



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+ⴰⴳⴷⴰⵏⴰⴳ ⴰⴳⴷⴰⵏⴰⴳ ⴰⴳⴷⴰⵏⴰⴳ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°250/21

**LE CANCER GASTRIQUE MÉTASTATIQUE:
EXPÉRIENCE DU SERVICE D'ONCOLOGIE MÉDICALE
DE L'HÔPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNES
(À propos de 28 cas)**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/06/2021

PAR

Mr. SQUALLI ZAKARIA

Né le 14 Octobre 1992 à Abou DAHBI

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer gastrique – Chimiothérapie – Folfox – Xelox – Trastuzumab – Efficacité
Toxicité

JURY

- M. CHOHO ABDELKRIM** PRÉSIDENT
Professeur de Chirurgie Générale
Médecin Chef du Service Chirurgie Viscérale
- M. BAZINE AZIZ** RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale
- M. HASBI SAMIR**
Professeur agrégé de chirurgie Générale
- M. SINAA MOHAMED**
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique
- M. FETOHI MOHAMED**
Professeur agrégé d'oncologie médicale
- M. BOULAHROUD OMAR**
Professeur agrégé Neurochirurgie
- } JUGES

PLAN

LISTE DES TABLEAUX	6
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	10
MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	12
I. Type d'étude	13
II. Critères d'inclusion	13
III. Critères d'exclusion	13
IV. Recueil des données	14
V. Saisie et analyse des données	14
VI. Considérations éthiques	14
RESULTATS	15
I. Aspects épidémiologiques	16
1. Nombre total de patients	16
2. Incidence des cas par année	16
2.1. Répartition selon l'âge et le sexe.....	17
2.2. Répartition selon le terrain.....	18
II. Données cliniques	19
1. Motif de consultation.....	19
2. Délai de consultation.....	19
3. Signes fonctionnels	19
3.1. Signes digestifs et extra-digestifs:.....	19
4. Examen clinique	20
4.1. Etat général selon le score d'OMS.....	20
4.2. Examen abdominal	20
4.3. Toucher rectal (TR)	21
4.4. Examen des aires ganglionnaires	21
4.5. Reste de l'examen général	21
III. Données paracliniques	22
1. Bilan biologique	22
1.1. Numération formule sanguine (NFS)	22
1.2. Fonction rénale et hépatique.....	22
2. Anatomopathologie	22
2.1. Technique de prélèvement.....	22
2.2. Siège tumoral	22
3.1. Aspect macroscopique.....	23

3.2. Caractéristiques histologiques	24
3.3. Score HER2	24
3. Bilan radiologique	25
3.1. TDM thoraco–abdomino–pelvienne (TDM TAP)	26
3.2. IRM abdomino–pelvienne (IRM AP).....	28
3.3. Echographie abdominale.....	28
3.4. PET–scan	28
3.5. Scintigraphie osseuse	28
IV. Classification TNM (ANNEXE :III).....	29
V. Prise en charge thérapeutique	31
1. Chimiothérapie.....	31
1.1. Protocoles de chimiothérapies et nombres de cures	31
1.2. Efficacité	32
1.3. Toxicité.....	33
1.4. 2 ^{ème} lignée de chimiothérapie	33
2. Thérapie ciblée.....	34
2.1. Trastuzumab	34
2.2. Protocole et posologie	34
3. Traitement chirurgical	34
4. Radiothérapie.....	34
5. Soins de support	34
VI. Suivi.....	34
DISCUSSION.....	35
I. Rappels anatomiques	36
1. Situation et dimension.....	36
2. Morphologie externe	38
3. Morphologie interne	39
4. Les moyens de fixité et séreuses.....	40
5. Les rapports de l'estomac	40
5.1. La face antérieure	40
5.2. La face postérieure	42
5.3. L'extrémité supérieure.....	43
5.4. L'extrémité inférieure	43
5.5. La grande courbure	43
5.6. La petite courbure	43

6. Vascularisation de l'estomac :.....	44
6.1. Vascularisation artérielle de la petite courbure :	44
6.2. La vascularisation de la jonction pyloroduodénale :	44
6.3. Vascularisation artérielle de la grande courbure	45
6.4. Drainage veineux.....	46
7. Innervation.....	47
8. Les lymphatiques de l'estomac	48
II. Physiologie GASTRIQUE	50
1. Phénomènes mécaniques.....	50
2. Phénomènes chimiques	50
III. Données épidémiologiques.....	52
1. Epidémiologie Descriptive.....	52
1.1. Fréquence et mortalité	52
1.2. Age	58
1.3. Sexe	59
2. Epidémiologie analytique.....	60
2.1. Gastrite chronique	60
2.2. Infections à H.pylori.....	60
2.3. Gastrectomie partielle	61
2.4. Ulcère gastrique	61
2.5. Polype	62
2.6. Maladie de ménétrier	62
2.7. Facteurs environnementaux	62
2.7.1. Tabagisme	62
2.7.2. Alimentation	62
2.8. Facteurs génétiques.....	62
IV. Données cliniques	64
1. Délai de consultation.....	64
2. Signes fonctionnels	64
3. Signes physiques.....	66
V. Données paracliniques	67
1. Fibroscopie œsogastroduodénale	67
2. Histologie.....	68
3. Bilan radiologique	73
3.1. Scanner thoraco–abdomino–pélvien (TDM TAP)	73
3.2. L'écho–endoscopie	73

3.3. Imagerie par résonance magnétique abdomino-pelvienne (IRM AP).....	74
3.4. Echographie abdominale.....	74
3.5. Tomographie par émission de positrons (PET-Scan)	74
4. Biologie.....	75
4.1. Numération formule sanguine (NFS)	75
VI. Traitement	76
1. But du traitement	76
2. Moyens thérapeutiques	76
2.1. Chimiothérapie palliative	76
2.2. Thérapies ciblées.....	78
2.3. Chirurgie palliative	80
2.4. Traitement endoscopique	81
2.5. Immunothérapie	81
3. Indications thérapeutiques	82
4. Soins de support	83
5. Prise en charge des principales complications liées à la chimiothérapie	85
VII. Pronostic.....	86
CONCLUSION	87
RÉSUMÉ.....	89
ANNEXES	95
REFERENCES.....	104

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Incidence annuelle du cancer gastrique.	16
Tableau 2 Récapitulatif des signes fonctionnels.....	19
Tableau 3 : Récapitulatif des résultats de l'examen abdominal.....	20
Tableau 4 : Répartition des signes physiques.	21
Tableau 5 : récapitulatif des degrés de différenciation des ADK dans notre étude	24
Tableau 6 : score HER2 chez nos patients.....	24
Tableau 7 : Sex-ratio homme/femme : Comparaison entre différents pays	59
Tableau 8 : Récapitulatif des signes fonctionnels de différentes séries en (%)	65
Tableau 9 : Récapitulatif des signes cliniques de différentes séries en (%).	66
Tableau 10 : Comparaison du degré de différenciation de l'ADK entre les différentes études en (%).	71
Tableau 11 : antalgiques par paliers selon l'OMS.....	84

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition selon l'âge et le sexe du cancer gastrique	17
Figure 2 : Répartition selon le terrain et les antécédents	18
Figure 3 : Répartition des patients selon le score OMS initialement	20
Figure 4 : Répartition des patients selon les différentes localisations tumorales	23
Figure 5 : Répartition des patients selon l'aspect macroscopique à l'endoscopie.	23
Figure 6 : Graphique montrant les examens radiologiques réalisés chez nos patients.	25
Figure 7 : graphique montrant les différentes localisations métastatiques.....	26
Figure 8 : images scannographiques après ingestion d'eau et injection intraveineuse de produit de contraste, en coupe axiale puis coronale. Épaississement Pariétal circonférentiel discrètement irrégulier de la région antropylorique en rapport avec un carcinome gastrique	27
Figure 9 : images scannographiques montrant des métastases derrière la veine porte (à droite) et autour de l'aorte abdominale (à gauche).	27
Figure 10 : Séquence axiale diffusion à b1000, mettant en évidence deux nodules péritonéaux paracoliques transverses, l'un antérieur et l'autre postérieur, sous la forme de nodules en hyper signal de diffusion. Coupes axiales correspondantes en pondération T2 et après injection de gadolinium au temps portAL	28
Figure 11 : Répartition du stade T tumoral de nos patients.	29
Figure 12 : Répartition du profil ganglionnaire de nos patients.	30
Figure 13 : répartition selon l'efficacité du traitement en %.	32
Figure 14 : graphique montrant les signes de toxicité chez nos patients.....	33
Figure 15 : situation et dimensions de l'estomac.	37
Figure 16 : morphologie externe de l'estomac.....	38
Figure 17 : morphologie interne de l'estomac.....	39
Figure 18 : rapports de la face antérieure de l'estomac.....	41
Figure 19 : rapports de la face postérieure de l'estomac.....	42
Figure 20 : vascularisation artérielle de l'estomac.....	46
Figure 21 : drainage veineux de l'estomac.....	47

Figure 22 : drainage lymphatique de l'estomac.....	49
Figure 23 : L'incidence du cancer de l'estomac en fonction du sexe.....	53
Figure 24 : L'incidence estimée du cancer gastrique chez l'homme selon GLOBOCAN. 2020	53
Figure 25 : nombre de décès par cancer dans le monde.....	54
Figure 26 : incidence et mortalité du cancer gastrique en Europe en 2020.	55
Figure 27 : nombres de nouveaux cas et de décès par cancer gastrique au Maroc en 2020.	56
Figure 28 : proportion du cancer de l'estomac par rapport aux autres cancers au Maroc entre 2008 et 2012, registre des cancers du grand Casablanca.	57
Figure 29 : Répartition des cas du cancer de l'estomac selon le sexe entre 2008 et 2012, registre des cancers du grand Casablanca.	57
Figure 30 : Les localisations les plus fréquents tous sexes confondus entre 2008 et 2012, registre des cancers du grand Casablanca.	58
Figure 31 : Histoire naturelle de l'infection à Hélicobacter pylori.....	61
Figure 32 : Facteurs de risque de l'adénocarcinome gastrique.	63
Figure 33 : classification de BORMANN.	68
Figure 34 : Adénocarcinome bien différencié tubulopapillaire de type intestinal selon la Classification de Lauren.....	69
Figure 35 : Adénocarcinome de type diffus selon la classification de Lauren	70
Figure 36 : chimiothérapie de première lignée : plusieurs essais randomisés	77
Figure 37 : Recommandations du traitement en cas d'ADK métastatique	83
Soins de support.....	83

LISTE DES ABREVIATIONS

5FU	: 5-Fluoro-uracile
ADK	: Adénocarcinome
AEG	: Altération de l'état général
ATCD	: Antécédents
BRCA	: Breast cancer
FISH	: Hybridation in situ en fluorescence
FOGD	: Fibroscopie oesogastroduodénale
FOLFOX	: Oxaliplatine + Acide folinique + 5Fluorouracile
GIST	: Gastro Intestinal Stromal Tumor
Globocan	: GLOBAL CANCER OBSERVATORY
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HNPCC	: hereditary non polyposis colorectal cancer
H.pylori/HP	: Hélicobacter pylori
HTA	: Hypertension artérielle
IPP	: Inhibiteur de la pompe à proton
IRM AP	: Imagerie par resonance magnétique abdomino-pelvienne
NFS	: Numération formule sanguine
OMS	: Organisation mondiale de la santé
TDM TAP	: Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvienne
TNM	: Tumor Nodes Metastasis
TR	: Toucher rectal
T-DXd	: Trastuzumab-Deruxtecan
XELOX	: Capécitabine + Oxaliplatine

INTRODUCTION

Le cancer gastrique est un cancer fréquent occupant le 5eme rang en termes de fréquence dans le monde soit 5,6% de l'ensemble des cancers.

Bien que son incidence soit en diminution, il reste tout de même responsable d'environ 7,7% de décès par cancer dans le monde avec un pronostic grave étant la 4eme cause de mortalité par cancer dans le monde après celui du poumon, le cancer colorectal et celui du foie.

La symptomatologie clinique est très polymorphe et d'apparition tardive, responsable de diagnostic tardif.

Le diagnostic est confirmé par endoscopie digestive avec biopsie et étude histologique, il existe de nombreux types histologiques mais le plus fréquent reste l'ADK qui représente plus de 90% des cas.

Au stade métastatique le traitement est palliatif, reposant essentiellement sur la chimiothérapie avec un apport majeur de la thérapie ciblée et l'immunothérapie, la place de chirurgie est limitée en cas de complication hémorragique, occlusive ou en cas de perforation.

Le pronostic du cancer gastrique métastatique reste péjoratif, la survie dans les plus grandes séries était entre 6,8 et 17,3 mois.

L'objectif de notre travail est d'étudier le profil épidémiologique et clinique de l'ADK gastrique métastatique dans le service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès à travers une étude rétrospective incluant 28 patients qui s'étend de la période entre Janvier 2015 et Décembre 2020.

L'étude a pour but d'évaluer l'impact de différentes thérapeutiques dans l'ADK gastrique métastatique.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle rétrospective. Celle-ci porte sur 28 dossiers de patients traités pour un cancer de l'estomac métastatique, au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, entre janvier 2015 et décembre 2020.

II. Critères d'inclusion :

Tous les patients suivis pour le cancer de l'estomac métastatique et qui ont bénéficié d'un traitement palliatif médical, qu'il s'agisse de chimiothérapie de radiothérapie et/ou de thérapie ciblée.

III. Critères d'exclusion :

Cependant, les patients présentant les critères ci-dessous, ont été exclu de l'étude :

Un dossier inexploitable ou contenant des données incomplètes.

Une tumeur à point de départ extra-gastrique avec extension locale gastrique.

Les patients porteurs d'un autre cancer associé.

Tout patient présentant un cancer de l'estomac autre que le cancer gastrique métastatique au moment diagnostic

Les types histologiques autres que l'ADK comme le GIST ou le lymphome.

IV. Recueil des données :

Le recueil de données a été réalisé via une recherche exhaustive dans les dossiers médicaux, les comptes rendus radiologiques, ou encore les anatomopathologiques.

De plus, une fiche de renseignements a été éditée pour recueillir l'ensemble des informations nécessaires à exploiter pour répondre aux objectifs de notre étude. Cette dernière, nous a permis de faire une analyse descriptive de chaque variable.

V. Saisie et analyse des données :

La saisie des données, ainsi que l'analyse ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS 22 par Windows (IBM corporation, ARMONK, NEW YORK, U.S.).

L'analyse des données a fait appel à une analyse descriptive qui a consisté à calculer des pourcentages pour les variables qualitatives et des mesures de tendance centrale (moyenne, médiane), et de dispersion (écart-type, minimale, maximale) pour les variables quantitatives.

VI. Considérations éthiques :

L'étude a répondu conformément aux recommandations éthiques, selon la déclaration d'Helsinki. Puisque les données ont été recueillies de façon anonyme.

RESULTATS

I. Aspects épidémiologiques

1. Nombre total de patients

Nous avons colligé 28 dossiers de patients présentant un cancer de l'estomac métastatique ayant bénéficié d'un traitement médical associé ou non à un traitement chirurgical, durant une période d'étude de 6 ans entre janvier 2015 et décembre 2020, au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

2. Incidence des cas par année

Cette étude a inclus 28 patients présentant un cancer de l'estomac métastatique. Le nombre de cas par année varie de 4 à 6 avec une moyenne de 4,6 cas par an :

Tableau 1 : Incidence annuelle du cancer gastrique.

ANNEE	NOMBRE DE CAS
2015	4
2016	4
2017	5
2018	5
2019	6
2020	4

2.1. Répartition selon l'âge et le sexe

Il s'agit de :

18 hommes (64,3%), d'âge moyen de 63,9 ans avec des extrêmes de 52 et 80 ans.

10 femmes (35,7%), d'âge moyen de 53,4 ans avec des extrêmes de 41 et 76 ans.

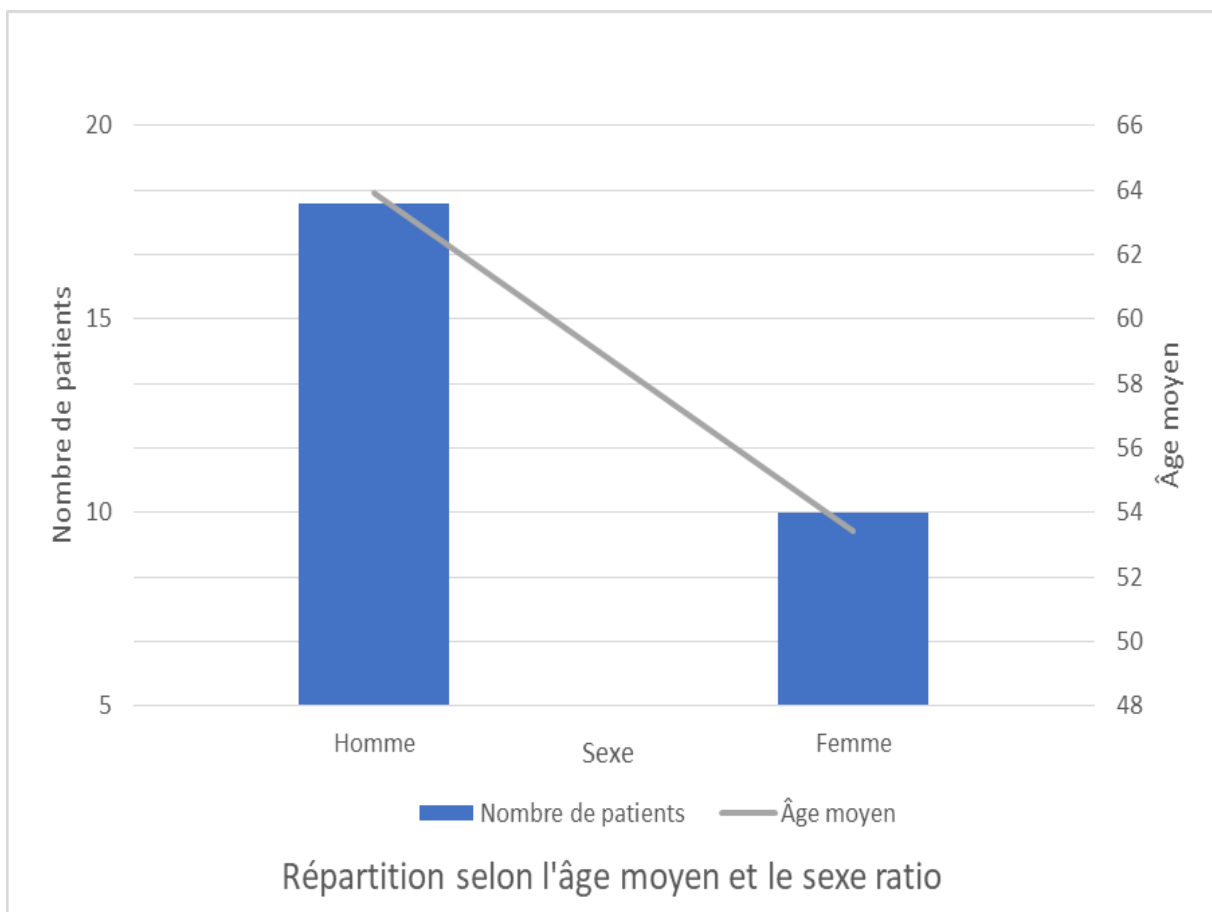


Figure 1 : Répartition selon l'âge et le sexe du cancer gastrique

2.2. Répartition selon le terrain

14,2% des patients soit 4 patients présentaient une infection à HP.

Les patients présentant des antécédents de maladies chroniques (tels que le diabète, l'HTA, cardiopathies...) représentaient 6 patients soit 21,4% des cas.

7 patients étaient tabagiques soit 25% et 3 patients avaient subi une gastrectomie partielle soit 10,07%, par ailleurs aucun patient n'a présenté d'ulcère gastrique ainsi qu'aucun ATCD familial n'a été recensé.

