par un solvant de la paraffine. Durant cette étape les différents tissus ont devenu transparents. Les agents éclaircissants utilisés étaient le benzène, le toluène, le xylène. Donc, l'alcool a été chassé par 3 bains successives (02h, chacun).

✚ Imprégnation

Au cours de cette phase, plusieurs bains de paraffine ont été utilisés (60°). Cette étape a duré d'environ 4h.

4) Inclusion en paraffine ou enrobage

Les échantillons ont été immergés dans de la paraffine chauffée. Cette étape a été réalisée grâce à un automate d'inclusion qui se charge de la mise à disposition des blocs de paraffine prêts à être couper. Les pièces ont été mise dans des moules en acier inoxydable déposés sous un robinet qui sert à verser de la paraffine chaude (70°C). Puis les moules ont été mises dans les plaques de refroidissement pour que la

paraffine se solidifie rapidement et les pièces seront incluses parfaitement là-dedans. Il a fallu bien appuyer sur les pièces afin de les fixer dans les fonds des moules, et pour assurer une couverture complète par la paraffine. En vue d'identifier les blocs, il a fallu remettre les cassettes sur les moules, avant que la paraffine ne soit complètement refroidie.

5) Réalisation de coupes

Un microtome comportant un rasoir a été utilisé pour réaliser des coupes de 3 à 5 µm. L'opération consistait d'abord à débiter le bloc c'est à dire enlever le surplus de paraffine ; jusqu'à amener à la surface de prélèvement pour effectuer des coupes fines.

6) Etalement

Les coupes ont été par la suite recueillies sur lames de verre après les avoir mis dans un bain marie pour ramollir la paraffine permettant aux coupes de se décomposer. Ce qui a ainsi facilité leurs étalements sur les lames. Enfin, ces dernières ont été numérotées.

7) Déparaffinage et réhydratation

Les lames ont été placées dans des paniers mis préalablement dans une étuve à 80°C pendant 30 minutes, afin d'enlever la paraffine. Subséquemment, les lames ont été plongées dans des bacs de xylènes pendant 10 à 15 minutes et ensuite dans des bains d'alcool de degré décroissant (100°-90°-80°- 70°).

8) Coloration

La coloration utilisée était l'hématoxyline/éosine (HES) en vue de mettre en évidence les noyaux et le cytoplasme des cellules ainsi que des fibres de collagène. En effet, l'hématoxyline, substance plutôt basique, colore les noyaux en violet donc révèle les acides nucléiques. Pour ce qui est de l'éosine, substance plutôt acide, colore les cytoplasmes (en rose) donc met en évidence les protéines.

Ce type de coloration a été effectué en plusieurs étapes à savoir :

- ✓ Plongement des lames dans 3 bains d'alcool de concentration différentes, pendant 3 min.

- ✓ Lavage de 2 min avec l'eau distillée.
- ✓ Coloration à l'hématéine de Harris (15 secondes).
- ✓ Lavage de 2 min avec l'eau distillée.
- ✓ Coloration à l'éosine pendant 2 min, pour colorer le cytoplasme
- ✓ Lavage avec l'eau distillée pendant 5 min.
- ✓ Déshydratation en rinçant dans l'éthanol absolu.

9) Montage et observation microscopique

Le montage consistait à fixer à l'aide d'une masse collante (Eukitt), la lamelle de verre sur la lame. Les lames ont été ensuite nettoyées au xylène, puis séchées à l'air libre et observées au microscope photonique à différents grossissements ($\times 40$, $\times 100$, $\times 400$).

11.2.3. ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE (IHC)

Dans notre travail, l'étude histologique a été complétée par une analyse immunohistochimique.

II.3.1 Principe

L'immunohistochimie est une méthode qui permet de mettre en évidence certaines protéines cellulaires qu'elles soient cytoplasmiques, nucléaires ou membranaires (par exemple HER2), spécifiques à un type ou à une fonction cellulaire, 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 [68]. Il existe deux stratégies utilisées pour la détection immunohistochimique des antigènes dans les tissus, la méthode directe et la méthode indirecte.

Dans notre étude, la technique d'immuno-histochimie indirecte a été utilisée (**Figure13**). Cette technique consistait à mettre en évidence un antigène (Ag) grâce à

la fixation d'un anticorps (Ac) primaire puis celle d'un Ac secondaire couplé à un polymère inerte qui porte des enzymes. Ce complexe a été ensuite mis en évidence avec un révélateur dont l'hydrolyse produit un précipité de couleur marron. Les structures ayant fixé l'anticorps primaire ont été donc facilement repérables avec cette coloration. Une contre-coloration à l'hématoxyline a été effectuée également, teintant les noyaux et les cytoplasmes en bleu. Par conséquent, toutes les structures ont été bien apparues ce qui a donc facilité le repérage microscopique des zones intéressantes.

Immunohistochimie

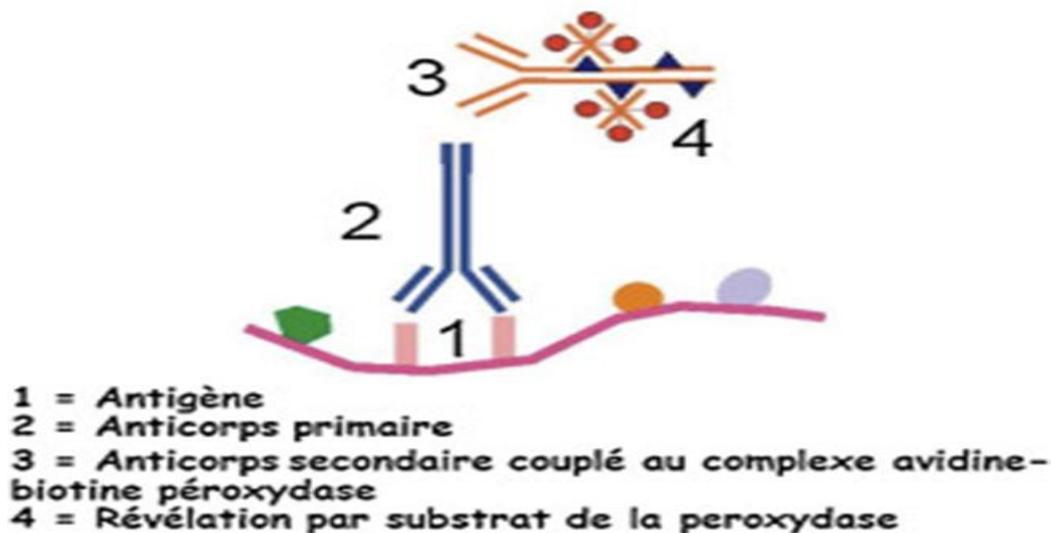


Figure13 : principe de l'immunohistochimie [69].

II.3.2 Protocole expérimental de l'immunohistochimie

Le protocole adopté pour l'application des techniques immunohistochimiques, s'est opéré en plusieurs étapes.

II.3.2.1 Réalisation des coupes

- ✓ Premièrement, des coupes de 3 à 5 μm d'épaisseur ont été réalisées au microtome, à partir des blocs de paraffine sélectionnés.

- ✓ Deuxièmement, les coupes ont été étalées dans un bain marie puis recueillies sur des lames sinalisées.
- ✓ Enfin, les lames ont été égouttées.

II.3.2.2. Déparaffinage et réhydratation

- ✓ Cette étape consistait à incuber les lames à l'étuve, pendant 30 min à 75 C°
- ✓ Les lames ont été ensuite déparaffinées complètement grâce à leurs immersions dans plusieurs bains à savoir :
 - ❖ 3 bains de xylène pendant 15 min
 - ❖ 3 bains d'alcool pendant 15 min pour la réhydratation.
 - ❖ Les lames ont été par la suite rincées à l'eau distillée.

II.3.2.3 Démasquage antigénique

Cette étape consistait principalement à :

- ✓ Mettre les lames dans la solution de démasquage (TRS dilué à 1 /50) et dans le bain marie à 95C° pendant 40 minutes
- ✓ Effectuer un refroidissement sur paillasse pendant 20 minutes.
- ✓ Réaliser un rinçage à l'eau distillée
- ✓ Contourner le tissu sur les lames à l'aide d'un dakopen après séchage.
- ✓ Mettre les lames dans une chambre noire.

II.3.2.4 Blocage de peroxydase

Il a été réalisé via :

- ✓ L'ajout de la solution de blocage (eau oxygénée H₂O₂+ peroxydase de blocage) pendant 5min pour bloquer les peroxydases endogènes.
- ✓ Rinçage des lames à l'eau distillée pendant 10 min.
- ✓ Rinçage dans un bain de PBS (dilué à 1/20), pendant 5 minutes

II.3.2.5 Marquage à l'anticorps primaire

Ce marquage a été fait par :

- ✓ L'ajout de l'AC primaire (polyclonal rabbit anti-human c-erb-2 oncoprotéine) dilué à 1/1000
- ✓ Incubation dans la chambre humide pendant 30 min
- ✓ Rinçage dans deux bains de solution PBS, durant 5min chacun.

II.3.2.6 Marquage à l'anticorps secondaire

Pour ce qui de cette étape, le marquage à l'anticorps secondaire a été effectué par :

- ✓ L'ajout de l'AC secondaire HRP (peroxydase de raifort); (*horseradish peroxidase*) jaune.
- ✓ Incubation dans la chambre humide pendant 30 min
- ✓ Rinçage au PBS pendant 10 min

II.3.2.7 Révélation

Plusieurs étapes ont été nécessaires à la révélation à savoir :

- ✓ L'ajout de 1 ml de du tampon de substrat + une goutte de chromogène DAB et incubation pendant 5min. Le DAB oxydé forme un précipité brun, à

l'emplacement du HRP, qui peut être visualisé par microscopie optique. Le précipité DAB est insoluble dans l'eau, l'alcool et d'autres solvants organiques

- ✓ Rinçage à l'eau distillée.

II.3.2.8 Contre coloration

La contre coloration a été réalisée par :

- ✓ Préalablement, l'application de l'hématoxyline pendant 3 minutes, pour la coloration des noyaux.
- ✓ Ensuite, le rinçage à l'eau courante.

II.3.2.9 Montage, observation et interprétation microscopique

Cette phase consistait à fixer des lamelles sur les lames à l'aide d'un milieu de montage et le xylène. Par la suite, les lames ont été séchées à l'air libre puis, observées à l'aide d'un microscope optique à différents grossissements. Enfin, l'interprétation de l'ensemble des observations microscopiques était faite par le médecin pathologiste.

RESULTATS

I. Résultats de l'enquête rétrospective

Notre échantillon a comporté 24 patients atteints d'un adénocarcinome gastrique, colligés au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Salim Zemirli sur une période de 5ans.

1) Répartition des cas selon le sexe

Une prédominance masculine a été enregistrée avec un sexe ratio H/F de 1,66 (15 hommes et 09 femmes) ; (**figure 14**).

