



جامعة سيدي محمد بن عبد الله  
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 105/19

COMPARAISON CLINICOPATHOLOGIQUE ET PRONOSTIQUE ENTRE  
LE CARCINOME A CELLULES INDEPENDANTES ET L'ADENOCARCINOME GASTRIQUE  
A PROPOS DE 213 CAS

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/05/2019

PAR

M.KADI MOHAMED

Né le 11 septembre 1993 à Taza

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Adénocarcinome gastrique - Cellules en bague à chaton - Estomac - Analyse - Comparaison

JURY

Mme. CHBANI LAILA..... PRÉSIDENT et RAPPORTEUR  
Professeur d'Anatomie pathologique  
M . IBN MAJDOUB HASSANI KARIM..... } JUGES  
Professeur agrégé de Chirurgie générale  
Mme. EL YOUSFI MOUNIA..... }  
Professeur agrégé de Gastro-entérologie  
Mme. BENBRAHIM ZINEB ..... MEMBRE ASSOCIÉ  
Professeur assistant d'Oncologie médicale

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION -----	13
OBJECTIF DU TRAVAIL -----	16
RAPPEL HISTOLOGIQUE -----	17
MATERIELS ET METHODES -----	25
1. Type et période d'étude -----	26
2. Inclusion des patients -----	26
3. Recueil des données -----	26
a. Paramètres cliniques -----	26
b. Paramètres anatomopathologiques -----	27
c. Aspects évolutifs -----	31
4. Analyse statistique -----	32
RESULTATS -----	33
I. Etude descriptive -----	34
A. Les données démographiques -----	34
1. Nombre de cas -----	34
2. Répartition selon le sexe -----	34
3. Répartition selon l'âge -----	35
4. Répartition par tranche d'âge des cas en fonction du sexe -----	35
B. Les données cliniques -----	36
1. Délai de consultation -----	36
2. Antécédents -----	36
3. Signes fonctionnels -----	36
4. Signes physiques -----	37
C. Données paracliniques -----	38

---

1. Répartition selon le siège de la tumeur -----	38
2. Répartition selon la taille de la tumeur -----	39
D. Données anatomopathologiques-----	40
1. Répartition selon l'aspect macroscopique de la tumeur : -----	40
2. Répartition selon le type de prélèvement -----	42
3. Répartition selon le type histologique -----	42
4. Répartition selon le stade tumoral (stade pT) -----	44
5. Répartition selon la présence de métastase ganglionnaire -----	45
6. Répartition selon la présence d'embolies vasculaires -----	46
7. Répartition selon la présence d'engainements péri-nerveux -----	47
E. Données évolutives -----	48
1. Métastase -----	48
2. Mortalité-----	49
II. Etude analytique -----	50
A. Comparaison des paramètres clinico-pathologiques des CCIB et nCCIB-----	50
1. Corrélation entre l'âge des patients et le type histologique -----	50
2. Corrélation entre le délai diagnostique et le type histologique -----	51
3. Facteurs de risques -----	51
4. Corrélation entre les signes fonctionnels et le type histologique -----	52
a. Vomissement -----	52
b. Hémorragie digestive haute -----	52
5. Corrélation entre les signes physiques et le type histologique -----	54
6. Corrélation entre le siège tumoral le type histologique -----	55
7. Corrélation entre la présence des engainements périnerveux et le type histologique -----	55

---

8.	Corrélation entre le degré d'infiltration pariétale et le type histologique	-- 56
9.	Corrélation entre le statut ganglionnaire et le type histologique	----- 57
10.	Corrélation entre le type de chirurgie et le type histologique	----- 58
a.	Nombre total de ganglions disséqués sur les pièces opératoires	----- 58
b.	Nombre total de ganglions envahis en fonction du bénéfice de la chimiothérapie péri-opératoire	----- 58
11.	Evaluation de la réponse à la chimiothérapie péri-opératoire	----- 58
12.	Tableau récapitulatif de la comparaison des différents paramètres clinicopathologiques des 2 groupes de carcinomes gastriques	----- 59
B.	Etude de survie	----- 61
1.	Courbe de survie globale	----- 61
2.	Comparaison des paramètres de survie	----- 61
a.	Comparaison des courbes de survie selon le type histologique	----- 61
b.	Comparaison de survie avec la taille tumorale	----- 62
c.	Comparaison de survie avec la présence d'emboles vasculaires	----- 63
d.	Tableau récapitulatif de comparaison des différents paramètres clinicopathologiques et la survie	----- 64
	DISCUSSION	----- 66
I.	Epidémiologie	----- 67
A.	Fréquence	----- 67
B.	Age	----- 69
C.	Sexe	----- 70
II.	Clinique	----- 73
A.	Délai diagnostic	----- 73
B.	Facteurs de risque	----- 73

---

1. Helicobacter pylori -----	73
2. Facteurs génétiques -----	77
a. Adénocarcinomes gastriques diffus héréditaires-----	77
b. Adénocarcinomes gastriques survenant dans le cadre de syndromes familiaux -----	79
3. Facteurs environnementaux -----	79
4. Lésions précancéreuses -----	80
a. Gastrite chronique atrophique -----	80
b. Achlorhydries (iatrogènes)-----	81
c. Ulcère gastrique -----	81
d. La maladie de ménétrier -----	81
e. Gastrectomie partielle -----	82
C. Manifestations cliniques -----	82
III. Bilan diagnostique -----	83
1. Fibroscopie oeso-gastroduodéal -----	83
a. Macroscopie-----	83
b. Siège-----	87
c. L'examen anatomopathologique -----	88
d. Extension locale et à distance de la tumeur -----	92
i. Envahissement pariétal pT-----	92
ii. Envahissement ganglionnaire pN -----	93
iii. Engainements périnerveux -----	94
iv. Métastases à distance pM -----	94
IV. ASPECTS THERAPEUTIQUES -----	96
1. Sur le plan médical -----	96

---

2. Stratégie chirurgicale -----	98
3. Approche médico-chirurgicale -----	100
V. PRONOSTIC-----	101
CONCLUSION -----	103
PERSPECTIVES -----	105
RESUMES -----	106
ANNEXES -----	113
REFERENCES -----	123

## Liste des figures

FIGURE 1 : HES X 200 STRUCTURE DE LA MUQUEUSE FUNDIQUE -----	20
FIGURE 2 : HESX400 : COMPOSITION CELLULAIRE DES GLANDES FUNDIQUES-----	22
FIGURE 3 : HESX250 : ASPECT DES GLANDES DE LA MUQUEUSE ANTRALE -----	23
FIGURE 4 : HES X 250 ASPECTHISTOLOGIQUE DE LA JONCTION OESOGASTRIQUE --	24
FIGURE 5: AUTOMATE D'IMMUNOHISTOCHIMIE (VENTANA BENCHMARK)-----	28
FIGURE 6: PIECE DE GASTRECTOMIE MONTRANT UNE TUMEUR BOURGEONNANTE OCCUPANT LA REGION ANTRO-PYLORIQUE (FLECHE NOIRE). -----	41
FIGURE 7 : ASPECTS HISTOLOGIQUES DES CARCINOMES GASTRIQUES-----	43
FIGURE 8 : LOCALISATION GANGLIONNAIRE D'UN CARCINOME A CELLULES INDEPENDANTES (HES X 200) -----	45
FIGURE 9 : EMBOLES VASCULAIRES COMPORTANT DES CELLULES TUMORALES EN BAGUE A CHATON DANS LA LUMIERE VASCULAIRE. (HES X 400).-----	46
FIGURE 10 : IMAGE HISTOLOGIQUE D'UN ENGAINEMENT PERINERVEUX. PLUSIEURS CELLULES TUMORALES ENTOURENT UN FILET NERVEUX (FLECHE) (HES X 200). ----	47
FIGURE 11: CARCINOGENESE GASTRIQUE SECONDAIRE A L'INFECTION PAR HP [29]	76
FIGURE 12 : ENDOSCOPIE PAR GROSSISSEMENT DE L'ESTOMAC -----	83
FIGURE 13: PHOTO D'ENDOSCOPIE MONTRANT UN PROCESSUS SOUS CARDIAL ULCEROBOURGEONNANT -----	85
FIGURE 14: ASPECT MACROSCOPIQUE MONTRANT UN EPAISSISSEMENT BLANCHATRE DE LA PAROI GASTRIQUE (HISTOLOGIE : CARCINOME A CELLULES INDEPENDANTES)	86
FIGURE 15: CARCINOMES A CELLULES INDEPENDANTES EN BAGUE A CHATON MONTRANT PLUSIEURS CELLULES ISOLEES INFILTRANTES (HES X 200) -----	90
FIGURE 16: FAUSSE LINITE : ADK TUBULAIRE COMPORTANT DE LA FIBROSE AVEC DES CELLULES COHESIVES-----	90





## Liste des tableaux

TABLEAU 1 : CORRELATION FACTEURS DE RISQUES ET TYPES HISTOLOGIQUES	51
TABLEAU 2 : CORRELATION DES DIFFERENTS SIGNES FONCTIONNELS EN FONCTION DE TYPE HISTOLOGIQUE	53
TABLEAU 3 : CORRELATION ENTRE LES SIGNES PHYSIQUE ET LES TYPES HISTOLOGIQUES	54
TABLEAU 4 : COMPARAISON DES DIFFERENTS PARAMETRES CLINICOPATHOLOGIQUES DES 2 GROUPES DE CARCINOMES GASTRIQUES (CCIB ET NCCIB).	59
TABLEAU 5 : COMPARAISON DES DIFFERENTS PARAMETRES ENTRE LES PATIENTS VIVANTS ET LES PATIENTS DECEDES	64
TABLEAU 6 : L'AGE MOYEN DE CCIB ET NCCIB EN FONCTION DES SERIES	70
TABLEAU 7 : CORRELATION DU SEXE ET DU TYPE HISTOLOGIQUE EN FONCTION DES SERIES	71
TABLEAU 8 : EPAISSISSEMENT PARIETAL ET TYPE HISTOLOGIQUE EN FONCTION DES SERIES	85
TABLEAU 9 : CORRELATION ENTRE LA LOCALISATION TUMORALE ET TYPE HISTOLOGIQUE EN FONCTION DES SERIES	88
TABLEAU 10 : ENVAHISSEMENT PARIETALE PT ET TYPE HISTOLOGIQUE EN FONCTION DES SERIES	93
TABLEAU 11 : ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE PN ET TYPE HISTOLOGIQUE EN FONCTION DES SERIES	94
TABLEAU 12 : LA PRESENCE DE CARCINOSE PERITONEAL ET TYPE HISTOLOGIQUE EN FONCTION DES SERIES	95

## Liste des graphes

GRAPHIQUE 1 : REPARTITION SELON LE SEXE-----	34
GRAPHIQUE 2 : REPARTITION SELON LES TRANCHES D'AGE -----	35
GRAPHIQUE 3 : REPARTITION PAR TRANCHE D'AGE DES CAS EN FONCTION DU SEXE -----	35
GRAPHIQUE 4 : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DES SIGNES FONCTIONNELS -----	37
GRAPHIQUE 5 : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DES SIGNES PHYSIQUES	37
GRAPHIQUE 6 : REPARTITION SELON LA LOCALISATION TUMORALE -----	38
GRAPHIQUE 7 : REPARTITION SELON LA TAILLE TUMORALE. -----	38
GRAPHIQUE 8 : REPARTITION SELON L'ASPECT MACROSCOPIQUE DE LA TUMEUR. -	40
GRAPHIQUE 9 : REPARTITION SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE DE LA TUMEUR. -----	42
GRAPHIQUE 8 : REPARTITION SELON LE STADE TUMORAL (STADE PT) -----	44
GRAPHIQUE 10 : REPARTITION SELON LE STATUT GANGLIONNAIRE -----	45
GRAPHIQUE 12 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TAUX DE MORTALITE. ----	49
GRAPHIQUE 13 : CORRELATION ENTRE L'AGE DES PATIENTS ET LE TYPE HISTOLOGIQUE-----	50
GRAPHIQUE 14 : CORRELATION ENTRE LE SIEGE TUMORAL ET LE TYPE HISTOLOGIQUE. -----	55
GRAPHIQUE 15 : CORRELATION ENTRE LA PRESENCE DES ENGAINEMENTS PERINERVEUX ET LE TYPE HISTOLOGIQUE-----	56
GRAPHIQUE 16 : CORRELATION ENTRE LE DEGRE D'INFILTRATION PARIETALE ET LE TYPE HISTOLOGIQUE -----	57
GRAPHIQUE 17 : CORRELATION ENTRE LE STATUT GANGLIONNAIRE ET LE TYPE HISTOLOGIQUE-----	57

GRAPHIQUE 18 : COURBE DE SURVIE GLOBALE -----61

GRAPHIQUE 19 : COMPARAISON DES COURBES DE SURVIE SELON LE TYPE  
HISTOLOGIQUE -----62

GRAPHIQUE 20 : COMPARAISON DES PARAMETRES DE SURVIE SELON LA TAILLE  
TUMORALE -----63

GRAPHIQUE 21 : COMPARAISON DES PARAMETRES DE SURVIE SELON LA PRESENCE  
D'EMBOLES VASCULAIRES -----63

## Liste des abréviations

<b>Ac</b>	: Anticorps
<b>ADK</b>	: Adénocarcinome
<b>ADP</b>	: Adénopathie
<b>AEG</b>	: Altération de l'état général
<b>AJCC</b>	: American Joint Committee on Cancer
<b>ATCD</b>	: Antécédent
<b>CCIB</b>	: Carcinome à cellules indépendantes en bague à chaton
<b>CD</b>	: Cluster de différenciation
<b>CK</b>	: Cytokératine
<b>CHU</b>	: Centre hospitalier universitaire
<b>CIRC</b>	: centre international de recherché sur le cancer
<b>ECF</b>	: 5FU + cisplatine + Epiadriamycine
<b>ENCR</b>	: European national cancer registries
<b>EP</b>	: Engainements péri-nerveux
<b>EV</b>	: Emboles vasculaires
<b>EPIC</b>	: European prospective investigation into cancer
<b>F</b>	: Féminin
<b>FU</b>	: 5-Fluoro-uracile
<b>FOGD</b>	: Fibroscopie Oesogastro-duodénale
<b>HP</b>	: Hélicobacter Pylori
<b>HES</b>	: Hématoxyline Eosine Safran
<b>IPP</b>	: Inhibiteur de Pompe à Proton
<b>M</b>	: Masculin
<b>nCCIB</b>	: Carcinome non à cellules indépendantes en bague à chaton

**OMS** : organisation mondiale de la santé

# INTRODUCTION

Les cancers gastriques constituent la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde. Ils représentent également le sixième cancer le plus fréquent à l'échelle mondiale [1]. Le carcinome est de loin le type histologique le plus fréquent [2].

Selon la dernière classification de l'OMS de l'année 2010, les carcinomes gastriques sont essentiellement classés en adénocarcinome (ADC) (tubuleux, vilieux, tubulo-vilieux), en adénocarcinome mucineux et en carcinome à cellules indépendantes (discohésives) en bague à chaton (CCIB) ou sans aspect en bague à chaton [3]. Selon la richesse en structures glandulaires, les ADC sont subdivisés en ADC bien différencié, moyennement différencié ou peu différencié. Les ADC mucineux sont caractérisés par la présence de foyers étendus de mucine extracellulaire (> 50%) ; le CCIB est par définition un carcinome qui renferme au moins 50 % des cellules caractéristiques dites en bague à chaton du fait qu'elles enferment une vacuole mucineuse intra-cytoplasmique qui refoule le noyau en périphérie [3, 4, 5].

Selon la classification de Lauren, les carcinomes gastriques sont subdivisés en 2 grands groupes : les carcinomes de type intestinal et les carcinomes de type diffus. Le type intestinal renferme certains ADC et les carcinomes mucineux, alors que le type diffus comprend le CCIB et les carcinomes peu différenciés à cellules discohésives (non en bague à chaton) [3, 6, 7].

En effet, les carcinomes gastriques constituent un groupe hétérogène de tumeur aux caractéristiques cliniques, épidémiologiques et histopathologiques variées. Les carcinomes de type intestinal (selon la classification de Lauren) seraient dus en partie à des facteurs environnementaux (gastrite à *Helicobacter pylori*, consommation d'alcool, de tabac ou d'aliments salés,.... Etc) alors que des facteurs

généétiques semblent jouer un rôle important dans la survenue du CCIB[3,4,8]. Sur le plan épidémiologique, on assiste à une tendance globale qui montre une diminution de l'incidence des carcinomes gastriques de type intestinal du fait d'un meilleur contrôle des facteurs environnementaux en cause (notamment la gastrite à *Helicobacter pylori*), ce qui n'est pas le cas du CCIB.

Malgré de récents progrès thérapeutiques, le carcinome gastrique reste un cancer grave avec un mauvais pronostic.

Dans la littérature, de nombreuses études avaient essayé de comparer les caractéristiques du CCIB avec les autres carcinomes non CCIB (nCCIB). Les résultats de ces études restent contradictoires, tantôt elles montrent un pronostic plus mauvais pour le CCIB, tantôt meilleur ou bien un pronostic similaire aux autres types de carcinomes gastriques. Il est à noter que la grande majorité de ces études proviennent des pays occidentaux ou asiatiques, aux caractéristiques socio-économiques très différentes de nos pays africains [8,9,10].



## **Objectif du travail**

L'objectif de notre travail est de faire une analyse comparative des caractéristiques épidémiologiques, clinico-pathologiques et évolutives du carcinome gastrique à cellules indépendantes (CCIB) en bague à chaton avec les autres types de carcinomes gastriques (nCCIB), dans la région de Fès.

# RAPPEL HISTOLOGIQUE

## **Rappel histologique: [11,12]**

L'estomac est une partie dilatée du tube digestif, situé entre l'œsophage en haut et le duodénum en bas.

Il amorce véritablement la digestion par action chimique (sécrétion d'HCL), par action enzymatique (pepsine) et par action mécanique (brassage). D'autres sécrétions, notamment endocrines, sont reconnues dans la muqueuse gastrique.

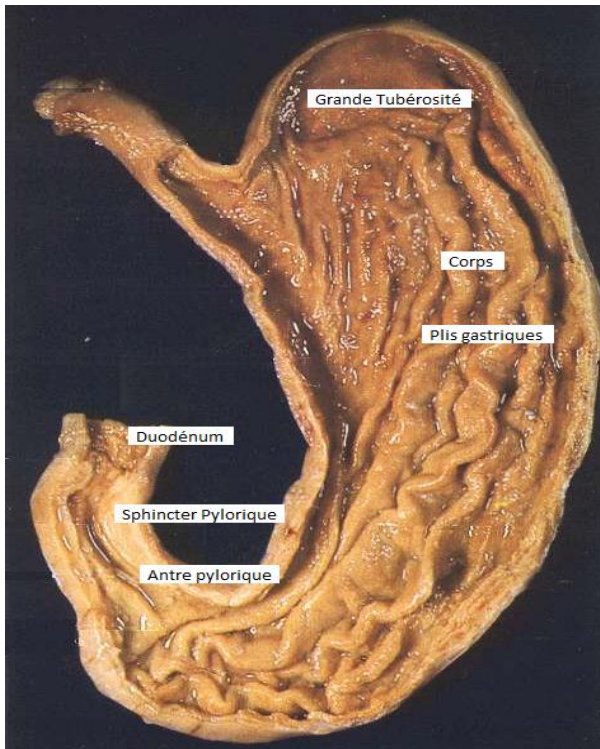
Le relâchement du sphincter pylorique permet au chyme de passer dans le duodénum.

Anatomiquement, l'estomac se divise en quatre régions:

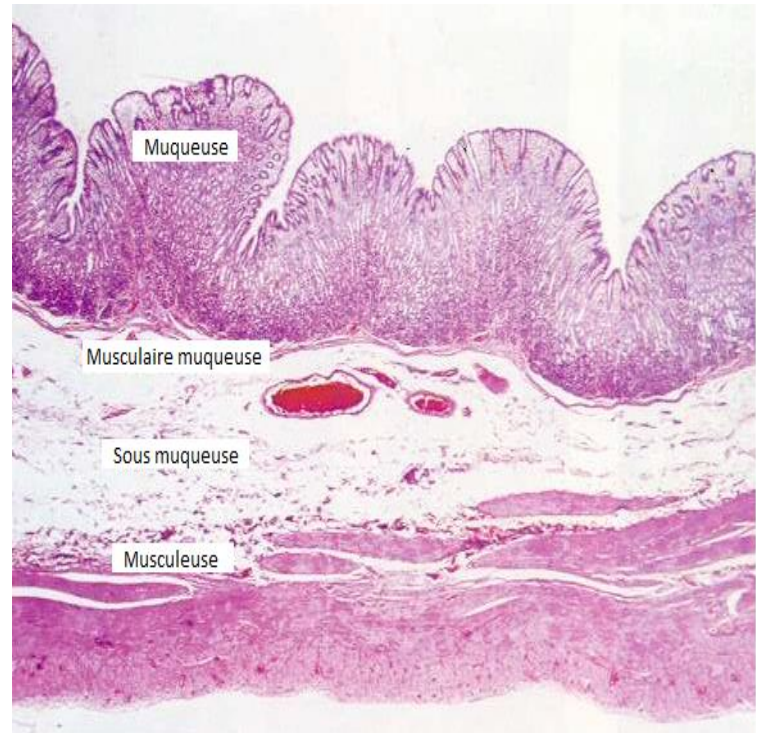
- le cardia,
- la grande tubérosité ou fundus,
- le corps, et l'antrum pylorique.

Le pylore se termine par un puissant sphincter entourant la jonction gastroduodénale.

Au repos, la muqueuse gastrique présente de nombreux replis longitudinaux. Ces plis permettent une grande distension après le repas.



Vue antérieure montrant la muqueuse de la paroi postérieure de l'estomac



Sur cette coupe du corps gastrique au faible grossissement, les plis de la muqueuse découpent le relief en surface, où s'abouchent les cryptes glandulaires. Le fond des glandes repose sur la fine musculaire muqueuse.

L'épithélium gastrique de surface est de type cylindrique simple et constitué de cellules mucipares fermées.

Les cryptes sont formées par des invaginations de cet épithélium.

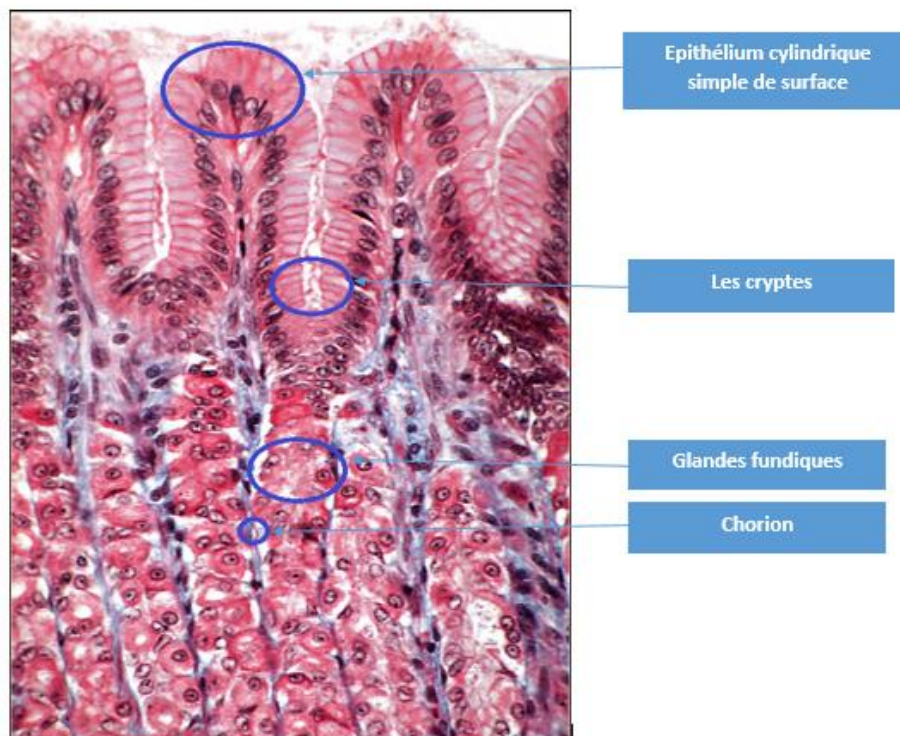
Au fond des cryptes, s'ouvrent des glandes qui diffèrent selon leur localisation :

- Glandes cardiales
- Glandes fundiques
- Glandes antrales ou pyloriques.

C'est cet épithélium qui donne naissance aux carcinomes gastriques.

**Au niveau de la région fundique :**

Les glandes de la muqueuse gastrique viennent s'ouvrir au fond des cryptes, à ce niveau elles occupent les deux tiers de la hauteur totale de la muqueuse, le tiers superficiel étant occupé par les cryptes. (Figure 1)



**Figure 1 : HES x 200 Structure de la muqueuse fundique**

Au niveau du corps et du fond des glandes fundiques, il existe trois variétés de cellules morphologiquement très différentes :

- **Les cellules principales** : ce sont les plus nombreuses, cylindriques, ayant un pôle basal basophile, sécrétant essentiellement le pepsinogène, précurseur de la pepsine.
- **Les cellules bordantes ou pariétales** de forme pyramidale sont très éosinophile (mitochondries impliquées dans les transports ioniques). Elles sécrètent l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque de Castle, indispensable à l'absorption iléale de la vitamine B12.
- **Les cellules endocrines** du système endocrinien diffus (non visibles sur cette préparation à l'H.E.S)(*Figure 2*), ces cellules donnent naissance aux tumeurs neuroendocrines gastriques.