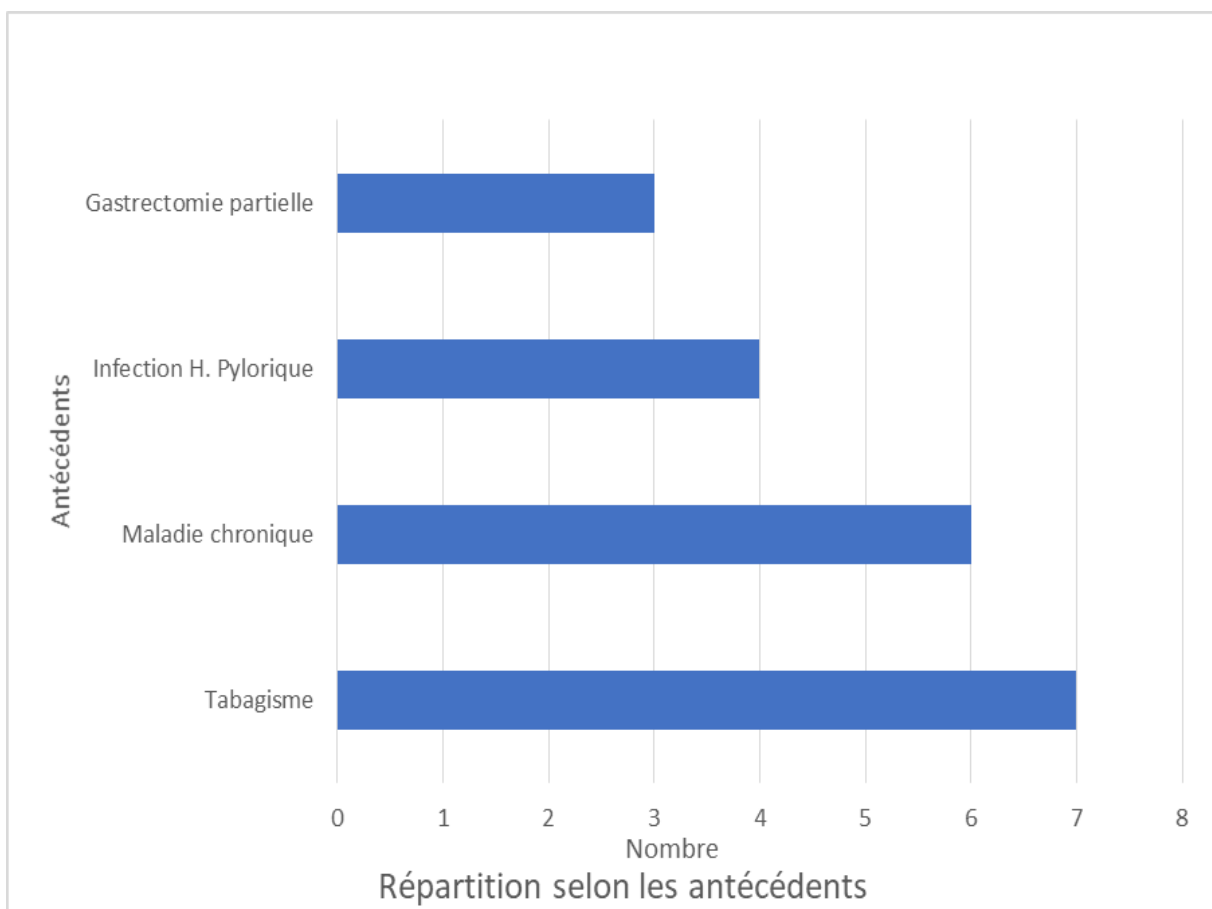


Figure 2 : Répartition selon le terrain et les antécédents

II. Données cliniques

1. Motif de consultation

Tous nos patients, se sont présentés avec des signes cliniques fonctionnels et aucun patient n'a été découvert fortuitement ou à la suite d'un dépistage.

2. Délai de consultation

Les délais entre les premiers signes fonctionnels de la maladie et la première consultation chez un médecin sont variables allant de 20 à 120 jours avec une moyenne de 52 jours.

3. Signes fonctionnels

3.1. Signes digestifs et extra-digestifs:

Les patients présentaient essentiellement l'amaigrissement, l'AEG, des Epigastralgies avec des hémorragies digestives hautes, tous les signes fonctionnels sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 2 Récapitulatif des signes fonctionnels.

SIGNES FONCTIONNELS	NOMBRE DE CAS	Pourcentage %
AEG	16	57,1%
Epigastralgies	20	71,1%
Hématémèses	10	35,7%
Vomissements	13	46,4%
Amaigrissement	21	75%
Anorexie	5	17,8%
Mélaena	3	10,7%

4. Examen clinique

4.1. Etat général selon le score d'OMS

17 de nos patients avaient un état général conservé (score OMS 0-1) et 11 de nos patients avaient un score OMS 2-3.

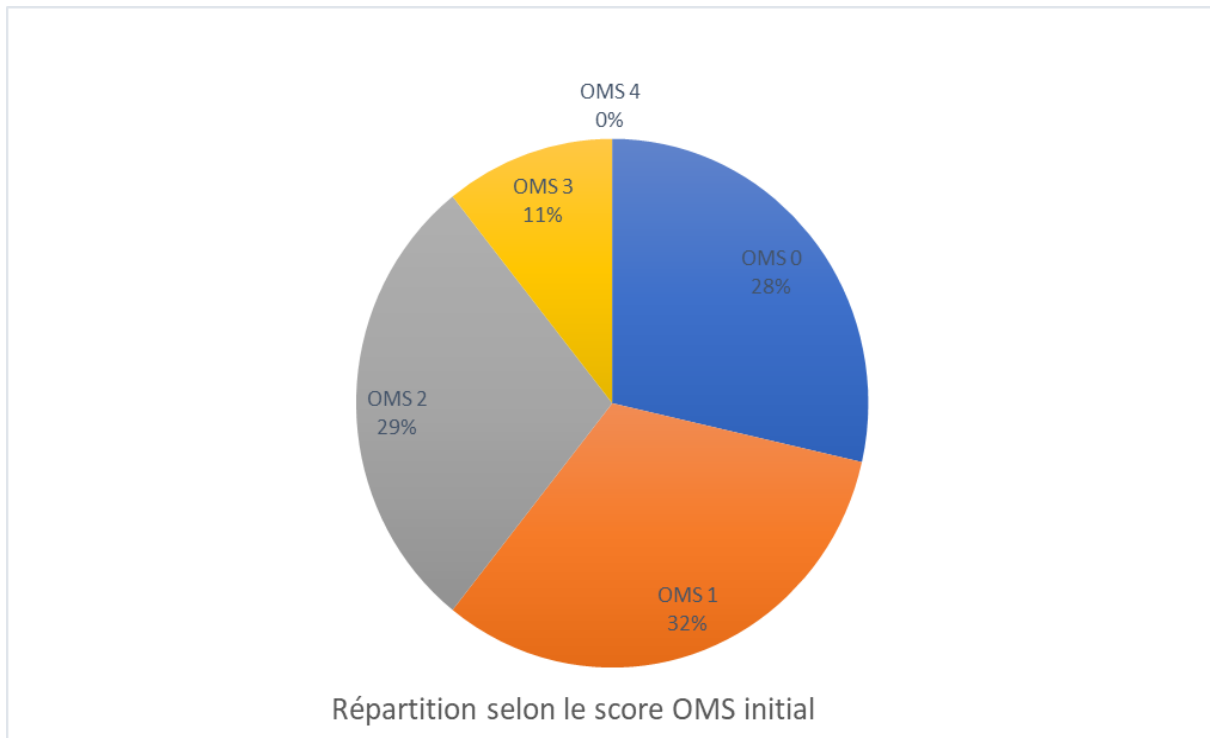


Figure 3 : Répartition des patients selon le score OMS initialement

4.2. Examen abdominal

A l'examen abdominal 8 de nos patients présentaient une ascite d'abondance variable soit 28,5% et seulement 2 patients avaient une masse épigastrique palpable soit 7,1%.

Tableau 3 : Récapitulatif des résultats de l'examen abdominal.

Examen abdominal	Nombre de patient	Pourcentage %
Ascite	8	28,5%
Masse épigastrique	2	7,1%

4.3. Toucher rectal (TR)

On retrouve un toucher rectal pathologique chez 13 de nos malades soit 46,4% avec la présence de nodules de carcinoses chez 35,7% de nos malades et des mélénas chez 3 de nos malades soit 10,07%.

4.4. Examen des aires ganglionnaires

2 de nos patients soit 7,1% présentent un examen ganglionnaire pathologique avec respectivement 1 patient présentant des ganglions de troisièr palpables et 1 patient des ganglions inguinaux palpables en bilatéral.

4.5. Reste de l'examen général

10 de nos patients soit 35,7% avaient une pâleur cutanéomuqueuse, 8 de nos patients soit 28,5% présentaient des signes de dénutrition et 6 soit 21,5% présentaient des signes de déshydratation, 1 seul de nos patients soit 3,5% a présenté une polyneuropathie paranéoplasique, par ailleurs aucun de nos patients n'a présenté de signes cliniques de métastases hépatique pulmonaire ni de signes de péritonite.

Tableau 4 : Répartition des signes physiques.

Signes physiques	Nombre de cas	Pourcentage %
Pâleur cutanéomuqueuse	10	35,7%
dénutrition	8	28,5%
déshydratation	6	21,5%
Polyneuropathie paranéoplasique	1	3,5%

III. Données paracliniques

1. Bilan biologique

1.1. Numération formule sanguine (NFS)

Une NFS a été demandé chez tous nos patients, une anémie a été retrouvée chez 12 de nos patients soit 42,8% avec des extrêmes de 14,9g/L et 6,7g/L.

1.2. Fonction rénale et hépatique

La fonction rénale était altérée chez 1 seul malade soit 3,5%, par ailleurs la fonction hépatique était normale chez tous nos patients.

2. Anatomopathologie

2.1. Technique de prélèvement

La fibroscopie digestive a été réalisée chez tous nos patients et a constitué le principal moyen diagnostique, elle a permis de préciser le siège, l'aspect macroscopique, l'extension et la réalisation de biopsies.

2.2. Siège tumoral

Différentes localisations tumorales ont été retrouvés chez nos patients avec prédominance de la localisation antro-pylorique avec 18 patients soit 64% suivi du corps de l'estomac avec 5 patients soit 18%, vient par la suite 3 patients soit 11% des patients présentaient une localisation cardiaque et 2 patients soit 7% une localisation fundique, par ailleurs aucun patient ne présentait une localisation au niveau de la grosse tubérosité

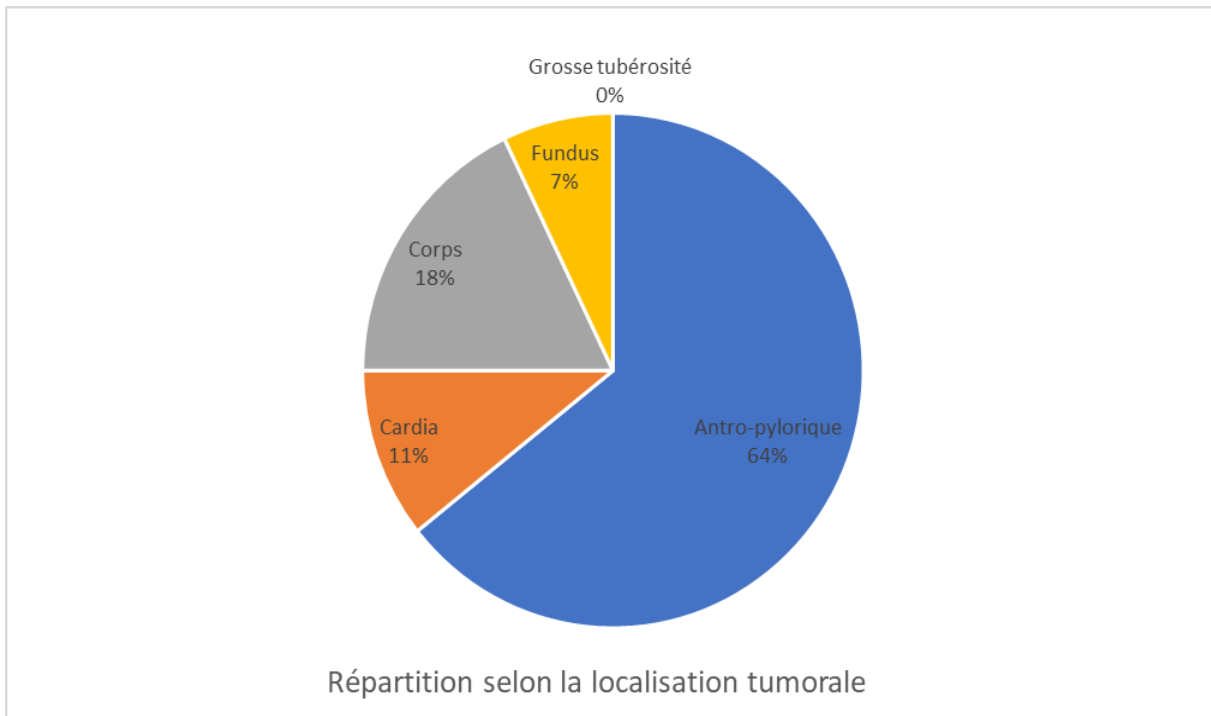


Figure 4 : Répartition des patients selon les différentes localisations tumorales

3.1. Aspect macroscopique

L'aspect endoscopique le plus fréquemment retrouvé est celui d'une tumeur ulcéro-végétante dans 16 cas soit 57,1%, suivi de l'aspect ulcéreux avec 7 cas soit 25%, végétant avec 3 cas soit 10,07% et infiltrant chez 2 patients soit 7,1%.

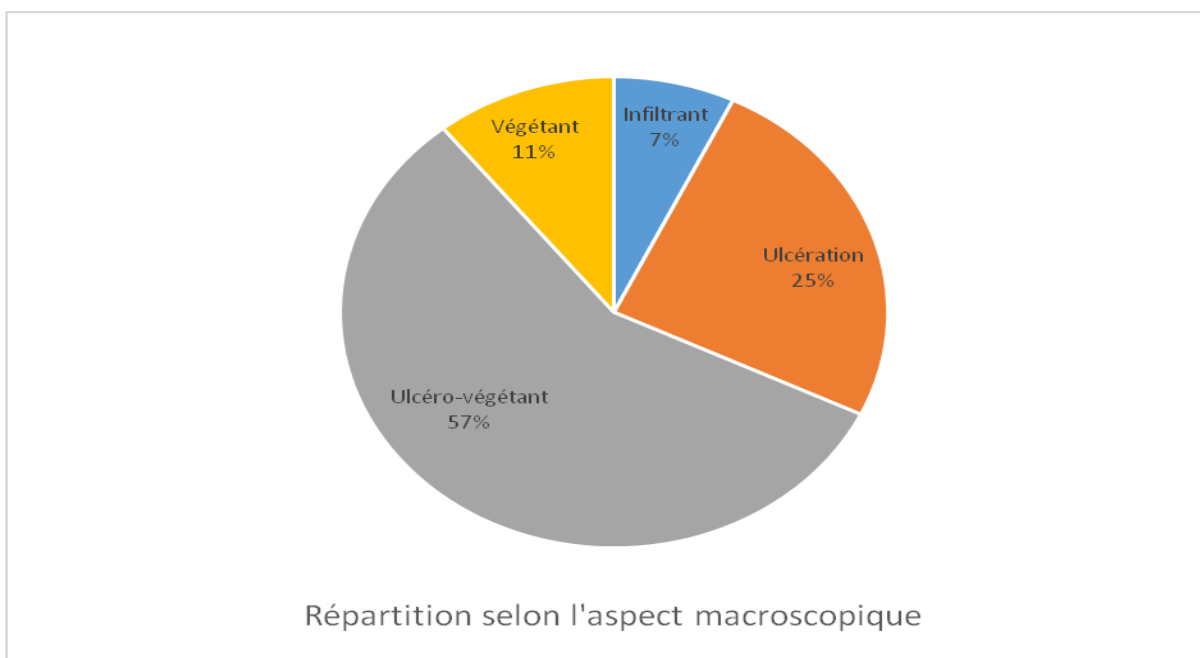


Figure 5 : Répartition des patients selon l'aspect macroscopique à l'endoscopie.

3.2. Caractéristiques histologiques

Dans notre série, le type histologique était exclusivement l'adénocarcinome chez tous nos patients

Par ailleurs 8 patients soit 28,5% avaient un ADK bien différencié, 6 patients soit 21,5% présentaient un ADK moyennement différencié et 14 patients soit 50% un ADK peu différencié.

Tableau 5 : récapitulatif des degrés de différenciation des ADK dans notre étude

Degré de différenciation	Nombre de patients	Pourcentage %
Bien différencié	8	28,5%
Moyennement différencié	6	21,5%
Peu différencié	14	50%

3.3. Score HER2

19 de nos patients soit 78,6% avaient un score HER2 -, 4 patients soit 14,3% avaient par ailleurs un score HER2 +, par ailleurs le score n'a pas été réalisé chez 2 patients soit 7,1%.

Tableau 6 : score HER2 chez nos patients

Score HER2	Nombre de patients	Pourcentage %
négatif	19	78,6%
positif	4	14,3%
Non réalisé	2	7,1%

3. Bilan radiologique

Une TDM TAP a été réalisé chez tous nos patients et a permis d'étudier l'extension locorégionale de la tumeur et ses rapports avec les organes de voisinage, de mettre en évidence les adénopathies et leurs sièges, ainsi que les métastases à distance, par ailleurs 2 de nos patients ont également bénéficié d'une IRM abdomino-pelvienne (IRM AP), et respectivement 1 seul patient a bénéficié d'une échographie abdominale, scintigraphie osseuse et d'un PET-scan.

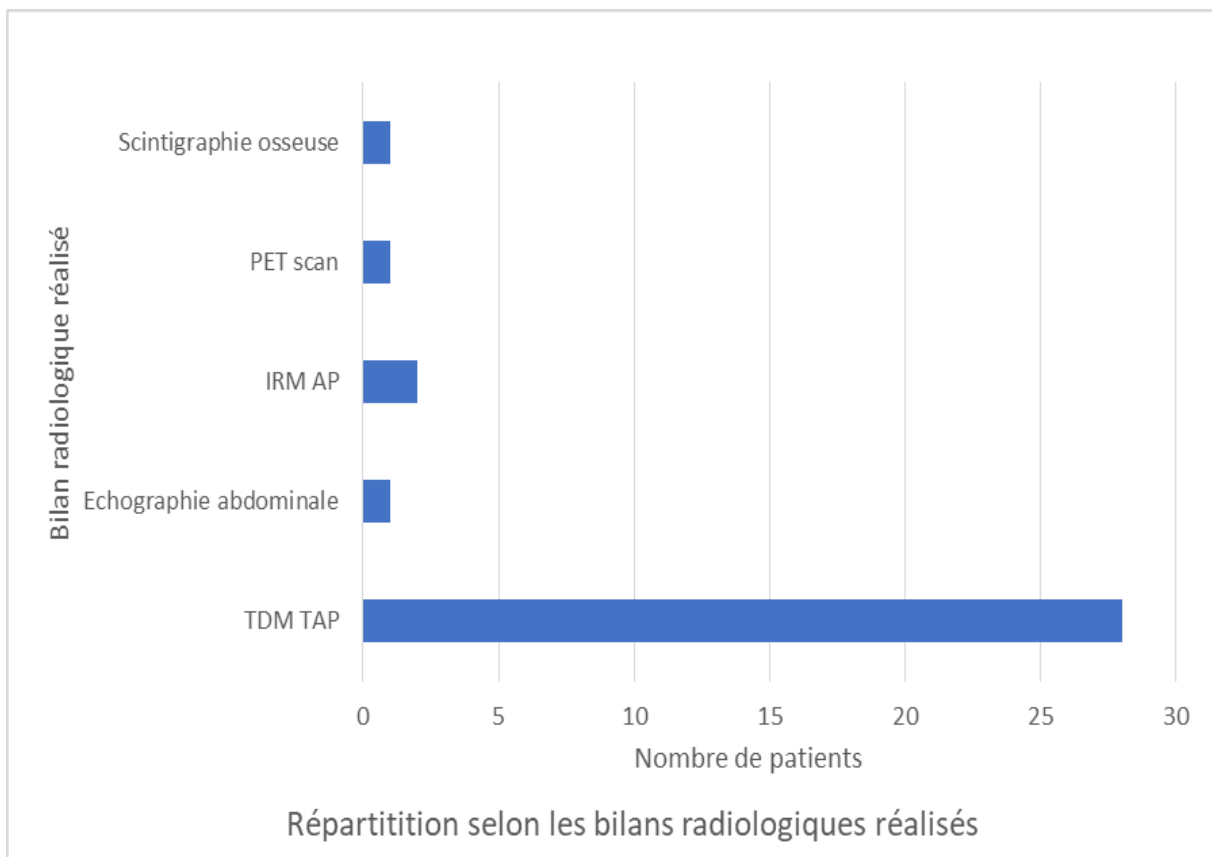


Figure 6 : Graphique montrant les examens radiologiques réalisés chez nos patients.