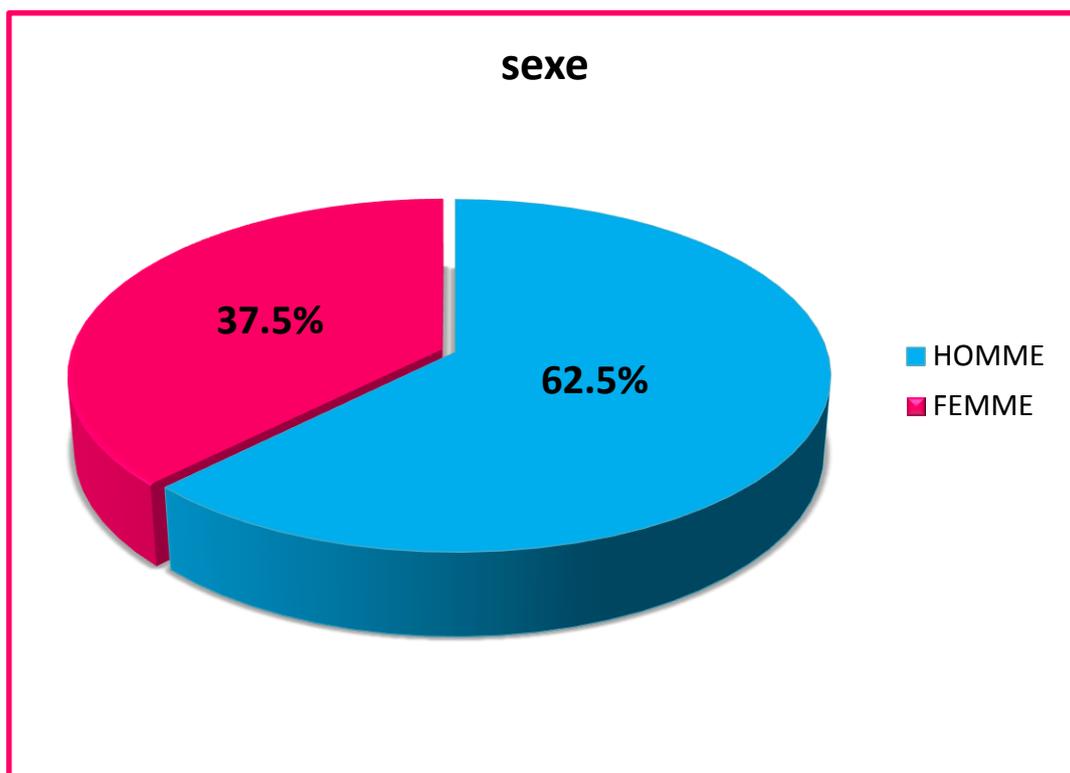


Figure 14 : Répartition des patients selon le sexe.

2) Répartition des cas selon l'âge

L'âge moyen de nos patients était de 64.22 ans, avec des extrêmes allant de 34 à 88 ans. La répartition de nos patients selon l'âge a montré que la fréquence du cancer gastrique augmente avec l'âge. La tranche d'âge la plus touchée était celle ≥ 50 ans représentant ainsi, 86.95% de la totalité des patients (**figure15**).

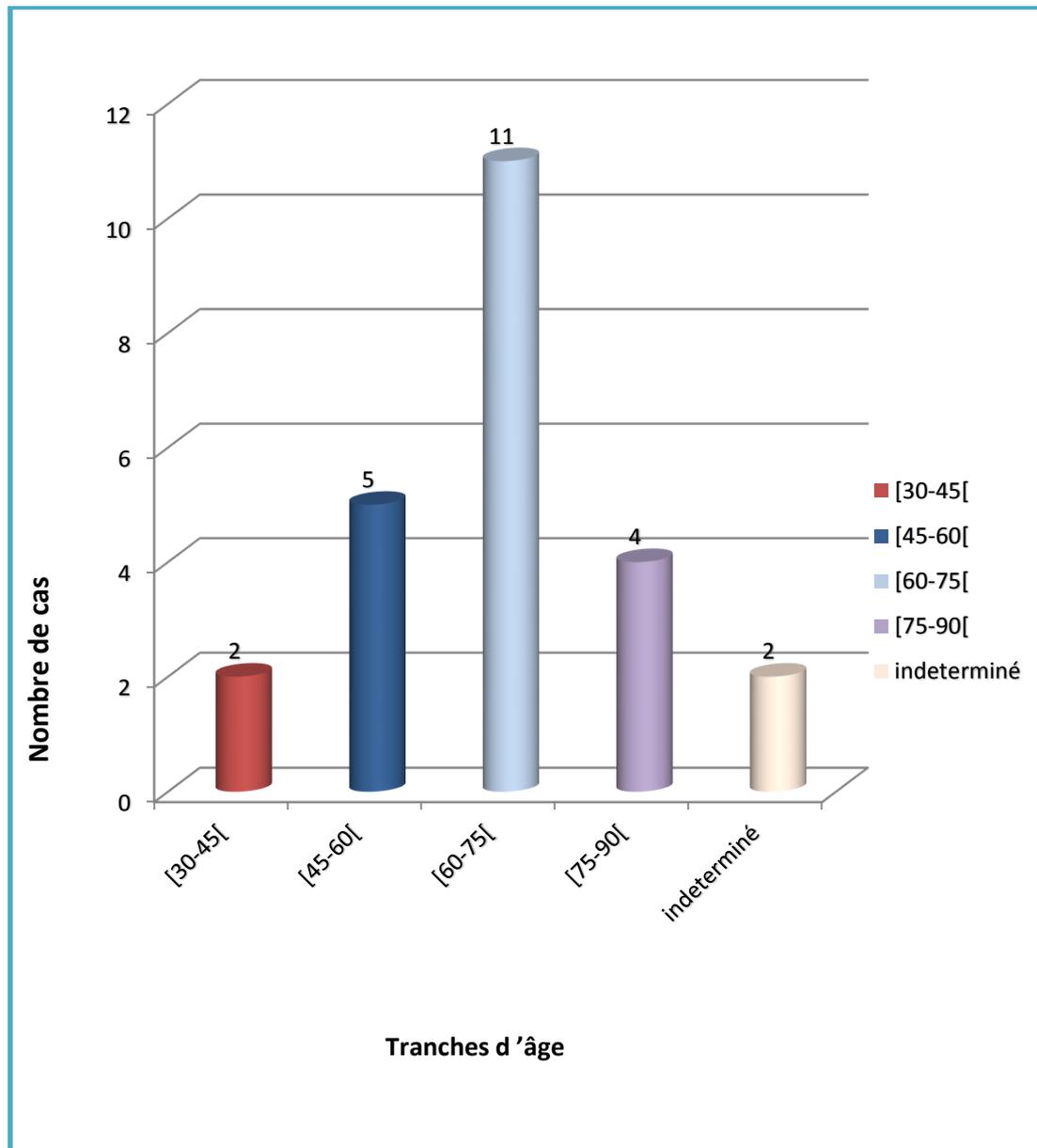


Figure15 : Répartition des patients par tranche d'âge.

3) Répartition des patients selon l'âge par sexe

L'âge moyen enregistré chez l'homme était de 66,21 ans contre 60,75 ans chez la femme. L'incidence était plus élevée chez l'homme. La tranche d'âge la plus touchée était entre 60-75 ans, avec 8 cas (33,33 %) pour l'homme et 3 cas (12,5%) pour la femme, suivie par la catégorie dont l'âge est compris entre 45 et 60 ans avec 4 cas (16,66%) pour l'homme et un seul cas pour le sexe féminin (4,16%), puis la catégorie d'âge entre 75-90ans avec 2cas soit (8,33%) pour chacun des deux sexes, enfin, la tranche d'âge comprise entre 30 et 45 ans avec 2 cas (8,33%) pour le sexe féminin et 0 cas pour le sexe opposé (figure16).

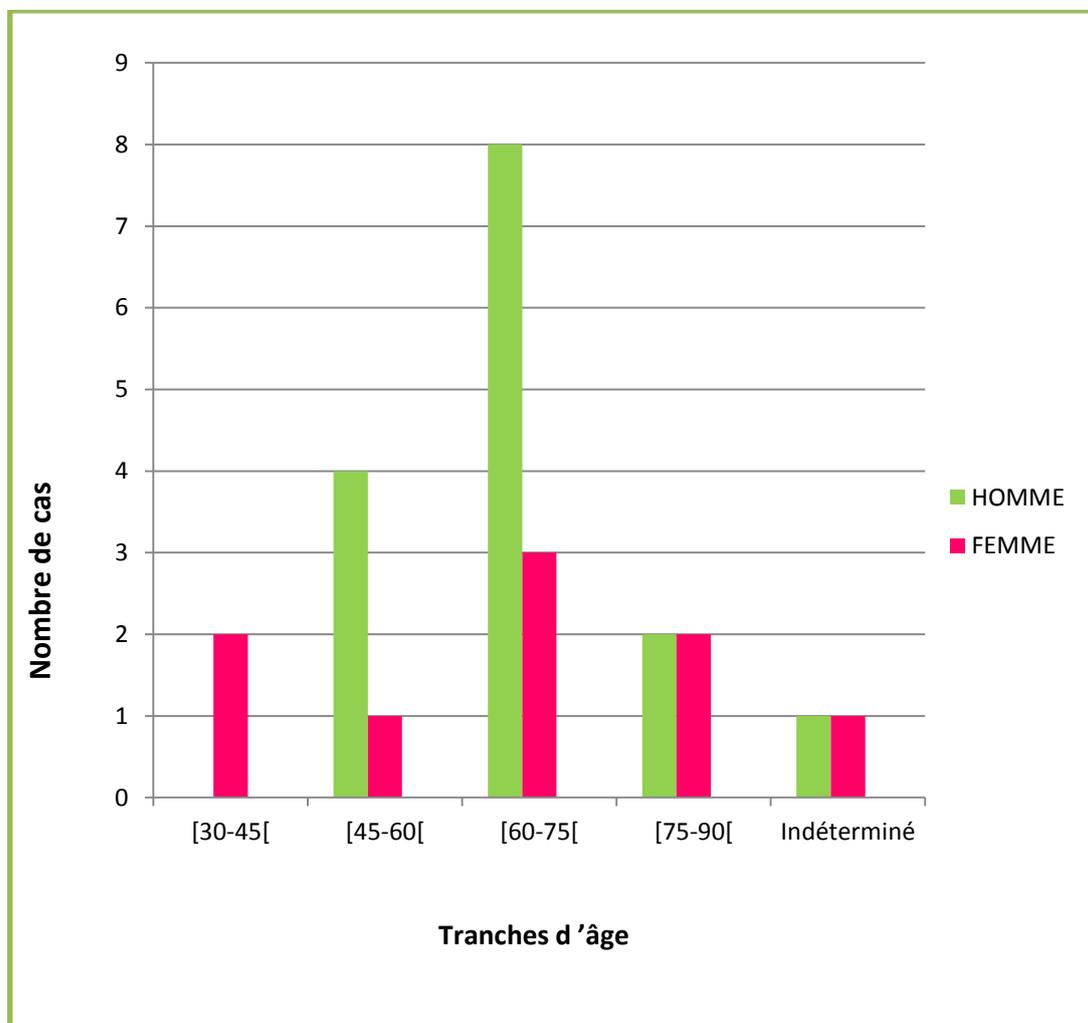


Figure 16 : Répartition des patients selon l'âge par sexe.

4) Répartition des patients selon le siège de la lésion

La répartition des cas selon leurs siège a montré que la localisation antrale était le siège anatomique le plus fréquent, retrouvé chez 4 patients soit 16.16%, suivie de la localisation fundique retrouvée chez 3 patients soit (12.5%) ainsi que, la localisation antro-fundique et cardiale notées chez 8.33% des cas. Un seul cas parmi nos patients (4.16%) avait un adénocarcinome s'étendant sur toute la paroi gastrique (**Figure 17**).