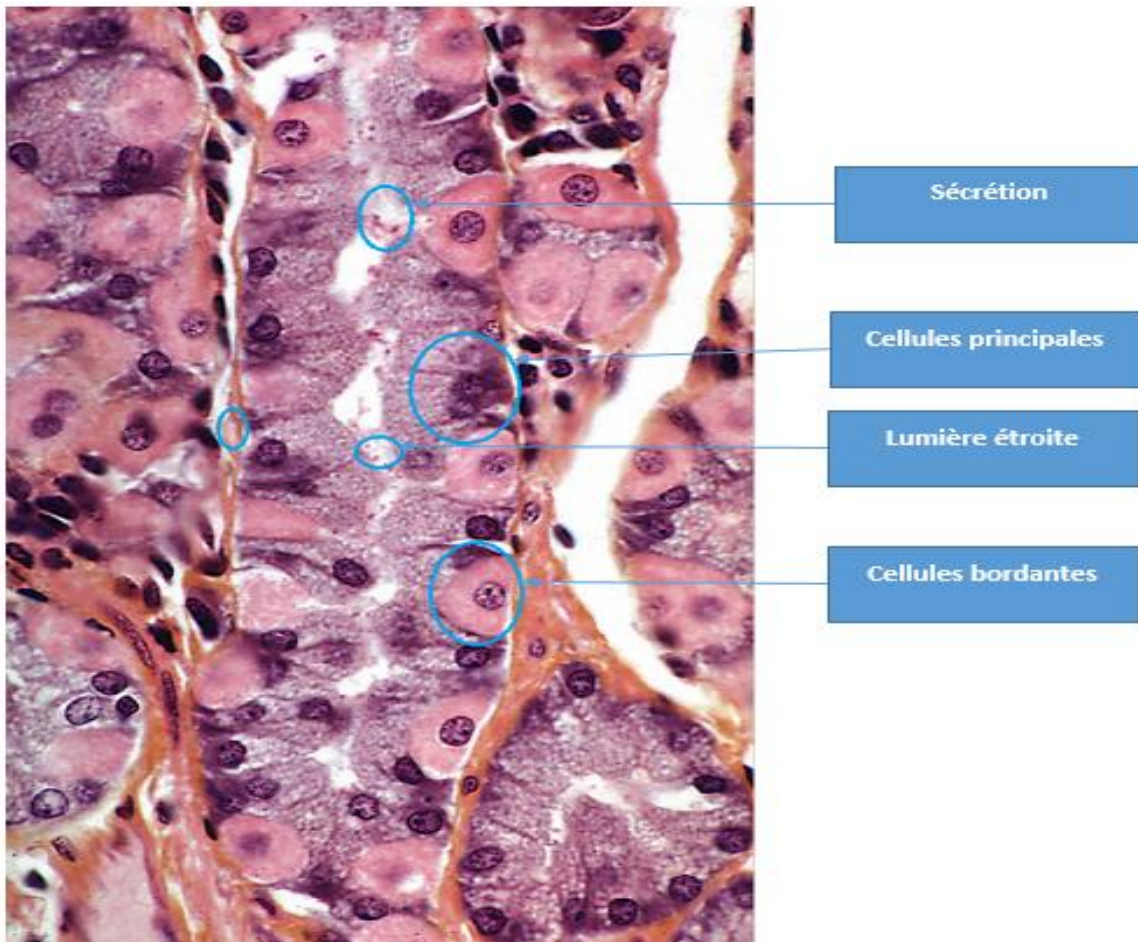


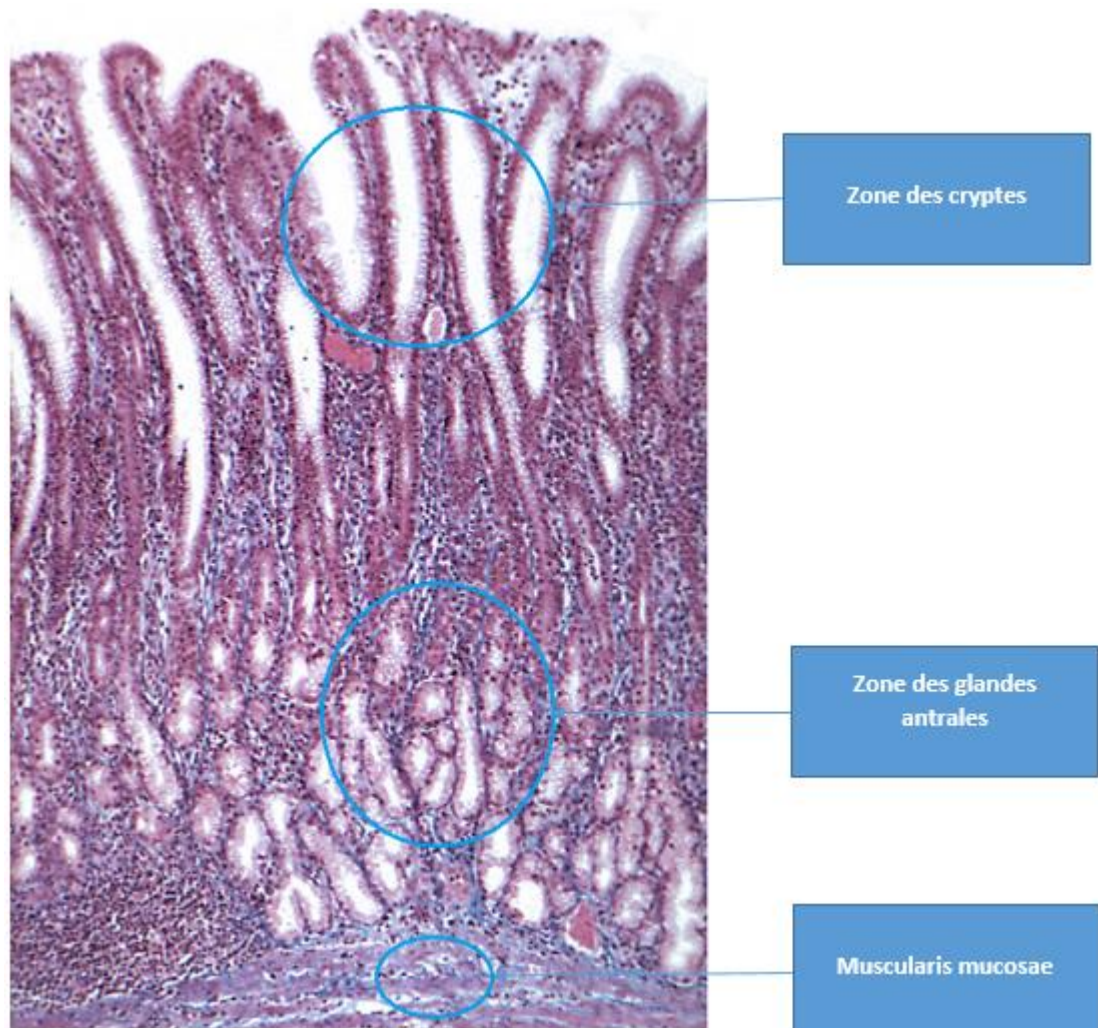
Figure 2 : HESx400 : composition cellulaire des glandes fundiques



### Au niveau de la région antrale

La muqueuse de l'antra peut être divisée en deux parties d'importance égale : la zone des cryptes et la zone des glandes.

Les glandes antrales apparaissent pales sur coupe histologique car elles sont bordées par une seule assise de cellules mucoïdes à pole fermé, (*Figure 3*)



**Figure 3 : HESx250 : Aspect des glandes de la muqueuse antrale**

Les glandes antrales sont tubuleuses ramifiées, sinueuses dans leur partie profonde. Leur lumière est large, le mucus élaboré sert à lubrifier et protéger le passage du chyme dans le duodénum.



Outre les cellules mucipares qui les constituent, elles contiennent quelques cellules appartenant au système endocrinien diffus.

### Au niveau de la région cardiale

La région cardiale histologique peut différer de la région cardiale anatomique,

D'un point de vue histologique, elle correspond à la zone interposée entre un épithélium pavimenteux stratifié (non) kératinisé et la muqueuse fundique. Chez l'homme, le cardia anatomique et histologique sont confondus. La muqueuse cardiale est similaire à celle de la région antrale. Elle est généralement moins épaisse. (Figure 4)

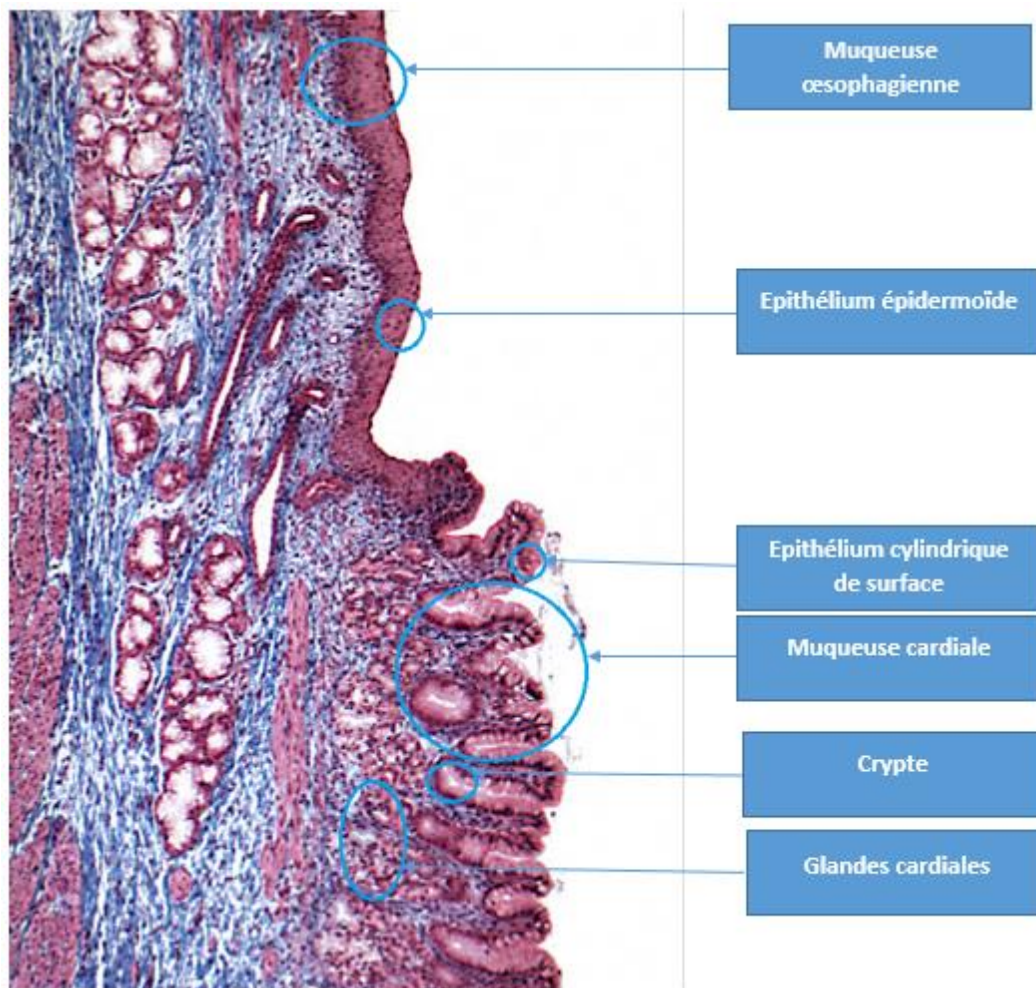


Figure 4 : HES x 250 aspect histologique de la jonction oesogastrique

# MATERIELS ET METHODES

## **1. Type et période d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les cas de carcinomes gastriques infiltrants dans le service d'anatomie et cytologie pathologique du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 5 ans (2014 – 2018).

## **2. Inclusion des patients**

Ils sont inclus dans notre étude, tous les patients diagnostiqués histologiquement dans notre service comme carcinome primitif infiltrant de l'estomac. Notre étude n'a pas inclus les cas où le caractère infiltrant est douteux ou bien les autres types histologiques des tumeurs gastriques (notamment les tumeurs neuroendocrines, les lymphomes, les tumeurs stromales ou les localisations gastriques des métastases) ; sont exclus aussi les carcinomes in situ.

## **3. Recueil des données**

Une fiche d'exploitation (*Annexe 01*) a été réalisée sur la base des dossiers médicaux et des comptes rendus anatomopathologiques des patients comprenant différents paramètres (cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et pronostiques).

### **a. Paramètres cliniques**

Les paramètres cliniques (âge, sexe, facteurs de risque, évolution, type de prélèvement, siège tumoral) ont été recueillis sur les fiches de demande d'examen anatomopathologique, le compte rendu de fibroscopie (*Annexe 02*), ou sur les dossiers informatisés (système HOSIX) des patients. L'âge est exprimée en moyenne +/- écarts types, et les patients ont été répartis en 2 tranches (< 40 ans et ≥ 40 ans). Le sexe est exprimé en sexe ratio. En fonction de la topographie, les tumeurs

étaient réparties en localisation cardiaque, fundique, antro-pylorique ou diffuse sur toute la paroi gastrique.

## **b. Paramètres anatomopathologiques**

Le diagnostic histologique initial a été posé sur des prélèvements biopsiques. Ces derniers ont été examinés après fixation au formol à 10% et inclusion en paraffine, coupés à 4 microns et colorés par les colorations standards d'Hématoxyline Eosine Safran (HES). Le diagnostic des différents sous types de carcinome gastrique a été fait selon la dernière classification (2010) de l'OMS des tumeurs du système digestif.

Dans certaines situations (en particulier en cas de tumeur indifférenciée), une étude immunohistochimie complémentaire a été réalisée. Les anticorps anti-cytokératines (CK) (Ventana, clone AE1/ AE3 et PCK26), anti-CD45 (Ventana, clone LK2H10), anti-synaptophysine (Ventana, clone SP11) et anti-chromogranine ont été utilisés afin d'éliminer les potentiels diagnostics différentiels (notamment un lymphome ou une tumeur neuroendocrine) et en suivant le raisonnement ci-dessous :

- Si CK (+), Synapto (-) et Chromo (-) = carcinome indifférencié
- Si CD45 (+), CK (-), Synapto (-), Chromo (-) = Lymphome
- Si CK (+), Synapto (+), Chromo (+) = carcinome neuro-endocrine.

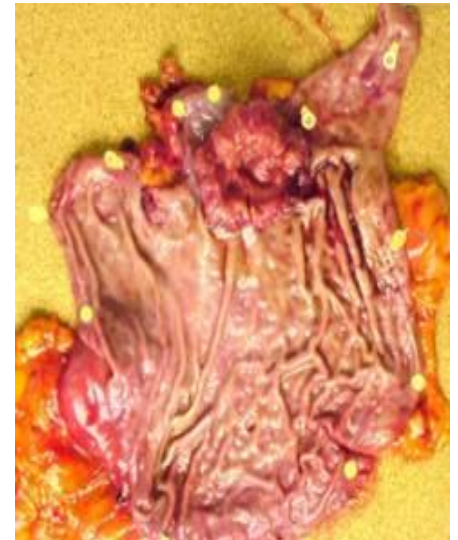
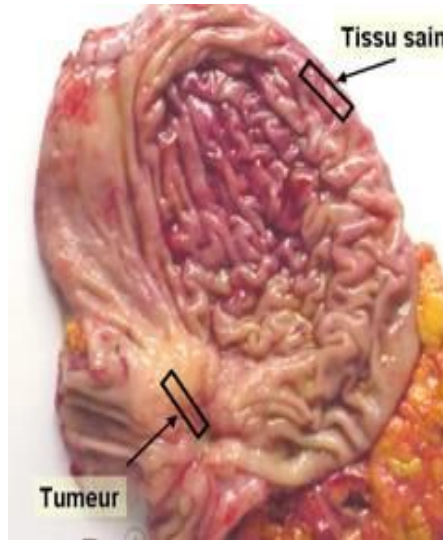
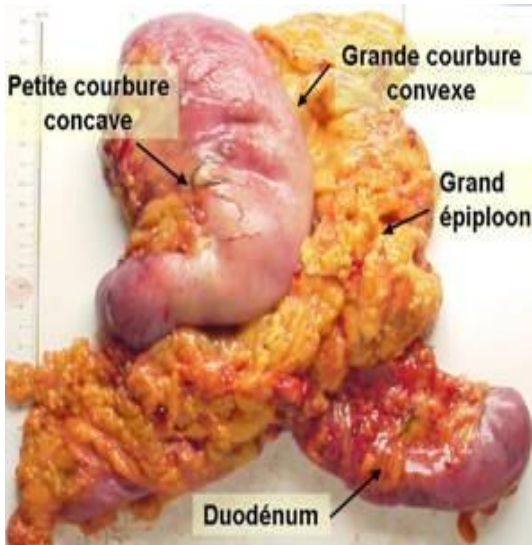


**Figure 5: Automate d'immunohistochimie (Ventana Benchmark)**

Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Hassan II - FES

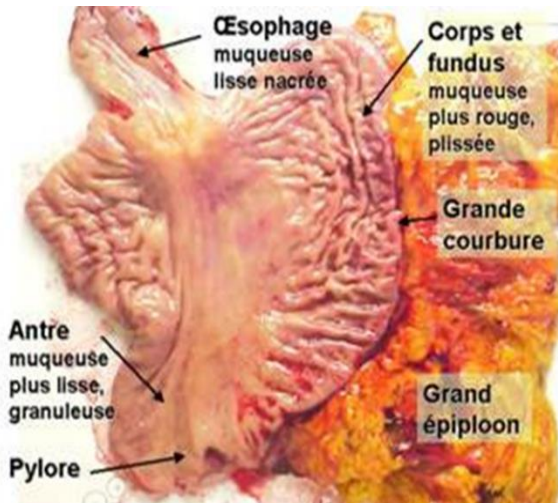
Pour les pièces opératoires, l'examen macroscopique a été réalisé selon les recommandations internationales et selon le schéma suivant:

**Etapes de l'examen macroscopique:**

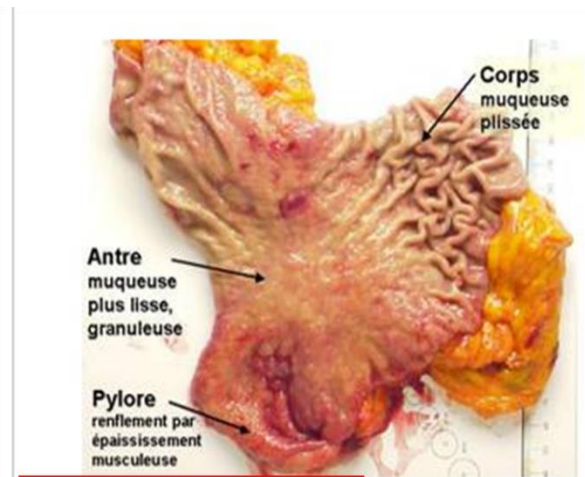


- ✓ Orientation
- ✓ Ouverture
- ✓ Mesures
- ✓ Description, siège
- ✓ Fixation au formol 10%

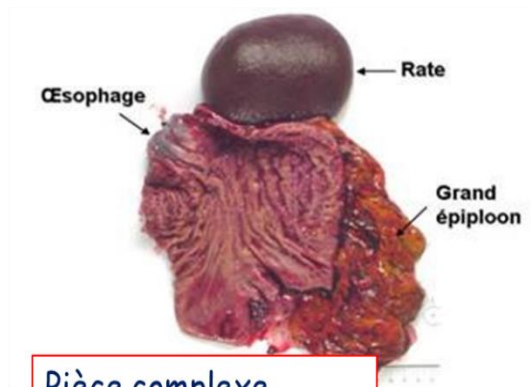




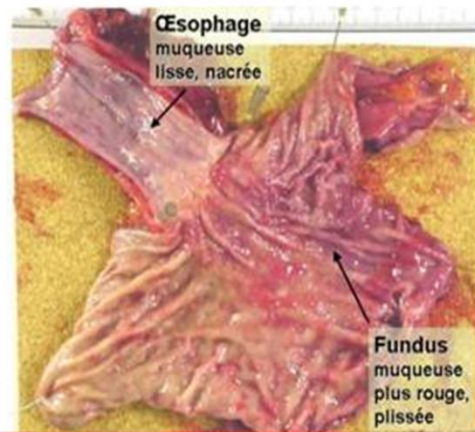
Gastrectomie totale



Gastrectomie distale

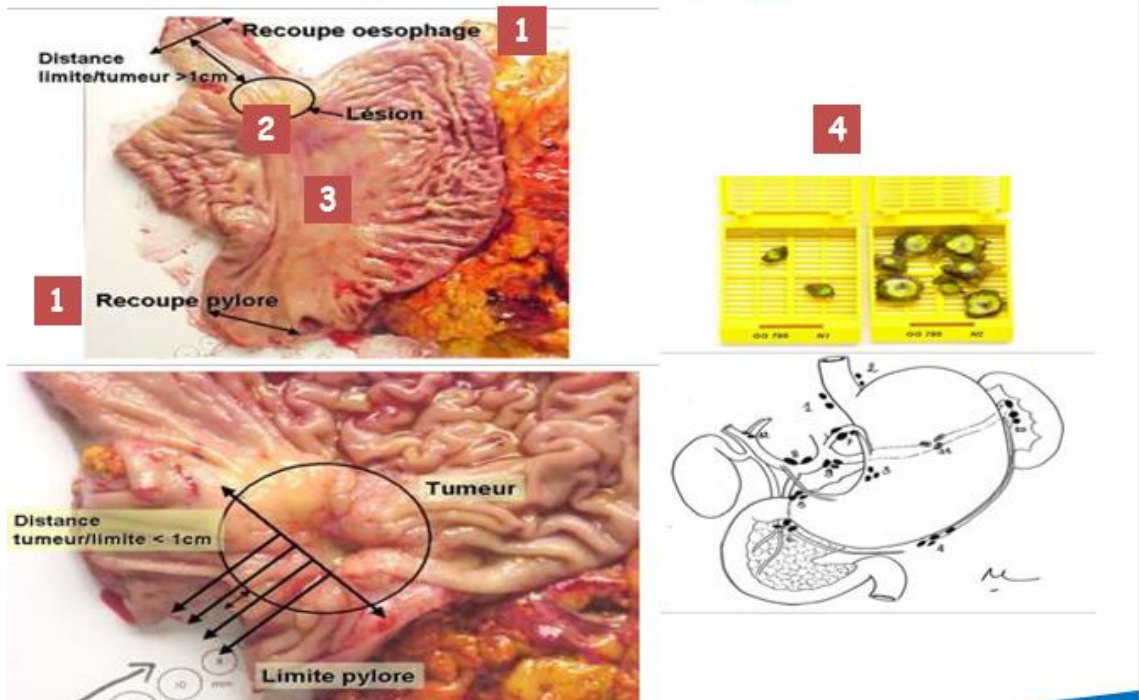


Pièce complexe



Gastrectomie polaire sup

## Étapes macroscopiques



La stadification a été réalisée selon la septième édition (2010) du système de stadification de l'AJCC (American joint committee on Cancer). (*Annexe 04*)

Les paramètres histopathologiques suivants ont été analysés : l'aspect macroscopique de la tumeur, le type histologique, la présence d'embolies vasculaires (EV), la présence d'engainements périnerveux (EP), le degré d'infiltration pariétale (stade pT), le statut ganglionnaire (stade pN), et la réponse à la chimiothérapie péri-opératoire si réalisée.

### c. Aspects évolutifs

Les paramètres évolutifs ont été recueillis en fonction de leur disponibilité sur dossier clinique informatisé à partir du système HOSIX, en se basant sur les éléments suivants : Absence / Présence de métastases (type de métastases), récurrence (rechute locale), et décès.



#### **4. Analyse statistique**

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SPSS version 20.0, software for windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA).

Les patients ont été scindés en 2 groupes selon le type histologique de la tumeur : le groupe atteint de carcinome à cellules indépendantes en bague à chaton (CCIB) et le groupe atteint de carcinome non à cellules indépendantes en bague à chaton (nCCIB). Une analyse statistique comparative des variables clinicopathologiques a été réalisée entre ces 2 groupes. La différence est considérée statistiquement significative lorsque  $p < 0,05$ .

Les tests de chi 2 et Fisher ont été utilisés pour les variables qualitatives, le test T de Student a été utilisé pour les variables quantitatives. L'analyse de Kaplan-Meier a été utilisée pour l'étude de survie. La comparaison des courbes de survie a été faite par le test de log Rank. L'association entre la survenue de décès et les variables d'intérêt a été testée par régression logistique binaire.

# RESULTATS

## I. Etude descriptive

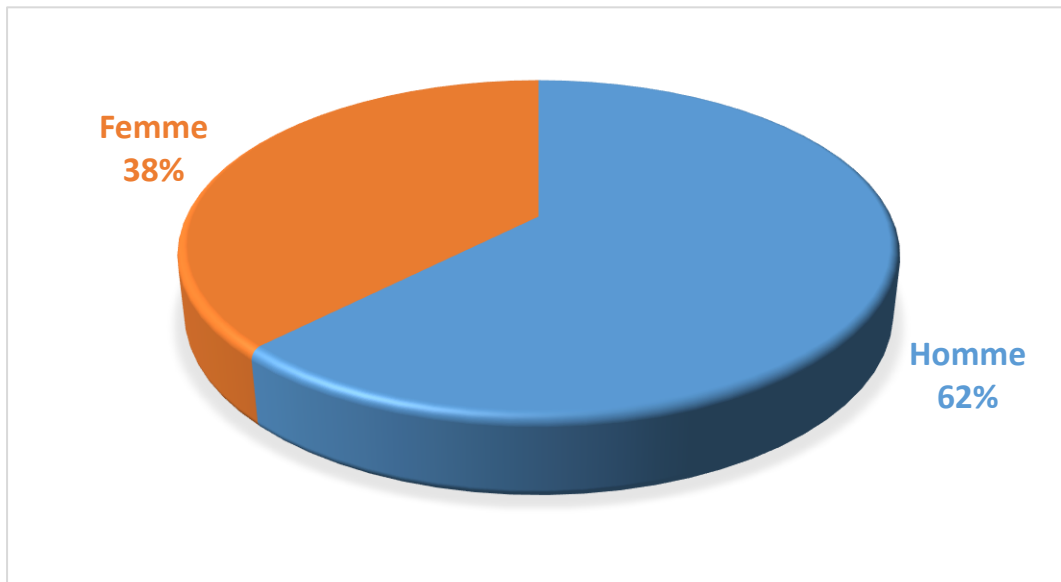
### A. Les données démographiques

#### 1. Nombre de cas

Nous avons enregistré 213 cas de carcinomes gastrique sur une période de cinq ans (2014–2018).

#### 2. Répartition selon le sexe

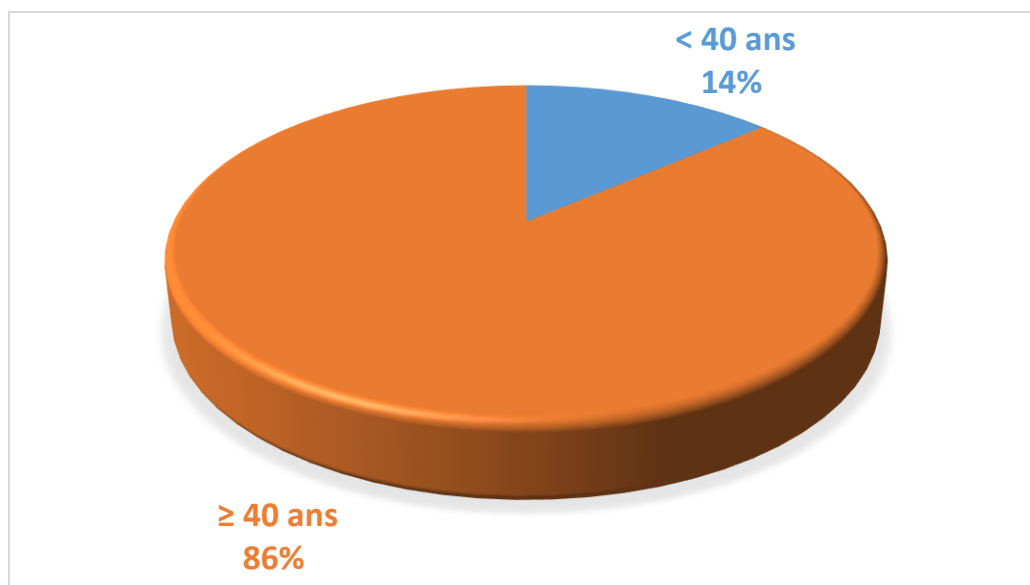
Le sex-ratio est de 1,66 avec une légère prédominance masculine (133 patients de sexe masculin et 80 de sexe féminin).



Graphique 1 : Répartition selon le sexe

### 3. Répartition selon l'âge

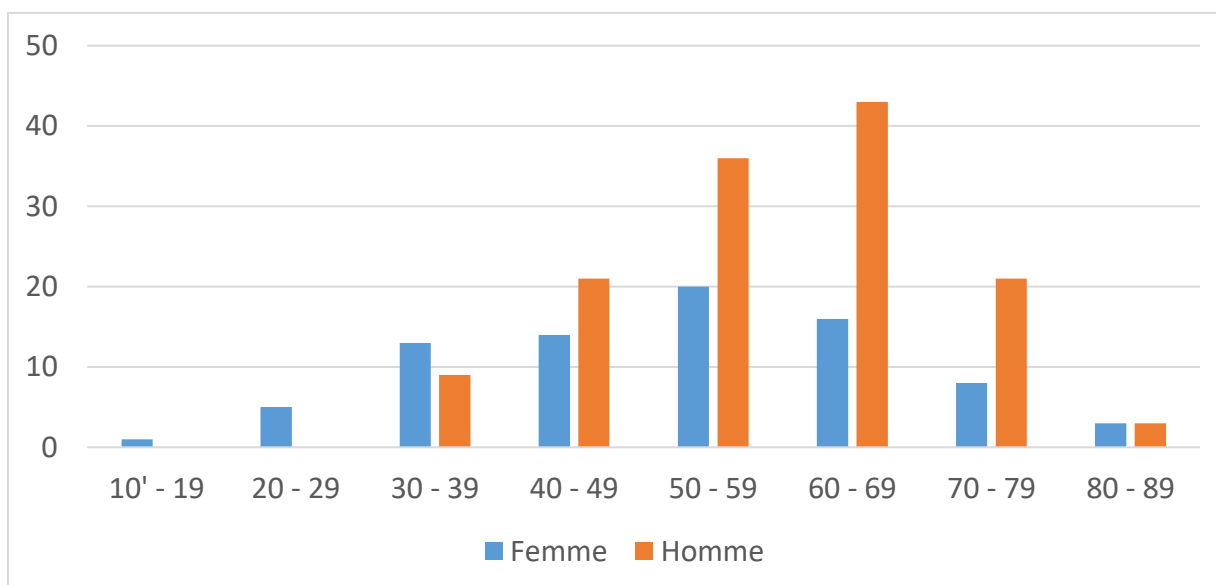
Age moyen est de 56,44 ans (écart-type de 13,78 avec des extrêmes de 19 – 86 ans) ; 14% (n=29) des patients avaient moins de 40 ans (graphique No.2)



Graphique 2 : répartition selon les tranches d'âge

### 4. Répartition par tranche d'âge des cas en fonction du sexe

Une nette prédominance féminine est objectivée à âge jeune < 40 ans (19 patients de sexe féminin contre 9 patients de sexe masculin)



Graphique 3 : Répartition par tranche d'âge des cas en fonction du sexe

## **B. Les données cliniques**

### **1. Délai de consultation**

Ces données étaient mentionnées chez 187 patients (87,8%) avec une moyenne de **5,69 mois** et des extrêmes allant de 2 mois à 4 ans.