3.1. TDM thoraco–abdomino–pelvienne (TDM TAP)

Les principales localisations métastatiques sont respectivement le péritoine, retrouvé chez 15 patients (53,5%), le foie chez 13 patients (46,4%) et le poumon chez 14 patients (50%) le reste des localisations métastatiques est décrit sur le graphique ci-dessous :

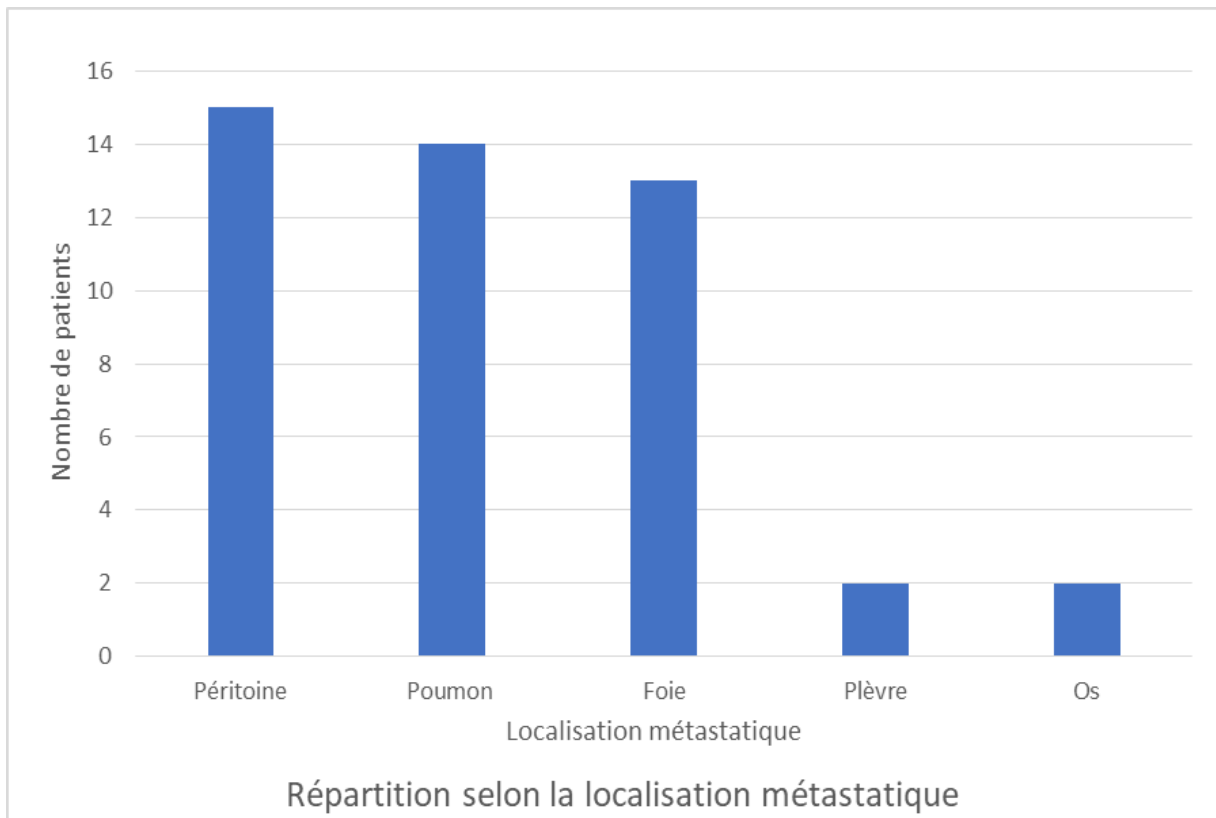


Figure 7 : graphique montrant les différentes localisations métastatiques.

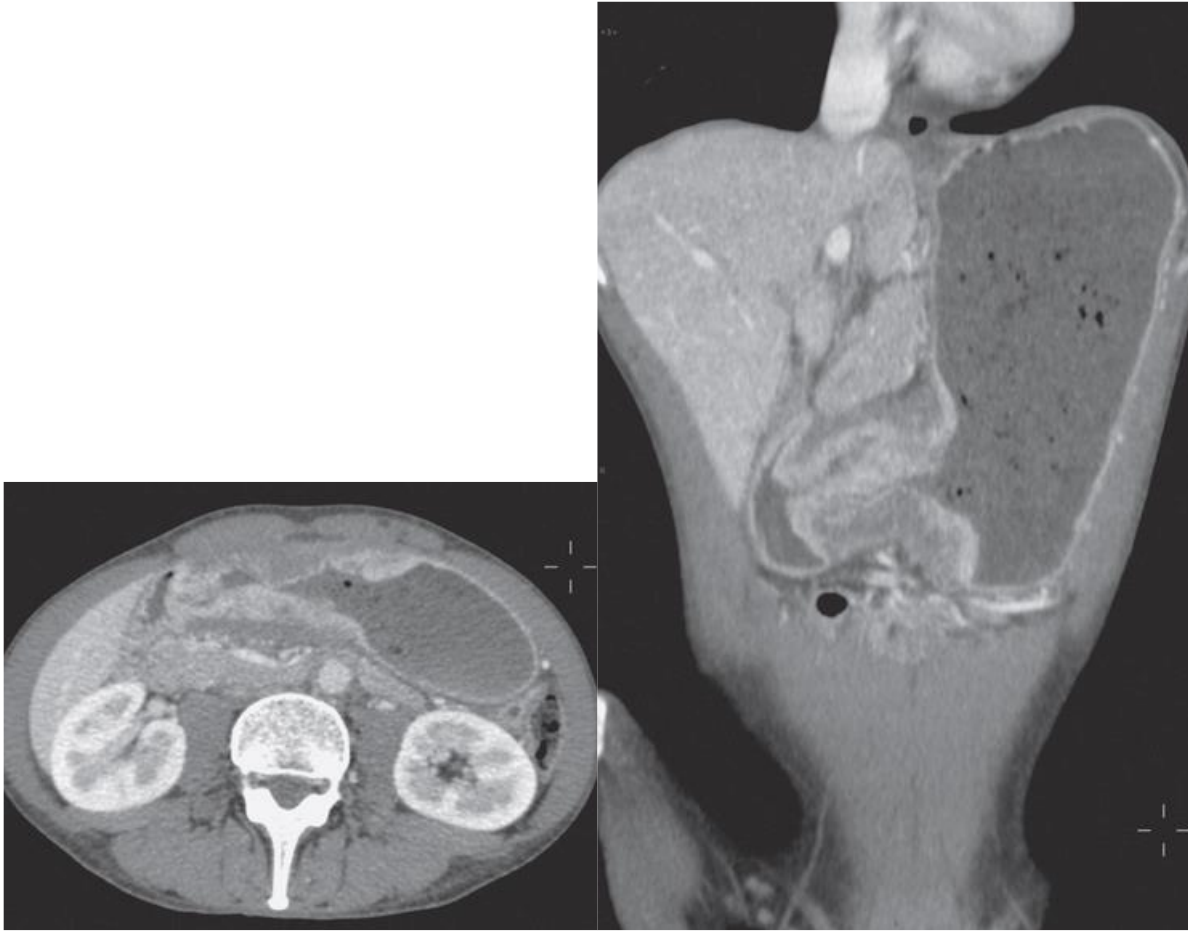


Figure 8 : images scannographiques après ingestion d'eau et injection intraveineuse de produit de contraste, en coupe axiale puis coronale. Épaississement Pariétal circonférentiel discrètement irrégulier de la région antropylorique en rapport avec un carcinome gastrique [18].

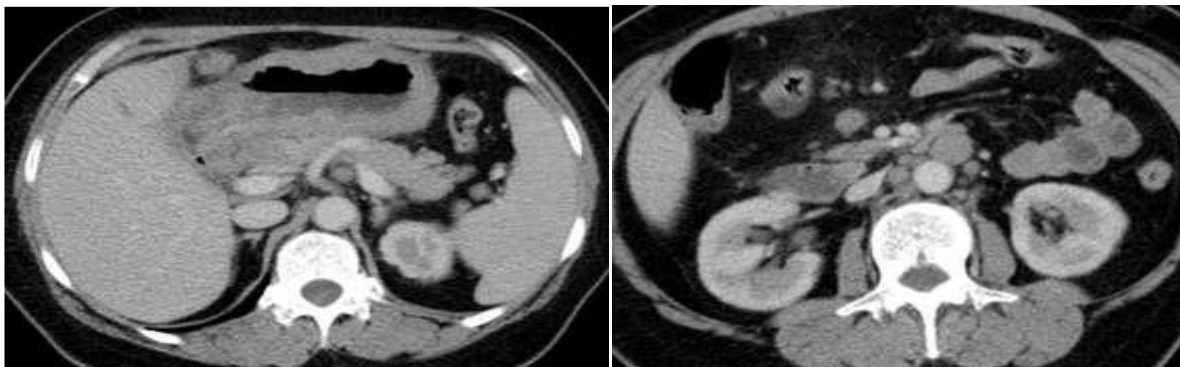


Figure 9 : images scannographiques montrant des métastases derrière la veine porte (à droite) et autour de l'aorte abdominale (à gauche).

3.2. IRM abdomino-pelvienne (IRM AP)

L'IRM abdomino-pelvienne a été réalisée chez 2 de nos patients et a permis essentiellement de mettre en évidence des métastases hépatiques chez 1 de nos malades et des métastases péritonéales chez 1 de nos patients.

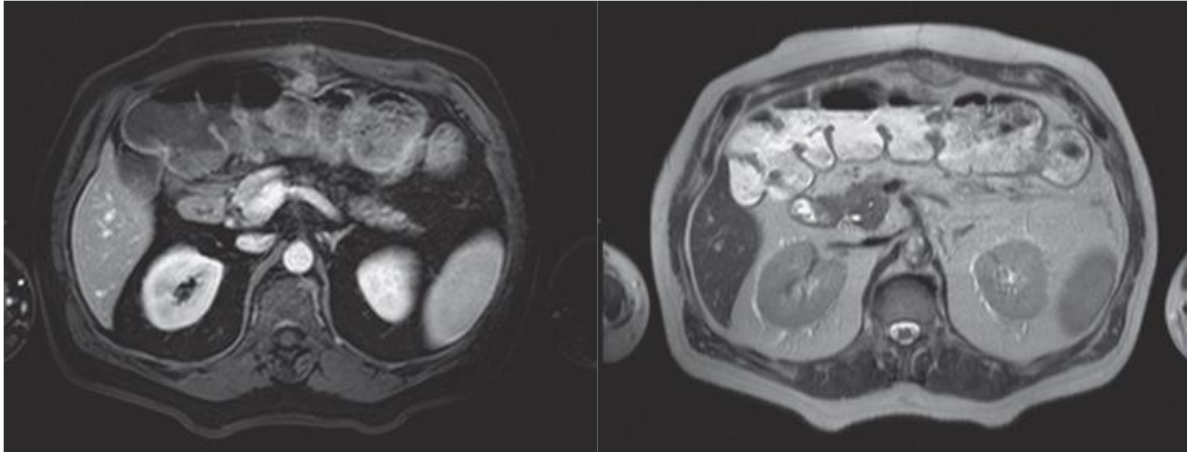


Figure 10 : Séquence axiale diffusion à b1000, mettant en évidence deux nodules péritonéaux paracoliques transverses, l'un antérieur et l'autre postérieur, sous la forme de nodules en hyper signal de diffusion. Coupes axiales correspondantes en pondération T2 et après injection de gadolinium au temps portal [18].

3.3. Echographie abdominale

L'échographie abdominale a été réalisée chez 1 seul patient et a permis de mettre en évidence une lésion hypoéchogène hépatique d'origine secondaire.

3.4. PET-scan

Réalisé chez 1 seul patient, il a permis de mettre en évidence des localisations secondaires ganglionnaires sus et sous diaphragmatiques, hépatique et osseuses rachidiennes.

3.5. Scintigraphie osseuse

1 seul patient a bénéficié d'une scintigraphie osseuse ayant mis en évidence des métastases rachidiennes.

IV. Classification TNM (ANNEXE :III)

Pour le stade T, 16 de nos patients soit 57,1% sont classés T2, 6 patients soit 21,4% classés T4, 5 patients soit 18% classés T3 et 1 seul patient soit 4% classé T1.

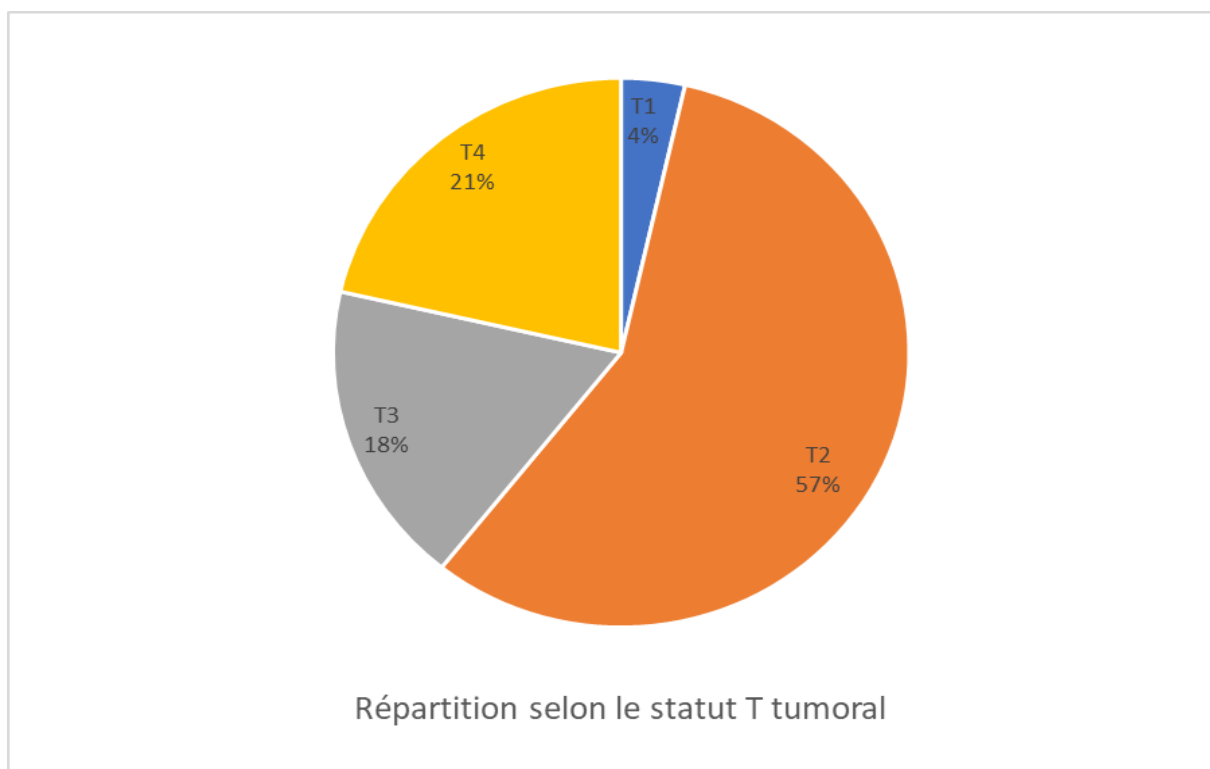


Figure 11 : Répartition du stade T tumoral de nos patients.

Concernant l'envahissement ganglionnaire, 17 de nos patients soit 60,7% avaient un profil ganglionnaire métastatique positif et 11 patients soit 39,3% négatifs.

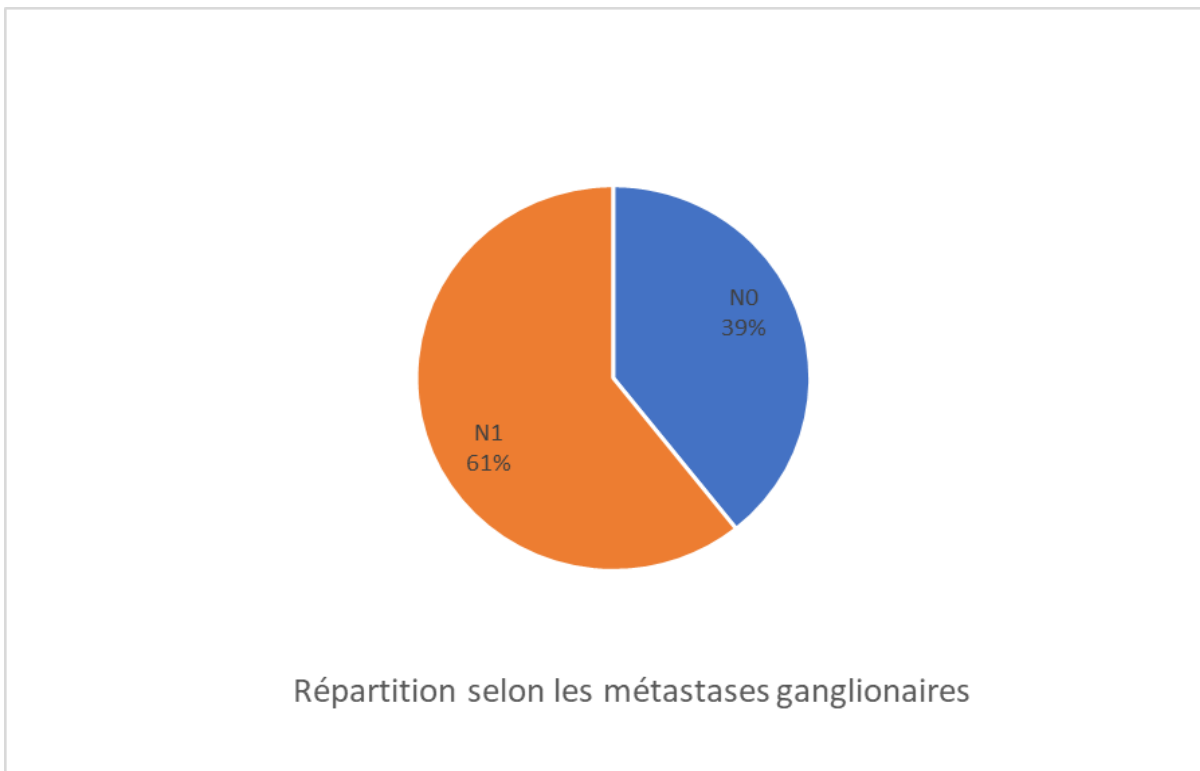


Figure 12 : Répartition du profil ganglionnaire de nos patients.

Pour le statut métastatique, tous nos patients étaient métastatiques dès le diagnostique.

V. Prise en charge thérapeutique

1. Chimiothérapie

La chimiothérapie a été indiquée chez tous nos patients, cependant elle n'a été réalisée que chez 26 patients soit 92,8% en effet 2 patients soit 7,2% avaient un état général altéré, par ailleurs tous nos patients ont bénéficié d'un protocole de chimiothérapie palliatif.

1.1. Protocoles de chimiothérapies et nombres de cures

Parmi notre série de 28 patients, 26 ont bénéficié d'une première lignée de chimiothérapie répartie selon le protocole FOLFOX 4 pour 14 de nos patients (50%) et XELOX pour 12 de nos patients (42,8%), concernant le nombre de cures indiquées étaient de 6 cures.

1.2. Efficacité

Concernant l'efficacité de nos protocoles thérapeutiques pour les 26 patients ayants reçu le traitement, elle a été jugée sur la base de TDM TAP de contrôle ainsi que des critères RECIST qui ont montré une stabilité lésionnelle chez 11 de nos patients soit 42,3%, une progression chez 9 de nos patients soit 34,6%, une réponse partielle chez 5 patients soit 19,2%, une réponse complète chez 1 patient soit 3,8%.

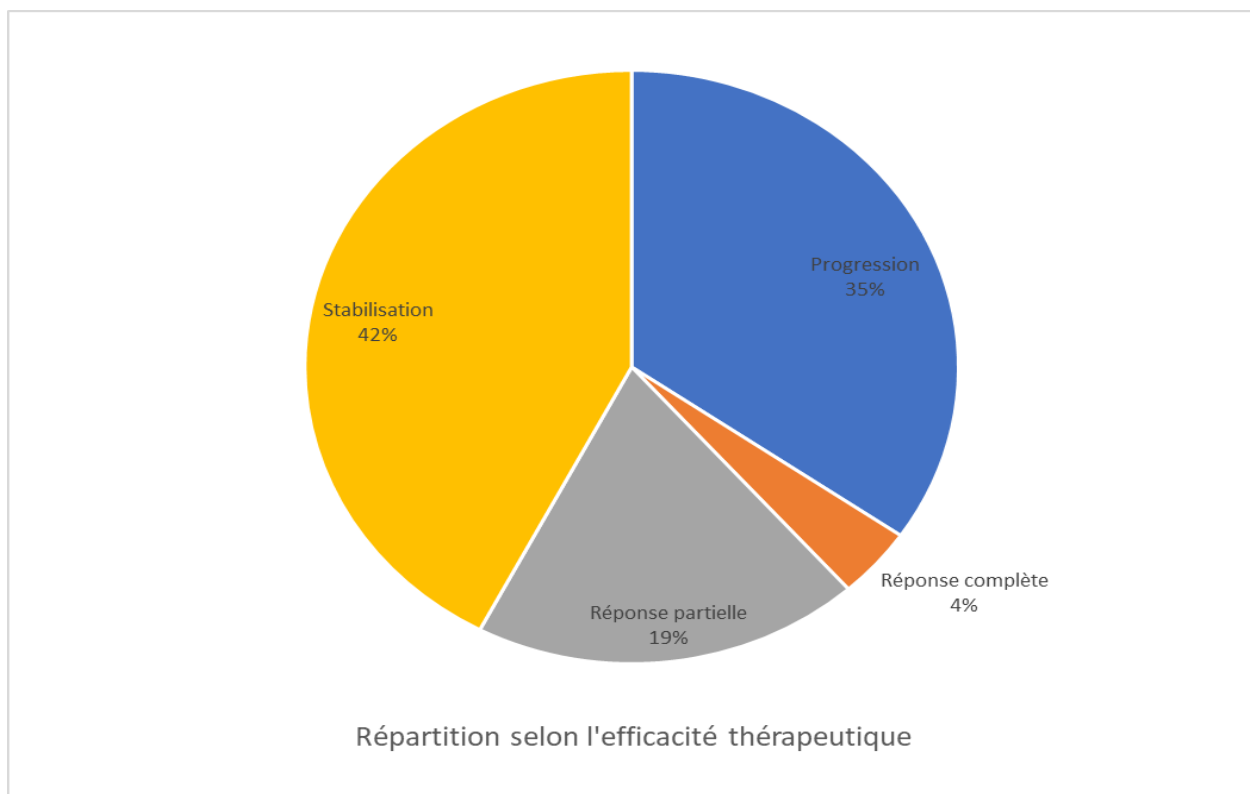


Figure 13 : répartition selon l'efficacité du traitement en %.