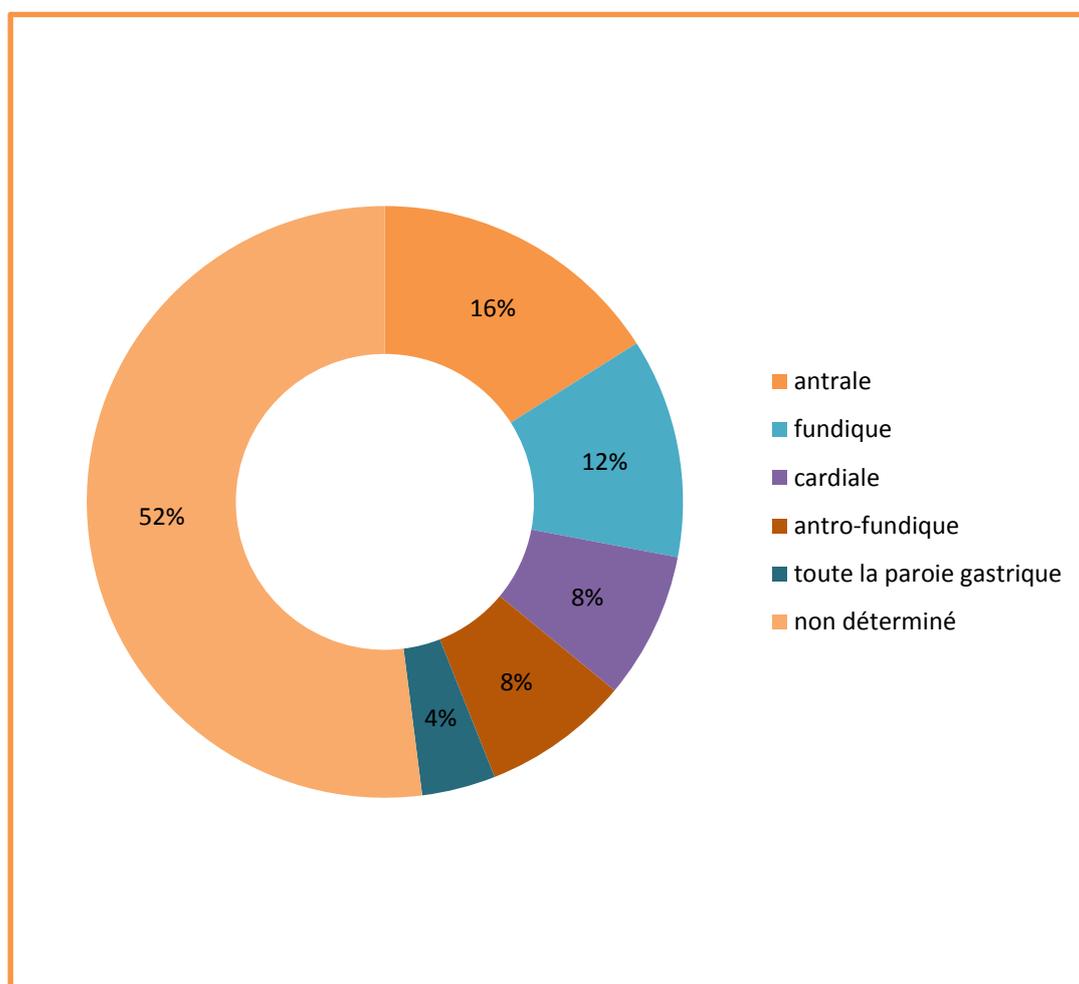


Figure17 : Répartition des patients selon le siège de la lésion.

5) Répartition des cas selon le type histologique

La répartition selon le type histologique a montré que l'adénocarcinome à cellules indépendantes était le type le plus fréquent avec 12 cas, soit 50% (**Figure 18**).

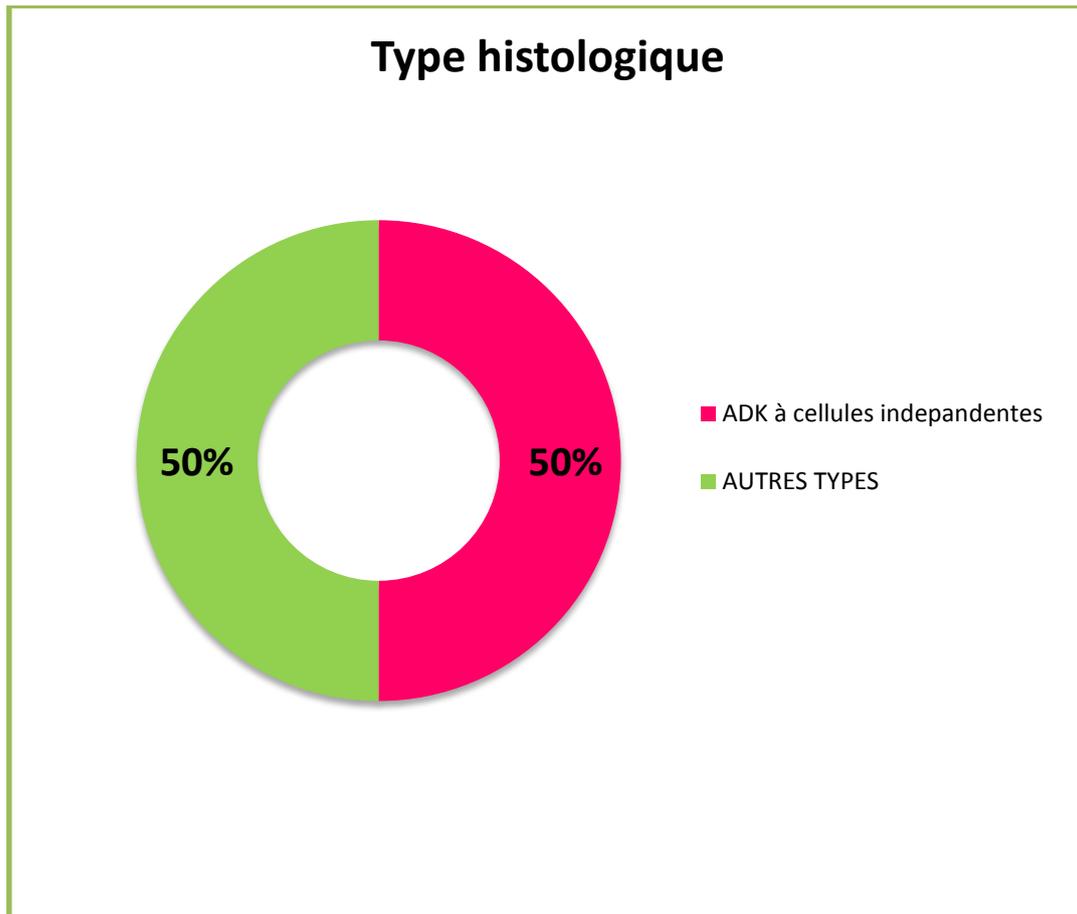


Figure 18 : Répartition selon le type histologique.

6) Répartition des patients selon le degré de différenciation

D'après les résultats obtenus dans notre étude concernant la différenciation de la tumeur, 7/24 patients, soit 29.16 % des cas, présentaient une tumeur peu différenciée, 6/24 soit 25% avaient des tumeurs moyennement différenciées et 5/24 (20.83%) des cas avaient des tumeurs bien différenciées (**Figure 19**).

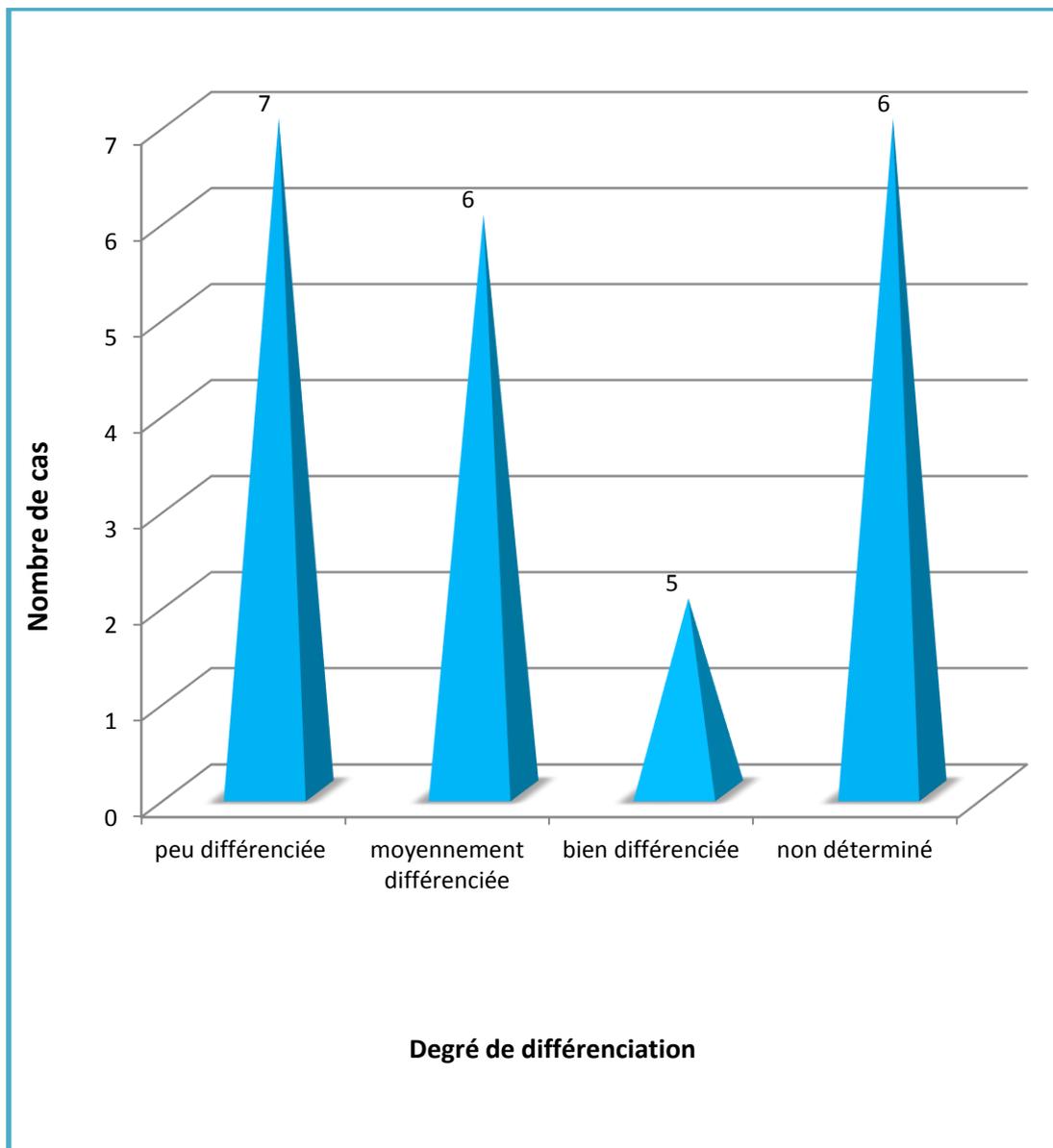


Figure 19 : Répartition des patients selon le degré de différenciation

7) Répartition des cas selon l'infection à H.pylori

L'infection à H. Pylori a figuré uniquement chez 5 malades (20.83%) tandis que 4,16% étaient Hp négatifs (n=1). Par contre, la détermination de la présence de l'infection à H. Pylori n'a pas pu se faire chez 18 malades soit 75% (**Figure 20**).