### **2. Antécédents**

Les données cliniques n'étaient exploitables que chez 187 patients.

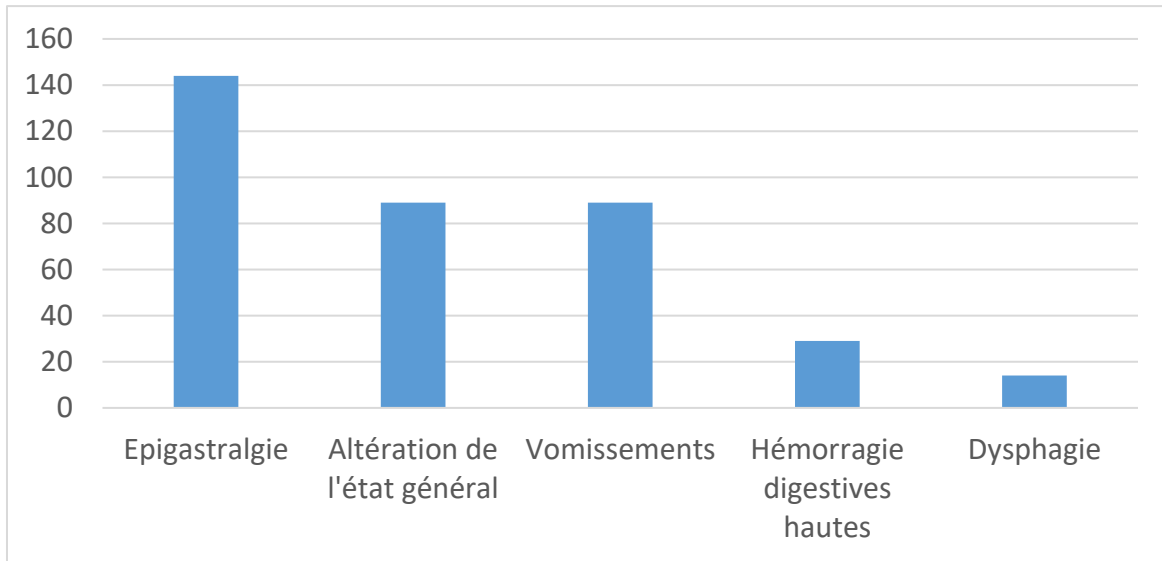
Nous avons noté comme antécédent personnel, le **tabagisme chronique** chez 37 malades soit (19,8 %) et l'**éthylisme chronique** chez 5 malades soit (2,6 %). Comme antécédent chirurgical, nous avons noté une **gastrectomie partielle** chez 2 patients.

L'**infection à Helicobacter pylori** a été notée chez 35 patients soit (18,7%).

Des **antécédents familiaux de cancers gastriques** étaient présents chez 4 patients dont l'âge de découverte de cancers gastriques chez nos malades variant de 46 ans – 75 ans.

### **3. Signes fonctionnels**

L'**épigastralgie** était le signe clinique le plus fréquent trouvé chez 144 patients (77%), suivie de l'**altération de l'état général** et les **vomissements** chez 89 malades (47,6%), les **hémorragies digestives** hautesprésent chez 29 patients soit 15,5% et la **dysphagie** chez 14 malades (7,5%).

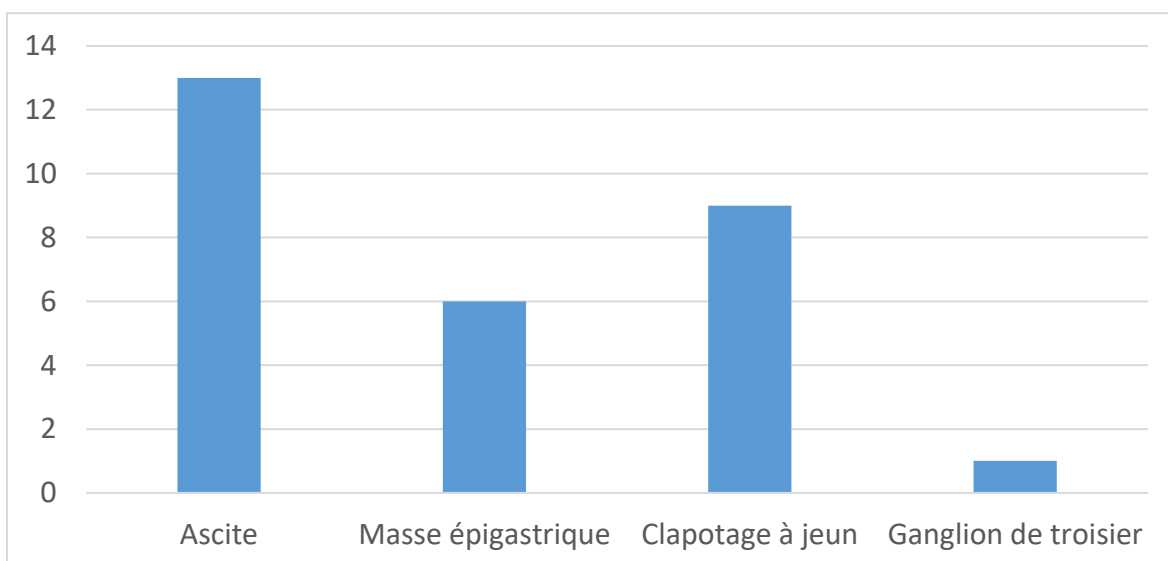


Graphique 4 : Répartition des patients en fonction des signes fonctionnels

#### 4. Signes physiques

L'examen clinique de nos malades a mis en évidence :

- **Ascite** chez 13 malades (6,9%)
- **Masse épigastrique** chez 6 patients (3,2%)
- **Clapotage à jeun** chez 9 patients (4,8%)
- **Un ganglion de troisier** chez 1 patient.



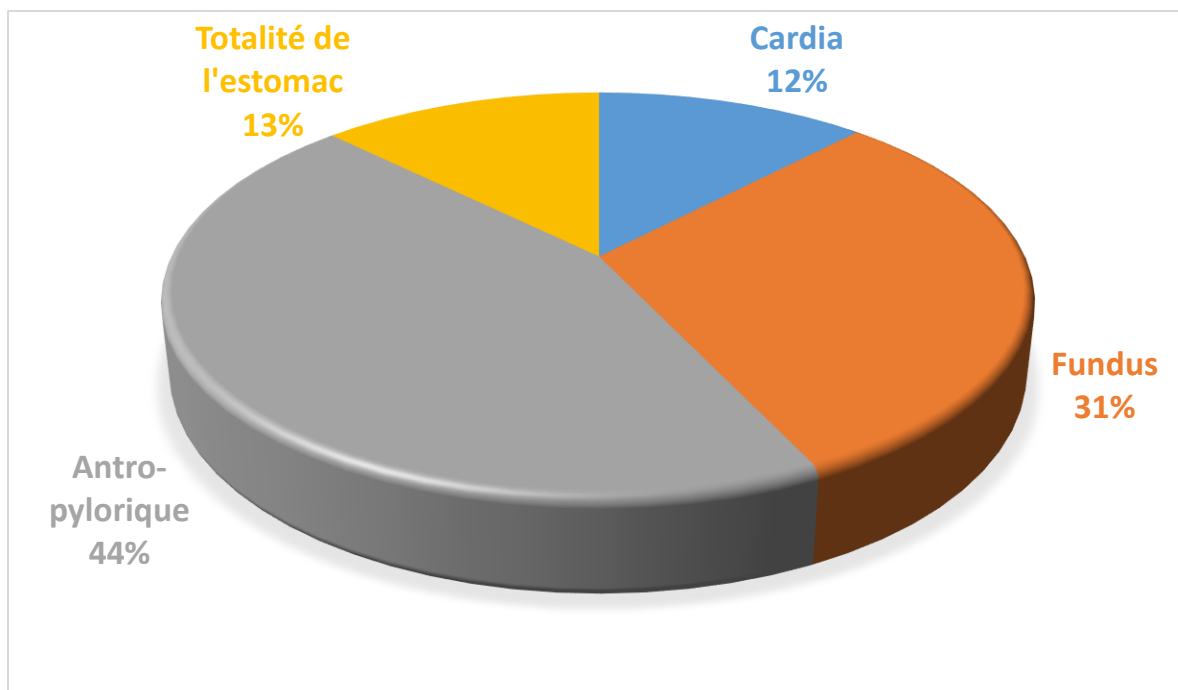
Graphique 5 : Répartition des patients en fonction des signes physiques

## C. Données paracliniques

La fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) constitue l'élément principal du diagnostic, elle permet de visualiser la lésion, préciser sa localisation, son aspect macroscopique et de faire des biopsies multiples pour examen anatomopathologique.

### 1. Répartition selon le siège de la tumeur

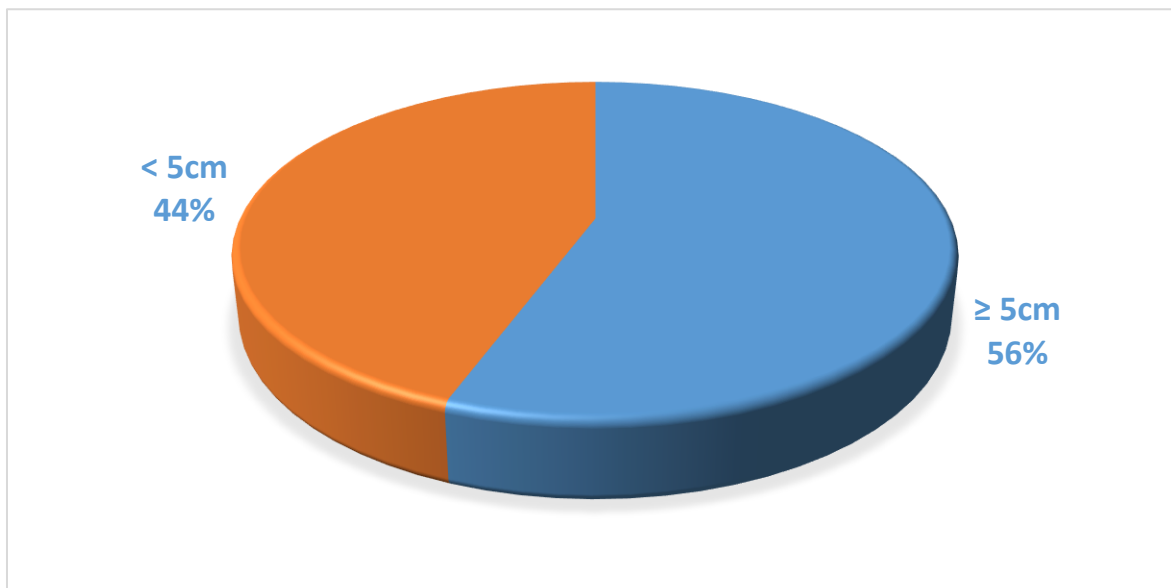
Les données topographiques n'étaient pas disponibles sur compte rendu de fibroscopie que pour 6 patients, il s'agit de cas adressés d'autres structures hospitalières. Parmi les cas restants (207 patients). 44 % des tumeurs étaient localisés au niveau antro-pylorique. Les autres topographies sont présentées dans le graphique No.6



Graphique 6 : Répartition selon la localisation tumorale

## 2. Répartition selon la taille de la tumeur

La taille tumorale (évaluée selon l'endoscopie ou l'examen macroscopique des pièces opératoires) était connue dans 88 cas. La taille tumorale moyenne est de 5,95 cm (extrêmes de 1 cm et 23 cm). La majorité des patients avaient des tumeurs  $\geq 5$  cm (49 cas, soit 56 %). Le graphique ci-contre représente la répartition des patients selon la taille tumorale.



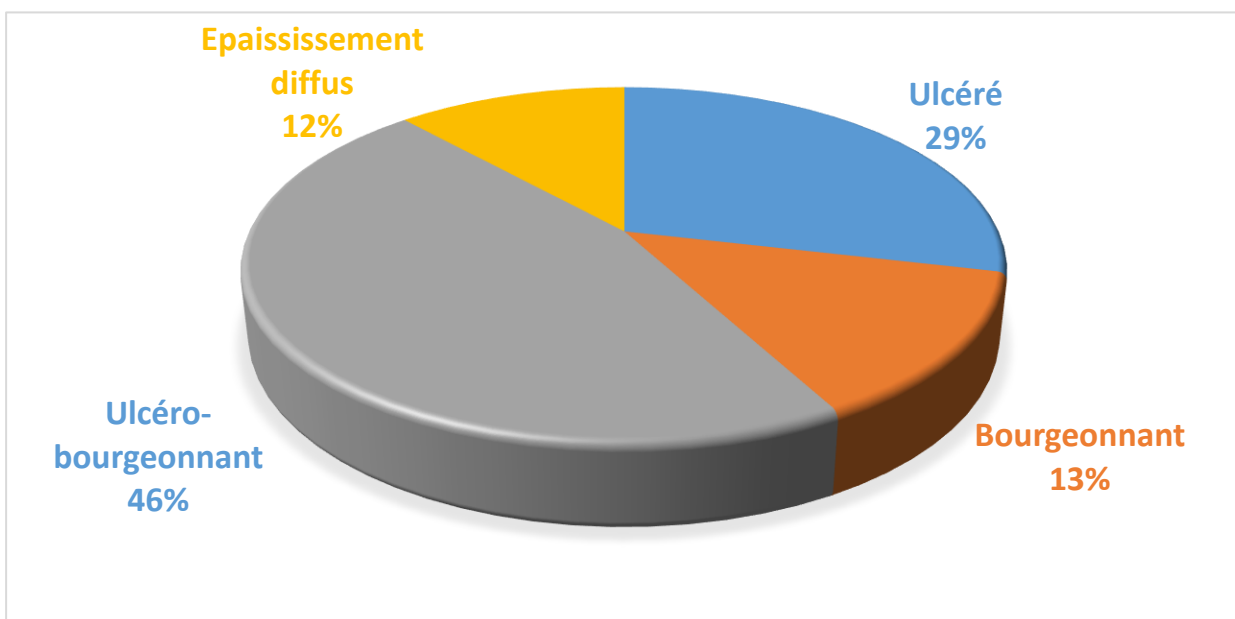
Graphique 7 : répartition selon la taille tumorale.



## D. Données anatomopathologiques

### 1. Répartition selon l'aspect macroscopique de la tumeur :

L'aspect macroscopique des carcinomes gastriques tel qu'apprécié par les données endoscopiques ou macroscopiques (sur pièce opératoire) montre que les tumeurs se présentent essentiellement avec un aspect ulcéré (n= 51 soit 28,93 %) ou ulcéro-bourgeonnant (n= 79, 44,8 %) (Figure 6). Les différents aspects macroscopiques sont représentés sur le graphique ci-dessous.



Graphique 8 : répartition selon l'aspect macroscopique de la tumeur.



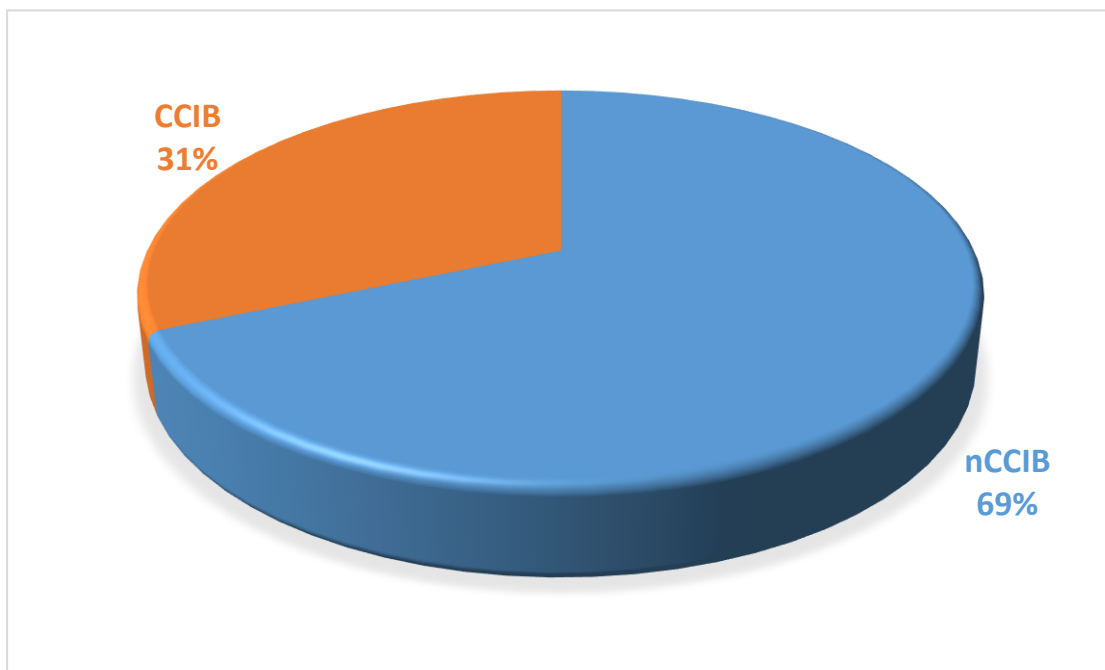
**Figure 6: Pièce de gastrectomie montrant une tumeur bourgeonnante occupant la région antro-pylorique (flèche noire).**

## 2. Répartition selon le type de prélèvement

Les 213 cas de l'étude sont répartis en 129 biopsies (60,56 %) et en 84 pièces opératoires (39,4%).

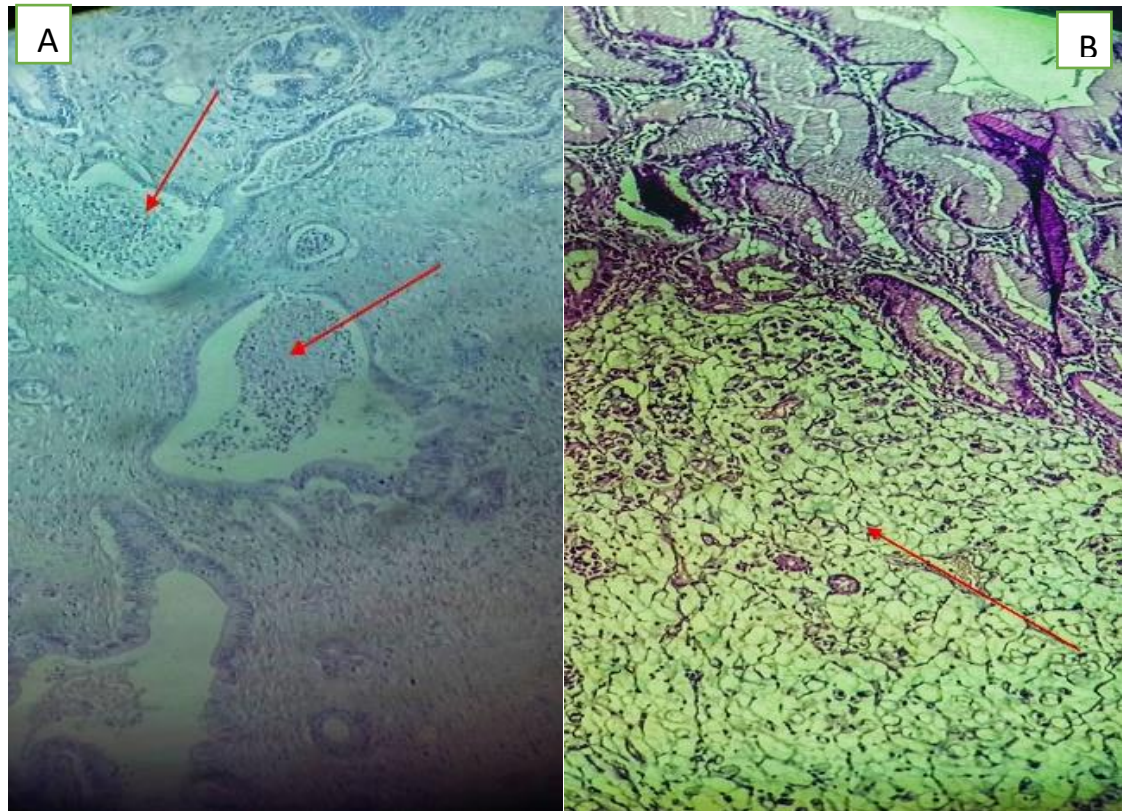
## 3. Répartition selon le type histologique

Nous avons enregistré 66 cas de carcinomes gastriques à cellules indépendantes en bague à chaton (CCIB) (30,04%) et 147 cas de carcinomes non à cellules indépendantes (nCCIB) (Graphique No.9, Figure 7). Parmi les nCCIB, on a diagnostiqué un cas de carcinome adénoquameux, un cas d'adénocarcinome mucineux, 2 cas de carcinomes indifférenciés et 143 cas d'adénocarcinomes (bien (26 cas), moyennement (54 cas) et peu différenciés (63 cas)).



Graphique 9 : répartition selon le type histologique de la tumeur.





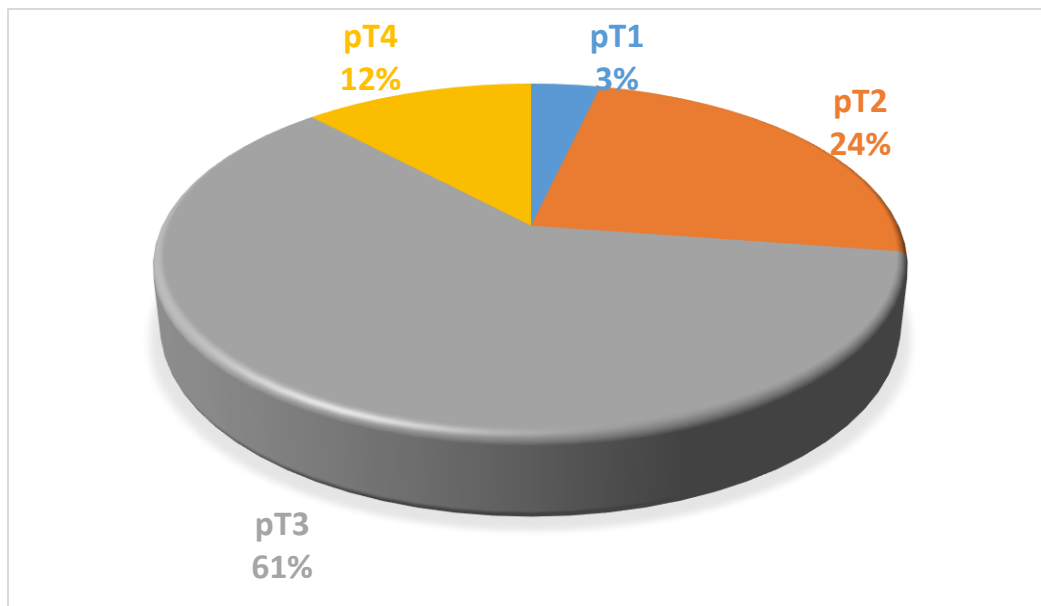
**Figure 7 : Aspects histologiques des carcinomes gastriques.**

**A :** HESx250: adénocarcinome bien différencié (structures glandulaires de taille variable flèches)

**B :** HESx 250: aspect histologique d'un carcinome à cellules indépendantes (flèche)

#### 4. Répartition selon le stade tumoral (stade pT)

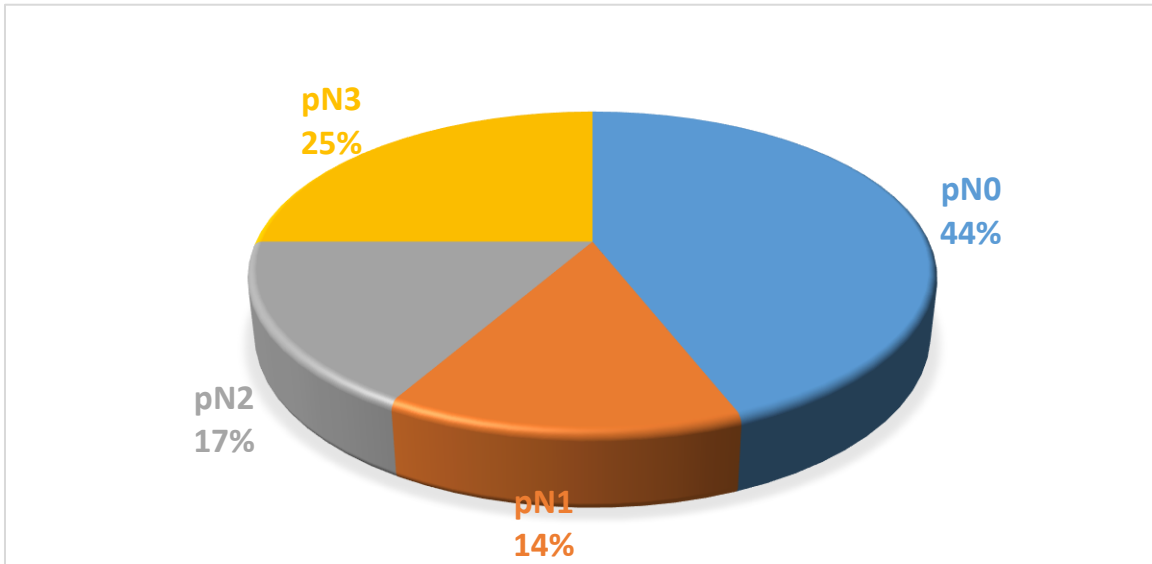
La plupart de nos cas opérés chirurgicalement (n=84) présentent des tumeurs classées pT3 (AJCC 2009), dans 60,71 % des cas (51 patients).



Graphique 8 : répartition selon le stade tumoral (stade pT)

### 5. Répartition selon la présence de métastase ganglionnaire

Chez les patients opérés (n=84), 55,95 % des cas (47 Patients) avaient des métastases ganglionnaires (Figure 8). Globalement, 37 cas étaient classés pN0, avec la majorité des cas de métastases ganglionnaires sont classés pN3.