1.3. Toxicité

7 de nos patients soit 26,9% ont présenté des signes de toxicités digestives fait de nausées et vomissements, 1 de nos patients soit 3,8% a présenté des signes de toxicité hématologique à savoir une neutropénie fébrile sur infection urinaire avec bonne évolution sous traitement.



Figure 14 : graphique montrant les signes de toxicité chez nos patients.

1.4. 2ème lignée de chimiothérapie

Seul 5 des patients traité soit 19,2% ont bénéficié d'une 2ème lignée de chimiothérapie basé essentiellement sur le protocole PACLITAXEL chez 4 patients soit 15,3% avec un nombre de 3 cures chez 3 patients et 6 cures chez 1 patient, par ailleurs 1 seul patient soit 3,8% a reçu 3 cures de l'Irinotécan, l'efficacité du traitement a été déterminé chez 3 patients selon les critères RECIST et a été en faveur d'une progression lésionnel, aucun signe de toxicité n'a été rapporté par nos patients après la 2ème lignée.

2. Thérapie ciblée

2.1. Trastuzumab

Tous nos patients ayant un profil Her2 + ont reçu le trastuzumab en association à la chimiothérapie.

2.2. Protocole et posologie

Tous nos patients ont reçu un protocole fait d'une dose de charge de 8mg/kg puis une dose d'entretien de 6mg/kg toute les 3 semaines avec un total de 6 doses.

3. Traitement chirurgical

La chirurgie a été pratiqué chez 5 de nos malades soit 17,8% et ont tous bénéficié d'une gastrectomie totale à visé palliative.

4. Radiothérapie

Un seul patient a bénéficié d'une radiothérapie à visé palliative.

5. Soins de support

Dans notre série, tous les patients ont reçu des soins de support (antalgiques, transfusion, IPP, ...).

VI. Suivi

Tous nos patients ayant reçu les différentes cures de chimiothérapies, chirurgie et thérapie génique ont bénéficié d'une surveillance clinique, biologique et radiologique régulière, la survie globale moyenne était de 11.9 mois avec des extrêmes allant de 3 à 22 mois.

DISCUSSION

I. Rappels anatomiques [1–10].

1. Situation et dimension

L'estomac est la partie la plus dilatée du tractus gastro-intestinal en forme de J, placé entre l'œsophage et l'intestin grêle, l'estomac est un organe sus-mésocolique situé dans la région épigastrique, ombilicale et l'hypochondre gauche de l'abdomen, il est subdivisé en 4 parties :

Le cardia entourant l'abouchement de l'œsophage dans l'estomac.

Le fundus gastrique qui est la région située au-dessus de l'orifice cardiale.

Le corps de l'estomac

La portion pylorique, partie la plus distale de l'estomac et qui est divisée en antrum et canal pylorique.

L'estomac moyennement distendu mesure:

25 à 28cm de longueur

10 à 12 cm de largeur

8 à 10cm dans son diamètre antéro-postérieur

Sa capacité étant de 600 à 2000 cm³

2. Morphologie externe

L'estomac à deux faces, antérieure et postérieure, et deux bords, la grande et petite courbure. Dans un plan sagittal, il est orienté selon un axe oblique en avant et en bas. Vide, il est aplati d'avant en arrière. Ayant grossièrement la forme d'un « J », il est divisé au niveau de l'incisure angulaire, nette sur la petite courbure, en 2 portions:

Une portion verticale (2/3 de l'estomac) ou fundus, comportant la grosse tubérosité et le corps séparés par une ligne horizontale passant par le cardia.

Une portion horizontale ou antrum prépylorique, séparée du fundus par une ligne tirée de l'incisure angulaire.

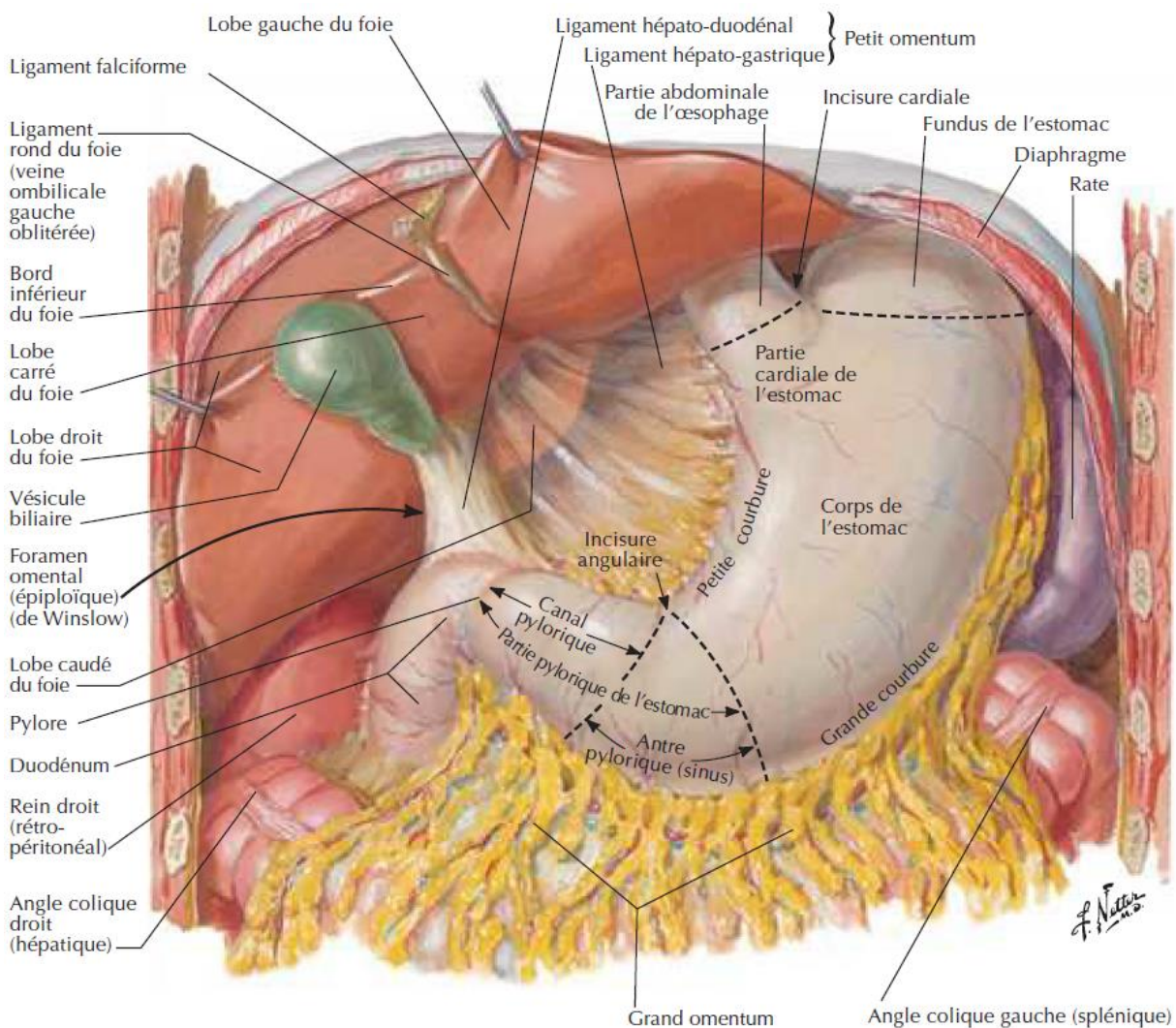


Figure 16 : morphologie externe de l'estomac.

3. Morphologie interne

La paroi de l'estomac est d'épaisseur de 5 mm. Elle comporte de dedans en dehors une muqueuse glandulaire rosée plissée, une sous-muqueuse, une musculieuse (musculature lisse) oblique interne, circulaire moyenne et longitudinale externe. L'ensemble est recouvert d'une séreuse (péritoine viscéral).

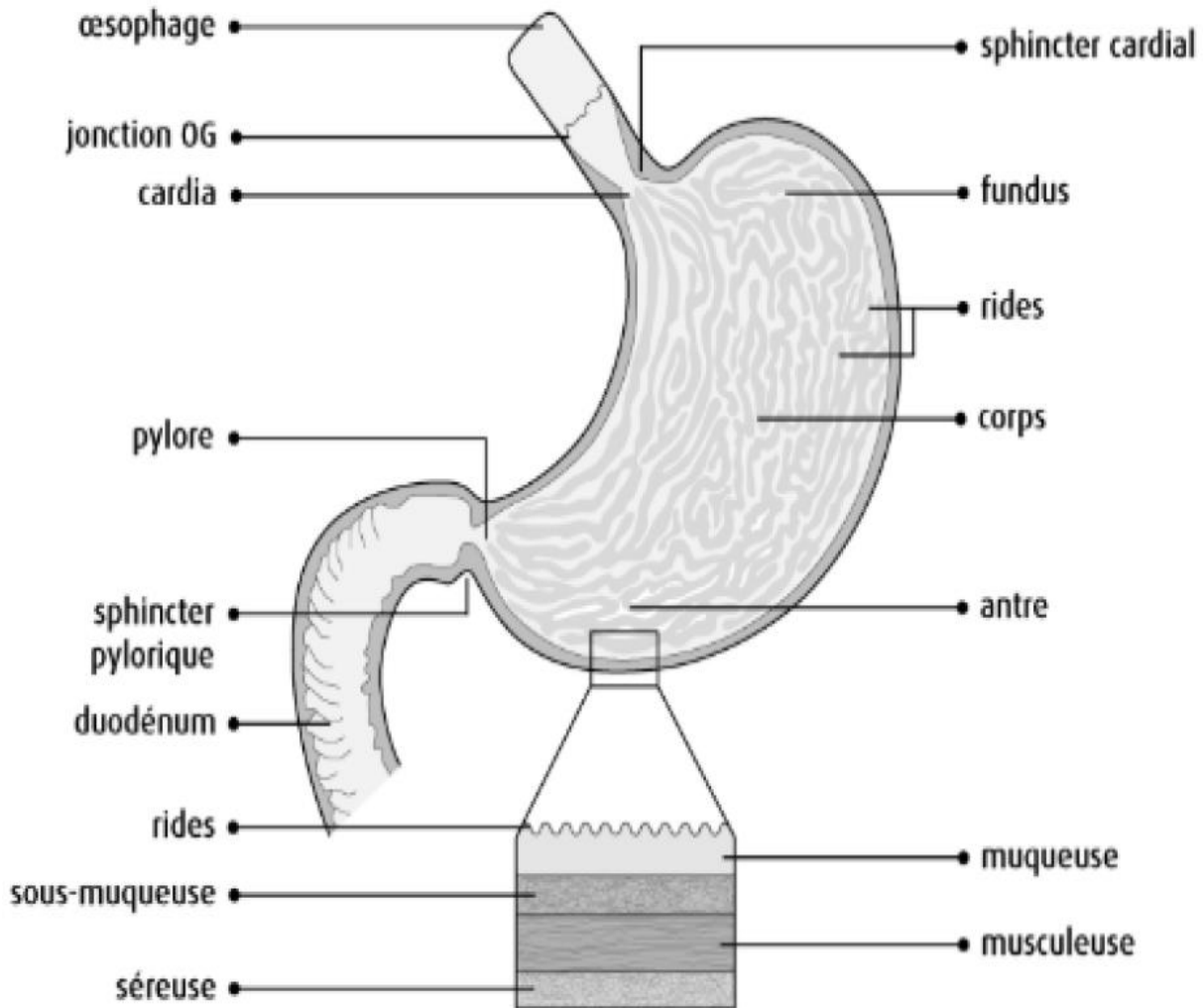


Figure 17 : morphologie interne de l'estomac.

4. Les moyens de fixité et séreuses

L'estomac est mobile, presque entièrement recouvert de péritoine viscéral. Les deux points quasi fixes sont le cardia et le pylore. Dans la loge gastrique, l'estomac a des connexions avec les organes de voisinage. IL est relié par:

Le ligament gastro-hépatique au foie.

Le ligament gastro-colique au côlon transverse.

Le ligament gastro-splénique à la rate.

Le ligament gastro-phrénique à la paroi postérieure.

5. Les rapports de l'estomac :

5.1. La face antérieure :

Elle présente deux parties : une supérieure ou sous thoracique et l'autre inférieure ou abdominale.

La partie supérieure, est en rapport avec le diaphragme et par l'intermédiaire de ce muscle avec la plèvre gauche, le poumon gauche et la paroi thoracique, depuis la 5ème côte jusqu'au niveau du bord inférieur du thorax. Entre le diaphragme et la face antérieure de l'estomac s'insinue en haut le lobe gauche du foie.

La partie inférieure, répond en haut et à droite au foie, en bas et à gauche à la paroi abdominale suivant une région triangulaire.

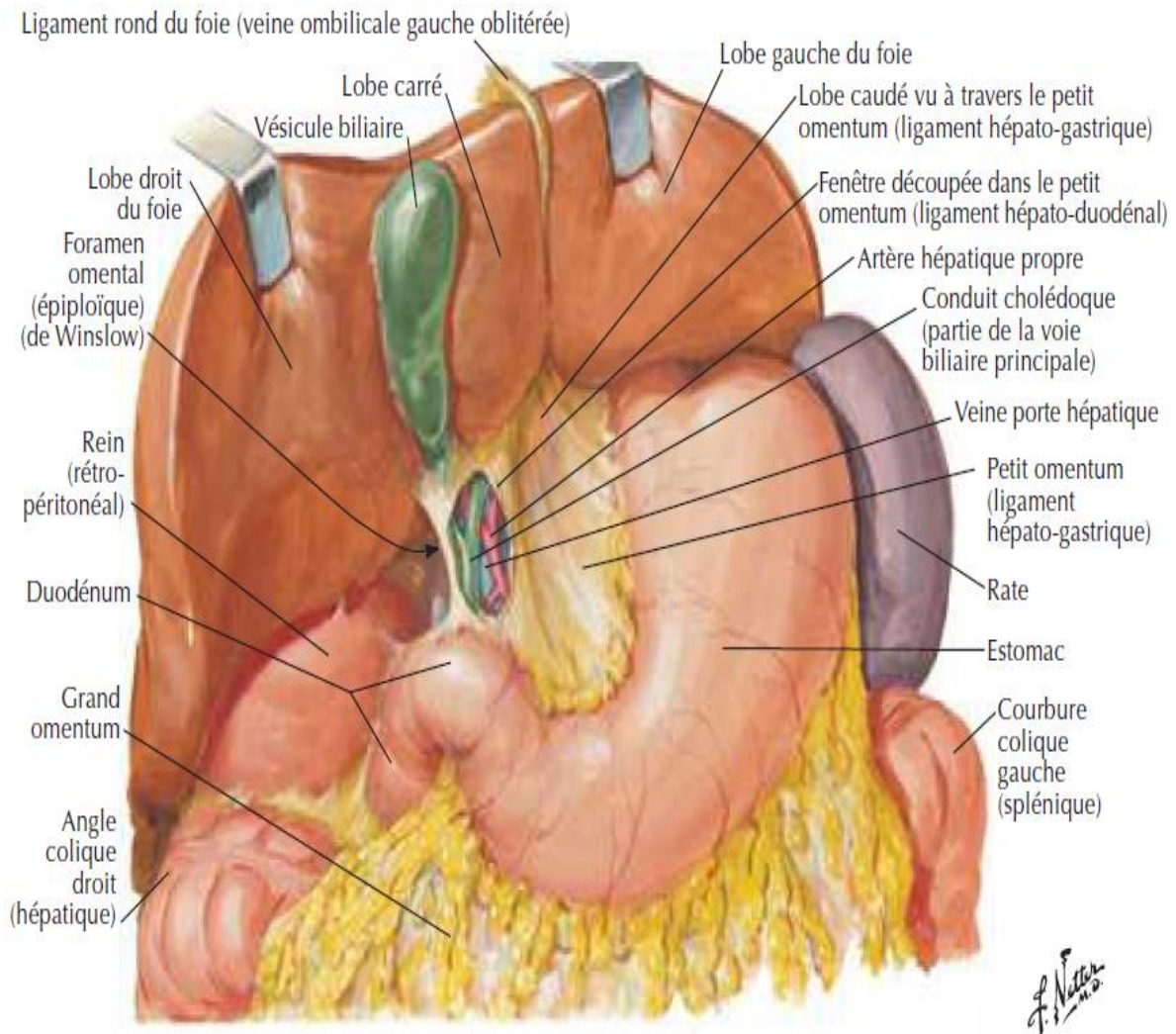


Figure 18 : rapports de la face antérieure de l'estomac.

5.2. La face postérieure :

Elle est en rapport :

En haut, avec le rein, la capsule surrénale gauche et la rate.

Dans sa partie moyenne elle répond au pancréas et au méso colon transverse ;

En bas elle est en rapport avec la 4ème portion duodénale, l'angle duodéno-jéjunal et les anses intestinales.

L'estomac est séparé de ces organes par l'arrière-cavité des épiploons.

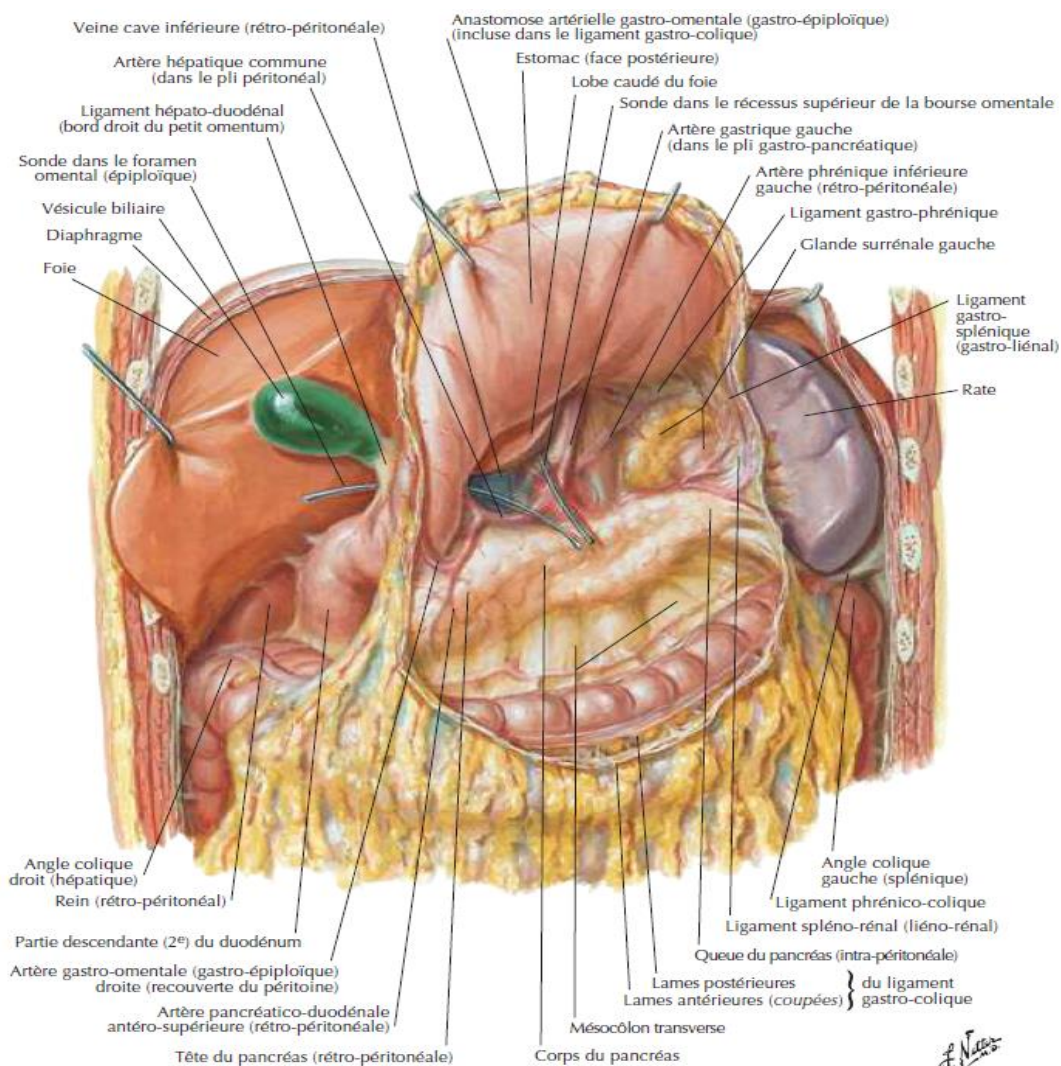


Figure 19 : rapports de la face postérieure de l'estomac.

5.3. L'extrémité supérieure:

La grosse tubérosité de l'estomac est en rapport de contiguïté avec le diaphragme et de ce fait la plèvre, le poumon gauche, le péricarde et le cœur.