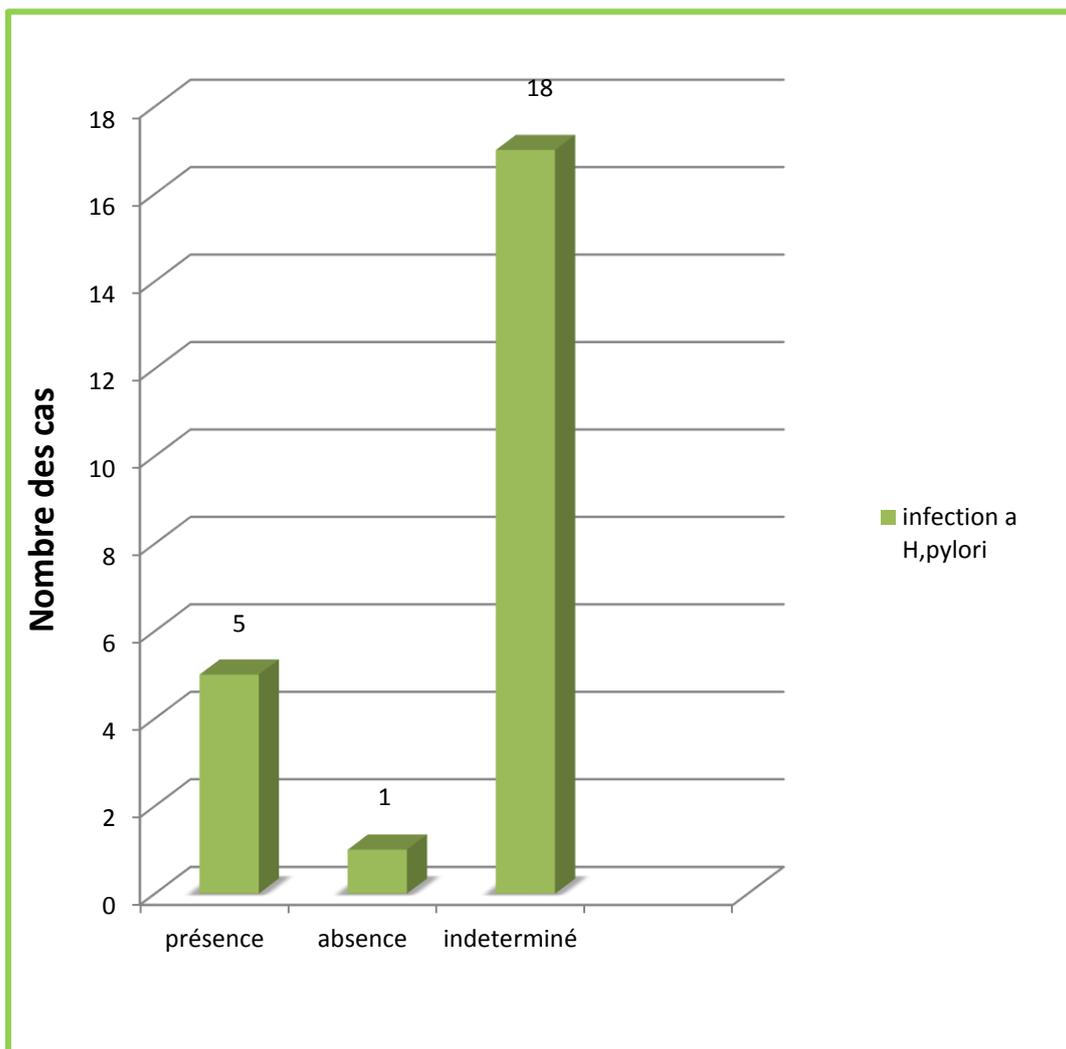


Figure 20 : Répartition des cas selon l'infection à H.pylori.

8) Répartition des patients selon l'expression du récepteur HER2

Dans notre échantillon de 24 cas, 8.33% de nos patients sur-expriment la protéine HER2 (score 3) et sont éligibles à la thérapie ciblée, 87.5 % des patients présentaient un profil HER2 négatif (score0 et score1) et 4.16% présentaient un score 2 équivoque (**Figure 21**).

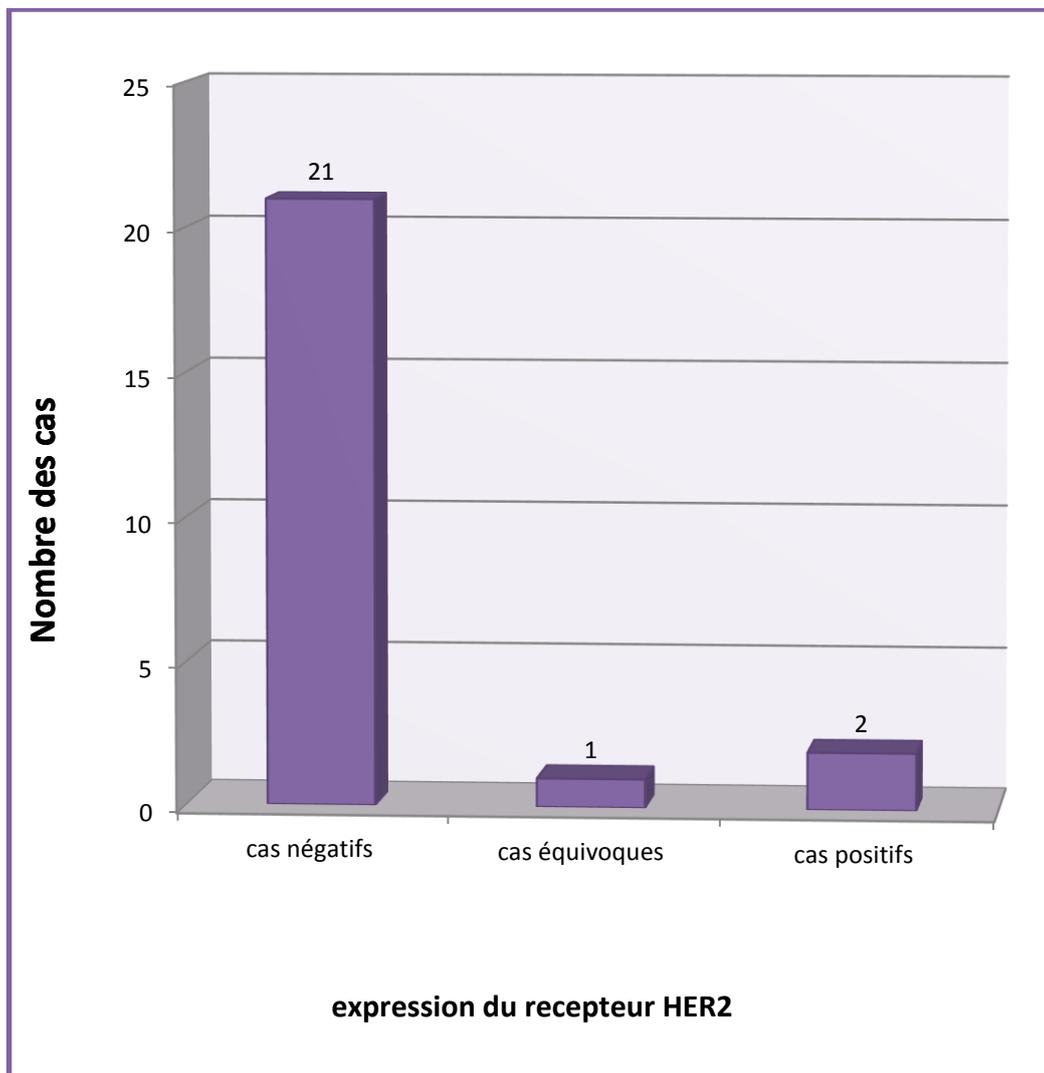


Figure 21 : Répartition des patients selon l'expression du récepteur HER2.

9) Répartition des patients selon les scores HER2

Comme clairement démontré sur la **figure 22**, l'étude immunohistochimique réalisée à l'aide de l'anticorps anti-HER2 nous a permis de constater :

- L'absence de surexpression de HER2 de score 0 dans 18 cas (75 %).
- L'absence de surexpression de HER2 de score 1+ dans 3 cas (12.5%).
- Une surexpression douteuse de score 2+ dans un seul cas (4.16%).
- Une forte surexpression de HER2 de score 3+ dans 2 cas (8.33%).

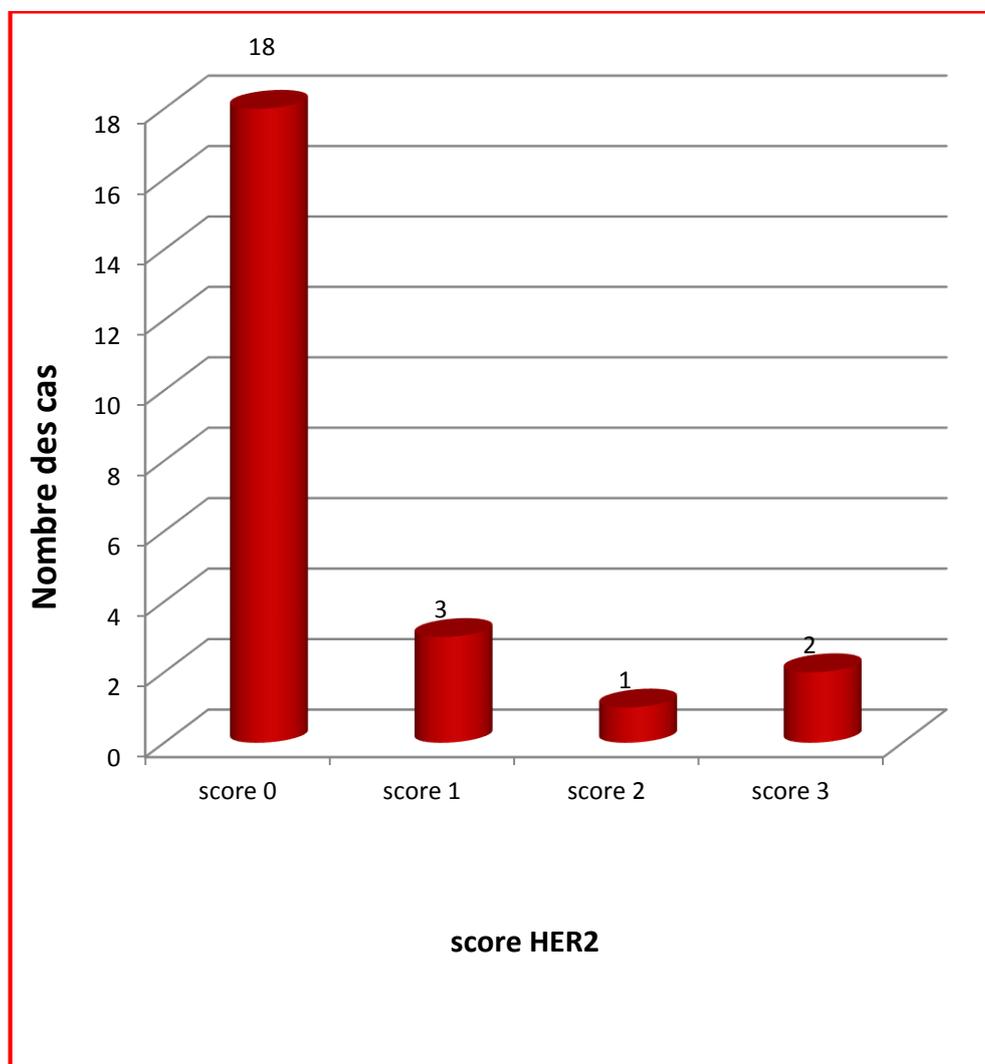


Figure 22 : Répartition des patients selon les scores HER2.