Graphique 10 : répartition selon le statut ganglionnaire

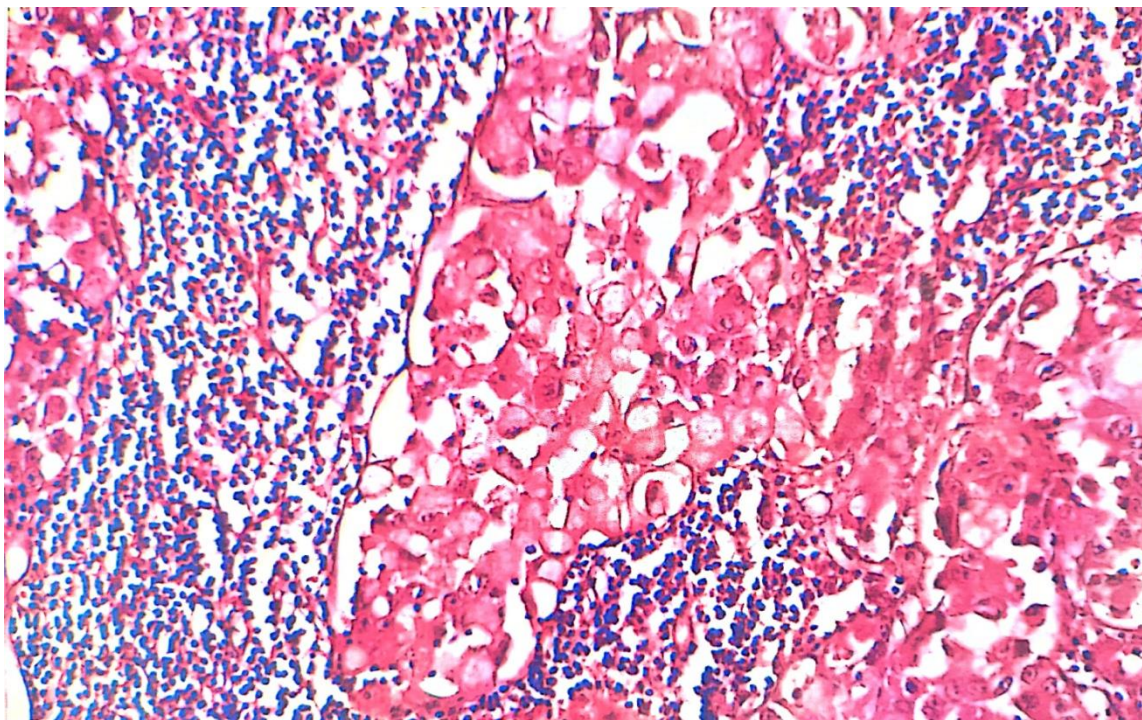


Figure 8 : localisation ganglionnaire d'un carcinome à cellules indépendantes.

(HES x 200)



## 6. Répartition selon la présence d'emboles vasculaires

Les emboles vasculaires étaient présents chez 25 patients (29,76%) parmi les cas opérés (Figure 9).

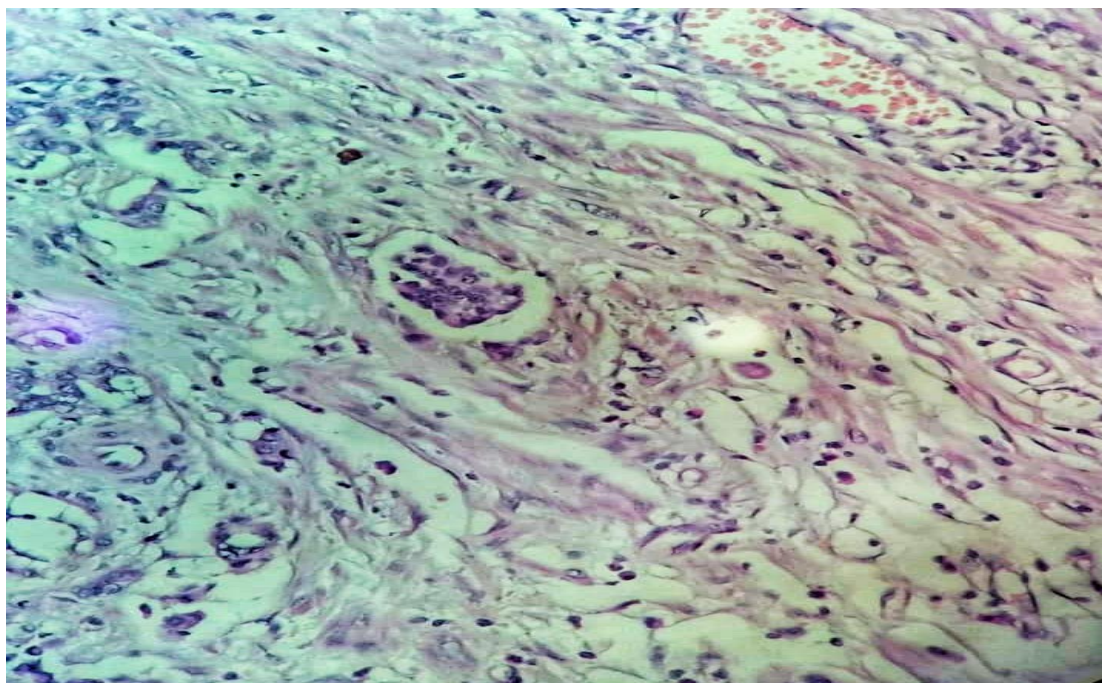
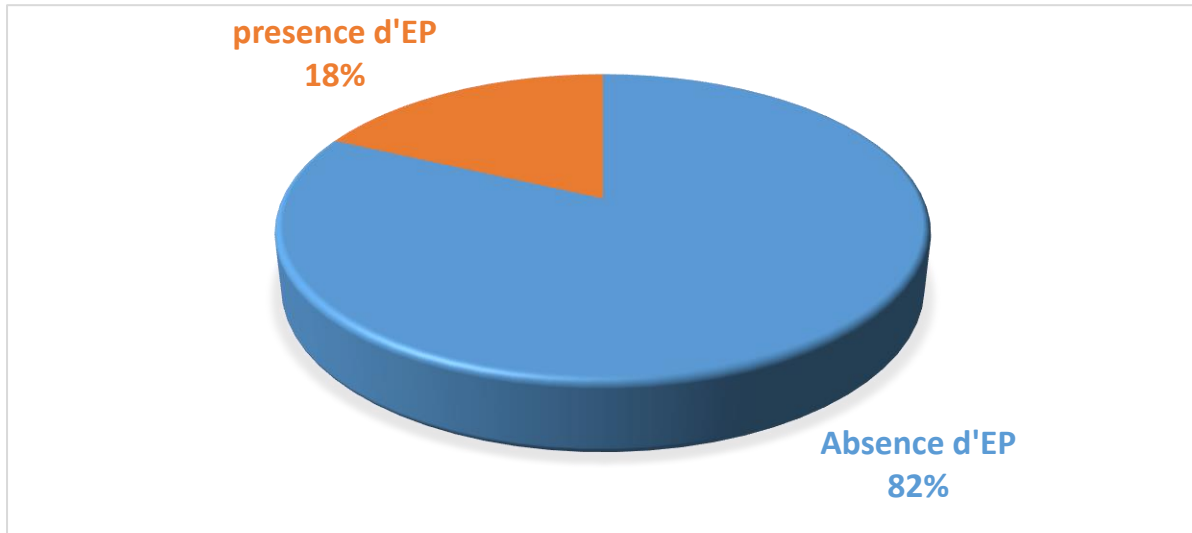


Figure 9 : emboles vasculaires comportant des cellules tumorales en bague à chaton dans la lumière vasculaire. (HES x 400).

### 7. Répartition selon la présence d'engainements péri-nerveux

Parmi les 84 Patients opérés, 15 soit (17,85 %) présentaient des engainements périmerveux (EP) (Figure 10).



Graphique 11 : répartition selon la présence d'engainements périmerveux.

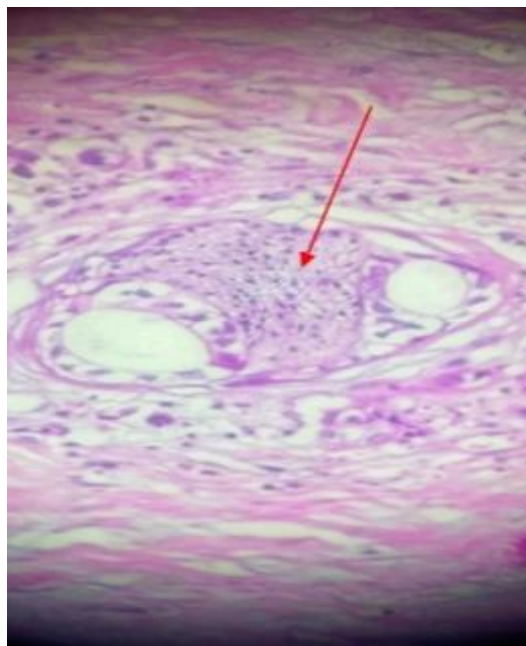


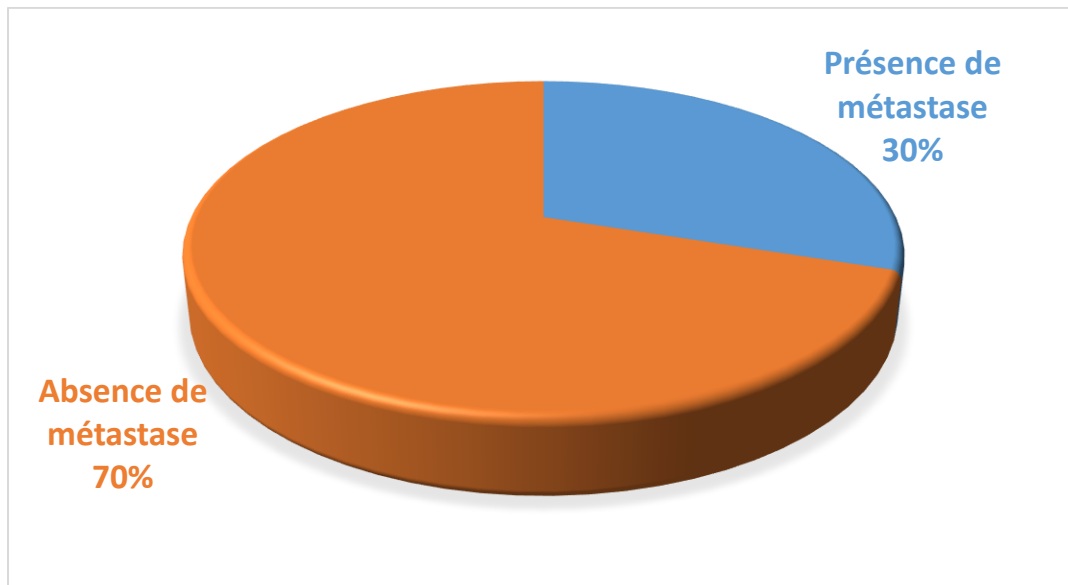
Figure 10 : image histologique d'un engainement périmerveux. Plusieurs cellules tumorales entourent un filet nerveux (flèche) (HES x 200).



## E. Données évolutives

### 1. Métastase

Les métastases viscérales étaient présentes d'emblées chez 64 patients (34,22%). L'atteinte hépatique (23 cas), péritonéale (19 cas) et pulmonaire (18 cas) constituent les principales localisations.

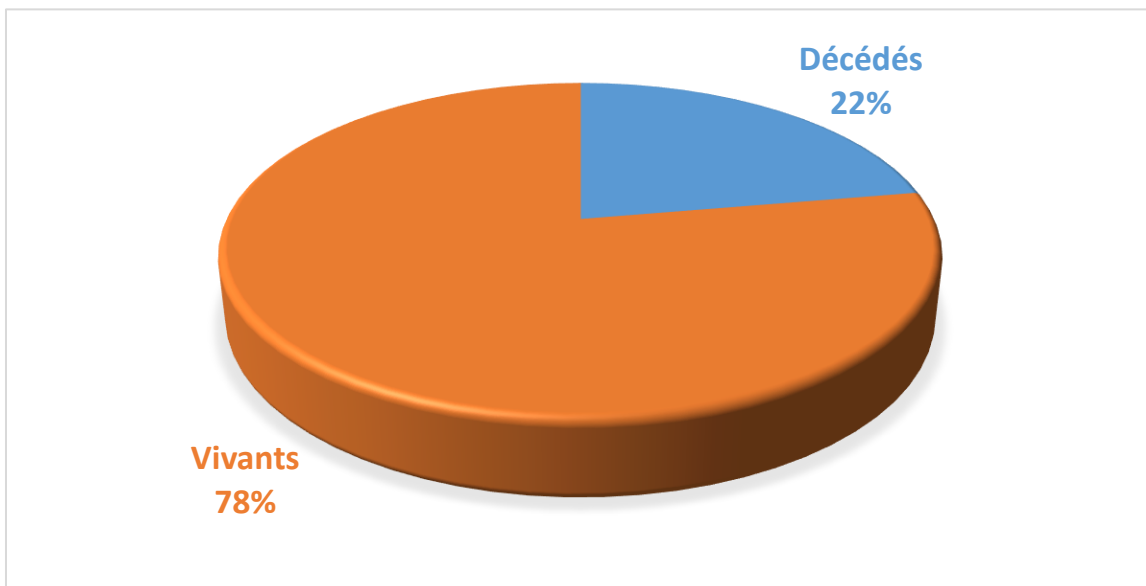


Graphique 11 : Répartition selon la présence des métastases viscérales.

## 2. Mortalité

On a considéré comme perdu de vue (PDV) tout patient dont la dernière consultation datait de plus de 02 deux ans.

Le taux de mortalité à partir des cas restant (130) est de 22,03% (29 cas) dans notre étude. La majorité des patients décédés sont ceux qui n'ont pas bénéficié de traitement chirurgical (20/29 cas soit 68,95 %)



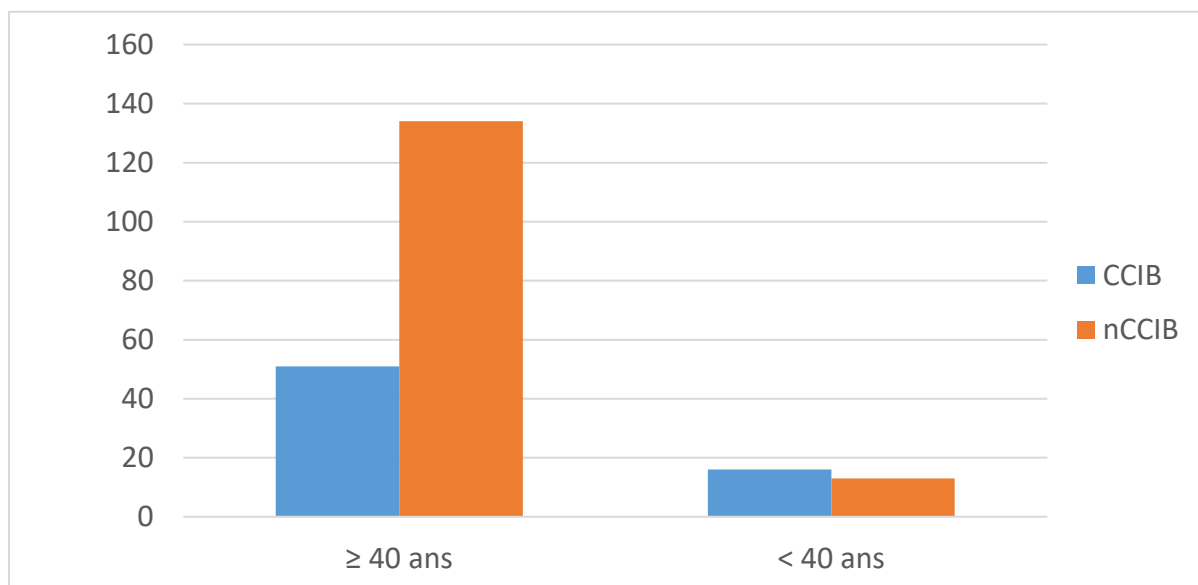
Graphique 12 : répartition des patients selon le taux de mortalité.

## II. Etude analytique

### A. Comparaison des paramètres clinico-pathologiques des CCIB et nCCIB

#### 1. Corrélation entre l'âge des patients et le type histologique

L'analyse statistique montre une différence significative entre l'âge des patients atteints du CCIB et ceux atteints du nCCIB. Le CCIB se rencontre chez des sujets plus jeunes. Le graphique ci-dessous montre que 23,88 % (n= 16) des patients du groupe CCIB avaient moins de 40 ans, contre 8,21 % (n=13) pour les patients du groupe nCCIB (**p = 0,002, voir tableau de corrélation No.6**)



**Graphique 13 : corrélation entre l'âge des patients et le type histologique**

## 2. Corrélation entre le délai diagnostique et le type histologique

Le délai moyen de diagnostic dans les deux groupes est de 5,69 mois, il était de 5,42 mois dans le groupe des nCCIB ; contre 6,86 mois pour le groupe des CCIB, avec présence d'une différence statistiquement significative entre les deux groupes  $p= 0,015$

On en déduit donc que les CCIB étaient diagnostiqués plus tardivement que les nCCIB.

## 3. Facteurs de risques

Certains facteurs médicaux ou environnementaux sont considérés comme étant « à risque » de générer ou de favoriser la survenue d'un cancer.

Dans notre étude les facteurs prédisposant recherchés étaient les suivant : le tabagisme, l'alcoolisme et l'infection à Helicobacter pylori.

**Tableau 1 : Corrélation facteurs de risques et types histologiques**

Facteur de risque	CCIB		nCCIB		P
<b>Hélicobacter pylori (n=187)</b>					
- Présent	14	(22,6%)	21	(16,8%)	0,234
- Absent	48	(77,4%)	104	(83,2%)	
- Total	62 (100%)		125 (100%)		
<b>Tabac (n=187)</b>					
- Tabagique	14	(22,6%)	23	(18,4%)	0,358
- Non tabagique	48	(77,4%)	102	(81,6%)	
- Total	62 (100%)		125 (100%)		
<b>Alcool (n=187)</b>					
- Alcoolique	1	(1,6%)	4	(3,2%)	0,577
- Non alcoolique	61	(98,3%)	121	(96,8%)	
- Total	62 (100%)		125 (100%)		

Le tableau ci-dessous montre les différents facteurs de risque évalués et corrélés en fonction du type histologique :

Il ressort de notre comparaison qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux types histologiques et les différents facteurs de risques évalués.

#### **4. Corrélation entre les signes fonctionnels et le type histologique**

##### **a. Vomissement**

41,8% de l'ensemble des patients présentaient des vomissements aigus ou chroniques.

On note que les patients CCIB avaient plus de vomissements que les autres patients avec une différence statistiquement significative  $p=0,003$

##### **b. Hémorragie digestive haute**

29 patients présentaient une hémorragie digestive haute ; Les patients CCIB faisaient moins d'hémorragies digestives que ceux des nCCIB (4,4% contre 17,8%), cette différence était statistiquement significative  $p=0,008$

**Le tableau ci-dessous montre les différents signes fonctionnels corrélés en fonction du type histologique:**

**Tableau 2 : Corrélation des différents signes fonctionnels en fonction de type  
histologique**

Paramètres	CCIB	nCCIB	P
<b>Epigastralgie</b> n=187			
- Présente	46 (74,2%)	98 (67,1%)	0,824
- Absente	16 (25,8%)	27 (32,9%)	
- Total	62 (100%)	125 (100%)	
<b>Vomissement</b> n=187			
- Présent	38 (61,3%)	51 (40,8%)	<b>0,003</b>
- Absent	24 (38,7%)	74 (59,2%)	
- Total	62 (100%)	125 (100%)	
<b>Hémorragie haute</b> n= 187			
- Présent	3 (4,8%)	26 (20,8%)	<b>0,008</b>
- Absent	59 (95,2%)	99 (79,2%)	
- Total	62 (100%)	125 (100%)	
<b>Dysphagie</b> n = 187			
- Présente	5 (8%)	9 (7,2%)	0,723
- Absente	57 (92%)	114 (91,2%)	
- Total	62 (100%)	125 (100%)	
<b>AEG :</b> n =187			
- Présente	31 (50%)	58 (46 ,4%)	0,369
- Absente	31 (50%)	67 (53,6%)	
- Total	62 (100%)	125 (100%)	

## 5. Corrélation entre les signes physiques et le type histologique

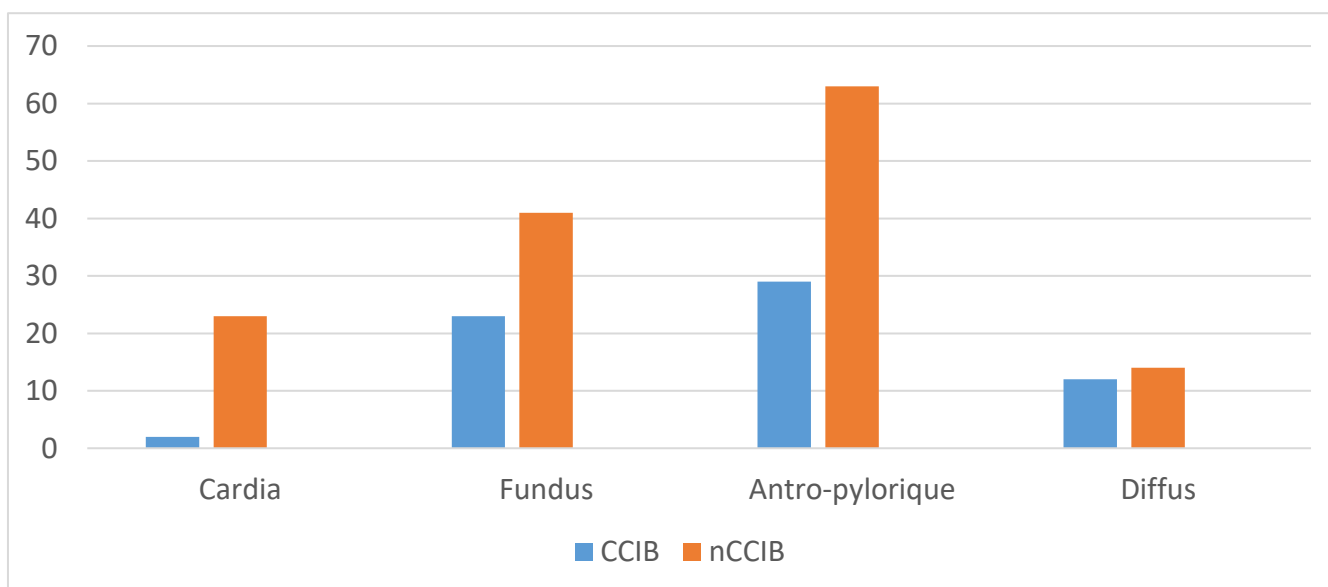
Le tableau ci-dessous montre les différents signes physiques corrélés en fonction du type histologique:

**Tableau 3 : Corrélation entre les signes physique et les types histologiques**

Paramètres	CCIB	nCCIB	P
<b>Amaigrissement</b> n=187			
- <b>Présent</b>	28 (45,2%)	57 (45,6%)	0,704
- <b>Absent</b>	34 (54,8%)	68 (54,4%)	
- <b>Total</b>	62 (100%)	125 (100%)	
<b>Ascite :</b> n=187			
- <b>Présente</b>	7 (11,3%)	6 (4,8%)	0,073
- <b>Absente</b>	55 (88,7%)	119 (95,2%)	
- <b>Total</b>	62 (100%)	125 (100%)	
<b>Masse abdominal</b> n=187			
- <b>Présente</b>	1 (1,6%)	5 (4%)	0,429
- <b>Absente</b>	61 (98,4%)	120 (96%)	
- <b>Total</b>	62 (100%)	125 (100%)	
<b>Clapotage à jeun</b> =187			
- <b>Présent</b>	7 (11,3%)	2 (1,6%)	<b><u>0,002</u></b>
- <b>Absent</b>	55 (88,7%)	123 (98,4%)	
- <b>Total</b>	62 (100%)	125 (100%)	

## 6. Corrélation entre le siège tumoral le type histologique

La comparaison de la proportion des CCIB en fonction de la localisation montre une proportion plus importante au niveau de la localisation antro-pylorique et diffuse ( $p=0,037$ ) (graphique ci-dessous et tableau de corrélation No.4)

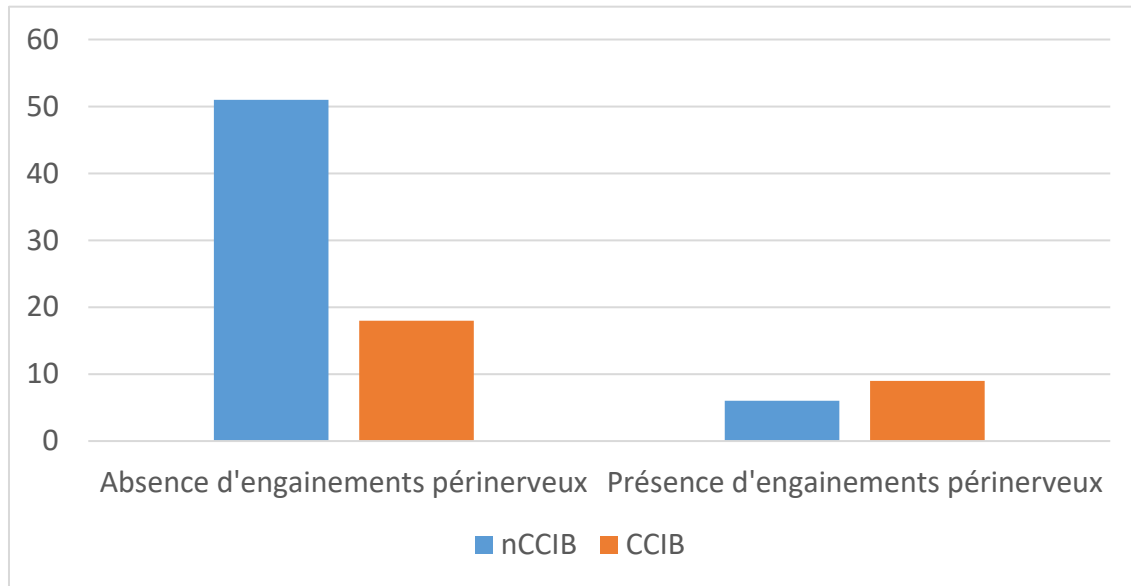


Graphique 14 : corrélation entre le siège tumoral et le type histologique.

## 7. Corrélation entre la présence des engainements périnerveux et le type histologique

Notre étude a trouvé une différence significative entre le CCIB et le nCCIB en ce qui concerne la présence d'engainements périnerveux. Ces derniers se rencontrent plus dans le CCIB ( $n= 9$  soit 37,5 % contre 11,66 % ( $n= 6$ ) ;  $p=0,0037$ ).



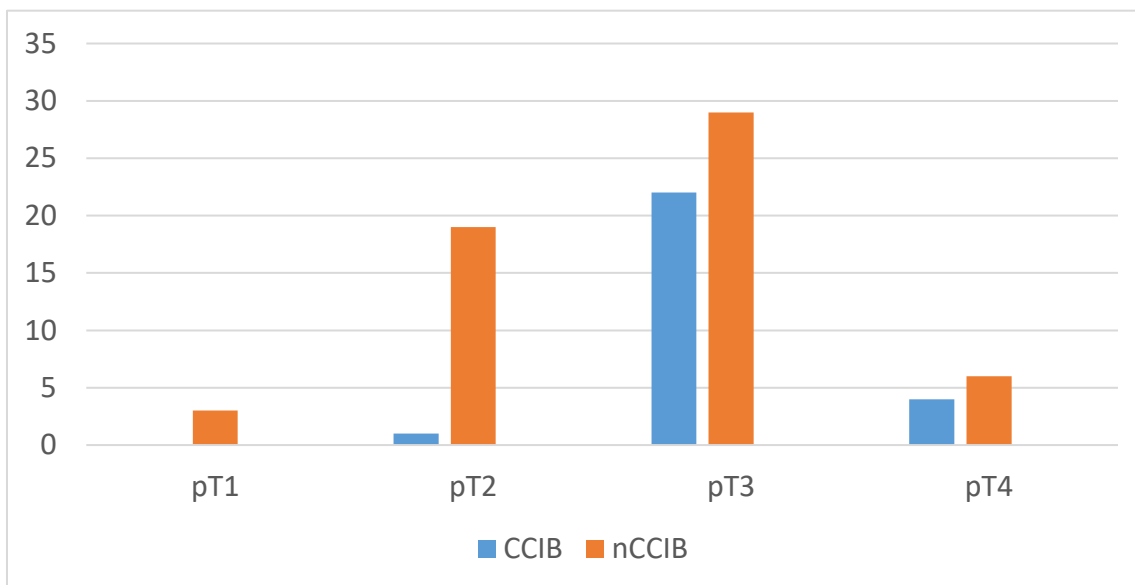


**Graphique 15 : corrélation entre la présence des engainements périnerveux et le type histologique**

#### **8. Corrélation entre le degré d'infiltration pariétale et le type histologique**

Dans notre étude, on a trouvé une différence significative en matière du degré d'infiltration tumorale (stade pT) entre les patients opérés pour CCIB et ceux opérés pour nCCIB. L'infiltration de la sous séreuse (stade pT3 et pT4) est plus retrouvée dans le CCIB en comparaison avec les nCCIB (81,48% et 14,81%, contre 50,87% et 10,52% respectivement,  $p = 0,022$ ).