5.4. L'extrémité inférieure:

Elle est recouverte en avant par le foie, son bord postérieur droit répond au pancréas et au tronc de la veine porte ; son bord inférieur est croisé par l'artère gastro- pylorique. Le bord supérieur est en rapport avec l'artère pylorique.

L'orifice pylorique est situé sur la ligne médiane ou un peu à droite de celle-ci, à la hauteur de la première vertèbre lombaire.

5.5. La grande courbure:

Elle est reliée en haut au diaphragme par le ligament gastro- phrénique, plus bas au hile de la rate par l'épiploon gastro- splénique contenant les vaisseaux courts et la gastro-épiploïque et au-dessous à la rate et au colon transverse par le grand épiploon.

5.6. La petite courbure:

Elle donne attache au foie par l'épiploon gastrohépatique ou petit épiploon. Le long de cette courbure entre les deux feuillets de l'épiploon chemine l'artère coronaire stomachique (artère gastrique gauche) qui est une branche du tronc cœliaque.

6. Vascularisation de l'estomac :

L'irrigation artérielle de l'estomac provient du tronc cœliaque et se répartit en quatre pédicules, deux au niveau de la petite courbure et deux au niveau de la grande courbure.

6.1. Vascularisation artérielle de la petite courbure :

Artère gastrique gauche : naît habituellement dans 90% des cas du tronc cœliaque, parfois directement de l'aorte, d'une artère diaphragmatique inférieure, d'un tronc gastrosplénique, d'un tronc hépatico-gastrique. Elle se divise en deux branches, l'une antérieure et l'autre postérieure, qui descendent appliquer le long de la petite courbure. Elle se termine en s'anastomosant avec les branches terminales de l'artère gastrique droite ou artère pylorique. L'artère gastrique gauche donne plusieurs branches : une artère hépatique inconstante et fonctionnelle dans 30% des cas ; des artères cardio-œsophagiennes antérieures et postérieures qui vascularisent le cardia et l'œsophage abdominal.

Artère gastrique droite : naît habituellement de l'artère hépatique propre, plus des artères hépatiques communes, gastroduodénale et hépatique gauche. Elle rejoint le pylore en donnant une de ses principales branches terminales puis se divise en branches gastriques antérieure et postérieure. Leurs portions terminales s'anastomosent aux terminaisons de l'artère gastrique gauche au niveau de l'angle de l'estomac, jonction des parties verticale et horizontale. L'artère gastrique droite et gauche constitue ainsi l'arc vasculaire de la Petite courbure.

6.2. La vascularisation de la jonction pyloroduodénale :

Le duodénum mobile est vascularisé par des branches issues pour la plupart de l'artère gastro duodénale. La section duodénale s'effectue donc au contact de l'artère gastroduodénale en veillant à préserver les rameaux directs entre celle-ci et le

duodénum.

6.3. Vascularisation artérielle de la grande courbure

La grande courbure de l'estomac est bordée par le grand épiploon et le ligament gastrosplénique. Le grand épiploon représente les deux feuillets du péritoine viscéral gastrique. Il s'étale sur le côlon transverse qu'il dépasse largement vers le bas au niveau du corps et de la portion horizontale de l'estomac et constitue le ligament gastrosplénique au niveau de la grosse tubérosité. Le feuillet antérieur du grand épiploon contient une arcade vasculaire composée de vaisseaux gastro-épiploïques droits, gauches et des vaisseaux courts.

Artère gastro-épiploïque droite : provient de la division de l'artère gastroduodénale au bord inférieur du duodénum en artères pancréatico-duodénales inférieures droite et gastro-épiploïque droite. Elle chemine de droite à gauche le long de la grande courbure de l'estomac, dont elle est toujours distante d'environ 1 cm. Sur son trajet, elle donne des branches aux deux faces de l'estomac et à l'épiploon.

Artère gastro-épiploïque gauche, est une branche de division de l'artère splénique. Elle rejoint la grande courbure de l'estomac à sa partie moyenne, chemine dans le ligament gastrocolique et s'anastomose avec les branches terminales de l'artère gastro-épiploïque droite. Les artères gastro-épiploïques droite et gauche constituent ainsi l'arc vasculaire de la grande courbure.

Vaisseaux courts : constitués de branches terminales de l'artère splénique. Au nombre de deux à six, ils cheminent du hile splénique à l'estomac par l'épiploon gastrosplénique. L'un d'eux plus volumineux, rejoint la face postérieure de l'estomac et se ramifie de la grosse tubérosité au cardia : il s'agit de l'artère gastrique postérieure ou artère cardio tubérositaire postérieure.

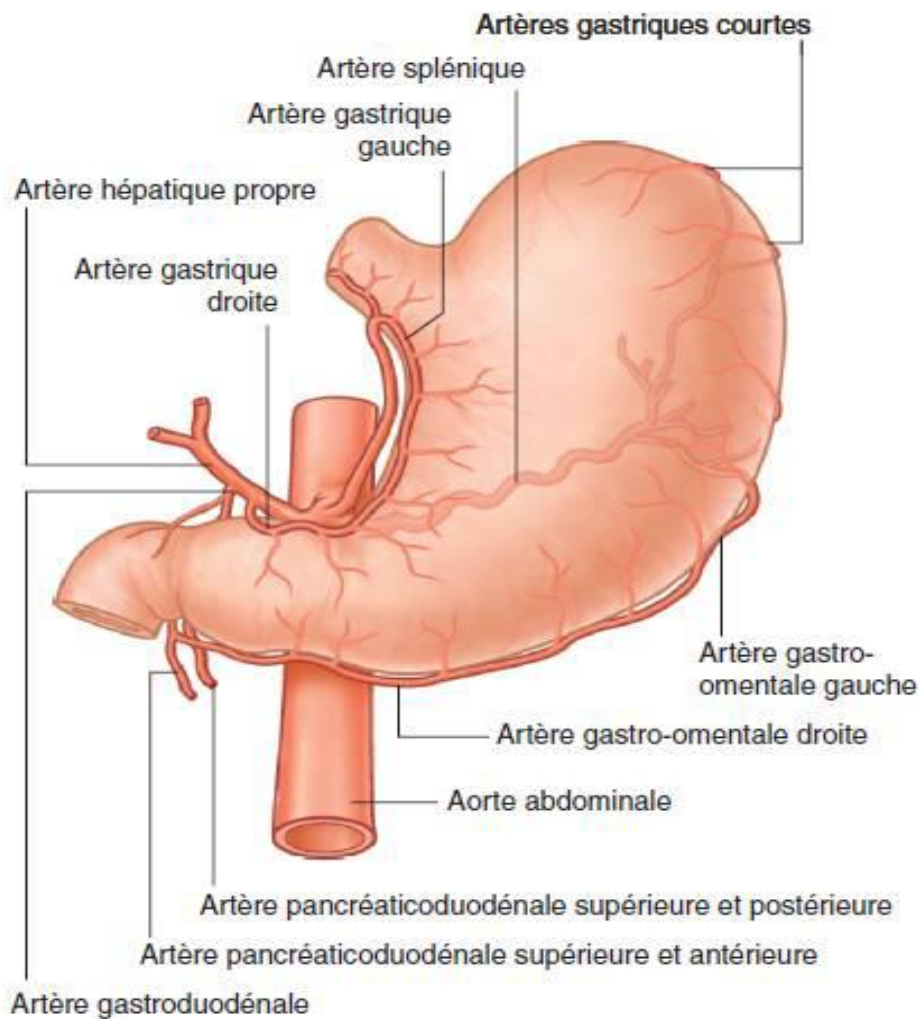


Figure 20 : vascularisation artérielle de l'estomac.

6.4. Drainage veineux

Constituent des troncs homologues des branches artérielles.

Cercle de la petite courbure : les veines gastriques droite et gauche (pyloriques) branches affluentes de la veine porte.

Cercle de la grande courbure : avec les veines gastro-épiplœiques gauches, se jettent dans la veine splénique et à droite, se jette dans le tronc gastro-épiplœique, affluent de la veine mésentérique.

Veines gastriques courtes : tributaires de la veine gastrique à droite et de la veine splénique à gauche.

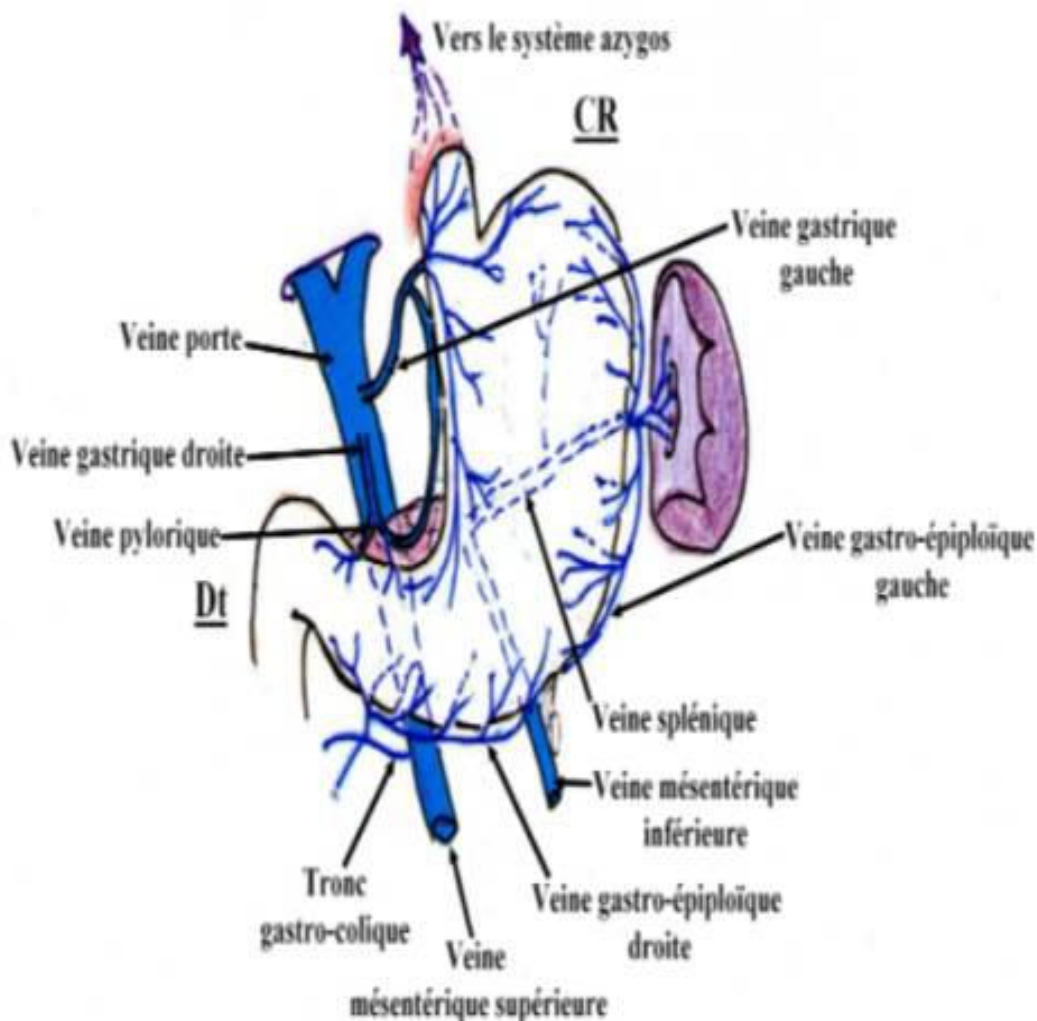


Figure 21 : drainage veineux de l'estomac.

7. Innervation

Les nerfs de l'estomac proviennent des deux nerfs pneumogastriques (système parasympathique, Xe paire crânienne) et du nerf grand sympathique, entre lesquels existent des anastomoses. On définit trois pédicules :

Le pédicule de la petite courbure, antérieur et postérieur, constitué des branches des nerfs pneumogastriques gauche et droit, à destination essentiellement fundique, jouant un rôle sécrétoire. Quelques branches terminales à destination antro-pylorique ont un rôle moteur.

Le pédicule duodéno-pylorique, formé de branches descendantes du plexus hépatique.

Le pédicule gastro-omental, accessoire, satellite de l'artère gastroduodénale et formé comme le précédent de branches descendantes du plexus hépatique.

8. Les lymphatiques de l'estomac

Le drainage lymphatique de l'estomac est assuré par trois chaînes ganglionnaires :

Chaîne de l'artère coronaire stomachique : elle draine les lymphatiques des deux tiers médiaux de la portion verticale et le segment adjacent de la portion horizontale.

Chaîne splénique : elle draine le tiers latéral de la portion verticale jusqu'à la partie moyenne de la grande courbure en bas.

Chaîne hépatique : elle draine les lymphatiques de la portion pylorique de l'estomac.

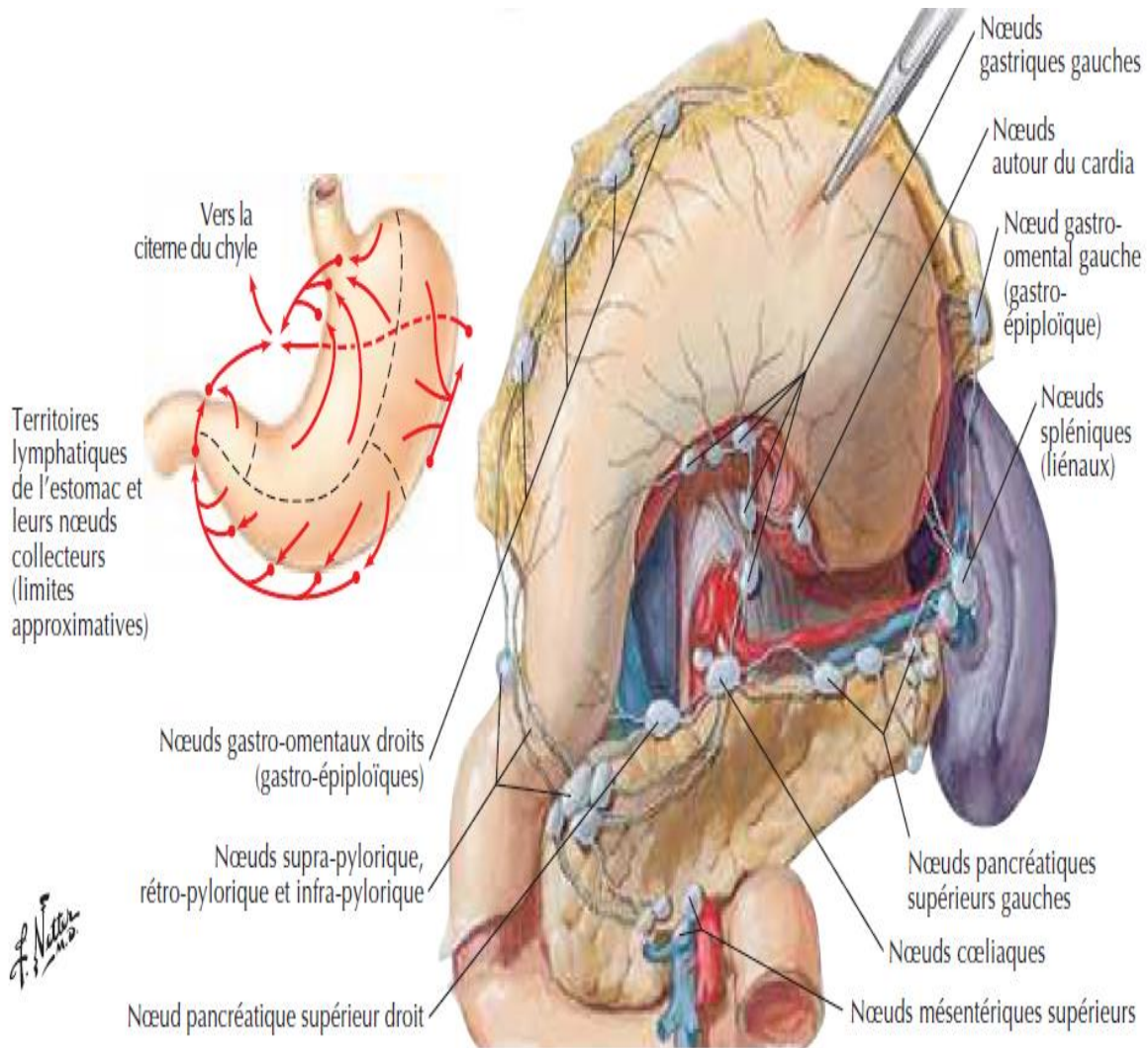


Figure 22 : drainage lymphatique de l'estomac.

II. Physiologie gastrique [11–14]

1. Phénomènes mécaniques

Arrivés dans l'estomac, les aliments vont s'accumuler dans le corps et l'antrum où grâce aux mouvements de l'estomac, ils vont être dirigés vers le pylore qui ne s'ouvrira que lorsque le contenu gastrique aura atteint un degré d'acidité suffisant.

Pendant cette période d'attente, ils vont être brassés et imprégnés par les sucs gastriques (durée: 6 heures).

Les mouvements de l'estomac sont soumis à l'action du système nerveux parasympathique qui va augmenter la contractilité et la motricité. Le système nerveux sympathique fera l'inverse.

2. Phénomènes chimiques

Ils sont liés à la composition du suc gastrique qui est secrétée par la paroi de l'estomac.

Le suc gastrique est liquide incolore (1500 cc/j) qui contient :

De l'acide chlorhydrique (HCl) qui va lui conférer son acidité.

Du mucus dont le rôle est de protéger la muqueuse gastrique contre l'acidité de ses propres ferments et de l'acide chlorhydrique.

Des enzymes protéolytiques qui dégradent les protéines (pepsinogène).

Un facteur intrinsèque nécessaire à l'absorption de la vitamine B12.

Action de suc gastrique :

Acide chlorhydrique permet de :

Détruire les microbes et empêche la prolifération de ces derniers dans l'estomac (sauf le bacille de Koch).

Transformer le pepsinogène inactif en pepsine actif.

Déclencher aussi le fonctionnement du pylore.

Stimuler la sécrétion du pancréas.

Pepsinogène:

Qui est grâce à l'acide chlorhydrique, il va être transformé en pepsine qui va pouvoir transformer les protéines en plus petites molécules (polypeptides).

Facteur intrinsèque:

Action antihistaminique, c'est-à-dire que le facteur intrinsèque va se combiner avec la vitamine B12 ce qui va permettre à celle-ci d'être absorbée par l'intestin grêle.

III. Données épidémiologiques

1. Epidémiologie Descriptive

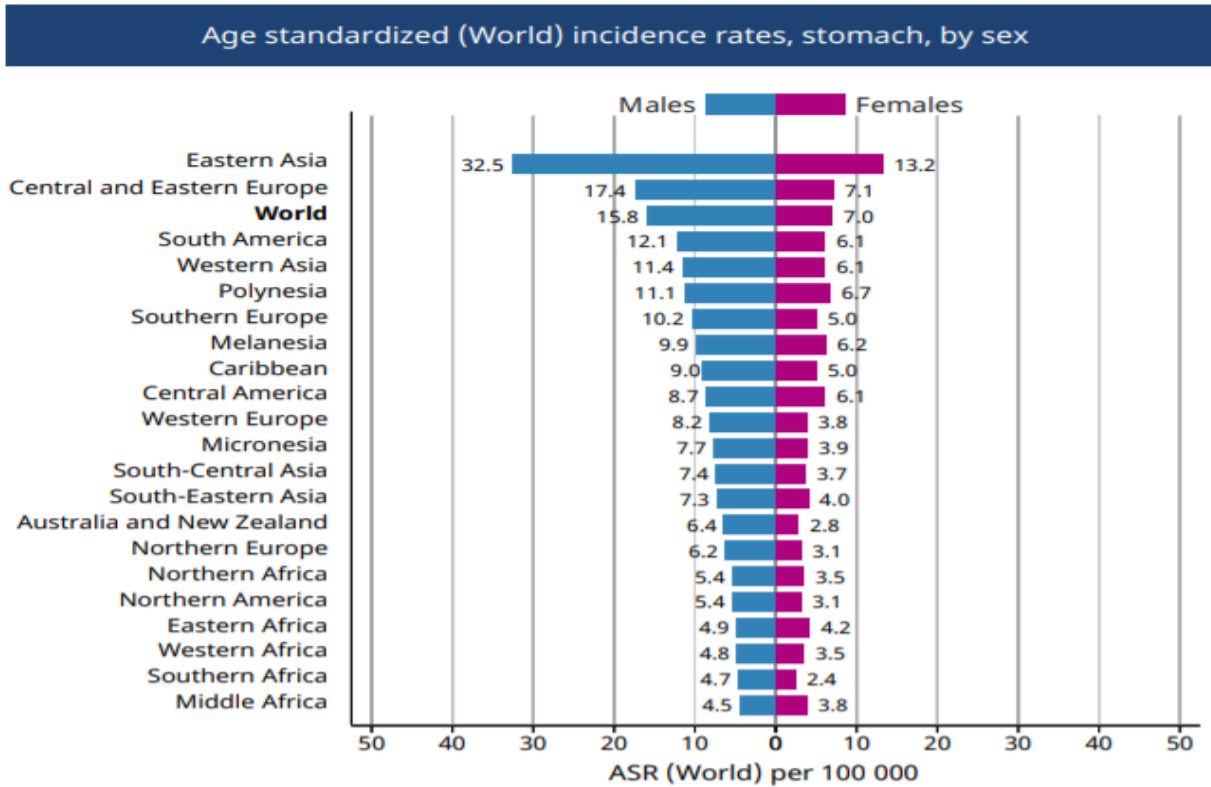
1.1. Fréquence et mortalité

Selon les données de THE GLOBAL CANCER OBSERVATORY 2020, le cancer gastrique est positionné au 5eme rang des cancers dans le monde avec 1 089 103 nouveaux cas, il se situe après le cancer des seins, des poumons, le cancer colorectal et la prostate, il est par ailleurs responsable d'environ 768 793 décès par an ce qui le classe dans la 4eme position de décès par cancer dans le monde [15].