10. Prise en charge des patients surexprimant l'HER2

Les patients surexprimant l'HER2 ont été orientés vers une thérapie ciblée par l'herceptine.

II. Résultats de l'étude prospective

Les résultats de notre étude prospective ont révélé une surexpression de l'HER2 chez uniquement un cas. Les résultats histologique et immunohistochimique relatifs à ce dernier, sont clairement démontrés sur les **figures 23 et 24**.

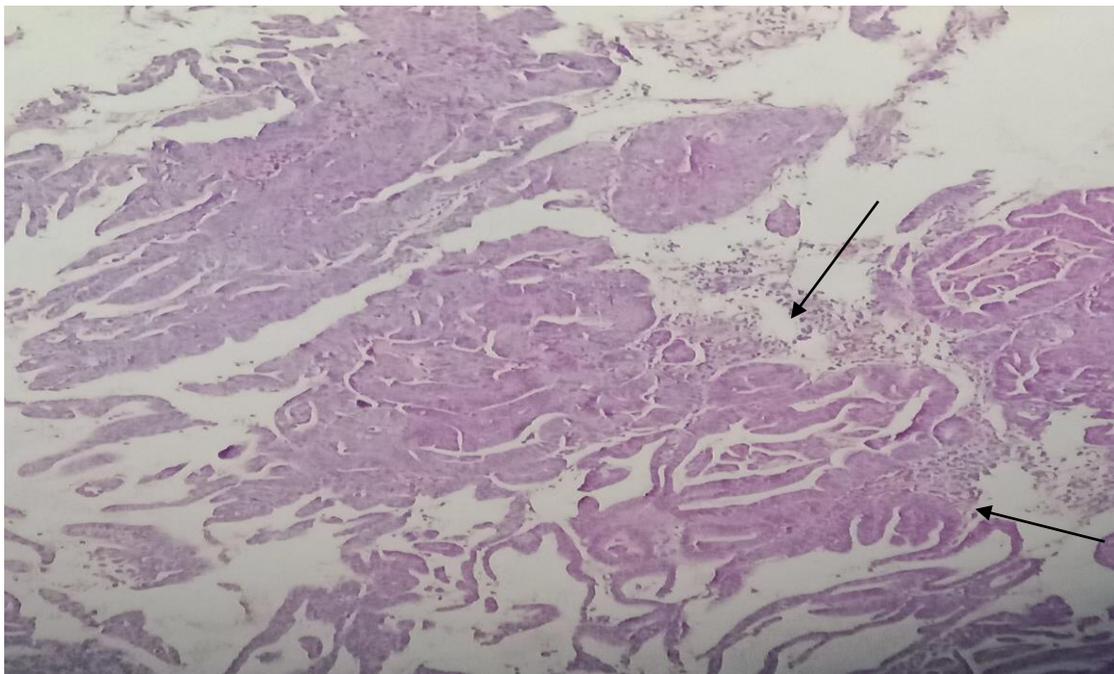


Figure 23 : Adénocarcinome gastrique de type intestinal glandulo-papillaire (G X10)
(photo original 2020)

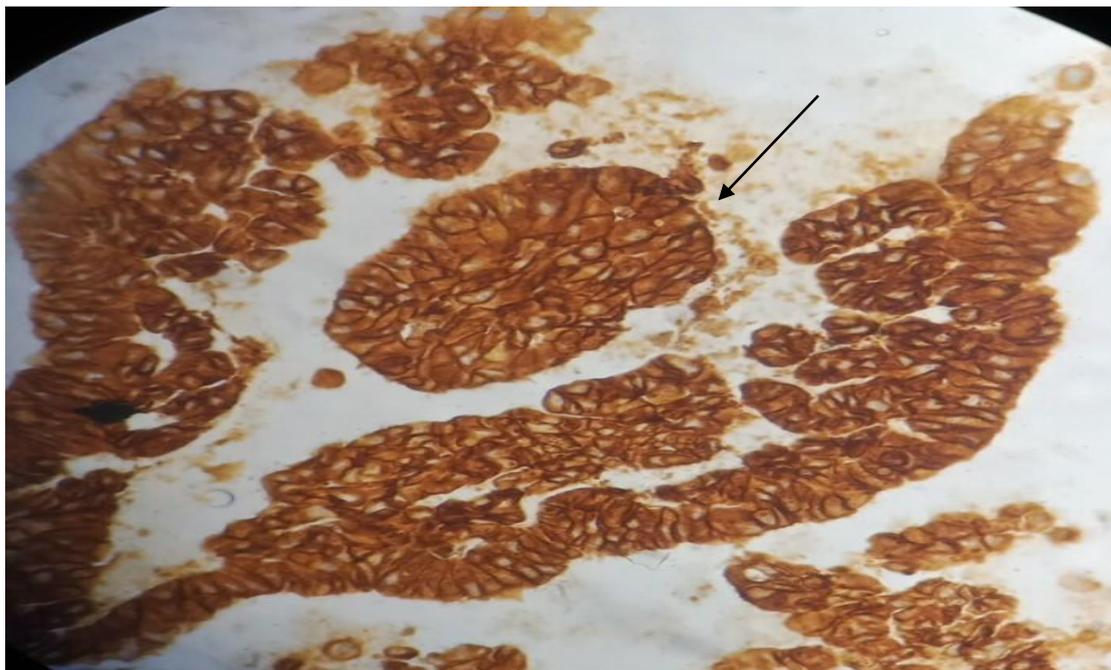


Figure 24 : ADK gastrique- IHC à l'anticorps anti-Her2 : marquage membranaire (G X40) (photo original 2020)

DISCUSSION

DISCUSSION

Les résultats obtenus par notre étude sur les patients atteints d'adénocarcinome gastrique, étaient interprétés et discutés, selon la littérature.

Nos résultats épidémiologiques se rapprochent de ceux de la littérature. En effet, l'âge moyen de nos patients et la prédominance masculine concordent avec les données trouvées par d'autres travaux.

Le cancer gastrique touche beaucoup plus les hommes que les femmes, aussi bien en Afrique que dans les autres continents [70]. Toutefois, une étude coréenne n'avait pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux sexes [71]. Dans notre étude une prédominance du sexe masculin était enregistrée avec 15 hommes (62.5%) et 09 femmes (37.5%) soit, un sexe ratio de 1.66. Nous devons affirmer que plusieurs études ont rapporté une prédominance masculine soutenant ainsi nos résultats.

L'âge moyen de nos patients était de 64.22 ans, avec des extrêmes allant de 34 à 88 ans. Cette valeur est un peu plus élevée par rapport à celle enregistrée dans l'étude de Naim *et al* [72], qui ont noté un âge moyen de 56 ans et un sexe ratio de 1,9 et l'étude de Mellouki *et al*[70], qui ont trouvé un âge moyen de 58 ans. Cependant, l'âge moyen enregistré en France et en Corée du Sud était plus élevé soit respectivement de 72,7 et 59,2 ans. [73].

68.18% de nos patients avaient un âge supérieur à 60 ans tandis que, 31.8 % des cas, avaient un âge moins de 60 ans. Cette répartition a prouvé que l'incidence du CG augmente nettement avec l'âge. En effet, le cancer gastrique survient rarement avant l'âge de 40 ans. L'incidence augmente rapidement au-delà avec un pic pendant la septième décennie [70]. Ce résultat a été constaté également dans une étude coréenne où l'incidence augmente avec l'âge, avec une augmentation particulière à partir de l'âge de 60 ans [71]. Nos résultats sont également similaires à ceux trouvés par une étude marocaine menée par Mellouki *et al* [70] dont les patients âgés de plus de 60 ans représentaient la tranche d'âge prédominante, soit 63% des cas par rapports à ceux âgés de moins de 60 ans.

En ce qui concerne la répartition selon l'âge par sexe, le risque du cancer gastrique augmente avec l'âge et plus rapidement chez l'homme que chez la femme. L'âge moyen de nos patients selon le sexe était de 66.21 ans pour les hommes et de 60.75 ans pour les femmes. L'incidence est presque identique pour les 2 sexes jusqu'à l'âge de 60 ans, puis le cancer devient prédominant chez les hommes. Une étude réalisée au Maroc sur une série de 120 cas de cancer gastrique, colligés entre 2005 et 2009, a noté une moyenne d'âge de 59.13 ans chez l'homme et 56.78 ans chez la femme [74].

Différentes localisations tumorales ont été notées dans notre étude dont le siège le plus fréquent était le siège antral observé chez 4 patients (16.66%), suivi par la localisation fundique dans 3 cas (12.5%) et la localisation antrofundique et cardiale avec 2 cas (8.33%) pour chacune. Toutefois, l'atteinte diffuse était observée, chez seulement 1 cas. Ces résultats se rapprochent de ceux retrouvés par Lahzaoui [19] qui a montré que la localisation antrale et fundique étaient les plus fréquentes soit respectivement, 27%, et 23,3%.

Selon la littérature, l'antra est la région gastrique la plus touchée par l'ADK. Cela est peut-être dû au fait qu'il soit formé par des cellules mucoïdes dont la sécrétion sert à protéger la paroi gastrique, l'altération de ces cellules entraîne une diminution de la sécrétion de mucus, ce qui peut avoir des répercussions sur la paroi gastrique antrale [75,76].

L'adénocarcinome à cellules indépendantes était le type histologique le plus fréquent dans notre échantillon avec 12 cas, soit 50%. Ce résultat se rapproche de celui enregistré par Lahzaoui [19] en 2013, qui a noté une prédominance des ADK à cellules indépendantes avec un pourcentage de 43.7%.

D'autre part, la répartition selon le grade histologique a montré que l'adénocarcinome peu différencié est le plus fréquent avec 7 cas soit 29.16%, suivi par l'adénocarcinome moyennement différencié et l'adénocarcinome bien différencié. Nos résultats diffèrent de ceux rapportés par Lahzaoui [19] dont la forme moyennement différenciée était majoritaire avec 41.10%, suivie par la forme bien différenciée avec 20.40%. Alors que, dans l'étude de Abid et al [77], les formes bien à moyennement différenciées étaient enregistrées dans 54 % des cas.

Dans notre étude, la recherche d'une infection à *H. Pylori* n'a été faite que chez 7 patients. Ainsi, ce type d'infections a été détecté sur 5 biopsies soit 71.42%.

Ces résultats se rapprochent de ceux de Rharrabti [74] qui a trouvé que l'infection était présente dans 73,9 % des cas et absente chez 26,1 % d'entre eux. Selon Eslick et al. [78], le risque relatif de CG était de 2 à 6 fois plus élevé chez les sujets infectés par *H. Pylori* par rapport à une population non infectée.

Dans notre travail, la recherche du profil HER2 a été faite seulement par IHC. Cette technique seule était suffisante pour 95.83% des cas (23 cas). En revanche, un seul cas ambigu (score2) a été trouvé, nécessitant ainsi, d'autres examens de confirmation tels que : la FISH.

Concernant le taux de positivité du test immunohistochimique pour la détection du récepteur HER2, notre étude a montré une surexpression de ce récepteur dans 8.33% des cas. Ce taux reste dans la limite recommandée dans la littérature qui est de 4% à 28% [4]. Ce résultat s'apparente à celui de l'étude d'ABIDA [77], faite au laboratoire d'anatomopathologie du CHU Habib Bourguiba en Tunisie, qui a trouvé un taux d'expression de 10% [77]. D'autres travaux réalisés par Yonemura et al [79], Uchino et al [80], Gracia et al [81], et Xi et al [1], ont révélé des taux d'expression respectifs de 11.9%, 11%, 11% et 11,2%.