Par contre, la proportion des stades pT2 est plus importante pour les nCCIB contre les CCIB (33,33% et 3,7% respectivement,  $p = 0,022$ )

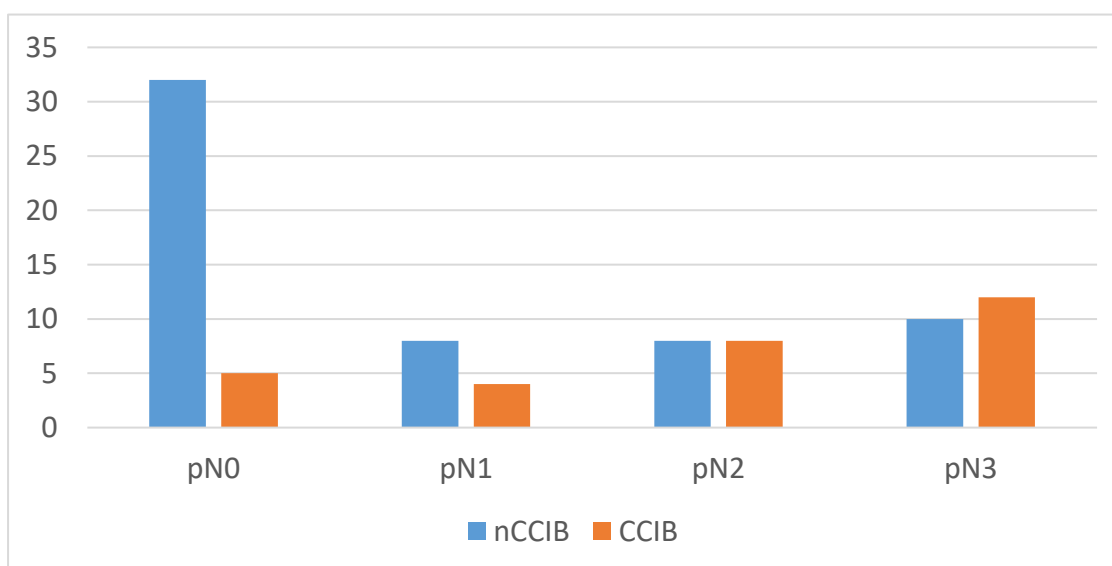


**Graphique 16 : corrélation entre le degré d'infiltration pariétale et le type histologique**

### 9. Corrélation entre le statut ganglionnaire et le type histologique

Notre étude montre que chez les sujets opérés, les métastases ganglionnaires sont l'apanage du CCIB en comparaison avec le nCCIB (81,48 % contre 43,85% ;  $p=0,015$ ).

La plupart des patients du groupe CCIB étaient classés au stade ganglionnaire pN3 (37,03% pour les CCIB contre 19,2% pour les nCCIB ;  $p = 0,015$ ).



**Graphique 17 : corrélation entre le statut ganglionnaire et le type histologique**

## 10. Corrélation entre le type de chirurgie et le type histologique

Attitude thérapeutique	CCIB	nCCIB	P
Gastrectomie partielle	2 (7,4%)	28 (49,1%)	<b><u>0,006</u></b>
Gastrectomie totale	25 (92,5%)	29 (50,8%)	
Total :	27 (100%)	57 (100%)	

L'attitude thérapeutique était plus en faveur de la gastrectomie totale quand il s'agissait du CCIB.

### a. Nombre total de ganglions disséqués sur les pièces opératoires

Chez les patients opérés, 57 est le nombre maximal de ganglions disséqués au cours d'un geste opératoire, et 5 est le nombre minimal avec une moyenne de 19 ganglions disséqués.

### b. Nombre total de ganglions envahis en fonction du bénéfice de la chimiothérapie péri-opératoire

Nombre de ganglions envahis	Chimiothérapie péri-opératoire	Pas de chimiothérapie péri-opératoire	P
Max :	23	33	0,148
Min :	0	0	
Moyenne :	4,38	4,84	

## 11. Evaluation de la réponse à la chimiothérapie péri-opératoire

Selon les données disponibles, 11 cas seulement est le nombre de patients chez qui la réponse au traitement avait été évalué:

- 02 cas de CCIB dont la réponse au traitement ne dépassait pas 5%
- 09 cas de nCCIB dont la réponse est variable de 0% jusqu'à 95% avec une moyenne de réponse au traitement de 31%

## 12. Tableau récapitulatif de la comparaison des différents paramètres clinicopathologiques des 2 groupes de carcinomes gastriques

Le tableau ci-dessous résume la comparaison des différents paramètres clinicopathologiques des 2 groupes de carcinomes gastriques (CCIB et nCCIB). Les différences significative ( $p < 0,05$ ) sont retrouvées en matière d'âge, de siège tumoral, l'aspect macroscopique, l'engainements péri nerveux, du degré d'infiltration pariétale (stade pT), et de métastase ganglionnaire (stade pN).

**Tableau 4 : comparaison des différents paramètres clinicopathologiques des 2 groupes de carcinomes gastriques (CCIB et nCCIB).**

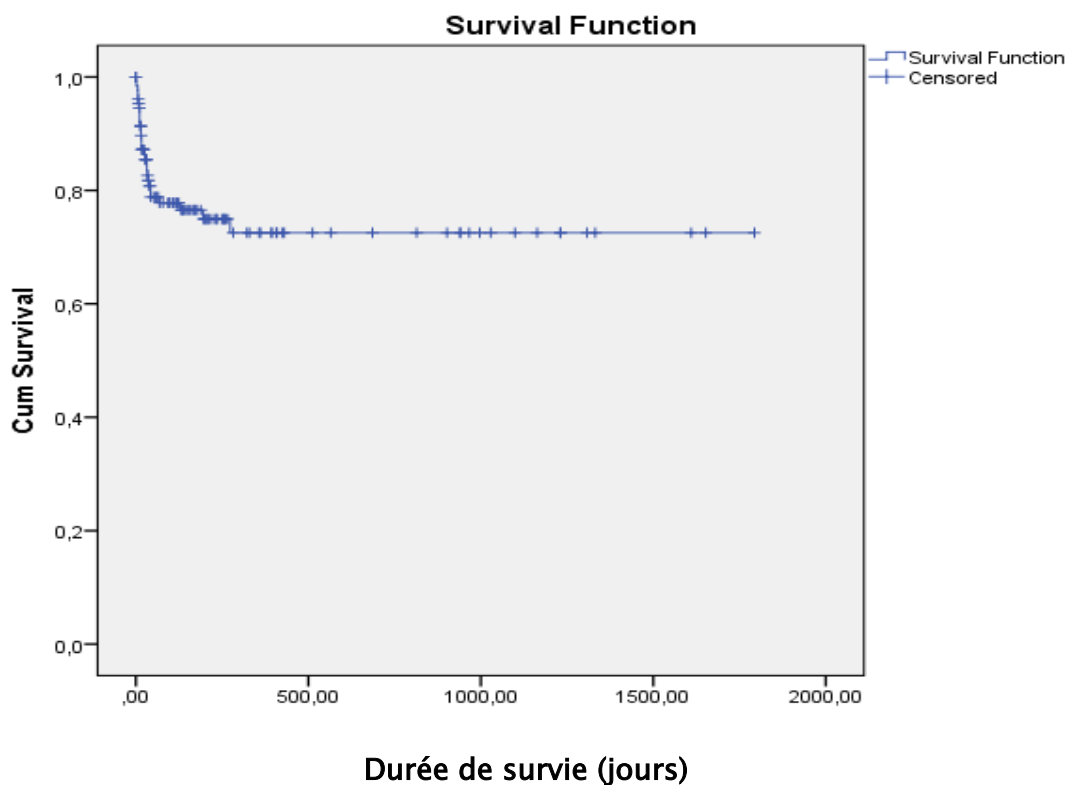
<u>Paramètres</u>	<u>CCIB</u> No. de cas (%)	<u>nCCIB</u> No. de cas (%)	<u>P</u>
<b>Age (n=213)</b>			
–Moyenne (années)	50,42	59,04	<b><u>0,002</u></b>
< 40 ans	16 (23,88%)	13 (8,21%)	
≥ 40 ans	51 (76,11%)	134 (91,78%)	
<b>Total</b>	<b>67 (100%)</b>	<b>146 (100%)</b>	
<b>Sexe (n=213)</b>			
–Féminin	28 (41,79%)	52 (35,61%)	0,388
–Masculin	39 (58,20%)	94 (64,38%)	
<b>Total</b>	<b>67 (100%)</b>	<b>146 (100%)</b>	
<b>Siège (n=207)</b>			
–Cardia	2 (3,03%)	23 (16,31%)	<b><u>0,037</u></b>
–Fundus	23 (34,48%)	41 (29,07%)	
–Antro–pylorique	29 (43,93%)	63 (44,68%)	
–Diffus	12 (18,18%)	14 (9,92%)	
<b>Total</b>	<b>66 (100%)</b>	<b>141 (100%)</b>	
<b>Aspect macro (n=176)</b>			
–ulcéré	18 (32,65%)	33 (25,21%)	<b><u>0,008</u></b>
–bourgeonnant	10 (18,36%)	13 (10,92%)	
–ulcéro–bourg	13 (26,53%)	66 (56,30%)	
–Epaississement pariétal	12 (22,44%)	11 (5,88%)	

<b>Total</b>	53 (100%)	123 (100%)	
<b>Emboles vasculaires (n=84)</b>			
-Absence	22 (81,48%)	37 (64,91%)	0,292
-Présence	5 (18,51%)	20 (35,08%)	
<b>Total</b>	27 (100%)	57 (100%)	
<b>Engainements périnerv (n=84)</b>			
-Absence	18 (62,5%)	51 (88,33%)	<u>0,037</u>
-Présence	9 (37,5%)	6 (11,66%)	
<b>Total</b>	27 (100%)	57 (100%)	
<b>Stade T (n=84)</b>			
-pT1	0 (0%)	3 (5,26%)	<u>0,022</u>
-pT2	1 (3,7%)	19 (33,33%)	
-pT3	22 (81,48%)	29 (50,87%)	
-pT4	4 (14,81%)	6 (10,52%)	
<b>Total</b>	27 (100%)	57 (100%)	
<b>Stade ganglionnaire (n=84)</b>			
-pN0	5 (18,51%)	32 (56,14%)	<u>0,015</u>
-pN1	4 (14,81%)	8 (14,03%)	
-pN2	8 (29,62%)	6 (10,52%)	
-pN3	10 (37,03%)	11 (19,29%)	
<b>Total</b>	27 (100%)	57 (100%)	
<b>Métastase (n=213)</b>			
-Absence	46 (68,65%)	103 (70,54%)	0,780
-Présence	21 (31,34%)	43 (29,45%)	
<b>Total</b>	67 (100%)	146 (100%)	
<b>Survie (n=213)</b>			
-Vivants	56 (82,81%)	128 (88,6%)	0,419
-Décédés	11 (17,18%)	18 (11,4%)	
<b>Total</b>	67 (100%)	146 (100%)	

## B. Etude de survie

### 1. Courbe de survie globale

La survie globale de nos patients après avoir exclue les perdus de vue est de 78%. L'étude de survie selon la méthode de Kaplan-Meier montre une durée de survie moyenne de 1316,77 jours +/- 80,31 (soit 3,6 Ans) (IC = 95%, 1159,354-1474,188)

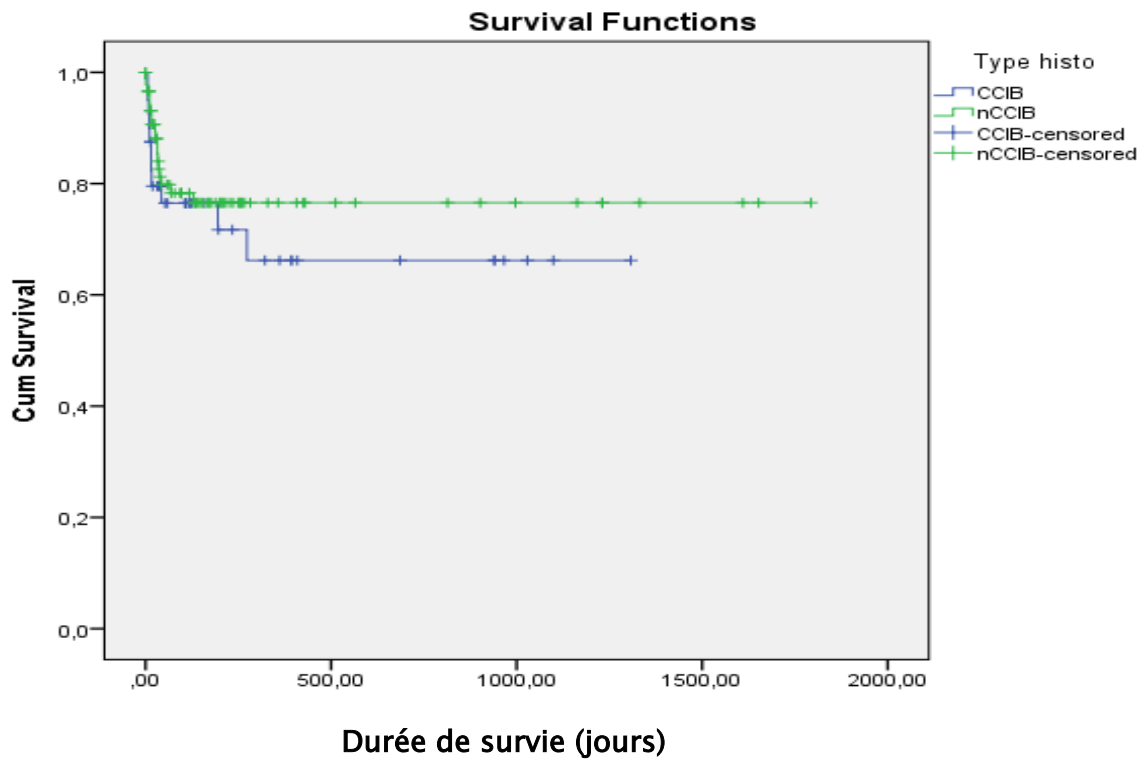


Graphique 18 : courbe de survie globale

### 2. Comparaison des paramètres de survie

#### a. Comparaison des courbes de survie selon le type histologique

La durée de survie moyenne des patients atteints de CCIB est inférieure à celle des patients du groupe nCCIB (durées de survies moyennes respectives de 2,81 ans +/- 0,21 contre 4,12 ans +/- 0,17). Cependant cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,419$  ; IC = 95%)

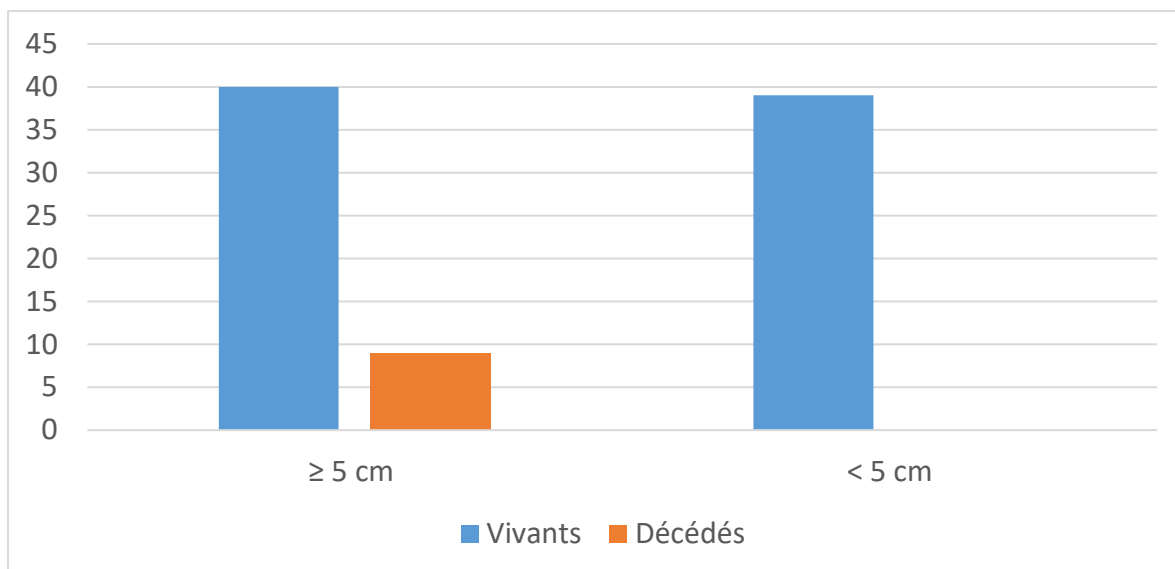


Graphique 19 : comparaison des courbes de survie selon le type histologique

**b. Comparaison de survie avec la taille tumorale**

Tous les patients décédés avaient une tumeur  $\geq 5$  cm (100% contre 50,63 % pour les survivants,  $p = 0,021$ ). Les patients vivants avaient des tumeurs de moins de 5 cm.

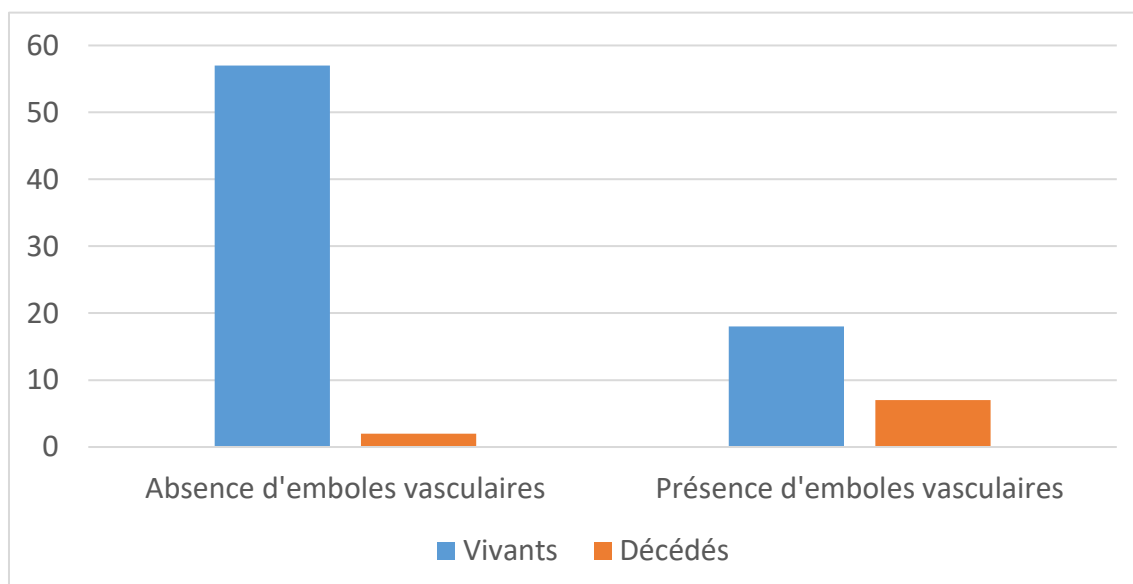
Cependant, ce paramètre n'est pas un facteur prédictif de mortalité selon l'analyse multivariée.



Graphique 20 : comparaison des paramètres de survie selon la taille tumorale

**c. Comparaison de survie avec la présence d'emboles vasculaires**

Les emboles vasculaires étaient retrouvés chez la majorité des patients décédés (n= 7 soit 77,77 % Contre 24% (n = 18) chez les survivants ; p = 0,044). Cependant ce paramètre n'est pas un facteur prédictif de mortalité selon l'analyse multivariée.



Graphique 21 : comparaison des paramètres de survie selon la présence d'emboles vasculaires



**d. Tableau récapitulatif de comparaison des différents paramètres clinicopathologiques et la survie**

Le tableau ci-dessous présente la comparaison globale des différents paramètres entre les patients vivants et les patients décédés. Des différences significatives sont notées au niveau de la taille tumorale et des embolies vasculaires ( $p < 0,05$ )

Cependant, l'analyse multivariée (régression logistique) n'a pas retrouvé de facteurs prédictifs de survie ( $p > 0,05$  ; IC = 95 %)

**Tableau 5 : comparaison des différents paramètres entre les patients vivants et les patients décédés**

<u>Paramètres</u>	<u>Vivants</u> No. de cas (%)	<u>Décédés</u> No. de cas (%)	<u>P</u>
<b>Age (n=213)</b>			
< 40 ans	26 (14,1%)	2 (6,8%)	0,284
≥ 40 ans	158 (85,9%)	27 (93,1%)	
<b>Total</b>	184 (100%)	29 (100%)	
<b>Sexe (n=213)</b>			
- Féminin	69 (37,5%)	11 (37,93%)	0,964
- Masculin	115 (62,5%)	18 (62,06%)	
<b>Total</b>	184 (100%)	29 (100%)	
<b>Type histologique (n=213)</b>			
- CCIB	56 (30,43%)	11 (39,28%)	0,419
- nCCIB	128 (69,56%)	17 (60,71%)	
<b>Total</b>	184 (100%)	28 (100%)	
<b>Taille tumorale (n=81)</b>			
< 5cm	39 (49,36%)	0 (0%)	<b><u>0,021</u></b>
≥ 5cm	40 (50,36%)	9 (100%)	
<b>Total</b>	79 (100%)	9 (100%)	
<b>Embolies vasculaires (n=81)</b>			
- Absence	57 (73,61%)	2 (33,33%)	<b><u>0,007</u></b>
- Présence	18 (26,38%)	7 (66,66%)	

<b>Total</b>		75 (100%)	9 (100%)	
<b>Engainements périnerv (n=81)</b>				
- <b>Absence</b>		63 (84,00%)	6 (66,66%)	0,312
- <b>Présence</b>		12 (16,00%)	3 (33,33%)	
<b>Total</b>		75 (100%)	9 (100%)	
<b>Stade T</b>				
- <b>pT1</b>		3 (4,1%)	0 (0%)	0,616
- <b>pT2</b>		18 (24,65%)	2 (22,22%)	
- <b>pT3</b>		44 (60,27%)	7 (77,77%)	
- <b>pT4</b>		10 (13,69%)	0 (0%)	
<b>Total</b>		73 (100%)	9 (100%)	
<b>Stade ganglionnaire (n=81)</b>				
- <b>pN0</b>		31 (42,46%)	6 (66,66%)	0,510
- <b>pN1</b>		12 (16,43%)	0 (0%)	
- <b>pN2</b>		13 (17,80%)	1 (11,11%)	
- <b>pN3</b>		19 (26,02%)	2 (22,22%)	
<b>Total</b>		73 (100%)	9 (100%)	
<b>Métastase (n=213)</b>				
- <b>Absence</b>		127 (68,64%)	22 (78,57%)	0,455
- <b>Présence</b>		57 (31,35%)	7 (21,42%)	
<b>Total</b>		184 (100%)	29 (100%)	

# DISCUSSION

## I. Epidémiologie

### A. Fréquence

Le cancer gastrique constitue un problème de santé publique de par sa fréquence et sa gravité. Bien que son incidence ait diminué au cours des deux dernières décennies, il représente encore de nos jours un sérieux problème de santé publique mondiale.

Selon les données GLOBOCAN CANCER 2018 le cancer gastrique est classé 6ème par ordre d'incidence avec plus de 1 million (5,7%) de nouveaux cas enregistrés chaque année après cancer du poumon, des seins, de la prostate, du colon et de la peau ; il constitue la 2ème cause de mortalité par cancer dans le monde avec plus de 700000 (8,2%) cas de décès/an [1].

En Europe, selon ENCR (European national cancer registries) 139600 nouveaux cas enregistrés chaque année, il constitue le 7ème cancer le plus fréquent avec un taux d'incidence de 13,7 pour 100000 (personne-année) [13].

Il existe de grandes différences d'incidence de cancer gastrique à travers le monde dont les plus importantes sont situées dans la région d'Asie (surtout au Japon), en Europe de l'est, en Amérique centrale et du sud.

En Afrique, l'incidence du carcinome gastrique serait plus faible, mais cette faible incidence est probablement liée à des données insuffisantes dans la littérature résultant du manque des moyens diagnostiques adéquats [8].

Au Maroc, selon une étude multicentrique sur quatre villes marocaines reposant sur deux registres régionaux de Rabat (RECRAB) et de Casablanca (RCRC), les données épidémiologiques de Fès et de Marrakech sur une période de 8 ans (2001-2009) le cancer de l'estomac constitue le 2ème cancer digestif le plus

fréquent, le 5ème cancer le plus fréquent chez l'homme et le 6ème chez la femme [14].

Dans la région de Fès, les carcinomes gastriques constituent 29,64% des cancers digestifs, en 2ème position après les cancers colorectaux [15].

Dans notre étude, 213 patients ont été diagnostiqué sur une période de cinq ans (2014–2018) avec une moyenne de 42 cas par an.

En termes d'épidémiologie et de carcinogénèse, le cancer gastrique doit être subdivisé en trois formes :

- Adénocarcinome distal de type intestinal,
- Adénocarcinome distal de type diffus
- Adénocarcinome proximal ou du cardia.

Alors que l'adénocarcinome distal de type intestinal est en occident le seul cancer à voir réellement son incidence diminuer depuis la 2ème moitié du XXème siècle, deux formes bien particulières ne font qu'augmenter: le cancer du cardia et l'adénocarcinome distal de type diffus dont fait partie le carcinome à cellules indépendantes en bague à chaton (CCIB). Ce CCIB, qui souvent est une vraie limite gastrique, devient plus fréquent et touche de plus en plus souvent des adultes jeunes [16, 17,18].

Selon une étude réalisée dans le département du calvados en France, la proportion du carcinome à cellules indépendantes est passée de 20% à 34% en moins de 10 ans (1978–1987). [19]

Aux Etats–Unis, l'incidence est en augmentation constante, elle a triplé de 1973 à 2000 en passant de 0,3 cas à 1,8 cas pour 100000 habitants.

La fréquence actuelle est estimée entre 3,4% et 45,4% des adénocarcinomes gastriques selon les études et selon les pays [7,20,21,22].

Avec toutefois une incidence relativement faible en Corée (9,4%) qui est pourtant un pays de forte incidence de cancer gastrique.

De plus l'adénocarcinome gastrique classique a vu son incidence fortement diminuée grâce à l'éradication de l'*Helicobacter pylori* (HP) mais pas celle du CCIB ni celle du cardia.

Nous n'avons retrouvé aucun article dans la littérature expliquant clairement les raisons de ce constat. Néanmoins, il semblerait que cela soit dû aux processus de carcinogénèse différents. L'HP semblerait ne pas être impliqué dans le processus carcinomateux des CCIB.

Vu l'absence de registre au Maroc, nous ne pouvons avoir d'idée exacte sur l'évolution de ce type de cancer.