Le nombre de nouveaux cas est presque 2 fois plus élevés chez les hommes (719 523) que chez les femmes (369 580) ainsi que les taux de décès, toujours selon les données de THE GLOBAL CANCER OBSERVATORY 2020 il s'agit du 2eme cancer le plus fréquemment diagnostiqué en Asie notamment en Chine, Japon, République de Corée avec un taux d'incidence nettement plus élevé par rapport au reste du monde. Par ailleurs l'incidence en Afrique est la plus faible dans le monde avec un taux de 2,1% [15].

La Mongolie est le pays avec le taux de mortalité le plus élevé suivi du Tadjikistan la Chine et le Kirgizstan [15].

Le cancer gastrique est la 4eme cause de décès par cancer dans le monde, en effet 768 793 ont succombé en 2020 au cancer de l'estomac soit 7,7% de décès par cancer dans le monde [15].



The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved, December, 2020.

Figure 23 : L'incidence du cancer de l'estomac en fonction du sexe.

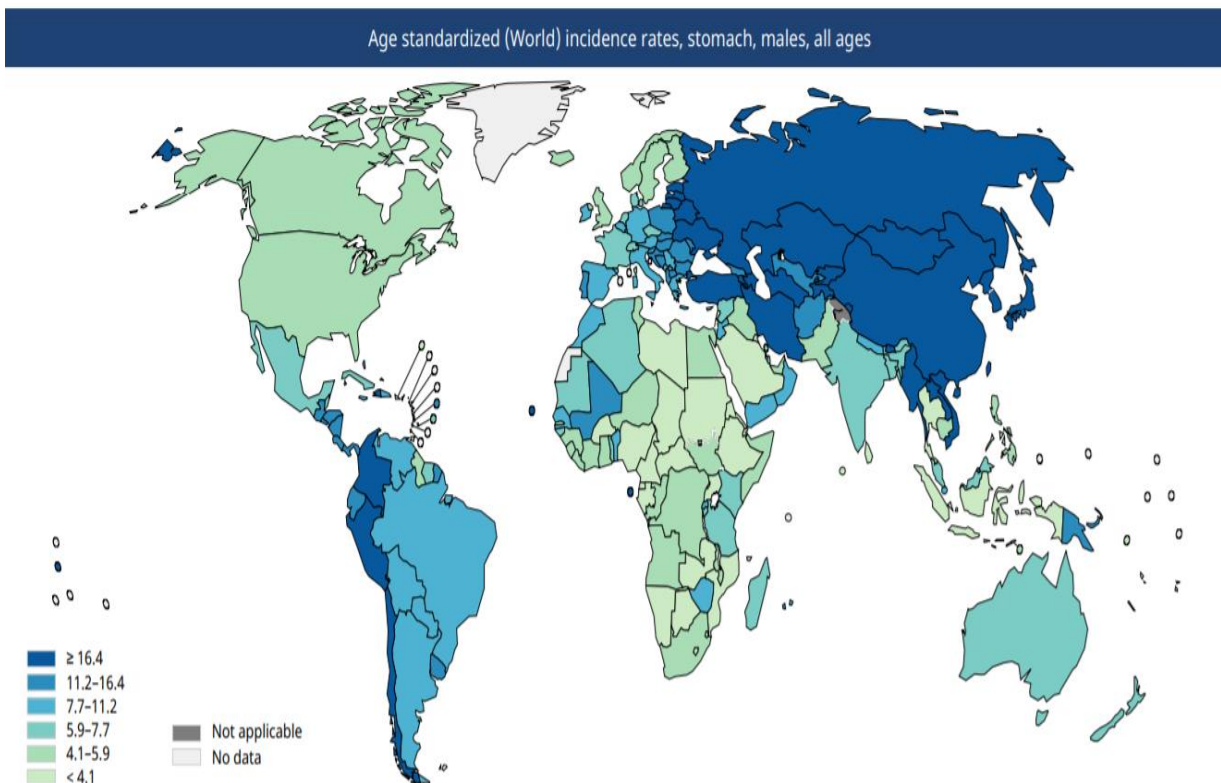


Figure 24 : L'incidence estimée du cancer gastrique chez l'homme selon GLOBOCAN. 2020

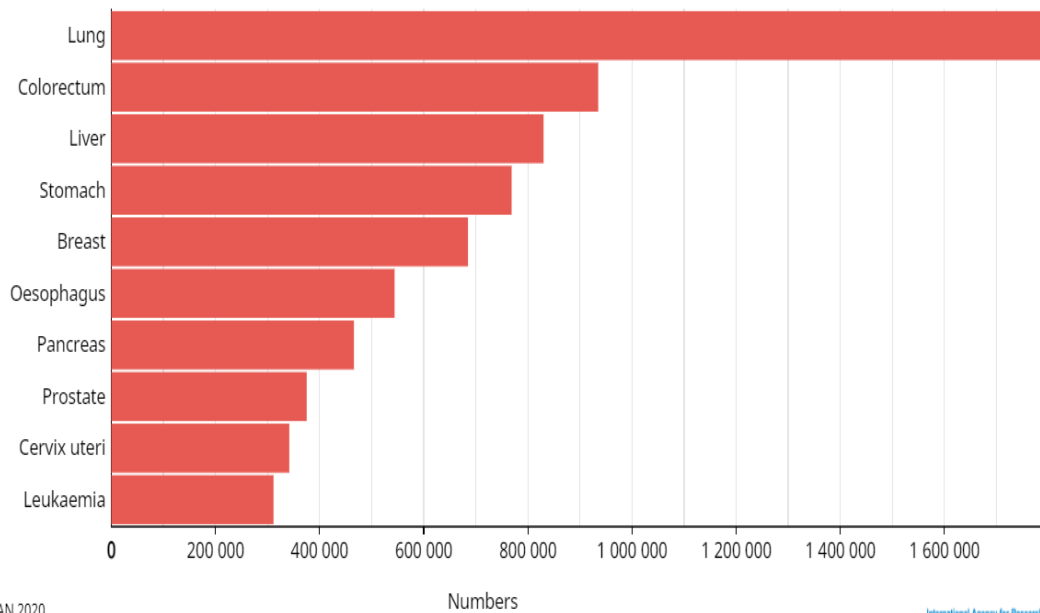


Figure 25 : nombre de décès par cancer dans le monde.

En Europe : il occupe la 9eme position en termes de fréquence par cancer et la 6eme place en termes de mortalité par cancer, il représente par ailleurs 3% de l'ensemble des cancers, le nombre de nouveaux cas est estimé à 136 038 en 2020 avec 96 997 décès au cours de la même année, son incidence brut est de 18,2 pour 100 000 habitants [15].

En Amérique du Nord : il représente 1,1% de l'ensemble des cancers avec un nombre de nouveaux cas estimé à 29 772 en 2020, son taux d'incidence brut est de 8,1 pour 100 000 habitants et il a été par ailleurs responsable de 13 391 décès en 2020 [15].

En France : environ 7000 cas sont diagnostiqués chaque année, en effet 7140 nouveau cas ont été enregistré en 2020 avec 5013 décès, il représente 1,5% de l'ensemble des cancers diagnostiqué, 65,9% des nouveaux cas sont des hommes, son incidence est de 10,9 pour 100 000 habitants [15].

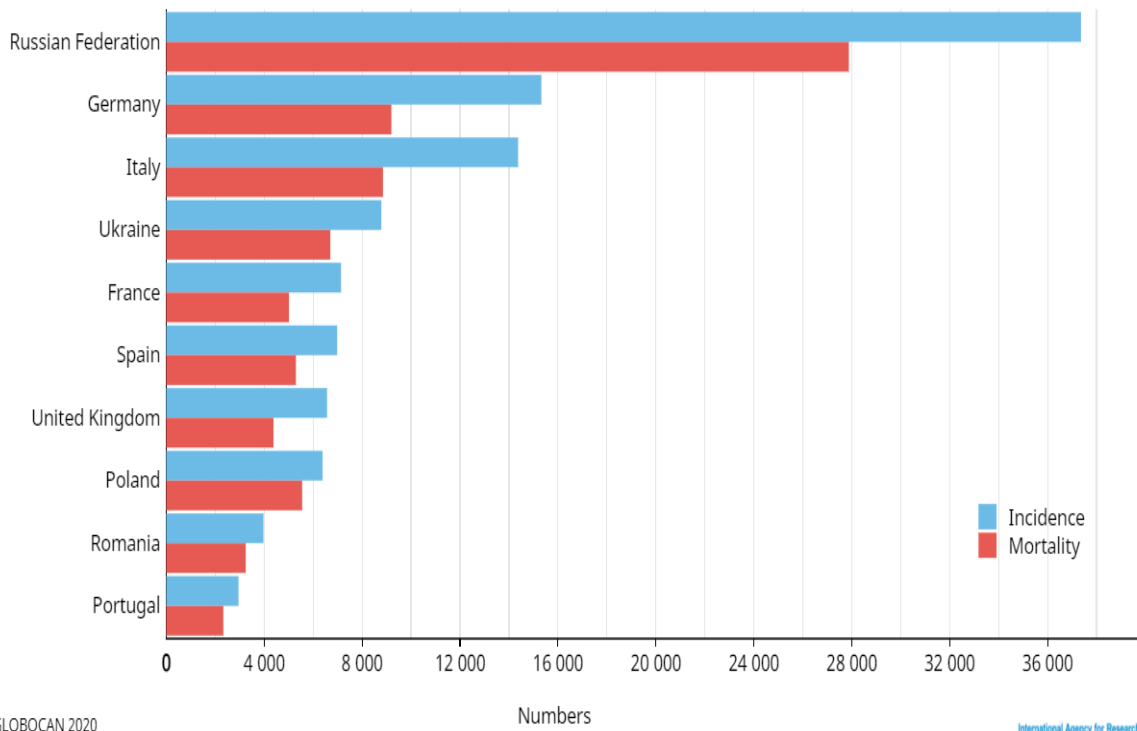


Figure 26 : incidence et mortalité du cancer gastrique en Europe en 2020.

Au Maroc : Selon les données de THE GLOBAL CANCER OBSERVATORY 2020 le cancer de l'estomac est le 7eme cancer le plus fréquent avec environ 2294 nouveaux cas en 2020 ce qui représente 4,3% de l'ensemble des cancers, son incidence est plus élevée chez les hommes (1520 nouveaux cas) que chez les femmes (774 nouveaux cas), par ailleurs est le 5eme cancer le plus fréquent chez l'homme et le 8eme chez la femme, son incidence brute est de 6,2 pour 100 000 [15].

Le nombre de décès par cancer gastrique est de 2016 en 2020 au Maroc ce qui le classe en 4eme position par nombres de décès totaux imputables au cancer en 2020, 1365 décès liés au cancer gastrique chez les hommes soit 67,7% et 651 chez les femmes soit 32,3% [15]. Cependant ces résultats sont à interpréter avec prudence vu l'absence de registre national.

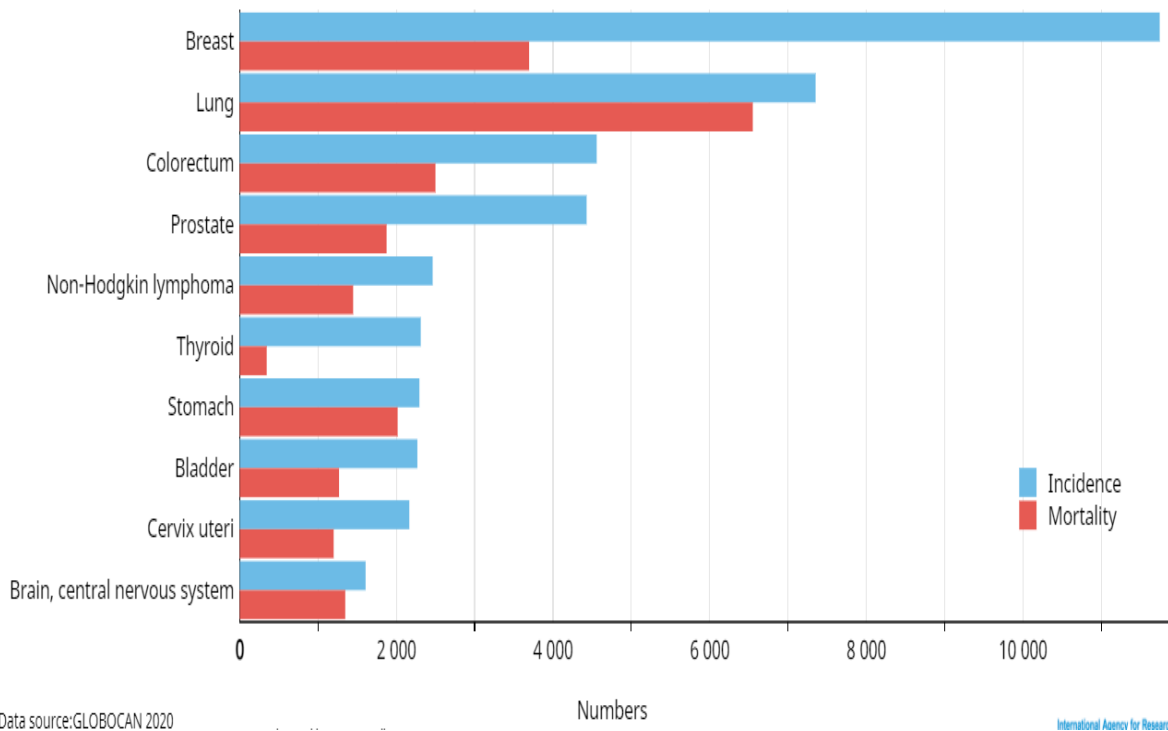


Figure 27 : nombres de nouveaux cas et de décès par cancer gastrique au Maroc en 2020.

Selon le registre du grand Casablanca Un total de 822 cas de cancer de l'estomac a été enregistré entre 2008 et 2012, soit une incidence brute de 4,1 pour 100 000 habitants (3,0 chez les femmes contre 5,2 pour 100 000 chez les hommes). Le taux standardisé sur la population Marocaine était de 4,0 pour 100 000 habitants et sur la population Mondiale de 4,9 pour 100 000 habitants [16].

Le cancer de l'estomac représentait 3,4% des cas de l'ensemble des cancers enregistrés entre 2008 et 2012, 2,3% des cas enregistrés chez la femme et 4,8% chez l'homme. La proportion de femmes atteintes représentait 36, 7% contre 63, 3% des hommes [16].

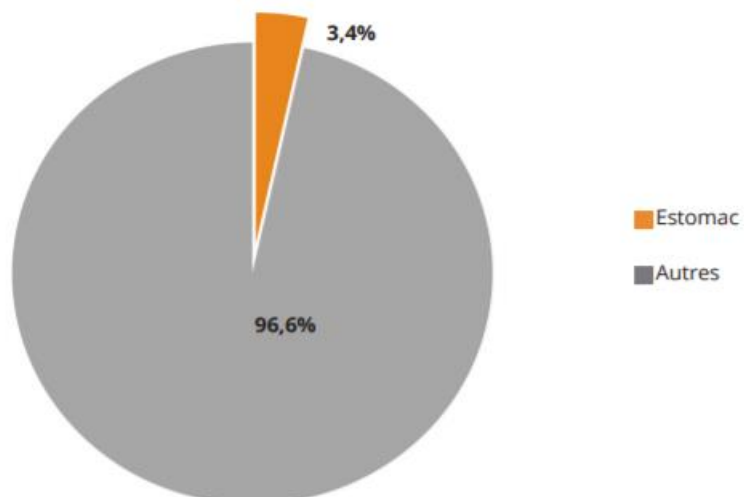


Figure 28 : proportion du cancer de l'estomac par rapport aux autres cancers au Maroc entre 2008 et 2012, registre des cancers du grand Casablanca.

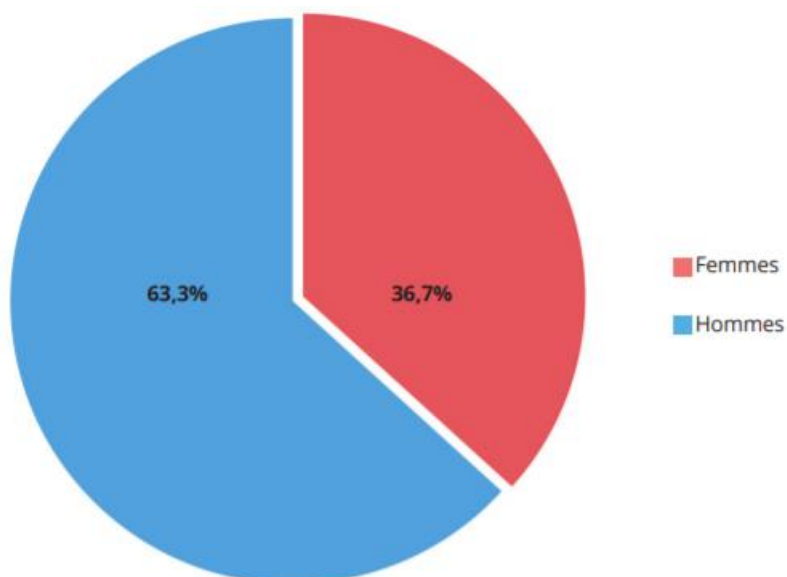


Figure 29 : Répartition des cas du cancer de l'estomac selon le sexe entre 2008 et 2012, registre des cancers du grand Casablanca.

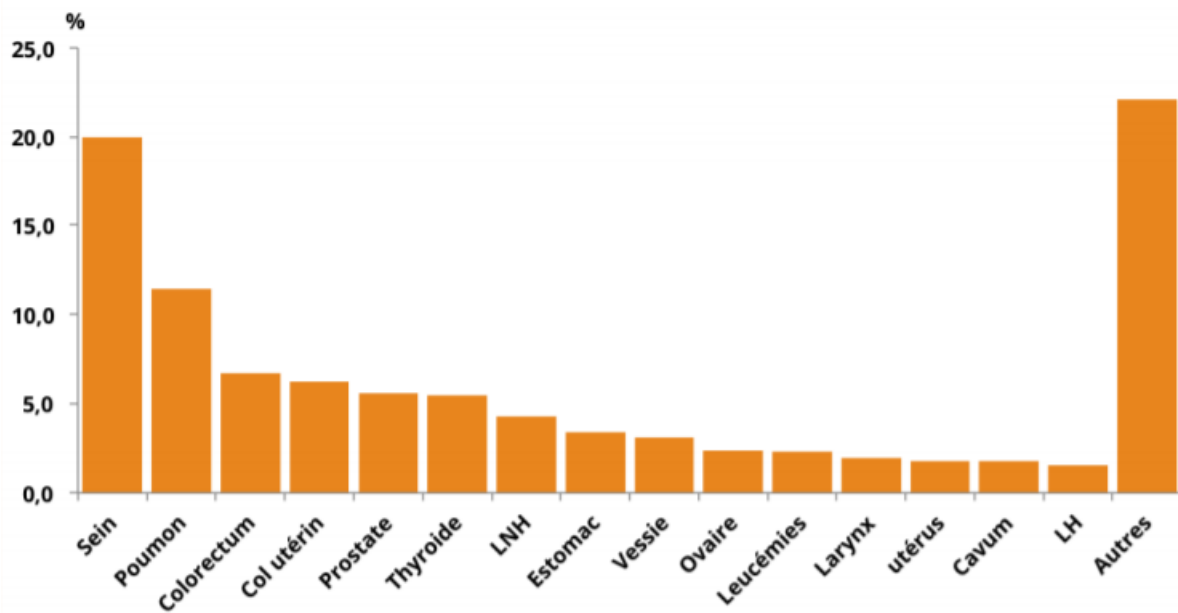


Figure 30 : Les localisations les plus fréquents tous sexes confondus entre 2008 et 2012, registre des cancers du grand Casablanca.

Notre série comporte 28 patients atteints du cancer de l'estomac avec une moyenne de 4,6 cas par an et des extrêmes allant de 4 à 6 malades par an

1.2. Age

Le cancer gastrique survient rarement avant l'âge de 40ans, son incidence augmente rapidement au-delà avec un pic d'incidence dans la 7eme décennie, les tranches d'âges entre 50 et 70ans sont les plus touchées [18].