Néanmoins, le taux enregistré par notre travail de recherche est nettement inférieur à celui noté dans des séries de littérature notamment, l'étude TOGA [19] qui a montré un taux d'expression (IHC et HIS) de 22% [19]. De plus, une étude réalisée au niveau du laboratoire d'anatomopathologie au CHU de Fès a mis en évidence un taux d'expression de 32,3% à IHC seul [5]. En outre, d'autres études ont montré un taux bien inférieur telle que, l'étude d'Alvarado-Cabrero et al [3] qui ont révélé une valeur positive à 6.45% et l'étude incluant deux cohortes, allemande et anglaise [82], et la série de Grabsch et al [67], qui ont trouvé une valeur positive à 4%. Ce résultat s'avère donc, intéressant puisqu'il est compris dans la limite rapportée par la littérature.

**CONCLUSION
ET PERSPECTIVES**

CONCLUSION

Le cancer de l'estomac représente la 2ème cause de décès par cancer dans le monde, il est grevé d'un mauvais pronostic avec une moyenne de survie ne dépassant pas un an avec les traitements actuellement disponibles. La recherche des facteurs pronostiques comme le récepteur HER2 est devenue indispensable pour sélectionner les patients candidats à une thérapie ciblée.

Au terme de notre étude, on peut faire ressortir quelques points intéressants :

- Le cancer gastrique touche principalement les hommes (62.5%), avec un sexe ratio de 1.66.
- La tranche d'âge la plus touchée par ce type de cancers varie entre 60-75 ans.
- Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome à cellules indépendantes peu différenciées de siège souvent antral.
- Le taux de positivité du test immunohistochimique pour la détection du récepteur HER2 est de 8.33%, une valeur qui reste dans la limite (4 à 28%) rapportée par la littérature.

Par ailleurs, le récepteur HER2 est associé à un mauvais pronostic et à une diminution de la survie globale. La thérapie ciblée par l'Herceptine en association avec la chimiothérapie améliore significativement la médiane de survie sans effet indésirable notable.

L'une des limites de notre étude était le nombre très réduit de cas et la courte durée de l'étude. Sur ce, s'il y aurait une continuité à ce travail, il serait très intéressant d'élargir notre étude aux autres CHU et de travailler sur un échantillon plus important pour une bonne estimation de la prévalence de la surexpression de l'HER 2, chez les cas d'adénocarcinome gastrique. De plus, il serait souhaitable, d'investiguer l'expression de marqueurs plus récents et de comparer leur spécificité et fiabilité par rapport à l'HER 2, chez les cas souffrant d'adénocarcinome gastrique.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Xi, Y., Xu, C., Liu, Y., Yan, X., Huang, C., Liu, Y., ... & Li, W. (2020).** The age variation of HER2 immunohistochemistry positive rate in biopsy specimens of gastric cancer. *Pathology-Research and Practice*, 216(4), 152882.
2. **Subasinghe, D., Acott, N., & Kumarasinghe, M. P. (2019).** A survival guide to HER2 testing in gastric/gastroesophageal junction carcinoma. *Gastrointestinal endoscopy*, 90(1), 44-54.
3. **Alvarado-Cabrero, I., Gil-Hernandez, S., Ruelas-Perea, A., Villaverde-Rodríguez, D., Montes-Ochoa, J. R., & Medrano-Guzman, R. (2017).** Immunohistochemical assessment of HER2 expression in gastric cancer. A clinicopathologic study of 93 cases. *Cirugía y Cirujanos (English Edition)*, 85(6), 504-509.
4. **Bouché, O., & Penault-Llorca, F. (2010).** HER2 et cancer de l'estomac : une nouvelle cible thérapeutique pour le trastuzumab. *Bulletin du cancer*, 97(12), 1429-1440.
5. **El, H. F., Hammam, N., Idrissi, K., Mellas, N., Bennani, A., Amarti, A., ... & Mesbahi, O. (2012).** 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. *The Pan African medical journal*, 13, 79-79.
6. **Bezzekkoub, O., & Mekhnach, S. (2017).** Le cancer de l'estomac (Doctoral dissertation, Université de Béjaïa).
7. **Fadlouallah, M., Krami, H., Errabih, I., Benzoubeir, N., Ouazzani, L., & Ouazzani, H. (2015).** Le cancer gastrique: aspects épidémiologiques au Maroc. *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer*, 7(1), 8-15.
8. **Parkin, D. M., & Fernández, L. M. (2006).** Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *The breast journal*, 12, S70-S80.
9. **Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010).** Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*, 127(12), 2893-2917.
10. **Faivre, J., & Benhamiche, A. M. (1995).** Stomach cancer: what's new?. *Gastroenterologie Clinique et biologique*, 19(10), 793.
11. **Faik, M. (2000).** Mise au point sur l'infestation gastrique par l'*Helicobacter pylori*. *Médecine du Maghreb*, 79, 17-19.

12. **Varon, C., &Mégraud, F. (2013).** Infection à Helicobacter pylori et cancer gastrique. *Revue Francophone des laboratoires*, 2013(456), 67-76.
13. **Bouyssou C. (2014).** Helicobacter pylori : l'essentiel pour comprendre. *Actualités Pharmaceutiques*, 53 (536), 20-24.
14. **D'Elia, L., Rossi, G., Ippolito, R., Cappuccio, F. P., &Strazzullo, P. (2012).** Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Clinical nutrition*, 31(4), 489-498.
15. **Karagianni, V., &Triantafillidis, J. K. (2010).** Prevention of gastric cancer: diet modifications. *Annals of Gastroenterology*, 237-242.
16. **JOLISSAINT, L., DE PAUW, A., & BUECHER, B. (2011).** Les formes héréditaires et familiales des cancers de l'estomac : LE CANCER DE L'ESTOMAC. *Cancéro digest*, 3(2), 101-107.
17. **Bohanes, P., Roth, A. D., & Huber, O. (2009).** Cancer gastrique, une prise en charge multidisciplinaire. *Revue médicalesuisse*, 5, 1569-1575.
18. **Canedo, P., & Machado, J. C. (2007).** Prédilection génétique au cancer gastrique. *Acta endoscopica*, 37(2), 239-247.
19. **Lahzaoui, T. (2013).** l'expression du récepteur her2 dans le cancer gastrique ou de jonction oeso-gastrique métastatique étude prospective à-propos de 30 cas (Doctoral dissertation, Thèse de Doctorat. Université Sidi Mohamed Ben Abdallah. Faculté de Médecine et de Pharmacie FES).
20. **Dekker, W., &Tytgat, G. N. (1977).** Diagnostic accuracy of fiberendoscopy in the detection of upper intestinal malignancy. A follow-up analysis. *Gastroenterology*, 73(4), 710-714.
21. **Aparicio, T., Yacoub, M., Karila-Cohen, P., & René, E. (2004).** Adénocarcinome gastrique: notions fondamentales, diagnostic et traitement. *EMC-Chirurgie*, 1(1), 47-66.
22. **DEMIRKAN, N. Ç., TUNÇYÜREK, M., ERTAN, E. U., ALKANAT, M. B., &İÇÖZ, G. (2002).** Comparaison histopronostique des classifications des carcinomes gastriques en fonction de leur localisation. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 26(6-7), 610-615.
23. **Ma, J., Shen, H., Kapesa, L., & Zeng, S. (2016).** Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. *Oncology letters*, 11(5), 2959-2964.

24. **Watanabe, H., Jass, J. R., & Sobin, L. H. (2012).** Histological typing of oesophageal and gastric tumours: in collaboration with pathologists in 8 countries. Springer Science & Business Media.
25. **Hamilton, S. R., & Aaltonen, L. A. (Eds.). (2000).** Pathology and genetics of tumours of the digestive system . World Health Organization Classification of Tumours, 2(2), 103-144.
26. **Oncologik.(5-12-2019).** ESTOMC. Consulté à l'adresse <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/estomac>
27. **Correa, P. (1992).** Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer research*, 52(24), 6735-6740.
28. **Delchier, J. C. (2008).** Manifestations digestives de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte: de la gastrite au cancer gastrique. *La Presse Médicale*, 37(3), 519-524.
29. **deVries, A. C., van Grieken, N. C., Looman, C. W., Casparie, M. K., de Vries, E., Meijer, G. A., & Kuipers, E. J. (2008).** Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*, 134(4), 945-952.
30. **LAMBERT, R. (2010).** Épidémiologie du cancer gastrique dans le monde. *Cancéro digest*, 2(1), 31-37.
31. **Tabouret, T., Dhooge, M., Rouquette, A., Brezault, C., Beuvon, F., Chaussade, S., & Coriat, R. (2014).** Adénocarcinome gastrique à cellules indépendantes: une entité à part. *La Presse Médicale*, 43(4), 353-357.
32. **Wanebo, H. J., Kennedy, B. J., Chmiel, J., Steele Jr, G., Winchester, D., & Osteen, R. (1993).** Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Annals of surgery*, 218(5), 583.
33. **Tunaci, M. (2002).** Carcinoma of stomach and duodenum: radiologic diagnosis and staging. *European journal of radiology*, 42(3), 181-192.
34. **Choi, M. K., Kim, G. H., Am Song, G., Kim, D. U., Ryu, D. Y., Lee, B. E., ... & Cho, M. (2013).** Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a single-center experience. *Surgical endoscopy*, 27(11), 4250-4258.
35. **Orditura, M., Galizia, G., Sforza, V., Gambardella, V., Fabozzi, A., Laterza, M. M., ... & Lieto, E. (2014).** Treatment of gastric cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(7), 1635.

- 36. Bazine, A., Fetohi, M., Choukri, E., Slimani, K. A., Ichou, M., & Errihani, H. (2014).** Toxicité cutanée des thérapies ciblées en cancérologie digestive. *Journal Africain d'Hépatologie-Gastroentérologie*, 8(4), 212-216.
- 37. Bouché, O. (2005).** Les biothérapies ciblées en cancérologie digestive: une nouvelle ère dans la stratégie thérapeutique?. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 29(5), 495-500.
- 38. Boutayeb, S., Bensouda, Y., Fadoulkhair, Z., Bakkraoui, K., Bachouchi, M., & Errihani, H. (2012).** Les thérapies ciblées dans la cancérologie digestive. *Pathologie Biologie*, 60(4), 264-268.
- 39. Guimbaud, R., Bonnet, D., Valentin, T., Couteau, C., Rivera, P., & Deslandres, M. (2011).** Prise en charge de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac. In *Post'UFMC-HGE* (pp. 175-183). Springer, Paris.
- 40. Zhao, D., Klempner, S. J., & Chao, J. (2019).** Progress and challenges in HER2-positive gastroesophageal adenocarcinoma. *Journal of hematology & oncology*, 12(1), 50.
- 41. Park, J. Y., & Zhang, P. J. (2014).** HER2 testing in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas. *Diagnostic Histopathology*, 20(6), 247-256.
- 42. Furrer, D., Paquet, C., Jacob, S., & Diorio, C. (2018).** The Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) as a prognostic and predictive biomarker: Molecular insights.
- 43. Zhang, W., & Yu, Y. (2011).** The important molecular markers on chromosome 17 and their clinical impact in breast cancer. *International journal of molecular sciences*, 12(9), 5672-5683.
- 44. Sergina, N. V & Moasser, M. M. (2007).** The HER family and cancer: emerging molecular mechanisms and therapeutic targets. *Trends in molecular medicine*, 13(12), 527-534.
- 45. Apicella, M., Corso, S., & Giordano, S. (2017).** Targeted therapies for gastric cancer: failures and hopes from clinical trials. *Oncotarget*, 8(34), 57654.
- 46. Appert-Collin, A., Hubert, P., Crémel, G., & Bennisroune, A. (2015).** Role of ErbB receptors in cancer cell migration and invasion. *Frontiers in pharmacology*, 6, 283.
- 47. Maingon, P., Créhange, G., Peignaux, K., & Truc, G. (2008).** Place potentielle des thérapies ciblées en association avec la radiothérapie dans les cancers digestifs. *Cancer/Radiothérapie*, 12(1), 25-30.