Néanmoins, selon une série hospitalière rapportée dans une thèse réalisée à Rabat discutant les différents paramètres qui se sont modifiés sur le cancer de l'estomac en un quart de siècle, la fréquence des CCIB est passée de 16,66% à 27,9% entre début 1980 et fin 2014. [23]

Selon notre étude, le CCIB représente plus du quart des cancers gastriques (31%).

## **B. Age**

Selon plusieurs auteurs, le carcinome à cellules indépendantes survient chez des sujets plus jeunes comparé au nCCIB [7, 24].

Nos résultats concordaient avec les résultats de la littérature. En effet, l'âge moyen chez l'ensemble de nos patients est de 56,44 ans (écart-type de 13,78 avec des extrêmes de 19–86 ans). Les patients CCIB avaient un âge moyen de 50,4 ans. Ceux porteurs des nCCIB avaient un âge moyen de 59 ans. ( $p=0,002$ ).

La différence d'âge était statistiquement significative.

Ce type histologique (CCIB) n'était pas associé dans notre travail à l'HP. La fréquence particulière de CCIB chez les jeunes de moins de 40 ans nécessite une enquête complémentaire à la recherche d'autres facteurs de risque.

**Tableau 6 : L'âge moyen de CCIB et nCCIB en fonction des séries**

	nCCIB	CCIB	P
KJ Kwon [7]	63,2	55,5	0,001
P Kong [41]	57,7	57,1	0,646
M. Zhang [43]	57,9	56,2	0,173
Notre série	59	50,4	0,002

### C. Sexe

Le CCIB est plus fréquent chez les femmes comparé au nCCIB, selon l'étude de Tabouret T et al.[24]

Dans une étude coréenne, le sex-ratio était de 1,4 au sein des CCIB et de 2,4 au sein des nCCIB. (p=0,003) [7].

Nos résultats se rapprochent des leurs avec dans notre série, un sex-ratio de 1,4 au sein des CCIB et de 1,8 au sein des nCCIB. Quoique cette différence soit non significative, elle traduit tout de même, une forte proportion de femmes dans le groupe des CCIB.

Par contre Z.Wang et al. quant à eux ne retrouvaient pas de différence entre les deux groupes concernant le sexe [22].

Il a été démontré que l'incidence des cancers gastriques est en baisse à travers le monde contrairement à celle des CCIB [16].

**Tableau 7 : Corrélation du sexe et du type histologique en fonction des séries**

	nCCIB	CCIB	P
<b>KJ Kwon<sup>[7]</sup></b>			
- Homme	149 (72,7%)	26 (51%)	0,003
- Femme	56 (27,3%)	25 (49%)	
- Sex-ratio	<b>2,66</b>	<b>1,04</b>	
<b>P. Kong<sup>[41]</sup></b>			
- Homme	285 (73,1%)	64 (71,1%)	0,696
- Femme	105 (26,9%)	26 (28,9%)	
- sex- ratio	<b>2,71</b>	<b>2,46</b>	
<b>M.Zhang<sup>[43]</sup></b>			
- Homme	884 (72,4%)	145 (66,5%)	0,076
- Femme	337 (27,6%)	73 (33,5%)	
- sex-ratio	<b>2,62</b>	<b>1,98</b>	
<b>Z. Wang<sup>[22]</sup></b>			
- Homme	128 (54,4%)	73 (63,5%)	0,372
- Femme	91 (41,5%)	42 (36,5%)	
- sex-ratio	<b>1,4</b>	<b>1,73</b>	
<b>Notre série</b>			
- Homme	94 (64,38%)	39 (58,2%)	0,388
- Femme	52 (35,6%)	28 (41,8%)	
- Sex- ratio	<b>1,8</b>	<b>1,39</b>	

De même l'incidence des cancers gastriques chez la femme est en nette augmentation d'après la série hospitalière de **Dr Ahallat**, qui suggère que cela pourrait être dû d'une part à un meilleur accès aux soins et d'autre part à l'exposition des femmes aux mêmes facteurs de risques que les hommes, notamment le tabac [23].

Or il semblerait selon certains auteurs ; et notre étude le confirme ; que le CCIB est fréquent chez les femmes.

Ceci suggère peut être une origine hormonale, des séries plus larges sont nécessaires afin de vérifier cette théorie.



**Agah S. et al** ont démontré sur une petite cohorte de 54 patientes souffrant d'un cancer gastrique que le sexe féminin était significativement plus susceptible à l'infection par HP (OR : 4,56 p=0,05) et donc au cancer gastrique induit par cette bactérie [25].

Dans une étude prospective portant sur 73442 femmes à Shanghai, 154 avaient un cancer gastrique.

Aucune association n'avait été observée entre le risque de cancer de l'estomac et : l'âge de la ménarche; le nombre d'enfants, l'allaitement maternel ou l'utilisation d'une contraception orale.

Par contre **l'âge de la ménopause** (HR=0,80 par augmentation de 5ans en âge de la ménopause) ; **le nombre d'années de fécondité** (HR=1,90) : les patientes ayant moins de 30 ans de fécondité étaient à risque accru de cancer gastrique par rapport à celles ayant entre 30 et 36 ans de fertilité) ; **le nombre d'années depuis la ménopause** (HR=1,26 par cinq ans) ; et l'utilisation d'un dispositif intra-utérin (HR=1,61 pour les utilisatrices) étaient associés à un risque de cancer gastrique. Ainsi, ces résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle, les hormones féminines joueraient un rôle protecteur dans la survenue du cancer gastrique [26].

Cependant, le CCIB survient comme étayé plus haut ; fréquemment chez les femmes et à un âge plus jeune que le nCCIB ; notre étude confirme ces données, à < 40 ans ; le sex-ratio (H/F) =0,77 dans le groupe des CCIB contrairement aux sujets ≥40 ans ; sex-ratio (H/F) = 1,55 dans le même groupe).

Ce rôle protecteur serait donc remis en cause spécifiquement dans la survenue des CCIB dont le processus de carcinogenèse reste encore inconnu.

## II. Clinique

### A. Délai diagnostic

Dans une étude réalisée au **CHU HASSAN II** de Fès sur les cancers gastriques (2001–2011), les patients consultaient dans un délai allant de 1 à 6 mois [27], une autre étude réalisée au **CHU IBN ROCHD** de Casablanca le délai moyen diagnostic était de 6 mois[28].

Malheureusement, nous n'avons trouvé aucune étude évaluant spécifiquement le délai diagnostic chez les patients porteurs de CCIB.

Dans notre étude, le délai moyen de diagnostic global était de 5 mois, variant entre 2 mois de début de symptômes chez certains jusqu'à 48mois pour d'autres, il y'avait tout de même une différence statistiquement significative entre les deux groupes (7 mois pour les CCIB contre 5 mois pour les nCCIB) P= 0,015.

L'absence de symptômes alarmant (hémorragie digestive extériorisée ou anémie), pourrait expliquer le retard diagnostic.

### B. Facteurs de risque

#### 1. Helicobacter pylori

*H. pylori* est classée dans le groupe des Epsilonproteobacteries, bactérie à Gram négatif, de forme spiralée, mobile grâce à ses flagelles et micro-aérophile.

Son génome est composé de 1.5 Mb, dont environ 1 200 gènes sont communs à toutes les souches (core génome), et 200 à 400 gènes, situés principalement dans des zones de plasticité ou dans l'îlot de pathogénicité *cag* (*cagPAI*), sont présents de manière variable entre les différentes souches. Environ 30 % des gènes de *H. pylori* seraient spécifiques à l'espèce.

*H. pylori* possède un nombre important de systèmes de restriction-modification et des taux de mutation et de recombinaison plus importants que chez les autres bactéries, qui lui confèrent une forte capacité de variation génétique. Cette grande variabilité génétique se traduit par une grande variabilité antigénique chez l'hôte, n'ayant pas permis jusqu'à présent de développer un vaccin efficace.

Malgré une augmentation de la résistance aux antibiotiques dans les pays industrialisés, l'éradication de l'infection est réalisable par un traitement antibiotique.

En 1982, deux Australiens, R. Warren, pathologiste, et B. Marshall, gastroentérologue, ont isolé, après un long week-end de Pâques, cette bactérie initialement nommée *Campylobacter pyloridis*.

Leurs travaux dans les années qui suivirent permettent de remplir le postulat de Koch et de démontrer le rôle de cette bactérie, renommée *H. pylori*, dans le développement de la gastrite chronique et des ulcères gastroduodénaux.

B. Marshall utilisa son propre estomac pour démontrer la pathogénicité de la bactérie, en ingérant une suspension d'une culture pure de *H. pylori* (HP) puis en documentant par des analyses endoscopiques et histopathologiques le développement de la gastrite et sa cure par un traitement comprenant antibiotiques et sels de bismuth.

L'association de l'infection à *H. pylori* avec le cancer gastrique, suspectée dès le début, fut démontrée par la suite et conduisit le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) agence de l'OMS à classer *H. pylori* comme carcinogène de classe I (niveau maximal) en 1994.

La contamination par *H.pylori* est essentiellement interhumaine et principalement intrafamiliale survenant au cours de la petite enfance, selon un mode

principalement oro-oral dans les pays industrialisés mais également féco-oral dans les pays en développement. Le taux d'infection est d'environ 50 % de la population mondiale, ce qui en fait l'infection bactérienne la plus répandue dans le monde après la carie dentaire, avec néanmoins des disparités géographiques importantes dépendant du niveau socio-économique.

L'infection par *H. pylori* induit toujours une inflammation chronique de la muqueuse gastrique, qui bien que dans la plupart des cas asymptomatiques, 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 %).

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 intestinale[29].

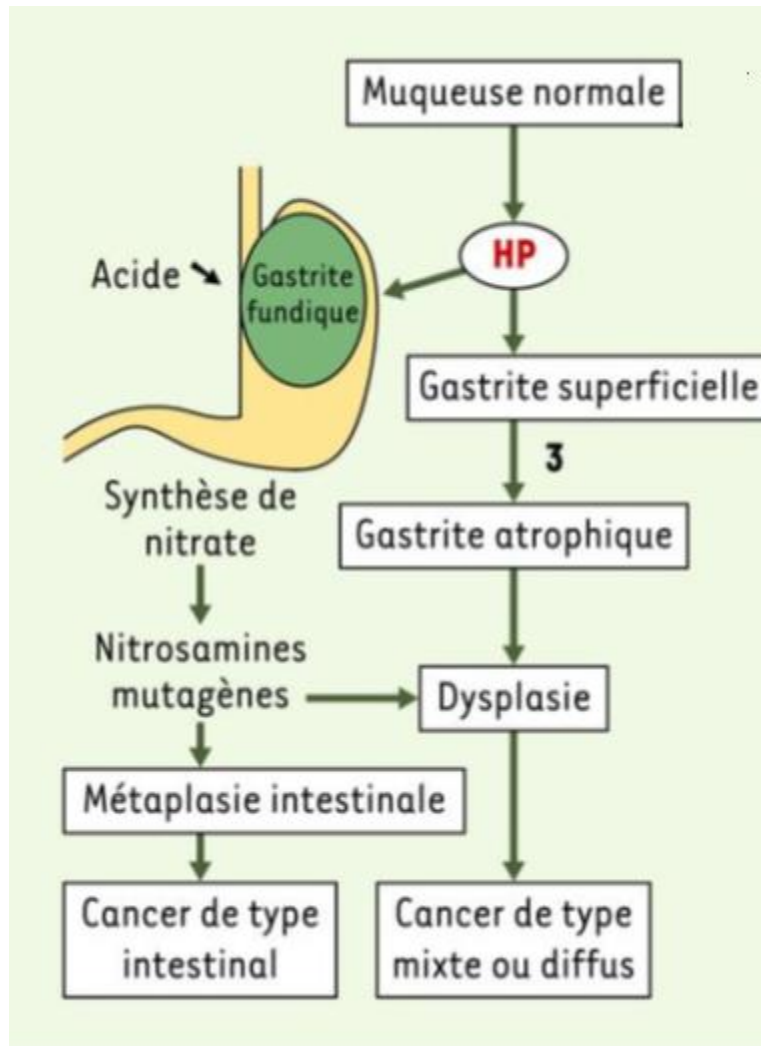


Figure 11 : Carcinogénèse gastrique secondaire à l'infection par HP [29]

Plusieurs méta-analyses regroupant de vastes études épidémiologiques ont établi que le risque relatif de cancer gastrique est de 2 à 6 fois plus élevé chez les sujets infectés par *Helicobacter pylori* par rapport à une population non infectée[30].

Des études plus récentes utilisant une méthode de détection plus sensible par immunoblot ont montré que cette association avait été sous-estimée, et que l'association de l'infection avec le risque de développer un cancer gastrique hors cardia était bien supérieure, atteignant des OR de 21 dans 2 études indépendantes. Dans cette dernière étude cas-témoins européenne (cohorte multicentrique sur 10 ans EPIC *European prospective investigation into cancer and nutrition*), la prévalence

de l'infection à *H. pylori* était de plus de 93 % chez les sujets ayant développé un cancer gastrique hors cardia [29].

Toutefois, moins de 1 % des patients infectés par *H. pylori* développeront un cancer gastrique. L'infection à *H. pylori* n'est donc pas suffisante à elle seule pour induire un cancer, mais elle intervient à un stade précoce de la cancérogenèse, associée à d'autres facteurs de risque. Le fait de ne pas mettre en évidence *H. pylori* sur les biopsies gastriques lors du diagnostic de cancer ne signifie pas que l'infection n'est pas en cause dans la genèse de celui-ci, car la bactérie a pu être éliminée de l'estomac (l'atrophie et l'achlorhydrie secondaires à l'infection sont peu propices à la survie de la bactérie)[31].

Pour ce qui est des carcinomes à cellules indépendantes, nous n'avons trouvé aucune étude évaluant l'implication de l'HP dans leur survenue.

Mais au vu, de leur évolution, il semblerait n'y avoir aucune association entre l'infection à HP et le CCIB gastrique.

Dans notre série, l'infection à HP était plus fréquente dans le groupe des CCIB 20,9% contre 14,4% dans le groupe des nCCIB ; tout en sachant que cette différence n'était pas statistiquement significative  $p=0,234$ .

## **2. Facteurs génétiques**

La recherche de prédispositions familiales est recommandée (antécédents familiaux, survenue avant 40 ans) afin de poser l'indication d'une consultation d'oncogénétique.

### **a. Adénocarcinomes gastriques diffus héréditaires**

Les cancers gastriques diffus héréditaires sont dus à une mutation germinale du gène CDH1 à transmission autosomique dominante [31].

Sur le plan génétique, les mutations du gène CDH1 augmentent le risque de CCIB. Ce gène code pour des protéines d'adhésion, les E-cadhérines. En cas de mutation, l'atteinte des E-cadhérines provoque une perte de l'adhésion cellulaire et facilite l'initiation d'une diffusion cellulaire. Ces mutations peuvent apparaître au cours de la cancérisation, mais il existe aussi des mutations constitutionnelles du gène CDH1 favorisant des formes familiales de CCIB[24].

Le diagnostic doit être évoqué quand, dans une même famille et sur au moins deux générations successives, il existe 2 cas ; si l'un des cancers gastrique est découvert avant 50 ans ; ou 3 cas indépendamment de l'âge de découverte.

En cas de suspicions d'une forme héréditaire, le patient doit être adressé en consultation d'oncogénétique [31].

**Critères pour envisager une analyse germinale du gène CDH1 :**

1.  $\geq 2$  cas de cancers gastriques chez apparentés de 1<sup>er</sup> degré, dont  $\geq 1$  type diffus avant 50 ans.
2.  $\geq 3$  cas de cancers gastriques de type diffus chez apparentés de 1<sup>er</sup> et 2<sup>nd</sup> degré, quelque soit l'âge.
3. Cancers gastriques de type diffus avant 40 ans (sans histoire familiale)
4. Famille avec cancers gastriques diffus et cancer lobulaire du sein, 01 cas avant 50 ans [3].

Par ailleurs l'immunohistochimie de la protéine CDH1 n'aide en rien pour les cas familiaux car l'absence de son expression n'est pas corrélée à la mutation du gène correspondant.

Dans notre étude seulement quatre 04 patients avaient une notion d'antécédents familiaux de cancers gastriques dans la limite des données disponibles dans les dossiers dont l'âge variait de 44 ans jusqu'à 75. Mais aucune consultation d'oncogénétique n'a été demandée.

**b. Adénocarcinomes gastriques survenant dans le cadre de syndromes familiaux**

Le risque de cancer gastrique est augmenté chez les apparentés au premier degré de malades ayant un cancer de l'estomac, les patients ayant un syndrome (Hereditary non polyposis colorectal cancer, cancer colorectal non polyposique familial ou syndrome de Lynch ; les patients atteints de polypose adénomateuse familiale (PAF).

Même si le risque de cancer gastrique n'est pas au premier plan, il est recommandé dans ces trois situations de chercher systématiquement H. Pylori (le plus souvent lors d'une endoscopie digestive haute) et de l'éradiquer s'il est présent [31].

**3. Facteurs environnementaux**

La responsabilité de facteurs environnementaux est suggérée par l'incidence variable du cancer gastrique à l'intérieur d'un même pays et par des études chez les migrants révélant que dès la deuxième génération, le risque de cancer gastrique se rapproche de celui de la population d'accueil. Parmi les facteurs environnementaux, les facteurs alimentaires jouent un rôle important dans la carcinogenèse gastrique [33].

Les facteurs les mieux établis exposant au risque d'adénocarcinome gastrique sont : le tabagisme ; la consommation élevée de sel ; le niveau socio-économique bas ; la faible consommation de fruits et légumes.



L'interaction entre ces facteurs et l'infection par *H. pylori* (HP) est fort probable [31].

La relation entre consommation d'alcool et la survenue d'un cancer de l'estomac a été explorée par plusieurs études qui ne permettent pas d'établir clairement que l'alcool soit un facteur de risque pour le cancer de l'estomac [4].

Dans notre étude le seul facteur environnemental prédisposant ayant été relevé est le tabagisme, le régime alimentaire n'étant pas mentionné dans les observations médicales.

17,37% de nos patients étaient tabagiques. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (20,9% de CCIB contre 15,7% des nCCIB ;  $p = 0,358$ ).

Le niveau socio-économique est un facteur difficilement exploitable du fait que la majorité des patients pris en charge au CHU sont d'un niveau socio-économique bas ou moyen, ce qui constitue un biais de sélection.

#### **4. Lésions précancéreuses**

Une grande variété de conditions pathologiques est associée à un risque accru de cancer gastrique.

Parmi lesquelles nous pouvons citer :

##### **a. Gastrite chronique atrophique :[34]**

Elle se caractérise par la raréfaction des glandes gastriques surtout au niveau du corps gastrique ; d'origine multifactorielle, fréquemment due à une infection à *Helicobacter pylori* (HP), plus rarement il peut s'agir d'une anémie de Biermer.

Elle se comporte comme un précurseur incontestable et augmente le risque de cancer gastrique x 2 à 3.

Cette lésion n'a pu être exploitée dans notre série vu que la majorité des patients arrivent au stade tumoral et ne sont pas suivi forcément pour gastrite chronique.

**b. Achlorhydries (iatrogènes)**

Elles sont liées à l'utilisation prolongée des inhibiteurs des récepteurs H2 à l'histamine ou des inhibiteurs de la pompe à protons. Elles ne sont pas associées à un risque accru ni d'adénocarcinomes gastriques ni de tumeurs carcinoïdes.

Cependant, l'administration prolongée au long cours lors d'un traitement d'entretien par l'oméprazole augmente le risque de gastrite atrophique chez les sujets infectés par *Helicobacter pylori*[35].

**c. Ulcère gastrique**

Le risque relatif de cancer gastrique est de 1,5 à 2 fois plus élevé chez les sujets présentant un ulcère gastrique par rapport à une population témoin [30].

Une endoscopie de contrôle à la fin de tout traitement (6 à 8 semaines) pour ulcère gastrique doit être réalisée, dans le but de renouveler les biopsies sur la cicatrice ou les berges afin de ne pas méconnaître un cancer [31].

Dans une étude menée au CHU de Marrakech, la notion d'ulcère gastrique a été retrouvée dans 10 % des cas de cancers gastriques[36].

Dans l'étude de Z.Wang et al, il y avait plus de patients souffrant d'ulcère parmi les nCCIB que parmi les CCIB. [15,7 % vs 45,7 % ;  $p = 0,001$ ] [22].

**d. La maladie de ménétrier**

Caractérisée par une hyperplasie de l'épithélium supérieure à 2,5 mm des cryptes du corps gastriques avec dilatation kystiques des glandes.

Elle régresse parfois spontanément mais elle peut se compliquer de cancer, dont le risque y'est diversement apprécié allant jusqu'à 14, 3%. [37]

### **e. Gastrectomie partielle**

Une méta-analyse a estimé le risque relatif de développer un cancer sur estomac résiduel à 1,5.

Ce risque apparaît 15 ans après la gastrectomie. Il est majoré si la gastrectomie avait été effectuée pour un ulcère gastrique et si l'intervention était de type Billroth II[34].

Le bénéfice d'un dépistage endoscopique systématique des patients ayant un antécédent de gastrectomie n'a cependant pas été démontré[4].

## **C. Manifestations cliniques**

Les patients portant un cancer gastrique sont généralement pauci symptomatiques voir asymptomatiques jusqu'à un stade avancé de la maladie.

Aucune étude à ce jour n'a objectivé de symptômes spécifiques aux CCIB ; on observe donc les mêmes symptômes qu'en cas de non CCIB de l'estomac.

Dans notre série, les patients CCIB présentaient plus de vomissement (56,7% contre 34,9% pour le groupe des nCCIB ;  $p = 0,003$ ) et moins d'hémorragie digestive (4,4% contre 17,8% ;  $p = 0,008$ )

Ce qui pourrait expliquer la consultation tardive de ces patients.

Comme signes physiques ; 40% de nos patients avaient une perte de poids non chiffrée pour la plupart.

Elle était plus fréquente chez les patients CCIB mais sans signification statistique. ( $p = 0,704$ ).

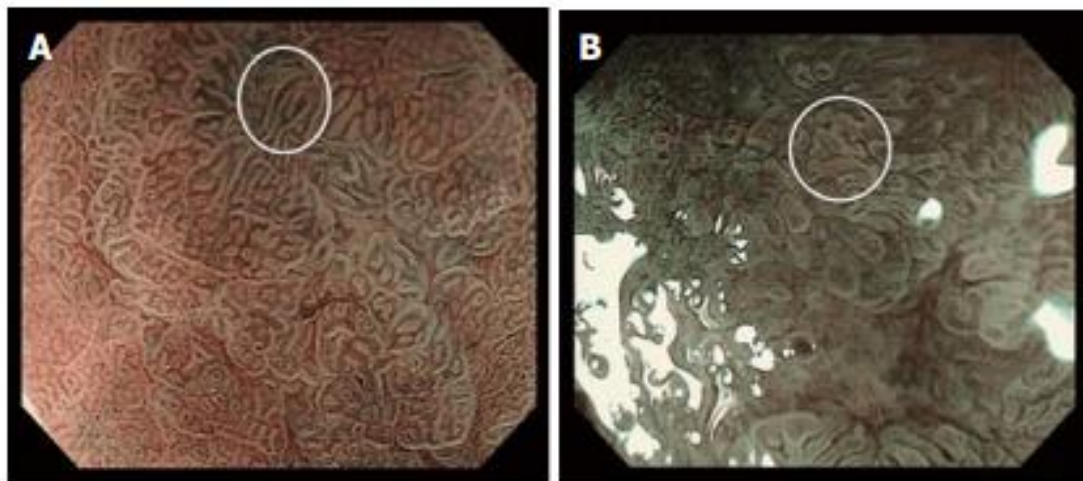
### III. Bilan diagnostique

#### 1. Fibroskopie oeso-gastroduodéna

##### a. Macroscopie

- A un stade précoce, l'aspect de lésion plate est très évocateur de CCIB à l'endoscopie.

P.Chainarong et al ont conclu d'après leur étude portant sur les caractéristiques endoscopiques des CCIB à un stade précoce ; que le "signe étirement" c'est-à-dire un allongement ou une expansion de la structure architecturale ; semble être spécifique au CCIB et peut aider au diagnostic précoce et au traitement de cette pathologie agressive. Ce signe est mis en évidence grâce à une méthode de chromo endoscopie électronique: l'endoscopie grossissante avec imagerie spectrale à bande étroite (NBI) [38,39] (schéma ci-dessous).



Magnification endoscopy of the stomach: (A) normal polygonal architecture (bottom left, underlying "a") and a signet ring cell gastric carcinoma demonstrating an elongated or "stretched" gastric gland (white circle); (B) a non-signet ring cell adenocarcinoma demonstrating irregular (non-polygonal) but non-elongated glands (white circle) [38]

**Figure 12 : Endoscopie par grossissement de l'estomac**

- A un stade avancé, il se présente sous un aspect ulcéro-bourgeonnant essentiellement, sans différence avec les nCCIB.
- A un stade très avancé, le CCIB prend un aspect de linite avec perte de l'expansion à l'insufflation.

La linite plastique gastrique est une forme particulière de cancer gastrique.

Elle représente 3 à 19 % des cancers gastriques [40].

Le terme de linite décrit l'aspect macroscopique de l'estomac rigidifié par un processus néoplasique, responsable d'une hypertrophie pariétale. Il correspond sur le plan microscopique à un carcinome à cellules indépendantes, en bague à chaton, au sein d'un stroma fibreux dense.

L'écho endoscopie a modifié le concept de linite qui reposait essentiellement sur les formes atteignant tout l'estomac (ex leather bottle stomach). Cet examen a en effet montré qu'il existait d'authentiques formes de linites localisées, avec toutes les caractéristiques de la linite, à savoir présence de cellules indépendantes, d'un stroma fibreux, épaissement pariétal, mais cet épaissement pariétal était localisé, correspondant vraisemblablement à un stade de début qui, pour certains auteurs, serait plus fréquemment rencontré au niveau de la face postérieure du fundus.

Sur le plan étiopathogénique, la linite gastrique se distingue du nCCIB puisque l'*Hélicobacter pylori* ne semble jouer aucun rôle dans la survenue de ce cancer gastrique particulier [40].

Dans une étude multicentrique française ; 24,7% des CCIB se présentaient sous un aspect de linite contre seulement 2,1% des nCCIB[20].

Ce qui est confirmé par nos résultats. En effet, les CCIB présentaient plus souvent un aspect d'épaississement pariétal diffus 22,4% contre 5,88% pour les nCCIB. **P=0,008**

**Tableau 8 : Epaisseur pariétal et type histologique en fonction des séries**

	CCIB	nCCIB	P
T. Voron <sup>[20]</sup>	24,7%	2,1%	0,001
Notre étude	22,4%	5,88%	0,008



**Figure 13: Photo d'endoscopie montrant un processus sous cardial  
ulcérobourgeonnant**



**Figure 14: Aspect macroscopique montrant un épaissement blanchâtre de la paroi gastrique (Histologie : carcinome à cellules indépendantes)**

### **b. Siège**

D'après une étude réalisée en 2014, les CCIB siègent fréquemment au niveau du tiers inférieur gastrique. (54,5% tiers inférieur, 38,3% tiers moyen, 7,2% tiers supérieur) [40]. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative par rapport aux autres types histologiques.

Une autre étude a prouvé également que, les CCIB siègent préférentiellement dans le tiers moyen et inférieur (respectivement 31,1%) sans différence statistiquement significative par rapport aux tumeurs non CCIB[41].

L'étude de Z.Wang confirme ces données. [22]

Dans notre série, les CCIB siégeaient fréquemment dans le tiers distal (antro-pylorique et fundique), Idem pour les nCCIB. (78,41 % ; 73,75 % respectivement).

Toutefois avec une proportion de localisation étendue sur la totalité de l'estomac importante par rapport aux nCCIB (18,18% ; 9,9% respectivement), la différence était statistiquement significative ( $p=0,0037$ ).