L'âge moyen de survenue du cancer gastrique est de 65ans pour les pays où les taux d'incidence sont modérément élevés, il apparait environ 10 ans plus tôt, fait explicable vraisemblablement d'un diagnostic plus précoce, dans les pays où l'incidence est forte [17].

Dans notre étude, l'âge moyen de nos malades était de 60,2 ans avec des extrêmes allant de 41 à 80ans, par ailleurs 63% de nos patients se situaient dans la tranche d'âge entre 50 et 70 ans.

Nos résultats se rapprochent de ceux retrouvés dans de nombreuses études maghrébines, cependant l'âge est relativement jeune en comparaison avec les pays

occidentaux, l'âge moyens de survenue :

- 56, 2 ans à Casablanca (RCRC) [16].
- 56, 3 ans en Algérie [19].
- 60, 03 ans en Tunisie [22].
- 72ans chez les hommes et 77ans chez les femmes en France [20].
- 70ans chez les hommes et 74ans chez les femmes aux USA (New jersey) [21].

1.3. Sexe

Le cancer de l'estomac est franchement plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, la sex-ratio dans plusieurs pays varie de 1,3 à 2,5 [23].

Dans notre étude, le cancer gastrique survenait chez 64,3% des hommes avec une sex-ratio H/F à 1,8, ce résultat rejoint celui de plusieurs études.

Tableau 7 : Sex-ratio homme/femme : Comparaison entre différents pays

Pays	Sex-ratio
France	2,6
Japon	1,5-3
USA	1,3
Algérie	1,6
Casablanca-RCRC	1,3
Notre série	1,8

2. Epidémiologie analytique

Les principaux facteurs reconnus actuellement comme prédisposant au cancer de l'estomac sont : lésions précancéreuses, facteurs environnementaux et les facteurs génétiques.

2.1. Gastrite chronique

Au cours de la gastrite chronique avec métaplasie intestinale, 11% des patients développent un cancer gastrique, l'origine la plus fréquente est l'infection à *Helicobacter pylori*.

L'anémie de Biermer est également impliquée puisqu'elle augmente le risque de développer un cancer gastrique d'un facteur 2 à 3 [24].

2.2. Infections à H.pylori

L'*Helicobacter pylori* est un bacille mobile à gram négatif isolée en 1982, actuellement il est reconnu comme facteur étiologique du cancer gastrique depuis 1994, en effet les études séro-épidémiologiques ont montré un risque significativement élevé entre infection à *H.pylori* et le cancer gastrique [25–26].

L'homme est le principal réservoir de l'*H.pylori*, après ingestion de la bactérie celle-ci se niche au niveau de l'estomac créant différentes formes de gastrites qui n'entraînent pas toutes un cancer, l'évolution quand elle est lente, pouvant entraîner une modification de la muqueuse gastrique pouvant aller jusqu'à la dysplasie qui constitue le point de non-retour.

Plusieurs études épidémiologiques ont établi que le risque relatif de cancer gastrique est de 2 à 6 fois plus élevé chez les sujets infectés par *H.pylori* par rapport à la population non infectée [27], le risque individuel en cas d'infection à *H.pylori* reste cependant faible, en effet 1 personne sur 100 évoluera vers un cancer gastrique, par ailleurs il a été démontré que l'éradication d'*H.pylori* après exérèse

d'un cancer superficiel diminuait le risque de développer un cancer métachrone [28].

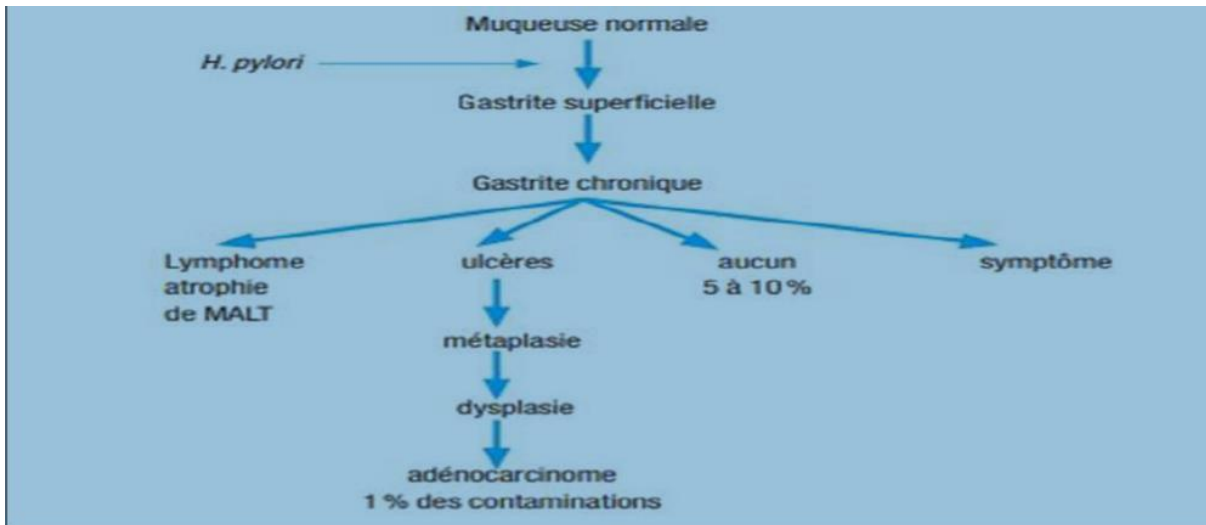


Figure 31 : Histoire naturelle de l'infection à *Helicobacter pylori*.

Dans notre étude seulement 4 patients soit 14,2% avaient une infection à *H.pylori*

2.3. Gastrectomie partielle

Un antécédent de gastrectomie partielle augmente le risque relatif à 1,5 de développer un cancer gastrique, apparaissant 15ans après la gastrectomie, risque majoré si l'indication était un ulcère gastrique [29].

Dans notre série 3 patients soit 10,07% avaient un antécédent de gastrectomie partielle.

2.4. Ulcère gastrique

Le risque relatif de cancer gastrique est 1,5 à 2 fois plus élevé chez la population avec un ulcère gastrique que chez la population témoin [30]. La dégénérescence survient sur les bordures de l'ulcère sur des lésions de gastrite chronique. Ce risque justifie la réalisation systématique de biopsies multiples lors de la surveillance endoscopique des ulcères gastrique [17, 18, 31, 32,33].

2.5. Polype

Les polypes de l'estomac sont surtout des polypes hyperplasiques qui comporte un risque de dégénérescence maligne de 2%, les polypes adénomateux plus rares, sont fréquemment le siège d'une dégénérescence [34].

2.6. Maladie de ménétrier

L'incidence du cancer de l'estomac de 14% dans la gastrite hypertrophique de ménétrier [35].

2.7. Facteurs environnementaux

2.7.1. Tabagisme

Le tabagisme a été prouvé comme étant facteur de risque du cancer gastrique, en effet une infection par H.pylori associé au tabagisme augmentera le risque de cancer de l'estomac par rapport aux personnes infecté mais non tabagique [36, 37].

Dans notre étude, 7 patients soit 25% étaient tabagique, par ailleurs dans une série de Burundi 64% des patients étaient des fumeurs [40].

2.7.2. Alimentation

Il a été démontré qu'une alimentation riche en sel ou en nitrates, une faible consommation de produits frais était associée à un risque plus élevé de développer un cancer gastrique [38, 39].

2.8. Facteurs génétiques

La présence de facteurs génétiques influençant le risque individuel de développer un cancer est démontré, en effet environ 10% des malades ont des antécédents familiaux de cancers gastriques, en cas d'atteinte d'un parent le risque serait multiplié par 2 à 3 [41].

Parmi les formes familiales de cancer gastrique, les cancers héréditaires sont rares, parmi eux on distingue les cancers héréditaires de types diffus et les syndromes héréditaires dominés par le risque de cancer intestinal [42].

Les cancers héréditaires de type diffus sont secondaires à une mutation constitutionnelle du gène *CDH1* qui code pour la E-cadhérine, protéine impliquée dans l'adhésion cellulaire, c'est donc un gène suppresseur de tumeur [43].

Parmi les syndromes héréditaires associés au cancer gastrique et qui sont dominés par le risque de cancer intestinal, on distingue le syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colorectal cancer), la polypose adénomateuse familiale, le syndrome de Li-Fraumeni, le syndrome de peutz-jeghers et la polypose juvénile, dans ces cas une surveillance endoscopique est nécessaire [44].

Les adénocarcinomes de l'estomac peuvent également survenir dans le cadre de mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* prédisposant aux cancers du sein et de l'ovaire [45].

Lésions précancéreuses
Gastrite chronique atrophique et métaplasie intestinale par infection à <i>Helicobacter pylori</i> Maladie de Biermer Gastrectomie partielle pour affection bénigne Ulcère gastrique Maladie de Ménétrier Polype gastrique adénomateux
Facteurs génétiques
Cancer gastrique diffus héréditaire Syndrome HNPCC (Lynch) Polypose adénomateuse colorectale familiale
Facteurs environnementaux
Faible niveau socio-économique Faible consommation de fruits et légumes Forte consommation de nitrites et de sel Forte consommation de tabac

Figure 32 : Facteurs de risque de l'adénocarcinome gastrique.

IV. Données cliniques

1. Délai de consultation

Le délai entre l'apparition des premières manifestations cliniques et la première consultation est variable d'une série à l'autre, cela est due au fait que la maladie évolue longtemps silencieusement et les patients ne consulte généralement que tardivement.

Dans notre étude le délai de consultation variait de 20jours à 4 mois avec un délai moyen de 52jours.

Ce retard est essentiellement expliqué par le caractère évolutif silencieux de la maladie, l'automédication et la difficulté d'accès aux structures médicales spécialisées.

2. Signes fonctionnels

Les signes cliniques sont d'apparitions tardives et généralement non spécifiques, les Epigastralgies sont souvent le premier signe révélateur d'un cancer de l'estomac pouvant être associé à un amaigrissement et une AEG, les autres symptômes comme les vomissements, hémorragies digestives hautes et la dysphagie peuvent être révélateur, d'autres signes paranéoplasiques (phlébite, neuropathie paranéoplasique) peuvent accompagner le tableau révélateur [46].

Dans l'étude Américaine de Wanebo [47] les 2 principaux signes révélateurs étaient l'altération de l'état général et les épigastralgies avec respectivement 61% et 51% des patients, les vomissements étaient présents chez 34% des patients et les hématoméses chez 20% des patients.

Dans l'étude Malienne Karamoko [48] la plupart des patients présentaient initialement des vomissements chez 60,78% des patients, des épigastralgies chez 58,2% des cas et une altération de l'état général chez 16,3% des cas, par ailleurs les hématomésés n'étaient présentes que chez 5,5% des cas.

Dans l'étude Malienne Traore B [49] 95,1% des patients se plaignaient d'épigastralgies et 82,7% de vomissements, par ailleurs 14,2% des cas présentaient des hématomésés.

Dans notre série 71,1% des patients avaient des épigastralgies tandis que l'altération de l'état général était présente chez 57,1% des cas, 46,4% des patients avaient des vomissements et 35,7% des hématomésés avec 10,3% des patients qui associaient également des melaenas.

Tableau 8 : Récapitulatif des signes fonctionnels de différentes séries en (%)

Signes fonctionnels	USA Wanebo [47]	Mali Karamoko [48]	Mali Traore B [49]	Notre série
Epigastralgies	51	58,2	95,1	71,1
AEG	61	16,3	-	57,1
Vomissements	34	60,78	82,7	46,4
Hématémèses	20	5,5	14,2	35,7

3. Signes physiques

L'examen physique est généralement pauvre dans le cancer gastrique, il doit rechercher une masse épigastrique, des signes de métastases comme une hépatomégalie, une carcinose au toucher rectal, un ganglion de Troisier, une ascite.

Dans l'étude Américaine Meyers [50] 17% des patients avaient une masse épigastrique, 13% une hépatomégalie, 3% une ascite, et 4% des patients des métastases ganglionnaires.

Dans l'étude Malienne Sacko O [51] 26% des cas présentaient une masse épigastrique et 2,7% des cas une ascite.

Dans notre étude 7,1% des patients avaient une masse épigastrique et 28,5% une ascite, par ailleurs 7,1% des cas avaient des métastases ganglionnaires et aucun patient ne présentait une hépatomégalie.

Tableau 9 : Récapitulatif des signes cliniques de différentes séries en (%).

Signes physiques	USA Meyers [50]	Mali Sacko [51]	Notre série
Masse épigastrique	17	26	7,1
Ascite	3	2,7	28,5
Hépatomégalie	13	-	0
Métastase ganglionnaire	4	-	7,1

V. Données paracliniques

1. Fibroscopie œsogastroduodénale

Devant la suspicion clinique d'un cancer gastrique, une endoscopie œsogastroduodénale doit être pratiquée associée à des biopsies car elle permet le diagnostic dans 95% des cas [52]

De manière générale, les tumeurs sont diagnostiquées à un stade évolué. L'endoscopie permet d'apprécier le siège, la taille, l'aspect, l'étendue de la tumeur, par ailleurs la réalisation de biopsies s'avère indispensable au diagnostic.

Toute présence d'ulcère a l'endoscopie doit impérativement bénéficier d'un protocole de biopsie comportant au minimum 8 fragments réparties sur toute la lésion [53]. En effet une biopsie isolée possède une sensibilité de 70% de faire le diagnostic d'un cancer gastrique alors que la réalisation d'au moins 7 biopsies de la marge et la berge de l'ulcère augmente la sensibilité à 98% [54].

Le contrôle endoscopique 8 à 12 semaines après le traitement d'un ulcère gastrique est recommandé avec biopsies systématiques des zones non cicatrisées ou des cicatrices visibles. Dans le cas particulier de limites, les biopsies peuvent être négatives dans près de 50% de cas [55].

Dans notre série tous nos patients ont bénéficié d'une fibroscopie œsogastroduodénale et elle a permis de faire le diagnostic.

Siège

La localisation antro-pylorique prédomine dans la littérature avec environ 60% de l'ensemble des localisations, ce pourcentage rejoint celui de notre série qui est de 64,4% ainsi que celui de Lyon à 52% [56] et celui de Ayiite à 71,7% [57].

2. Histologie

Aspect macroscopique

Selon la classification de BORMANN [31], il existe principalement 4 aspects :

- Forme ulcéreuse : c'est une ulcération à contours irrégulier.
- Forme végétante : il s'agit d'une masse polyploïde sessile ulcérée en surface.
- Forme ulcère-végétante : c'est une vaste ulcération entourée de bourrelet végétant.
- Forme infiltrante : l'aspect de cette forme est la linite gastrique, rendant l'estomac un tube irrégulier et rigide.

Bormann Classification

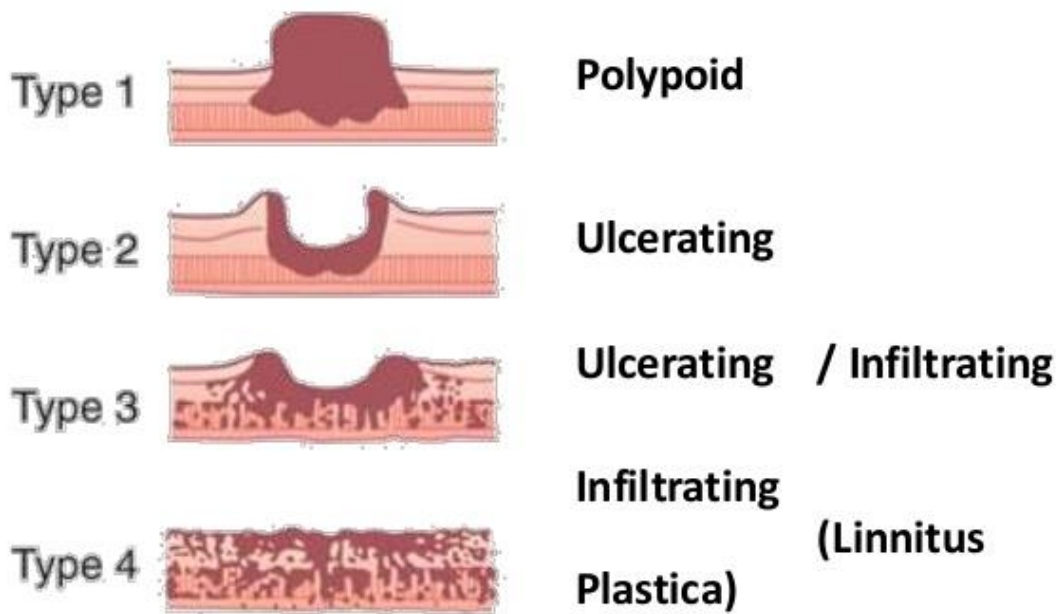


Figure 33 : classification de BORMANN.

Dans notre série l'aspect ulcéro-végétant compte 16 cas soit 57,1%, suivi de l'aspect ulcéreux avec 7 cas soit 25%, végétant avec 3 cas soit 10,07% et infiltrant chez 2 patients soit 7,1%. Ces résultats sont légèrement différents de ceux retrouvés dans la série d'Oujda [58] avec 35,04% de forme associées et Marrakech [59] avec 34,6% de formes associées.

Aspect microscopique

Il existe de nombreuses classifications pour l'adénocarcinome gastrique, parmi elles :

La classification de Lauren [60] qui est la plus utilisée et permet de distinguer deux types :

La forme intestinale bien différenciée caractérisée par des cellules néoplasiques formant des structures glandulaires.

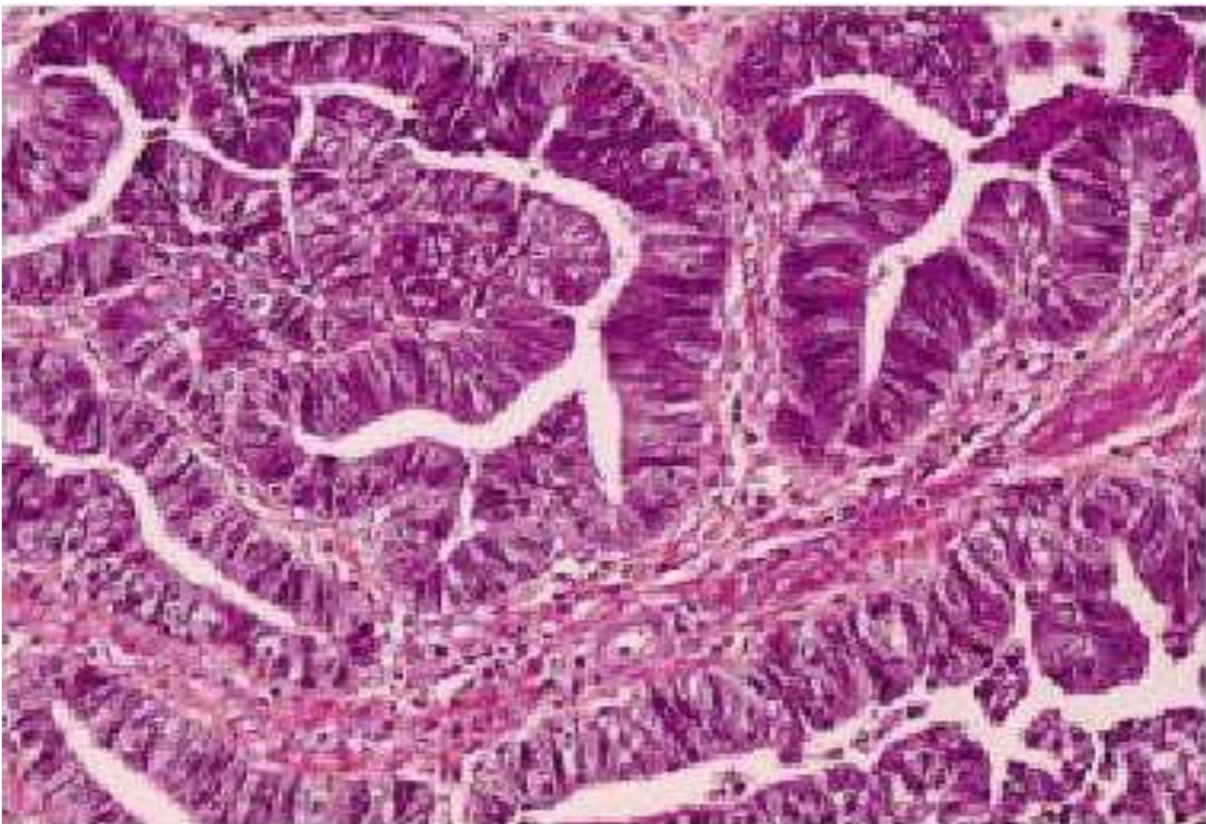


Figure 34 : Adénocarcinome bien différencié tubulopapillaire de type intestinal selon la Classification de Lauren.

La forme diffuse caractérisée par une prolifération cellulaire en amas non organisés, infiltrant de façon diffuse le mur gastrique.