- 48. Lehmann-Che, J., Poirot, B., Boyer, J. C., & Evrard, A. (2017).** La génétique somatique des tumeurs solides, un incontournable à l'ère de la médecine de précision. *Thérapies*, 72(2), 217-230.
- 49. LIEVRE, A., & LAURENT-PUIG, P. (2010).** La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancéro digest*, 2(1), 38-42.
- 50. Robert, J. (2010).** Signalisation cellulaire et cancer. *Bulletin du cancer*, 97(11), 1215-1222.
- 51. Buhrman, G., Wink, G., & Mattos, C. (2007).** Transformation efficiency of RasQ61 mutants linked to structural features of the switch regions in the presence of Raf. *Structure*, 15(12), 1618-1629.
- 52. Jiang, B. H., & Liu, L. Z. (2009).** PI3K/PTEN signaling in angiogenesis and tumorigenesis. *Advances in cancer research*, 102, 19-65.
- 53. Iqbal, N. (2014).** Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Molecularbiology international*, 2014, 852748-852748.
- 54. Phan, D. A. T., Nguyen, V. T., Hua, T. N. H., Ngo, Q. D., Doan, T. P. T., Nguyen, S. T., ... & Nguyen, V. T. (2017).** HER2 status and its heterogeneity in gastric carcinoma of Vietnamese patient. *Journal of pathology and translational medicine*, 51(4), 396.
- 55. Maresch, J., Schoppmann, S. F., Thallinger, C. M., Zielinski, C. C., & Hejna, M. (2012).** Her-2/neu gene amplification and over-expression in stomach and esophageal adenocarcinoma: from pathology to treatment. *Critical reviews in oncology/hematology*, 82(3), 310-322.
- 56. Lin, F., Baracat, E., & Carvalho, F. (2012).** Amplification of the Oncogene HER2 in Breast Cancer: Molecular Basis and Therapeutic Significance. *Journal of the Senologic International Society*, 1.
- 57. Nami, B., Maadi, H., & Wang, Z. (2018).** Mechanisms underlying the action and synergism of trastuzumab and pertuzumab in targeting HER2-positive breast cancer. *Cancers*, 10(10), 342.
- 58. Barok, M., Tanner, M., Köninki, K., & Isola, J. (2011).** Trastuzumab-DM1 is highly effective in preclinical models of HER2-positive gastric cancer. *Cancer letters*, 306(2), 171-179.

- 59. Yamashita-Kashima, Y., Shu, S., Harada, N., & Fujimoto-Ouchi, K. (2013).** Enhanced antitumor activity of trastuzumabemtansine (T-DM1) in combination with pertuzumab in a HER2-positive gastric cancer model. *Oncology reports*, 30(3), 1087-1093.
- 60. Geyer, C. E., Forster, J., Lindquist, D., Chan, S., Romieu, C. G., Pienkowski, T., ...&Skarlos, D. (2006).**Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England journal of medicine*, 355(26), 2733-2743.
- 61. Hecht, J. R., Bang, Y. J., Qin, S. K., Chung, H. C., Xu, J. M., Park, J. O., ... & Salman, P. (2016).**Lapatinib in combination with capecitabine 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*, 34(5), 443-451.
- 62. Baselga, J., Cortés, J., Kim, S. B., Im, S. A., Hegg, R., Im, Y. H., ... & Clark, E. (2012).** Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(2), 109-119.
- 63. Gomez-Martin, C., Plaza, J. C., Pazo-Cid, R., Salud, A., Pons, F., Fonseca, P., ...& Galan, M. C. (2013).** Level of HER2 gene amplification predicts response and overall survival in HER2-positive advanced gastric cancer treated with trastuzumab. *Journal of Clinical Oncology*, 31(35), 4445-4452.
- 64. Hammock, L., Lewis, M., Phillips, C., & Cohen, C. (2003).** Strong HER-2/neu protein overexpression by immunohistochemistry often does not predict oncogene amplification by fluorescence in situ hybridization. *Human pathology*, 34(10), 1043-104
- 65. Watson, S., & Louvet, C. (2014).**HER2 et cancer œsogastrique: implications en pratique clinique. *Hépatogastro & oncologie digestive*, 21(7), 502-508.
- 66. Penault-Llorca, F., Chenard, M. P., Bouché, O., Émile, J. F., Bibeau, F., Metges, J. P., ... & Monges, G. (2011, April).**HER2 et cancer gastrique. Recommandations pour la pratique clinique en 2011. In *Annales de pathologie* (Vol. 31, No. 2, pp. 78-87).
- 67. Pines, G., Köstler, W. J., & Yarden, Y. (2010).** Oncogenic mutant forms of EGFR: lessons in signal transduction and targets for cancer therapy. *FEBS letters*, 584(12), 2699-2706.
- 68. Genton, C. Y. (2006).** L'immunohistochimie: Son principe, ses applications et ses limites. *Clinics in Mother and childHealth*, 3(1), 477-482.

- 69. Hamard, C., Mignard, X., Pecuchet, N., Mathiot, N., Blons, H., Laurent-Puig, P., ... & Arrondeau, J. (2018).** IHC, FISH, CISH, NGS dans les cancers bronchiques non à petites cellules: quelles évolutions dans l'ère des biomarqueurs?. *Revue de Pneumologie Clinique*, 74(5), 327-338.
- 70. Mellouki, I., Laazar, N., Benyachou, B., Aqodad, N., & Ibrahimi, A. (2014).** Epidémiologie du cancer gastrique: expérience d'un centre hospitalier marocain. *Pan African Medical Journal*, 17(1).
- 71. Shin, A., Kim, J., & Park, S. (2011).** Gastric cancer epidemiology in Korea. *Journal of gastric cancer*, 11(3), 135-140.
- 72. Naim, A., & Uri, N. (2010).** Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des cancers gastriques: à propos de 144 cas du centre de radiothérapie et d'oncologie Ibn Rochd de Casablanca. *Cancer/Radiothérapie*, 6(14), 654.
- 73. Fehim, S., Bouhaous, R., Diaf, M., Drici, A. M., & Khaled, M. B. (2017).** Epidemiological profile of gastric cancer in the northwestern region of Algeria: about 116 cases. *Journal of gastrointestinal oncology*, 8(4), 659.
- 74. SAID, A. L., NOURDIN, A., EL HARROUDI, T. I. J. A. N. I., EL HFID, M. O. H. A. M. M. E. D., & ZAHI, I. (2014)** .Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine (61-14), 275
- 75. BEN NEZHA, M. (2008).** Cancer gastrique localement avancé A propos de 75 cas (Doctoral dissertation), p.120
- 76. Kadende, P., Engels, D., Ndoricimpa, J., Ndabaneze, E., Habonimana, D., Marerwa, G., ... & Aubry, P. (1990).** Les cancers digestifs au Burundi. *Médecine d'Afrique noire*, 37(10), 552-561.
- 77. Abid, N., Khabir, A., Khanfir, A., Frikha, M., Beyrouiti, I., & Boudawara, T. (2012, November).** Intérêt de l'étude de la sur-expression de Her-2 dans les adénocarcinomes gastrique: à propos de 100 cas. In *Annales de Pathologie* (Vol. 32, No. 5, p. S164).
- 78. Eslick, G. D., Lim, L. L. Y., Byles, J. E., Xia, H. H., & Talley, N. J. (1999).** Association of Helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*, 94(9), 2373-2379.
- 79. Yonemura, Y., Ninomiya, I., Yamaguchi, A., Fushida, S., Kimura, H., Ohoyama, S., ... & Sasaki, T. (1991).** Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer research*, 51(3), 1034-1038.

- 80. Uchino, S., Tsuda, H., Maruyama, K., Kinoshita, T., Sasako, M., Saito, T., ...&Hirohashi, S. (1993).** Overexpression of c-erbB-2 protein in gastric cancer. Its correlation with long-term survival of patients. *Cancer*, 72(11), 3179-3184.
- 81. Garcia, I., Vizoso, F., Martin, A., Sanz, L., Abdel-Lah, O., Raigoso, P., &García-Muñiz, J. L. (2003).** Clinical significance of the epidermal growth factor receptor and HER2 receptor in resectable gastric cancer. *Annals of surgical oncology*, 10(3), 234-241.
- 82. Grabsch, H., Sivakumar, S., Gray, S., Gabbert, H. E., & Müller, W. (2010).** HER2 expression in gastric cancer: rare, heterogeneous and of no prognostic value—conclusions from 924 cases of two independent series. *Analytical Cellular Pathology*, 32(1-2), 57-65.
- 83. Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2012).** GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon (France) : IARC; 2010.

ANNEXES

ANNEXE I

I. MATERIEL ET REACTIFS

I.1. Matériel et réactifs utilisés pour l'étude histologique

Matériel	Réactifs
Automate « LEICA ASP300S »	Formol tamponné à 10 %
Etuve « BINDER »	Paraffine liquide.
Distributeur de paraffine « SLEE MPS/P »	Eau distillée
Plaques refroidissantes « SLEE MPS/P »	Ethanol (alcool) à différentes concentrations
Microtome « Leica RM2235 »	Xylène
Bain Marie « SLEE slidtec water »	Hématoxyline
Congélateur	Eosine
Lames et lamelles	Eukitt
Cassettes + papier joseph	
Moules à inclusion en acier inoxydable	



Automate « LEICA ASP300S »



Etuve



Distributeur de paraffine et Plaque refroidissantes « SLEE MPS/P »



Microtome « Leica RM2235 »



Bain Marie «SLEE slidtec water»

I.2. Matériel et réactifs utilisés pour l'immunohistochimie :

Matériel	Réactifs
Microtome « Leica RM2235 » Bain marie Etuve « memmert » Chambre humide Lames silanisées « DAKO » Lamelles « BIOCARE » Portoir Chronomètre	Bac à alcool, xylène, et à eau distillée Solution de démasquage TRS (Target Retrieval Solution) « DAKO » Peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂) bloqueur des peroxydases. Solution PBS (Phosphate Buffered Saline) AC primaire et AC secondaire Dab Chromogène (3-3' Diaminobenzidine). Hématoxyline de MAYER. Eau courante



Microtome « Leica RM2235 »



Etuve



Chambre humide



Lames sinalisées



Lamelles



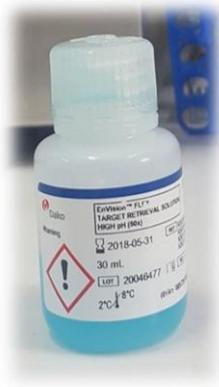
Hématoxyline de MAYER
blochage



Solution PBS



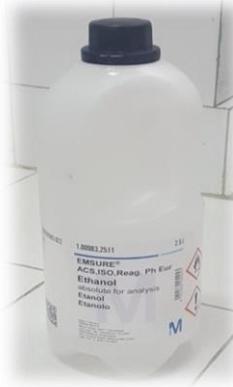
solution de



Solution de démasquage
TRS (Target Retrieval Solution)