**Tableau 9 : Corrélation entre la localisation tumorale et type histologique en  
fonction des séries**

Siège de la tumeur	nCCIB	CCIB	P
<b>Kim et al<sup>[50]</sup></b>			
- Supérieur	61 (7,6%)	16 (7,2%)	NS
- Moyen	251 (31,2%)	85 (38,3%)	
- Inférieur	492 (61,2%)	121 (54,5%)	
<b>P.Kong<sup>[41]</sup></b>			
- Supérieur	131 (33,6%)	20 (22,2%)	0,141
- Moyenne	103 (26,4%)	28 (31,1%)	
- inférieur	116 (29,7%)	28 (31,1%)	
- Diffus	40 (10,3%)	14 (15,6%)	
<b>Z. Wang<sup>[22]</sup></b>			
- supérieur	15 (6,8%)	5 (4,3%)	0,537
- moyenne	49 (22,4%)	30 (26,1%)	
- inférieur	155 (70,8%)	80 (69,6%)	
<b>Notre série</b>			
- Cardia	23 (16,31%)	2 (3,03%)	0,037
- Fundus	41 (29,07%)	23 (34,48%)	
- Antro-pylorique	63 (44,68%)	29 (43,93%)	
- diffus	14 (9,92%)	12 (18,18%)	

**c. L'examen anatomopathologique**

Le diagnostic de CCIB repose sur l'examen anatomopathologique, car cliniquement ou endoscopiquement, ce cancer ne présente pas de particularités permettant de le différencier de l'adénocarcinome gastrique commun.

Il existe différentes classifications anatomopathologiques définissant les adénocarcinomes gastriques.

L'une des plus anciennes, celle de Lauren, distingue plusieurs types: intestinal, diffus et indéterminé. Le CCIB, comme la linite gastrique, fait partie du type diffus.

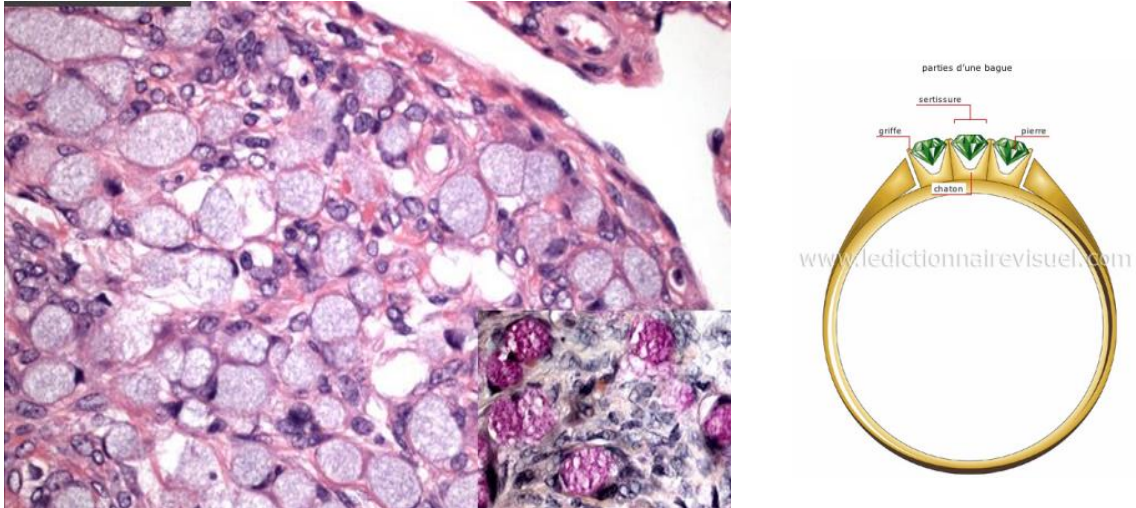
Une autre classification, japonaise, sépare les adénocarcinomes gastriques en deux groupes: différenciés et indifférenciés. Les cancers bien différenciés, les moyennement différenciés et les adénocarcinomes papillaires forment le groupe des cancers « différenciés ». Le groupe des « indifférenciés » intègre l'adénocarcinome peu différencié et le CCIB.

Plus récemment, la classification OMS a permis de définir plusieurs types de tumeur gastrique: l'adénocarcinome papillaire, l'adénocarcinome tubuleux, l'adénocarcinome mucineux, le carcinome mixte, le CCIB, et des variantes histologiques rares (adéno- squameux, carcinome squameux, hépatoïde, carcinome à stroma lymphoïde et carcinome indifférencié).

Ces nouvelles classifications, prenant notamment en compte la quantité de cellules indépendantes (> 50 %), permet une meilleure identification de cette entité et devrait permettre une meilleure compréhension du rôle pronostique des cellules indépendantes dans le carcinome gastrique.

Les cellules indépendantes sont des cellules mucosécrétantes ayant perdu leur capacité d'adhésion. Elles sont également appelées cellules en « bague à chaton ». Elles sont riches en mucine, colorées par le PAS et le bleu Alcian.

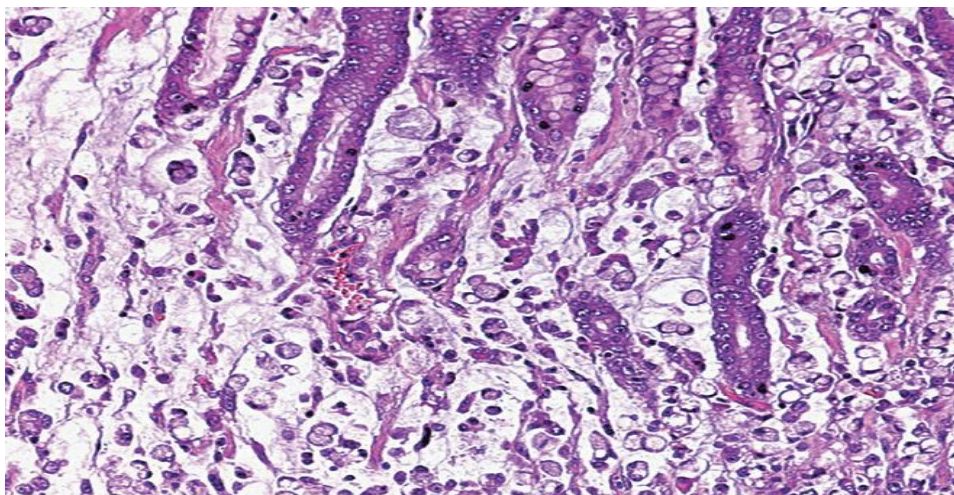
Leur cytoplasme est clair et repousse le noyau en périphérie. Le CCIB est définie comme un adénocarcinome gastrique avec un contingent prédominant, de plus de 50% de cellules indépendantes. Celles-ci sont isolées ou regroupées en petit amas.



**Figure 15: Carcinomes à cellules indépendantes en bague à chaton montrant plusieurs cellules isolées infiltrantes (HES x 200)**

Il est cependant intéressant de définir quelques termes d'usage courant et qui prêtent souvent confusion:

- **Vraie linite** : fibrose infiltrée de cellules tumorales non cohésives pas toutes en bague à chaton.
- **Fausse linite** : adénocarcinome tubulaire qui peut comporter des cellules cohésives non indépendantes, ceci explique la difficulté du pathologiste à porter le diagnostic sur biopsies superficielles endoscopiques.



**Figure 16: Fausse linite : ADK tubulaire comportant de la fibrose avec des cellules discohésives**

Entre 1996 et 2011, sur 254 adénocarcinomes gastriques opérés avec présence d'une biopsie préopératoire, a été comparée la concordance entre l'existence de cellules indépendantes sur les biopsies et le diagnostic de CCIB sur la pièce, c'est-à-dire un contingent majoritaire, donc de plus de 50 %.

La valeur prédictive positive des biopsies pour prédire le caractère à cellules indépendantes des tumeurs était de 92,7 % et la valeur prédictive négative de 92,4%. L'exactitude des biopsies était donc de 92,5 %.

Piessen et al ont donc conclu que la présence de cellules indépendantes sur les biopsies correspond à l'existence d'un contingent majoritaire sur la pièce opératoire, permettant de dire que les biopsies permettent de définir la stratégie a priori, avant tout traitement [42].

Dans notre étude le diagnostic histologique initial a été posé sur l'examen des biopsies gastriques, compléter par l'étude anatomo-pathologique des pièces de résection gastrique, afin de déterminer les facteurs histopronostiques (*Annexe 06*).

Tous les patients n'étant pas opérables ou resécables, n'ont été inclus que les patients chez qui était retrouvée une proportion de cellules indépendantes supérieure à 50% sur les carottes de biopsie pour les patients non reséqués, ou une composante à cellules indépendantes majoritaire sur les pièces opératoires.

Sur 17 diagnostics de CCIB à la biopsie, la pièce opératoire a confirmé ce diagnostic dans 14 cas. (Soit une **valeur prédictive positive de VPP=82,4%**).

A l'inverse, sur 61 adénocarcinomes diagnostiqués bien, moyennement et peu différenciés à la biopsie, l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire a révélé un CCIB dans 09 neuf cas. (Soit une **valeur prédictive négative de 85,24%**.) Ce qui pourrait fausser l'attitude thérapeutique, d'où l'intérêt de multiplier les biopsies à la recherche d'un contingent à cellules indépendantes.

L'exactitude des biopsies de notre série pour prédire ou éliminer le caractère à cellules indépendantes était de 83,8%. Ce qui est concordant avec les données de la littérature.

**d. Extension locale et à distance de la tumeur**

**i. Envahissement pariétal pT**

L'envahissement pariétal est classé selon le pTNM (édition 2009 ), (Annexe 03).

Dans notre étude, on a noté également une différence significative ( $p < 0,05$ ) entre le CCIB et le nCCIB concernant le degré d'infiltration pariétale;

Dans notre série, l'infiltration de la sous-séreuse (stade pT3 et pT4) est plus retrouvée dans le CCIB (81,48% et 14,81% contre 50,87% et 10,52% ;  $p = 0,022$ ) à l'inverse du stade pT2 qu'on retrouve plus dans le nCCIB (33,33 % contre 3,7 %).

Dans la littérature, certaines études rapportent une fréquence importante du CCI au stade pT1 [43,44] alors que d'autres rapportent un stade plus élevé par rapport au nCCIB[45, 46,47].

**Tableau 10 : Envahissement pariétale pT et type histologique en fonction des séries**

	CCIB	nCCIB	P
Zhang M <sup>[43]</sup>			
- pT1	49 (22,5%)	89 (7,3%)	< 0,001
- pT2	40 (18,3%)	269 (22%)	
- pT3	98 (45%)	527 (43,2%)	
- pT4	31 (14,2%)	336 (27,5%)	
Postlwait LM <sup>[46]</sup>			
- pT1	58 (18,6%)	128 (28,5%)	< 0,001
- pT2	29 (9,3%)	74 (16,5%)	
- pT3	105 (33,8%)	142 (31,6%)	
- pT4a	99 (31,8%)	79 (17,6%)	
- pT4b	19 (6,1%)	21 (4,7%)	
Notre série			
- pT1	0 (0%)	3 (5,2%)	0,022
- pT2	1 (3,7%)	19 (33,33%)	
- pT3	22 (81,48%)	29 (50,87%)	
- pT4	4 (14,8%)	6 (10,5%)	

## ii. Envahissement ganglionnaire pN

A l'instar de nombreuses études dans la littérature, nous avons trouvé que le CCIB est un carcinome très lymphophile avec une tendance à donner des métastases ganglionnaires en comparaison avec le nCCIB (86,4 % contre 42,9 % ; p=0,001) [48,49].

La plupart de nos patients du groupe CCIB étaient classés au stade ganglionnaire pN3 (37,03 % contre 19,29% pour les nCCIB ; p=0,015)

**Tableau 11 : Envahissement ganglionnaire pN et type histologique en fonction des séries**

	CCIB	nCCIB	P
<b>Piessen G<sup>[48]</sup></b>			
- pN0	10 (16,9%)	37 (37%)	< 0,001
- pN1	20 (33,9%)	41 (41%)	
- pN2	14 (23,8%)	18 (18%)	
- pN3	15 (25,4%)	4 (4%)	
<b>Notre série</b>			
- pN0	5 (18,5%)	32 (56,14%)	0,015
- pN1	4 (14,8%)	8 (14,03%)	
- pN2	8 (29,6%)	6 (10,5%)	
- pN3	10 (37,03%)	11 (19,3%)	

**iii. Engainements périnerveux**

Nous avons également trouvé que les engainements péri nerveux sont beaucoup plus rencontrés dans le CCIB (37,5 % contre 11,66%) . L. M. Postlewait et al avaient rapporté la même tendance du CCIB à donner des engainements péri nerveux. [46]

**iv. Metastases à distance pM**

Dans l'étude T.Voron et al ; 9,8 % des patients CCIB avaient une carcinose péritonéale contre 4,3 % chez les patients nCCIB.

Par contre, Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les autres métastases à distance. (3,8% pour les nCCIB ; contre 3,7% ;  $p < 0,905$ ) [20].

L'étude de KIM et al confirme ce résultat pour les cancers superficiels à cellules indépendantes [50].

Notre étude rapporte que 31,34% des patients CCIB présentaient des métastases à distance contre 29,45% ; cette différence n'était pas statistiquement significative, ( $p=0,780$ ).

Par contre, 16,41 % de nos patients CCIB avaient une carcinose péritonéale au moment du diagnostic contre 5,47% du groupe nCCIB ( $p = 0,009$ ).

Cela s'est avéré être l'inverse en ce qui concerne les métastases hépatiques qui étaient plus fréquentes chez les nCCIB.

**Tableau 12 : La présence de carcinose péritonéal et type histologique en fonction des séries**

	CCIB	nCCIB	P
<b>T.Voron [20]</b>			
-carcinose péritonéal	9,8%	4,3%	<0,001
<b>Notre série</b>			
-carcinose péritonéal	16,4%	4,4%	0,009



## IV. ASPECTS THERAPEUTIQUES

Le traitement de l'adénocarcinome gastrique a fait l'objet de plusieurs recommandations et nécessite une prise en charge médico-chirurgicale.

Le traitement curatif repose sur la chirurgie. La résection proposée dépend de la localisation tumorale [53]. En cas de lésion de l'antra, une gastrectomie des 4/5 avec anastomose gastro-jéjunale est indiquée [54,55]. Pour les autres localisations, on réalise une gastrectomie totale avec une anse grêle montée en Y [53].

La gastrectomie est associée à un curage ganglionnaire dit « D1,5 », sans spléno pancréatectomie [59]. Le curage doit ramener au minimum 15 ganglions.

Depuis 2006, Cunningham et al. ont confirmé l'intérêt d'un traitement périopératoire dans les tumeurs résécables [56]. Le schéma actuellement recommandé dans les lésions résécables de l'estomac comprend une chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante par épirubicine, cisplatine et 5-fluorouracile.

Cette association réalisée en péri-opératoire permet une amélioration significative de la survie sans récurrence et de la survie globale par rapport aux patients traités exclusivement par chirurgie (survie globale à 5 ans : 36,3 % versus 23 %).

La survie globale médiane passe ainsi de 27 mois avec la chirurgie seule à 36 mois avec la chimiothérapie péri-opératoire [56]. Dès lors, cette stratégie est considérée comme le traitement de référence. Or dans cette étude, aucune information sur la présence de cellules indépendantes n'a été communiquée.

### 1. Sur le plan médical

À ce jour, aucune étude n'a spécifiquement évalué la chimio-sensibilité des cellules indépendantes.

Plusieurs données concernant les CCIB et extraites des études sur les adénocarcinomes gastriques suggèrent une chimiorésistance.

En effet, deux études identifiant spécifiquement les vrais CCIB ont retrouvé un taux de réponse aux chimiothérapies étudiées plus faible dans les CCIB que dans l'adénocarcinome gastrique (65 versus 16 % [57] et 83 versus 22 % [58]).

Ces résultats ne sont extraits que d'analyses de sous-groupes sur de petits effectifs de moins de 30 patients et doivent donc être confirmés à plus grande échelle.

De même, dans une étude multicentrique française (899 patients CCIB) à l'inverse des tumeurs nCCIB, le fait de recevoir une chimiothérapie pré- ou postopératoire n'influçait pas significativement la survie globale des patients opérés d'un CCIB[42].

Dans notre série, la réponse à la chimiothérapie péri-opératoire, n'était évaluée que chez 11 malades, selon les données disponibles, la réponse au traitement ne dépassait pas 5% pour le groupe CCIB, contre une réponse moyenne de 31% pour le groupe des nCCIB.

Néanmoins, l'hypothèse évoquée de cette chimiorésistance serait la présence de la vacuole de mucus intra-cytoplasmique qui diminuerait l'effet cytotoxique et cytostatique de la chimiothérapie [44].

Plus récemment, une étude rétrospective multicentrique française regroupant 924 cas de CCIB a comparé la chimiothérapie péri-opératoire et la chirurgie première.

Messenger et al.observaient une absence de bénéfice de la chimiothérapie en raison de l'absence d'une réponse tumorale permettant un « down- staging » ou un « down-sizing » de la tumeur et des adénopathies lymphatiques afin d'augmenter le taux de résection R0 [48].

De même, dans cette étude rétrospective, aucun bénéfice sur la diminution du risque de récurrence n'a été constaté.

Messenger et al. retrouve ainsi une survie à deux ans de 26 % dans le groupe chirurgie première versus 24 % dans le groupe chimiothérapie puis chirurgie. Cette étude présente certains biais, notamment de sélection, avec un choix de traitement laissé à la discrétion de l'investigateur [48].

Il existait également une hétérogénéité des chimiothérapies proposées. En revanche, il est intéressant de noter dans cet essai, des taux équivalents de résection dans les deux groupes (95 % versus 93 %) suggérant que la chimiothérapie néo-adjuvante dans cette indication ne diminuait pas le taux de résection. Ces données intéressantes plaident pour une possible moindre voire non-efficacité de la chimiothérapie spécifiquement dans le CCIB et nécessitent d'être validées à plus grande échelle.

D'ici là, les recommandations du référentiel de cancérologie digestive de la fédération francophone de cancérologie digestive proposent toujours une chimiothérapie péri-opératoire dans les adénocarcinomes gastriques, avec ou sans cellules indépendantes, opérables non métastatiques dès le stade IA [59].

## **2. Stratégie chirurgicale**

La prise en charge chirurgicale est bien codifiée, elle se rapproche de celle des adénocarcinomes gastriques mais en diffère par certains points.

Le premier temps opératoire comprend une coelioscopie exploratrice à la recherche d'une carcinose péritonéale, sachant que celle-ci est plus fréquente dans les CCIB et que les examens radiologiques sont peu sensibles pour l'identifier (sensibilité de 47,5) [60].

À la différence de l'adénocarcinome gastrique, il est toujours proposé une gastrectomie totale avec un examen extemporané des marges. En cas d'envahissement des marges, une résection complémentaire est réalisée car dans les CCIB le taux d'envahissement des marges distales et proximales est compris entre 10 et 20 % [49].

Dans notre étude, parmi les patients ayant bénéficiés d'une chirurgie, les CCIB étaient traités essentiellement par une gastrectomie totale (n=25 cas ; 92,6%, contre 52,6% dans le groupe des nCCIB).

Il y'avait une différence statistiquement significative entre les deux groupes (p=0,001).

La gastrectomie totale est associée à un curage lymphatique étendu qui doit emporter au moins 15 ganglions, préserver la rate et la queue du pancréas.

Ce type de curage (dit D1,5) a une meilleure morbi-mortalité que les curages D2 [59,61].

En cas de carcinose péritonéale localisée, à la différence de l'adénocarcinome gastrique, il n'est pas recommandé de réaliser de résection palliative car elle n'a aucun impact sur la survie sans récurrence et la survie globale [62].

Les facteurs prédictifs de récurrence sous la forme d'une carcinose péritonéale sont la présence d'une lésion, l'atteinte de la séreuse, l'atteinte ganglionnaire et une cytologie péritonéale positive [63].

En raison de la perte de l'adhésion des cellules, le CCIB a deux particularités.

D'une part, la question d'une résection endoscopique se pose lorsque la tumeur est diagnostiquée à un stade précoce. Ainsi, Tong et al. ont confirmé la place d'une résection endoscopique dans les CCIB diagnostiqués à un stade précoce, compte tenu de leur meilleur pronostic [64].

D'autre part, en raison de l'agressivité des CCIB dès le franchissement de la muqueuse, une gastrectomie totale préventive est recommandée dès l'âge de 20 ans chez les patients sains mais ayant une mutation CDH1 avec des antécédents familiaux de cancers gastriques diffus héréditaires.

### **3. Approche médico-chirurgicale**

La prise en charge des CCIB est principalement basée sur des données limitées et rétrospectives ou extrapolées des études sur les adénocarcinomes gastriques. Pour cela, une décision collégiale en réunion de concertation pluridisciplinaire est indispensable. Elle permet de discuter la place de la chimiothérapie en péri-opératoire et celle de la chirurgie, afin de proposer la meilleure stratégie médico-chirurgicale.

Actuellement, en dehors de quelques cas particuliers nécessitant une chirurgie première (occlusion, hémorragie...), les recommandations du référentiel d'oncologie digestive considèrent, dans les adénocarcinomes gastriques et les CCIB, la chimiothérapie péri-opératoire comme le traitement de référence. Une étude multicentrique évaluant spécifiquement les CCIB devrait être mise en place dans les prochains mois afin d'évaluer l'intérêt de la chirurgie en première intention dans la prise en charge de ces tumeurs.

## V. PRONOSTIC

En effet, bon nombre d'études avancent le mauvais pronostic des CCIB. Parmi celles-ci, l'étude de LIU X et al, au cours de laquelle la survie à 5 ans était de 36,2% chez les patients porteurs de CCIB contre 49,5% chez les porteurs d'adénocarcinome commun [47].

D'après une étude française, la survie médiane était de 51 mois pour les adénocarcinomes communs contre 26 mois pour les CCIB avec une différence statistiquement significative ( $p=0,001$ ) [20].

Par contre, dans l'étude de Triboulet JP et al, la survie à 3 ans était similaire dans les deux groupes de patients (94.1% vs 89.9%,  $p=0.403$ ). Ils ont donc conclu que les cellules indépendantes n'étaient pas un facteur de mauvais pronostic [65].

L'analyse multi variée au cours de l'étude de Lemoine N confirme cette hypothèse. Avec un Hazard ratio= 1,28 et un  $p=0,1$  ; elle ne révéla pas les cellules indépendantes comme facteur indépendant de mauvais pronostic [66].

En revanche, d'autres études plaident pour un meilleur pronostic.

C'est le cas de l'étude de Kim DY, dans laquelle les CCIB avaient un meilleur pronostic (60,2% de survie à 5 ans) que les adénocarcinomes communs (48,9%) avec une différence statistiquement significative ( $p=0,01$ ) [67].

Dans l'étude de Maehara Y, la survie à cinq ans était de 74,5% pour les patients CCIB contre 52,4% pour les autres types histologiques[33].

Par ailleurs, selon certains auteurs, le pronostic des CCIB dépend du stade d'évolution.

Ainsi il est meilleur que celui des non CCIB pour les formes superficielles et sans différence entre les deux groupes, pour les formes invasives [68].

Dans notre étude, les patients atteints du CCIB avaient une moyenne de survie globale inférieure à ceux du groupe nCCIB, mais cette différence n'est pas significative (durées de survie moyennes respectives de 2,20 ans +/- 0,12 contre 3,31 ans +/- 0,26),

# CONCLUSION



A la lumière des données de ce travail, on peut ressortir les particularités clinicopathologiques et pronostique du cancer gastrique dans la région du Nord-Est du Maroc puisque le CHU Hassan II de Fès draine la majorité des malades atteint de ce type de cancer, ainsi on constate que :

Le carcinome à cellules indépendantes en bague à chaton est un sous type histologique distinct de l'adénocarcinome gastrique, se caractérise essentiellement par sa survenue fréquente chez la femme à âge jeune, sa localisation le plus souvent moyenne et inférieure de l'estomac, un potentiel métastatique ganglionnaire important, et une survie réduite par rapport aux adénocarcinomes gastriques.

Ces éléments doivent orienter vers une prise en charge particulière, cependant la chimiothérapie péri-opératoire n'approuve pas son intérêt dans la prise en charge de ses tumeurs, et la gastrectomie totale demeure le seul choix curatif envers ce type de cancer.

# Perspectives

- Elargir notre échantillon pour inclure tous les patients de la région.
- Mettre en évidence des biomarqueurs de bonne réponse à la chimiothérapie péri-opératoire dans le cadre d'essai thérapeutique.
- Mentionner obligatoirement la présence ou absence de contingent à cellules indépendantes sur les biopsies examinées.
- Rechercher des facteurs de risque propre au carcinome à cellules indépendantes.

# RESUMES

## Résumé

**Titre: COMPARAISON CLINICOPATHOLOGIQUE ET PRONOSTIQUE ENTRE LE  
CARCINOME A CELLULES INDEPENDANTES ET L'ADENOCARCINOME GASTRIQUE :  
A PROPOS D'UNE SERIE DE 213 CAS**

**Auteur:**KADI Mohamed

**Mots clefs:** Adénocarcinome gastrique – cellules en bague à chaton – Estomac  
– Analyse – Comparaison

**Objectif:** l'objectif de notre étude est de faire une analyse comparative des aspects épidémiologiques, cliniques, histopathologiques et évolutifs des CCIB et nCCIB.

### **Résumé:**

Les carcinomes gastriques constituent un groupe histologique hétérogène comportant plusieurs entités aux caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histologiques et moléculaires variables. Parmi ces entités histologiques, le carcinome à cellules indépendantes en bague à chaton (CCIB) a fait l'objet dans la littérature de quelques études comparatives par rapport aux autres types de carcinomes gastriques non à cellules indépendantes en bague à chaton (nCCIB). Les résultats de ces études sont contradictoires sur plusieurs aspects.

Sur la durée d'étude, nous avons enregistré 213 patients dont 67 cas de CCIB (31%) et 146 cas de nCCIB (69%). L'âge moyen est de 56,44 ans (écart-type de 13,78 ans) ; 55% avaient moins de 60 ans, le sex-ratio est de 1,66 avec une légère prédominance masculine. Le diagnostic était plus tardif chez les patients CCIB qui présentaient plus de vomissements et moins d'hémorragie digestive que les non ADCl (56,7% et 4,4% contre 34,9 et 17,8%). (Respectivement  $p=0,003$  ;  $p=0,008$  ;  $p=0,02$ ).

Les patients atteints du CCIB étaient plus jeunes que ceux atteints du nCCIB (âges moyens respectifs de 50,42 ans et 59,04 ans ( $p=0,041$ ). Comparé aux nCCIB, le CCIB est le plus souvent localisé au niveau fundique, antropylorique ou sur toute la paroi gastrique (respectivement 23 cas (34,5%), 29 cas (43,9%) et 12 cas (18,18%) contre 41 cas (29,07%), 63 cas (44,6%) et 14 cas (9,92%) ;  $p=0,037$ .

On a noté également une différence significative ( $p<0,05$ ) entre le CCIB et le nCCIB, concernant la présence d'engainements périnerveux (EP), le degré d'infiltration pariétal et la survenue des métastases ganglionnaires. Le CCIB donnant plus d'EP, étant plus lymphophile et moins infiltrant que le nCCIB. La survie globale de l'ensemble des cas de notre série est de 78% (3,6 ans) ; elle est de 83,5 % pour le CCIB et de 88,35% pour le nCCIB ( $p=0,419$ ).

Sur le plan thérapeutique, la réponse à la chimiothérapie péri-opératoire était de 5% dans le groupe de CCIB contre une moyenne de réponse de 31% dans le groupe des nCCIB, 25 cas des CCIB 92% ont bénéficié d'une gastrectomie totale contre 29 cas (50%) dans le nCCIB.

### **Conclusion:**

La présente étude montre que le CCIB gastrique est un sous type histologique particulier présentant des caractéristiques clinicopathologiques, le différenciant des autres sous-types de carcinomes. Il survient chez des sujets plus jeunes, siège à la partie moyenne et inférieure de l'estomac et présente un potentiel métastatique ganglionnaire important.