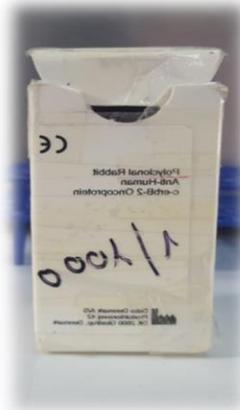
Dab Chromogène



Ethanol



AC primaire

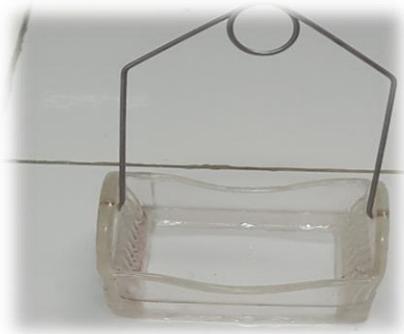


AC secondaire





Bac à alcool, xylène, et à eau distillée



Porte lames



chronomètre

ANNEXE II

II. ETAPES DE L'ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE



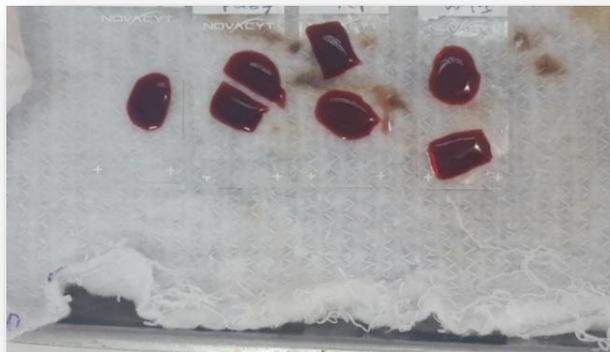
Les différentes étapes d'inclusion



Coupage et étalement des coupes sur les lames



Déparaffinage et réhydratation des échantillons.



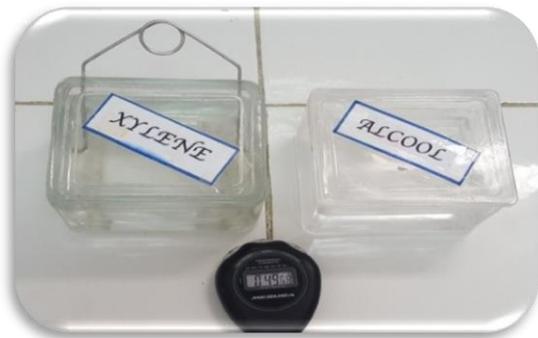
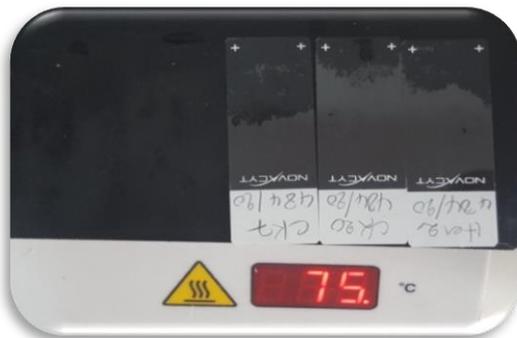
Coloration à HE

ANNEXE III

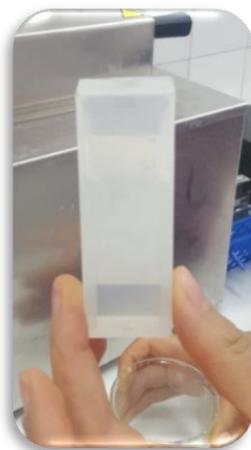
III. ETAPES DE L'IMMUNOHISTOCHEMIE



Réalisation des coupes et étalement sur lames sinalisées.



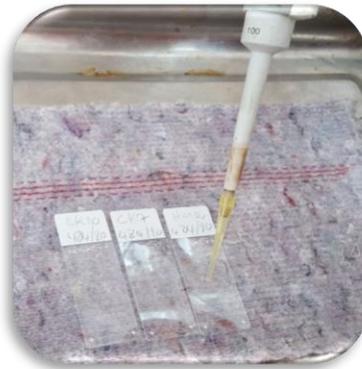
Déparaffinage, réhydratation.



Démasquage antigénique



Traçage du contour du tissu.



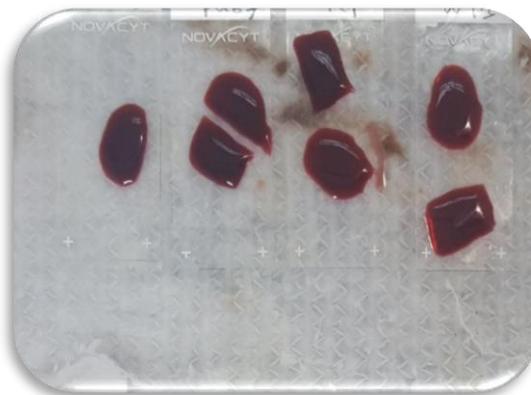
L'ajout de solution de blocage.



Marquage à l'anticorps primaire.



Marquage à l'anticorps secondaire



Contre coloration à L'hématoxyline.

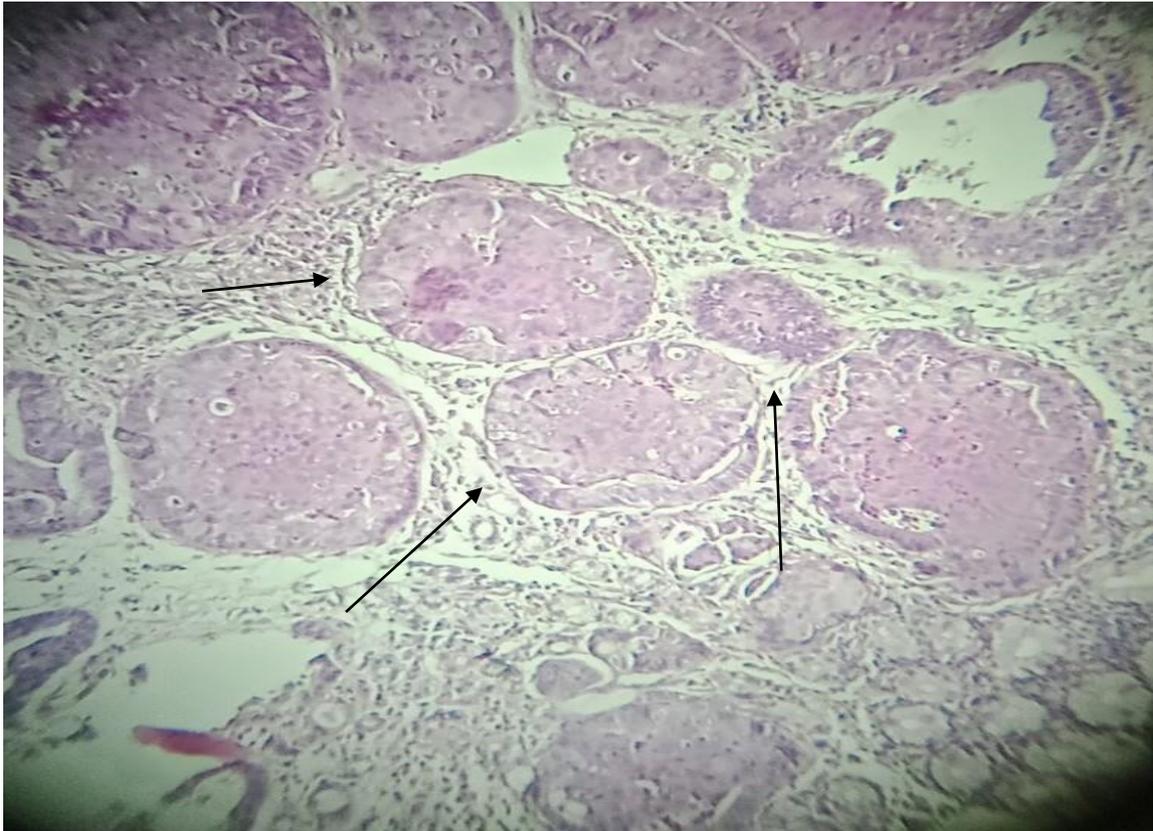


Montage entre lame et lamelle.

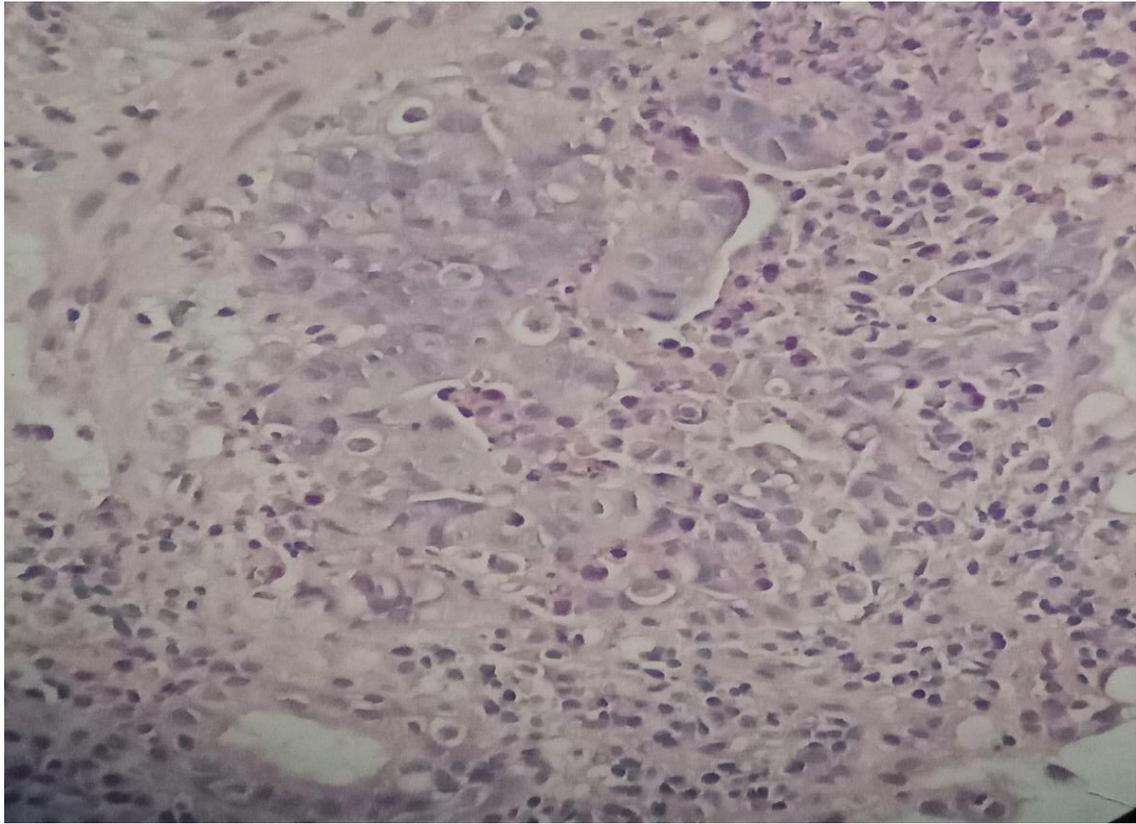
ANNEXE IV

Résultats de l'étude prospective

Observation microscopique des résultats



ADK gastrique : lobules de cellules tumorales (G X10) (photo original 2020)



ADK gastrique fort grossissement de l'image précédente (G X40) (photo original 2020)