## Summary

**Title: CLINICOPATHOLOGICAL AND PROGNOSTIC COMPARISON BETWEEN  
CARCINOMA WITH INDEPENDENT CELLS AND GASTRIC ADENOCARCINOMA: ABOUT A  
SERIES OF 213 CASES**

**Author:**KADI Mohamed

**Key words:** Gastric adenocarcinoma – signet ring cells – Stomach – Analysis –  
Comparison

**Objective:** The objective of our study is to make a comparative analysis of the epidemiological, clinical, histopathological and evolutionary aspects of CCIB and nCCIB.

### **Summary:**

Gastric carcinomas constitute a heterogeneous histological group with several entities with variable epidemiological, clinical, histological and molecular characteristics. Among these histological entities, the kitten-type independent cell carcinoma (CCIB) has been the subject of a few comparative studies in the literature compared to other types of non-single-celled gastric carcinoma in a kitten ring (nCCIB). The results of these studies are contradictory on several aspects.

Over the study period, we recorded 213 patients including 67 cases of CCIB (31%) and 146 cases of nCCIB (69%). The average age is 56.44 years (standard deviation 13.78 years); 55% were under 60, the sex ratio is 1.66 with a slight male predominance. The diagnosis was later in CCIB patients who had more vomiting and less gastrointestinal haemorrhage than non-ADCI patients (56.7% and 4.4% vs. 34.9 and 17.8%). (Respectively  $p = 0.003$ ,  $p = 0.008$ ,  $p = 0.02$ ).

Patients with CCIB were younger than those with nCCIB (average ages of 50.42 years and 59.04 years respectively ( $p = 0.041$ )). Compared with nCCIBs, CCIB is

most often located at the fundic, antropyloric or 23 cases (34.5%), 29 cases (43.9%) and 12 cases (18.18%) compared to 41 cases (29.07%), 63 cases (44.6%). ) and 14 cases (9.92%),  $p = 0.037$  There was also a significant difference ( $p < 0.05$ ) between CCIB and nCCIB, concerning the presence of perineural sheaths (PE), the degree of parietal infiltration and the occurrence of lymph node metastases The CCIB giving more EP, being more lymphophile and less infiltrating than the nCCIB The overall survival of all cases in our series is 78% (3.6 years) it is 83.5% for the CCIB and 88.35% for the nCCIB ( $p = 0.419$ ).

Therapeutically, the response to peri-operative chemotherapy was 5% in the CCIB group against a mean response of 31% in the nCCIB group, 25 cases of CCIB 92% benefited from total gastrectomy against 29 cases (50%) in the nCCIB.

### **Conclusion:**

The present study shows that gastric CCIB is a particular histological subtype with clinicopathological features, differentiating it from other subtypes of carcinoma. It occurs in younger subjects, sits in the middle and lower parts of the stomach and has significant lymph node metastatic potential.

## خلاصة

**العنوان:** مقارنة تشريحية سريرية وتكهنية: بين سرطان الخلايا الختمية والأورام الغدية في المعدة: حوالي ٢١٣ حالة

**المؤلف:** القاضي محمد

**الكلمات المفتاحية:** السرطان المعدي الغدي-الخلايا الختمية -المعدة -التحليل -المقارنة

**الهدف:** الهدف من دراستنا هو إجراء تحليل ومقارنة للجوانب الوبائية والسريرية والمرضية والتطورية

بين (س.خ.خ) و (غ.س.خ.خ).

## خلاصة

يشكل سرطان المعدة مجموعة نسيجية غير متجانسة لها عدة كيانات ذات خصائص وبائية وسريرية ونسجية وجزئية متغيرة. من بين هذه الكيانات النسيجية، كان موضوعًا لبعض الدراسات المقارنة سرطان الخلايا الختمية (س.خ.خ) بأنواع أخرى من سرطان المعدة غير سرطان غير الخلايا الختمية (غ.س.خ.خ)، نتائج هذه الدراسات متناقضة في عدة جوانب.

خلال فترة الدراسة، سجلنا ٢١٣ حالة، من بينها ٦٧ حالة (س.خ.خ) (٣١%) و ١٤٦ حالة (س.غ.خ.خ) متوسط العمر هو ٥٦,٤٤ سنة (الانحراف المعياري ١٣,٧٨ سنة); ٥٥% كانوا دون ٦٠ سنة, نسبة الجنس عرفت هيمنة طفيفة للذكور على الإناث ب ١,٦٦, مدة التشخيص عرفت تأخرًا في مجموعة (س.خ.خ), اختلفت هاته الأخيرة بأعراض اولية (نسبة مرتفعة من القيئ ونسبة ضئيلة من النزيف المعوي مقارنة ب (غ.س.خ.خ), ٥٦,٧% مع ٣٤,٩% و ١٧,٨% مع ٤,٤%.

كانت الحالات التي تعاني من (س.خ.خ) أصغر سنا من حالات (س.غ.خ.خ) (متوسط العمر ٥٠,٤٢ و ٥٩,٠٤ سنة على التوالي, في معظم الأحيان يقع (س.خ.خ) في قاع المعدة وبجانب فتحة البواب أو كامل جدار المعدة (٢٣ حالة ب ٣٤,٥% و ٢٩ حالة ب ٤٣,٩% و ١٢ حالة ب ١٨,١٨% على التوالي) مقارنة ب (٤١ حالة ب ٢٩,٠٧% ، ٦٣ حالة ب ٤٤,٦% ، ١٤ حالة ب ٩,٩٢)  $p=٠,٠٣٧$

كان هناك ايضا اختلاف كبير ( $p<٠,٠٥$ ) بين (س.خ.خ) و(س.غ.خ.خ), فيما يتعلق ب

(Engainement périnerveux), ودرجة تسلل الجداري (Degré d'infiltration pariétal)

(س.خ.خ) يعطي أكثر من (س.غ.خ.خ) كونه أكثر لمفوفيل.

٧٨ % هي نسبة البقاء على قيد الحياة بالنسبة للمجموعة كلها ب (٣,٦ سنوات) (٨٣,٥) بالنسبة ل

(س.خ.خ) و ٨٨,٣٥% بالنسبة ل(س.غ.خ.خ)



علاجيا ، كانت الاستجابة للعلاج الكيميائي المساعد الجديد بنسبة ٥ ٪ في مجموعة (س.خ.خ) مقابل استجابة متوسطة قدرها ٣١ ٪ في المجموعة (س.غ.خ.خ)، ٢٥ حالة ٩٢٪ من (س.خ.خ) استفادت من استئصال المعدة الكلي ضد ٢٩ حالة (٥٠ ٪) في (س.غ.خ.خ).

### الخلاصة

توضح الدراسة الحالية أن (س.خ.خ) المعدي هو نوع فرعي نسجي معين له ميزات إكلينيكية ، ويميزه عن الأنواع الفرعية الأخرى من السرطان. ويحدث ذلك في الحالات الأصغر سنا، و يتمركز في الأجزاء الوسطى والسفلية من المعدة ولديه إمكانات كبيرة للانتشار في العقد اللمفاوية

# ANNEXES

## Annexe 01 : FICHE DE RECUEIL DE DONNEES

**Thème :** COMPARAISON CLINICOPATHOLOGIQUE ET PRONOSTIQUE ENTRE LE  
CARCINOME A CELLULES INDEPENDANTES ET L'ADENOCARCINOME GASTRIQUE : A  
PROPOS D'UNE SERIE DE 213 CAS

### Informations générales :

N° anapath.....IP..... Année.....

Sexe..... Age.....

- ATCD personnel du cancer gastrique : localisation, type histologique, âge diagnostic,
- ATCD familiaux du cancer gastrique : Oui Non (détailler si information complémentaire)
- ATCD personnel ou familiaux d'autres cancers que gastriques
- ATCD personnel : Tabac – Alcool – Infection à HP

### **Etude clinique :**

- Délai de consultation :
- Signes fonctionnels :
  - Epigastralgie/ douleur de l'HCDt
  - Vomissement
  - Hémorragie digestive
  - AEG
  - Asthénie
  - Anorexie.
- Signes physiques :
  - Masse abdominale
  - Ascite
  - Clapotage à jeun

• **Amaigrissement**

Type de prélèvement : biopsie  résection

**Aspects macroscopiques sur pièce :**

Gastrectomie totale  Gastrectomie partielle

Taille tumorale.....

Siège.....

Aspect macroscopique : Ulcéré  Bourgeonnant

Autre .....

**Aspects histologiques**

Type histologique : Adénocarcinome  Carcinome à cellules indépendantes

Différenciation (ADK) : Bien  Moyennement  Peu

Composante tumorale mineure associée.....

Infiltration maximale (T) : T1  T2  T3  T4

Emboles vasculaires : Absents  Présents

Engainementspéri nerveux : Absents  Présents

Ganglions (N) : Non métastatiques  Métastatiques  (N)..... Effraction

capsulaire  Nombre de ganglions prélevés

Limites : Saines  Tumorales

Lésions associées.....

Métastases (M)/Siège : Non  Oui  ..Siège.....

Stade pTNM.....

Chimiothérapie péri-opératoire : Oui  Non

Réponse au traitement :

Traitement adjuvant :

**Evolution/Pronostic**

Date du diagnostic.....Date de dernière consultation.....

Rechute: Locale .....Métastase/siège :..... Durée après traitement

Survie: Vivant  .Décédé.....  PDV

## Annexe 02 : Compte rendu de FOGD



Service d'Hépatogastro-Enterologie  
CHU Hassan II



### FIBROSCOPIE OESO-GASTRO-DUODENALE

N°

➔ Date : 12-04-2019

➔ Nom Prénom :

➔ Age :

➔ IP :

➔ Provenance : EXT

➔ Opérateur (s) :

➔ RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :

63 ans, suivis en MI pour suspicion de LMNH (Biopsie non concluante)

Scanner abdominal : épaissement étendu pariétal gastrique avec densification de la graisse mésentérique.

#### COMPTE RENDU :

- Œsophage :
  - Pas de lésions
- Estomac : VD et RV
  - Muqueuse érythémateuse et infiltré de toute
- Bulbe : muqueuse d'aspect macroscopiquement normale
- Duodénum : muqueuse d'aspect macroscopiquement normale
- Biopsies : duodénales (F1), antrales (F2) et muqueuse fundique infiltré (F3)
- CONCLUSION :

**Muqueuse fundique érythémateuse et infiltré**

---

Service d'Hépatogastroentérologie, Aile C, 4ème étage  
CHU Hassan II Route de Sidi Harazem – Fes  
Tél ☎ : 05 35 61 35 20  
Email : gastrochufes@hotmail.com

### **Annexe 03 : Classification TNM**

#### **T :**

- Tis : Tumeur intra-épithéliale sans invasion de la *lamina propria*, dysplasie de haut grade
- T1 : Tumeur limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse (cancer superficiel)
  - T1a : Tumeur envahissant la *lamina propria* ou la musculaire muqueuse
  - T1b : Tumeur envahissant la sous muqueuse
- T2 : Tumeur étendue à la musculuse
- T3 : Tumeur envahissant la sous séreuse (y compris ligament gastro-colique ou gastro-hépatique ou grand épiploon)
- T4 : Tumeur envahissant la séreuse ou les organes adjacents
  - T4a : Tumeur envahissant la séreuse (péritoine viscéral)
  - T4b : Tumeur envahissant un organe ou une structure de voisinage (rate, colon transverse, foie, diaphragme, pancréas, paroi abdominale, surrénale, rein, intestine grêle, retro péritoine)

L'envahissement de l'œsophage ou du duodénum n'est pas considéré comme l'envahissement d'un organe adjacent.

#### **N :**

- Nx : ganglions non évaluables
- N0 : pas d'envahissement ganglionnaire (noter combien de ganglions ont été examinés)
- N1 : 1 à 2 ganglions régionaux métastatiques.
- N2 : 3 à 6 ganglions régionaux métastatiques.

- N3 : 7 ou plus ganglions régionaux métastatiques

N3 a : 7 à 15 ganglions régionaux métastatiques

- N3 b : 16 ou plus ganglions régionaux métastatiques

**M :**

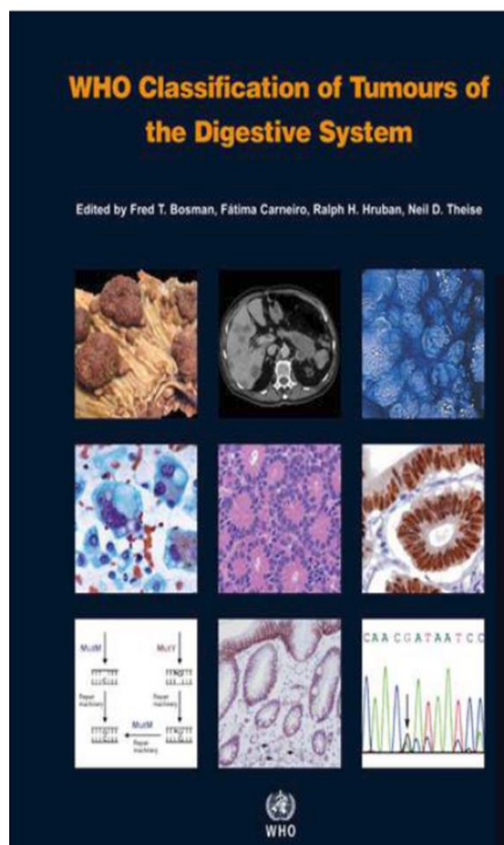
- M0 : pas de métastase
- M1 : métastase à distance (dont ganglions rétro-pancréatiques, mésentériques, para-aortiques, sus-claviculaires)



**Annexe 04 : Stade pTNM**

<b>Stade 0</b>	<b>Tis</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Stade IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1, N2	M0
	T4b	N0	M0
Stade IIIB	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stade IIIC	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a, N3b	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

**Annexe 5 :**



**4-1-02 - ICD-O Code**

Adenocarcinoma	8140/3
Papillary adenocarcinoma	8260/3
Tubular adenocarcinoma	8211/3
Mucinous adenocarcinoma	8480/3
Poorly cohesive carcinoma (Signet-ring cell carcinoma and variants)	8490/3
Mixed carcinoma	8255/3

**Annexe 6 : Compte Rendu anapath**



**CHU Hassan II Fès**  
**LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE**



Examen N°: P 2017 00

Date de Demande

Nom:

Index Patient:

Age:

Service Demandeur: I

Médecin Demandeur

**Compte Rendu Anatomo-pathologique**

**Conclusion :**

**A-PIECE DE GASTRECTOMIE 4/5 :**

Adénocarcinome moyennement différencié et infiltrant la paroi gastrique jusqu'à la musculuse.

La réponse thérapeutique est estimée à 50%.

Présence d'emboles vasculaires.

Absence d'engainements périnerveux.

Le curage ganglionnaire :23N-/23N dont certains comportant une réaction granulomateuse et giganto-cellulaire avec nécrose suppurée pouvant s'intégrer dans le cadre des réactions granulomateuses des ganglions de drainage tumorale.

Tumeur classée :ypT2N0 (Classification pTNM, AJCC 7eme édition 2009)

**B-GANGLION COELIAQUE:**

Remaniements fibro-inflammatoire non spécifique

# REFERENCES

- [1]. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *68*(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2]. Villano, V., Di Stadio, C. S., Federico, A., Altieri, F., Miselli, G., De Palma, M., ... Arcari, P. (2016). Gastrokine 1 mRNA in human sera is not informative biomarker for gastric cancer. *Journal of Negative Results in BioMedicine*, *15*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12952-016-0057-9>
- [3]. Bosman FT, Fatima C, Hruban RH, Theise ND, et al. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon, France: IARC Press; 2010
- [4]. Pernot S, Voron T, Perkins G, Lagorce–Pages C, Berger A, Taieb J. Signet ring cell carcinoma of the stomach: impact on prognosis and specific therapeutic challenge. *World J Gastroenterol*. 2015;21 (40):11428–38
- [5]. Yu J, Zhao Q. The demographic characteristics of histological types of gastric cancer with gender, age, and tumor location. *J Gastrointest Cancer*. 2009;40 (3–4):98–100.
- [6]. Jiang CG, Wang ZN, Sun Z, Liu FN, Yu M, Xu HM. Clinicopathologic characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach: results from a Chinese mono–institutional study. *J Surg Oncol*. 2011 ; 103(7):700–3
- [7]. Kwon K–J, Shim KN, Song EM, Choi JY, Kim SE, et al Clinicopathological characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Gastric Cancer*. 2014;17(1):43–53.

- [8]. Asombang AW, Kelly P. Gastric cancer in Africa: what do we know about incidence and risk factors ? *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2012;106(2):69–74
- [9]. Afuwape OO, Irabor DO, Ladipo JK, Ayandipo B. A review of the current profile of gastric cancer presentation in the university college hospital Ibadan, a tertiary health care institution in the tropics. *J Gastrointest Cancer.* 2012;43(2):177–80
- [10]. Smith BL, Khouchani M, Karkouri M, Lazeby AJ, Watkins K, Tahri A, et al. incidence of Gastric Cancer in Marrakech and Casablanca, Morocco. *J Cancer Epidemiol.* 2015;2015:704569
- [11]. Abadjian, G. *Histologie des organes : App digestif : Œsophage, Estomac [en ligne]* Beiruth : Faculté de médecine ; Université Saint-Joseph , pub 2006 disponible sur [http://www.eopathologies.com/acad/h\\_cd/](http://www.eopathologies.com/acad/h_cd/)
- [12]. Michel Hérin. The digital microscope : In *Histologie spéciale humaine* [en ligne] ; 1<sup>ère</sup> édition 2002, Disponible sur : <http://www.histology.be/atlas/HSH/index.html> consulté le (25/04/2019)
- [13]. Registries, E. N. of C. (2017). *ENCR Stomach Cancer Factsheet.* (April), 4–5.
- [14]. Fadlouallah, M., Krami, H., Errabih, I., Benzoubeir, N., Ouazzani, L., & Ouazzani, H. (2014). Le cancer gastrique : aspects épidémiologiques au Maroc Gastric cancer: Epidemiological aspects in Morocco. *Journal Africain Du Cancer / African Journal of Cancer*, 7(1), 8–15. <https://doi.org/10.1007/s12558-014-0322-4>

- [15]. Chbani L, Hafid I, Berraho M, Mesbahi O, Nejari C, Amarti A. Epidemiological and pathological features of cancer in Fez boulemane region, Morocco. *East Mediterr Health J.* 2013; 19 (3): 263–70
- [16]. Pocard, M. (2011). Gastric cancer: So much has changed for surgeons! *Journal of Visceral Surgery*, 148(1), 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2010.12.010>
- [17]. Cancers à cellules indépendantes de l'estomac, stratégie chirurgicale (1).
- [18]. Pernot S et al., Signet–ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge. *World J Gastroenterol*; Baishideng Publishing Group Inc; 2015 Oct 28
- [19]. ARSENE, D., CHOMONTOWSKI, J., POTTIER, D., *et al.* Epidémiologie et pronostic des carcinomes gastriques dans le département du Calvados: étude sur 10 ans. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 1995, vol. 19, no 10, p. 797–803.
- [20]. Voron T, et al. Is signet–ring cell carcinoma a specific entity among gastric cancers? *Gastric Cancer*. 2016; 19(4):1027–40.
- [21]. Theuer CP, et al., Signet ring cell histology is associated with unique clinical features but does not affect gastric cancer survival. Vol. 65, *American Surgeon*. 1999. p. 915–21
- [22]. Wang Z, et al., Cancer superficiel de l'estomac à cellules indépendantes. Caractéristiques clinico–histologiques et résultats de la gastrectomie à visée curative. *J Chir Viscérale* . 2015;152(6):379–83.
- [23]. Ahallat A. Mode de présentation et prise en charge du cancer de l'estomac et du rectum: Quelles modifications en un quart de siècle? n°267/2015 pages 18–21–22

- [24]. Tabouret T, et al. Adénocarcinome gastrique à cellules indépendantes: Une entité à part. Press Medicale [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2014;43(4P1):353-
- [25]. Agah S, et al. Female gender and Helicobacter pylori infection, the most important predisposition factors in a cohort of gastric cancer: A longitudinal study. Casp J Intern Med [Internet]. Babol University of Medical Sciences; 2016
- [26]. Freedman ND, et al. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. Gut [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2017 Jun 7];56(12):1671-7.
- [27]. 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, 1-4. <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.17.42.3342>
- [28]. Naim A, Uri N. Aspects épidémiologiques , cliniques et thérapeutiques des cancers gastriques : à propos de 144 cas du centre de radiothérapie et d ' oncologie Ibn Rochd de Casablanca
- [29]. Varon C, Mégraud F. Infection à Helicobacter pylori et cancer gastrique. Rev Francoph des Lab [Internet]. Elsevier; 2013;2013(456):67-76
- [30]. Bouché O, et al. Adénocarcinome gastrique. Hepato-Gastro. 2005;12(5):314-20.
- [31]. Particulières, V. F. (2009). *Item 150 - Tumeurs de l'estomac*. 1-11.
- [32]. Cancer, N. (2007). Adénocarcinome du cardia : quoi de neuf. *American Journal of Surgery, The*, 53-62.



- [33]. Maehara Y, et al. Signet ring cell carcinoma of the stomach. *Cancer* 1992;69(7):1645-50
- [34]. T APARICIO, M YACOUB, P KARILA-COHEN, E RENE. Adénocarcinome gastrique : notions fondamentales, diagnostic et traitement. *EMC-Chirurgie* 1(2004) 47-66.
- [35]. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996; 334: 1018-1022
- [36]. M.GUERBAOUI. Cancer de l'estomac. *Le cancer au Maroc : Epidémiologie descriptive de 1950 à 1980.*
- [37]. Roseau G, Leport J, Cerf M. Malignant degeneration of Menetrier disease. *Ann Gastroentérol Hépatol* 1987; 23:247-249
- [38]. Phalanusitthepha C, et al. Endoscopic features of early-stage signet ring cell carcinoma of the stomach. *World J Gastrointest Endosc* [Internet]. Baishideng Publishing Group Inc; 2015 Jun 2
- [39]. Robaszkiewicz M. Une vision de plus en plus précise et fine en endoscopie. 2013;20:538-43.
- [40]. Issam Beyrouti M, Beyrouti R, Ben Amar M, Frikha F, Beyrouti R, Abid M, et al. Linite plastique gastrique. *Press Medicale*. 2007;36(12II):1782-6.
- [41]. Kong P, et al. Prognostic Impact of the Signet Ring Cell Type in Node-Negative Gastric Cancer [Internet]. Vol. 6, *Scientific Reports*. 2016. p. 26313.

- [42]. Tabouret T, et al. Adénocarcinome gastrique à cellules indépendantes: Une entité à part. Press Medicale [Internet]. Elsevier Masson SAS;2014;43(4P1)
- [43]. Zhang M, Zhu G, Zhang H, Gao H, Xue Y, clinicopathologic features of gastric carcinoma with signet ring cell histology. J Gastrointest Surg. 2010;14(4):601–6
- [44]. Gronnier C, Messenger M, Robb WB, Thiebot T, Louis D, Luc G, et al. Is the négative pronostic impact of signet ring cell histology maintained in early gastric adenocarcinoma ? Surgery. 2013;154(5):1093–9
- [45]. Hass HG, Smith U, Jager C, Schaffer M, Wellhauber U, Hehr T, et al. Signet ring cell carcinoma of the stomach is significantly associated with poor prognosis and diffuse gastric cancer (Lauren's) single center experience of 160 cases. Onkologie. 2011;34(12) : 682–6
- [46]. Postlewait, L. M., Squires, M. H., Kooby, D. A., Poultsides, G. A., Weber, S. M., Bloomston, M., Maithel, S. K. (2015). The Prognostic Value of Signet–Ring Cell Histology in Resected Gastric Adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, 22, 832–839. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4724-8>
- [47]. Liu, X., Cai, H., Sheng, W., Yu, L., Long, Z., Shi, Y., & Wang, Y. (2015). Clinicopathological characteristics and survival outcomes of primary signet ring cell carcinoma in the stomach: Retrospective analysis of single center database. *PLoS ONE*, 10(12), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144420>
- [48]. Piessen G, Messenger M, Leteurtre E, Jean–Pierre T, Mariette C. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in

- gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation .  
ANN Surg . 2009; 250 (6):878–87
- [49]. Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis Al. prognostic significance of signet ring gastric cancer . J clin Oncol. 2012;30(28):3493–8
- [50]. Kim BS,et al. Signet ring cell type and other histologic types: Differing clinical course and prognosis in T1 gastric cancer. Surg (United States). Mosby, Inc.; 2014;155(6):1030–5.
- [51]. Tasu J,et al. Imagerie préthérapeutique des cancers de l ' estomac. Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp [Internet]. Elsevier B.V.; 2009;11(3):1–16.
- [52]. Fourgeaud C, et al. PO–23 – Expression of heparanase in cancer as biomarker of malignancies: overexpression in an aggressive, poor survival gastric cancer “gastric signet ring cell carcinoma” compared with that of other gastric cancers. Thromb Res [Internet]. 2016 Apr
- [53]. Institut national du cancer. Cancers digestifs [en ligne] (modifié le 09/01/2018) disponible sur [www.e-cancer.fr/./soins/recommandations/cancers–digestifs](http://www.e-cancer.fr/./soins/recommandations/cancers–digestifs). (consulté le 25/04/2019)
- [54]. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five–year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Ann Surg 1999;230:170–8.
- [55]. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, Launois B, Flamant Y, Lacaine F et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric

- antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg* 1989;209:162–6.
- [56]. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11–20.
- [57]. Rougier P, Ducreux M, Mahjoubi M, Pignon JP, Bellefqih S, Oliveira J et al. Efficacy of combined 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. *Eur J Cancer* 1994;30A:1263–9.
- [58]. Takiuchi H, Hirata I, Kawabe S, Egashira Y, Katsu K. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor can predict response to 5-fluorouracil and cisplatin in patients with gastric adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2000;7:841–6.
- [59]. Snfdg-eBdIS. Thésaurus de cancérologie digestive. Available from: <http://www.tncd.org/>
- [60]. Denzer U, Hoffmann S, Helmreich-Becker I, Kauczor HU, Thelen M, Kanzler S et al. Minilaparoscopy in the diagnosis of peritoneal tumor spread: prospective controlled comparison with computed tomography. *Surg Endosc* 2004;18:1067–70.
- [61]. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439–49.
- [62]. Mariette C, Bruyere E, Messenger M, Pichot-Delahaye V, Paye F, Dumont F et al. Palliative resection for advanced gastric and junctional

- adenocarcinoma: which patients will benefit from surgery? *Ann Surg Oncol* 2013;20:1240–9.
- [63]. Honore C, Goere D, Messenger M, Souadka A, Dumont F, Piessen G et al. Risk factors of peritoneal recurrence in eso-gastric signet ring cell adenocarcinoma: results of a multi-center retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:235–41.
- [64]. Tong JH, Sun Z, Wang ZN, Zhao YH, Huang BJ, Li K et al. Early gastric cancer with signet-ring cell histologic type: risk factors of lymph node metastasis and indications of endoscopic surgery. *Surgery* 2011;149:356–63.
- [65]. Triboulet J-P, et al. FREGAT Working Group. [Does early signet ring cell gastric carcinoma carry a worse prognosis?]. *Bull Acad Natl Med*. 2013 Feb [cited 2017 Jun 8];197(2):443–55–6.
- [66]. LEMOINE N, et al. Signet Ring Cells and Efficacy of First-line Chemotherapy in Advanced Gastric or Oesogastric Junction Adenocarcinoma. *Anticancer Res* . 2016 Oct 12
- [67]. Kim DY, et al. Clinicopathological characteristics of signet ring cell carcinoma of the stomach. *ANZ J Surg* [Internet]. 2004 Dec [cited 2017 Jun 8];74(12):1060–4.

- [68]. Jiang C-G, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach: Results from a chinese monoinstitutional study. J Surg Oncol [Internet]. 2011 Jun 1