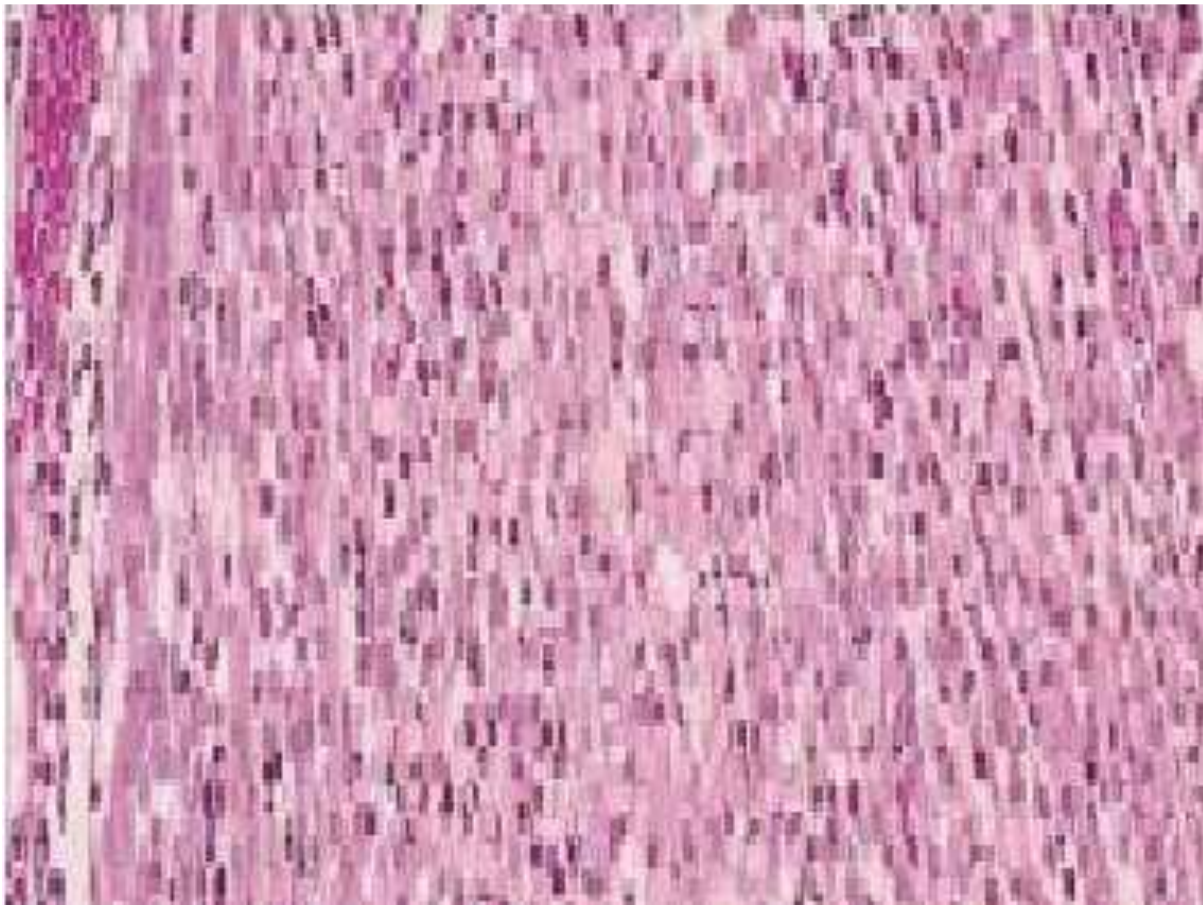


Figure 35 : Adénocarcinome de type diffus selon la classification de Lauren :

Nombreuses cellules tumorales isolées en « bague à chaton », mêlées à des Plasmocytes. Glande fundique normale à gauche

La classification OMS [85, 86] :

Elle permet non seulement de classer l'adénocarcinome gastrique en bien, moyennement ou indifférencié mais aussi en 4 sous types selon les données cytologiques et architecturales :

Adénocarcinome tubuleux : composé de petits tubes ramifiés dans un stroma fibreux.

Adénocarcinome papillaire : composé de saillies épithéliales digitiformes avec un axe fibreux.

Adénocarcinome mucineux : composé de petites cellules regroupées flottant dans des lacs de mucine.

Adénocarcinome à cellules indépendantes en bague a chaton.

En étudiant le degré de différenciation de l'adénocarcinome gastrique, on peut distinguer :

Les formes bien, moyennement et peu différenciées.

Dans l'étude de Lyon [61] 26,6% des patients avaient un ADK bien différencié, 20% moyennement différencié et 53,4% peu différencié.

Dans l'étude de Marrakech [59] 31,7% des patients avaient un ADK bien différencié contre 27,3% moyennement différencié et 35,6% peu différencié.

Les résultats de notre étude sont proches de ceux retrouvés dans la littérature puisque 28,5% de nos patients ont un ADK bien différencié, 21,5% un ADK moyennement différencié et 50% un ADK peu différencié.

Tableau 10 : Comparaison du degré de différenciation de l'ADK entre les différentes études en (%).

Degré de différenciation	Lyon [61]	Marrakech [59]	Notre série
Bien différencié	26,6	31,7	28,5
Moyennement différencié	20	27,3	21,5
Peu différencié	53,4	35,6	50

Immunohistochimie

Le statut HER2 doit être évaluée comme dans le cancer du sein, sa surexpression (immunohistochimie 3+ /2+ ou FISH+) permet la prescription d'une thérapie ciblée (Trastuzumab) et permet d'améliorer le pronostic de l'ADK gastrique [62].

Dans notre série, le taux de positivité était de 14,3%, proche en comparaison avec l'étude ToGa [63]. Ou le taux de positivité de HER2 était de 22%, l'étude chinoise ou le taux de positivité était de 19,5% et l'étude européenne qui avait un taux d'HER2+ de 16,9% [64].

Modes d'extension [84].

Il existe quatre modes d'extension pour le carcinome gastrique :

Par contiguïté :

C'est un mode d'extension rapide, les organes de voisinage (foie gauche, tête du pancréas, colon transverse, bas œsophage et la rate) sont souvent touchés.

Voie lymphatique :

Généralement précoce vers les territoires de drainage de la tumeur puis vers les ganglions situés à distance.

Voie hématogène :

Les cellules tumorales passent soit par la circulation portale pour atteindre le foie principalement, soit par circulation artérielle pour toucher les différents organes à distance

Voie péritonéale :

Mode de diffusion fréquent, responsable d'une carcinose, atteinte des ovaires du colon ou du rectum.

3. Bilan radiologique

Le bilan d'extension par examen radiologique s'avère une étape primordiale, en effet cela permet d'étudier la tumeur, son extension au voisinage et à distance et opter pour une stratégie thérapeutique adaptée au stade évolutif de la maladie.

3.1. Scanner thoraco-abdomino-pélvien (TDM TAP)

Cet examen a tendance à sous-estimer l'extension locorégional. Selon les séries, la concordance avec le pTNM (pathological tumor nodes metastasis) est de 51 à 67% pour le T, 51 à 73% pour le N, 57 à 87% pour les métastases hépatique et 30 à 70% pour la carcinose péritonéale [65].

L'aspect TDM d'une tumeur gastrique est variable, souvent c'est un épaississement focal de la paroi gastrique qui peut être associé à une masse intraluminaire exophytique [66].

Dans notre étude la TDM a été réalisé chez tous nos patients et tous nos patients étaient métastatique initialement, 17 patients soit 60,7% avaient des métastases ganglionnaires.

3.2. L'écho-endoscopie

Cet examen permet de déterminer l'envahissement de la paroi gastrique ainsi que l'atteinte des ganglions périgastrique avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 80 à 90% [67]. L'ascite est détectée dans 100% des cas mais non toujours associée à une carcinose macroscopique [68], l'écho-endoscopie reste indispensable en cas de traitement endoscopique, doute sur l'indication d'une chimiothérapie peropératoire, cependant elle ne fait pas partie du bilan d'extension systématique [18].

Dans notre étude, vu le caractère métastatique d'emblée, aucun patient n'a bénéficié d'une écho-endoscopie.

3.3. Imagerie par résonance magnétique abdomino–pelvienne (IRM AP)

L'IRM est légèrement plus sensible que le scanner pour l'étude de l'extension pariétale cependant elle est moins performante que ce dernier pour déterminer l'envahissement ganglionnaire [69], par ailleurs vu son cout élevé et sa disponibilité, ses indications sont limitées, elle trouve sa place en cas de :

Contre-indication au scanner.

Carcinose péritonéale non vue au scanner.

Suspicion d'un envahissement biliaire.

Caractérisation de lésions hépatiques suspectes au scanner.

Dans notre série seulement 2 patients ont bénéficié d'une IRM AP ce qui a permis de mettre en évidence des métastases hépatiques et péritonéales.

3.4. Echographie abdominale

L'échographie abdominale peut être utile pour rechercher et caractériser une lésion hépatique, une ascite, des métastases ovariennes, cependant elle n'est pas systématiquement réalisée dans le bilan d'extension.

Dans notre étude 1 patient a bénéficié d'une échographie abdominale mettant en évidence une lésion hypoéchogène hépatique d'allure métastatique.

3.5. Tomographie par émission de positrons (PET–Scan)

Le PET–Scan a aussi montré son efficacité dans la prédiction de la réponse clinique des patients atteints de cancer gastrique, par ailleurs il n'existe pas d'indications validées pour son utilisation dans le bilan d'un cancer gastrique [18].

Dans notre série 1 patient a bénéficié d'un PET–scan mettant en évidence des métastases à distance.

4. Biologie

4.1. Numération formule sanguine (NFS)

Réalisé chez tous nos patients, elle peut être secondaire à un saignement chronique, une malnutrition ou une insuffisance hépatique.

Dans notre série elle a été réalisée chez tous nos patients et a mis en évidence une anémie chez 42,8% résultat proche de celui retrouvé dans une série à Rabat avec 52,8% et une à Oujda avec 50,5%.

VI. Traitement

Le cancer de l'estomac reste un cancer de pronostic sombre, ceci est principalement due au retard diagnostique quand les traitements curatifs sont exclus. Par ailleurs sa prise en charge nécessite une approche pluridisciplinaire.

Au stade de métastase, le traitement repose essentiellement sur la chimiothérapie et la thérapie ciblée (si HER2+) qui sont prescrits a visée palliative.

1. But du traitement

Dans notre série, tous les patients étaient métastatiques d'emblée donc l'objectif du traitement était :

Améliorer l'espérance de vie.

Préserver au maximum la qualité de vie.

2. Moyens thérapeutiques

2.1. Chimiothérapie palliative

Les adénocarcinomes gastriques sont relativement sensibles à la chimiothérapie mais avec une réponse de courte durée, la survie médiane ne dépasse pas 12 mois dans la grande majorité des essais cliniques, cependant elle permet de prolonger la survie de 6 mois par rapport aux soins palliatifs [70, 71].

La chimiothérapie en phase métastatique est indiquée en fonction de l'état général, des comorbidités et du profil de toxicité. Les médicaments majeurs sont le 5FU, les sels de platine, les taxanes et l'Irinotecan.

En première ligne métastatique, la bithérapie est préférée à la trithérapie, à cause de la moindre toxicité. La trithérapie (qui apporte un bénéfice modeste, par rapport à la bi-chimiothérapie) doit être réservée aux patients en bon état général.

Les schémas les plus utilisés sont: 5FU/Capecitabine–Oxaliplatine (FOLFOX, CAPOX) et 5FU/Capecitabine–Cisplatine[72].

Dans notre série 50% de nos ont reçu le protocole de chimiothérapie FOLFOX 4 (oxaliplatine, acide folinique, 5FU en bolus, 5FU en perfusion continu, et 42,8% ont reçu le protocole XELOX (oxaliplatine, capécitabine).

Auteurs	Protocole	Nombre de patients	Réponses objectives (%)	Survie sans progression (mois)	Survie médiane (mois)
Bouche et al. [100]	5-FU	45	28	3,2	6,8
	5-FU + cisplatine	44	33 %	4,9	9,5
	5-FU + irinotécan	45	45	6,9	11,3
Van Cutsem et al. [101]	Docétaxel + cisplatine + 5-FU	220	37 ^a	5,6 ^a	9,2 ^a
	Cisplatine + 5-FU	224	25	3,7	8,6
Cunningham et al. [102]	Épidriamycine + cisplatine + 5-FU	249	41	6,2	9,9
	Épidriamycine + cisplatine + capécitabine	241	46	6,7	9,9
	Épidriamycine + oxaliplatine + 5-FU	235	42	6,5	9,3
	Épidriamycine + oxaliplatine + capécitabine	239	48	7	11,2 ^a
Al Batran et al. [103]	Docétaxel + 5-FU + oxaliplatine	70	49	9,1	17,3
	5-FU + oxaliplatine	70	27	6,7	14,4
Van Cutsem et al. [104]	Docétaxel + oxaliplatine	78	23	4,5	9
	Docétaxel + oxaliplatine + capécitabine	82	26	5,6	11,3
	Docétaxel + oxaliplatine + 5-FU	88	47	7,7	14,6
Ohtsu et al. [105]	Cisplatine + capécitabine + bévaccizumab	387	46 ^a	6,7 ^a	12,1
	Cisplatine + capécitabine	387	37	5,3	10,1
Guimbaud et al. [106]	Épidriamycine + cisplatine + capécitabine puis FOLFIRI	209	40	5,3	9,5
	FOLFIRI puis ECC	207	40	5,7	9,7
Bang et al. [76]	Fluoropyrimidine + cisplatine + trastuzumab	298	47 ^a	6,7 ^a	13,8 ^a
	Fluoropyrimidine + cisplatine	296	35	5,5	11,1

FU : fluoro-uracile.

^a $p < 0.05$.

Figure 36 : chimiothérapie de première lignée : plusieurs essais randomisés [18].

2.2. Thérapies ciblées

Trastuzumab doit être utilisé en association avec la chimiothérapie, en première ligne de traitement, chez les patients sur-exprimant HER2. L'étude ToGA, présentée à l'ASCO 2009, avait montré un bénéfice significatif, en termes de survie, de l'association 5FU (ou Capecitabine)-Cisplatine et Trastuzumab, dans les adénocarcinomes gastriques évolués et/ou métastatiques exprimant Her2 [73].

Des études rétrospectives suggèrent que l'oxaliplatine est aussi efficace que le Cisplatine, avec une toxicité moindre. Aucun autre anti-HER2 n'a montré de bénéfice dans le cancer de l'estomac.

Le Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) est un anticorps conjugué associant une IgG1 anti-HER2 de séquence identique au Trastuzumab à un inhibiteur de topoisomérase I. Cette molécule a d'abord été développée dans le cancer du sein avancé HER2+, où elle a obtenu une autorisation de mise sur le marché américain et au Japon, suite à une étude de phase III positive. Le T-DXd a la capacité de diffuser à travers les membranes cellulaires après internalisation, permettant un effet cytotoxique sur les cellules voisines n'exprimant pas HER2 (effet bystander), avec une activité bien documentée dans le cancer du sein avec expression faible d'HER2.

L'étude de phase II DESTINYGASTRIC-01 a évalué le T-DXd (6,4 mg/kg toutes les 3 semaines) chez des patients asiatiques (Japon/Corée) ayant un adénocarcinome gastrique ou de la JOG ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieures. Les premiers résultats, concernant la cohorte de patients HER2+ (3+ en immunohistochimie [IHC] ou 2+ en IHC/ ISH-positifs, tous pré-traités par Trastuzumab, n = 187), ont été présentés à l'ASCO® 2020. Aucun agent anti-HER2 n'avait montré jusque-là son efficacité au-delà de la première ligne dans cette indication. Ces résultats ont montré une activité intéressante du T-DXd avec un taux

de réponse objective (RO) confirmée de 42,9 % contre 12,5 % avec la chimiothérapie au choix de l'investigateur et une survie globale (SG) médiane de 12,5 mois contre 8,4 mois (HR : 0,59, $p = 0,0097$).

Les résultats présentés à l'ESMO® 2020 concernent les cohortes exploratoires de patients avec une expression faible de HER2 (cohorte 1 : IHC 2+/ISH négative, $n = 20$; cohorte 2 : IHC 1+, $n = 24$). Les patients, tous asiatiques, avaient reçu une médiane de deux lignes de traitement (dont Irinotécan chez 18 %, Ramucirumab chez 84 %, et anti-PD-1/PD-L1 chez 32 %).

Le taux de réponses objectives confirmées (objectif principal) était de 26,3 % dans la cohorte 1 et 9,5 % dans la cohorte 2, et les SG médianes respectivement de 7,8 et 8,5 mois. Le profil de toxicités était similaire à celui précédemment rapporté, essentiellement digestives et hématologiques, et avec un cas de pneumopathie interstitielle diffuse dans chaque cohorte. Au total, ces résultats exploratoires montrent une activité du T-DXd chez les patients ayant une expression faible d'HER2+, bien que plus limitée que chez les HER2+. Cette activité s'expliquerait par l'effet bystander. Le T-DXd est une molécule à suivre dans les cancers de l'estomac, en particulier HER2 positifs, les données concernant son activité en population non-asiatique seront apportées par l'étude DESTINY-GASTRIC-02, en cours aux États-Unis et en Europe.

En 2ème ligne, une mono-chimiothérapie est recommandée (Paclitaxel, Irinotecan, ou Docetaxel). Le ramucirumab (anti-angiogénique) a montré un bénéfice, en 2ème ligne de traitement, dans deux études de phase III. Dans l'étude REGARD, le ramucirumab était supérieur aux soins de support, en survie globale (5.2 mois vs 3.8 mois).

Dans l'étude Rainbow, Le ramucirumab, associé au Paclitaxel, a démontré sa supériorité au Paclitaxel seul, avec une survie globale de 9.6 vs 7.4 mois [74, 75]. Cependant, le ramucirumab n'a pas pu montrer de bénéfice en 1ère ligne et le service médical rendu reste faible. Au-delà de la 2ème ligne, le TAS 102 a montré un bénéfice comparé aux soins de support, en termes de survie globale (5.7 vs 3.6 mois) [76].

Dans notre série 25% des patients étaient HER2+ et ont tous reçu le trastuzumab.

2.3. Chirurgie palliative

L'objectif de la chirurgie palliative est d'améliorer la qualité de vie et traiter les complications

La chirurgie palliative doit être indiquée en cas de tumeurs symptomatiques (dysphagie, hémorragie digestive, perforation) ayant un bon état général, la gastrectomie est préférée à la dérivation chaque fois qu'elle est possible [80].

Pour la chirurgie des métastases :

La résection des métastases hépatiques est discutée au cas par cas selon l'état général, le bilan lésionnel, les possibilités techniques et si toutes les métastases sont résécables. En effet l'étude FLOT3 suggère un intérêt à la résection des métastases non évolutives sous chimiothérapie [91].

La résection des métastases ovariennes n'est indiquée qu'en cas de réalisation d'une gastrectomie (**accord d'experts**).

Une attention particulière doit être attribuée au statut nutritionnel chez les patients ayant un cancer gastrique et l'alimentation entérale doit toujours être privilégiée.

Dans notre série 17,8% des patients ont bénéficié d'une gastrectomie totale à visée palliative.

2.4. Traitement endoscopique

Les traitements endoscopiques palliatifs sont possibles sur des formes non opérables (**accord d'experts**). Les tumeurs sténosantes envahissant le cardia ou l'orifice antropylorique peuvent être traitées par prothèse métallique expansive ; les tumeurs hémorragiques par sclérose, plasma argon ou application d'une poudre hémostatique, avec toutefois un risque élevé de persistance ou de récurrence du saignement.

2.5. Immunothérapie

Le Nivolumab a été testé dans l'étude asiatique ATTRACTION 02, en comparatif au placebo, au-delà d'une deuxième ligne de traitement. Il y avait une différence significative, en survie globale, en faveur du Nivolumab (5.3 vs 4.1 mois), indépendamment de l'expression de PDL1 [77].

Le Pembrolizumab peut être utilisé sur la base des résultats de l'essai KEYNOTE -059, chez les patients dMMR ou MSI-H, ou avec TMB élevé, ou PD-L1 positif [78].

Récemment, l'étude CHECKMATE-649 a comparé une chimiothérapie (FOLFOX/XELOX) au bras chimiothérapie- Nivolumab en 1ère ligne métastatique. L'objectif principal était la SG et la SSR, chez les patients PD-L1 CPS >5%. Cette étude est positive, avec une médiane de survie de 14.4 vs 11.1 mois, en faveur du bras contenant l'immunothérapie. Ce qui devrait changer le standard thérapeutique, dans cette indication [79].

L'étude ATTRACTION 04, avec le même design que l'étude CHECKMATE-649, a démontré un gain en SSR, mais pas en SG, chez des patients asiatiques. Cependant,

La survie globale était de l'ordre de 17 mois, dans les deux bras. Cette longue survie, jamais atteinte auparavant, pourrait être expliquée par l'usage de l'immunothérapie, après progression de la maladie [79].

L'immunothérapie pourrait, également, arriver en adjuvant. L'étude CHECKMATE 577 a évalué le Nivolumab en adjuvant, chez des patients traités par RCC, puis opérés d'un cancer de l'œsophage, ou de la jonction œsogastrique. L'adénocarcinome était présent dans 60% des tumeurs. L'objectif principal est atteint, avec une augmentation de la survie sans maladie [79].

3. Indications thérapeutiques

Le choix du protocole thérapeutique du cancer gastrique métastatique dépend essentiellement de l'état général du malade, le statut HER2 et les complications de la tumeur.

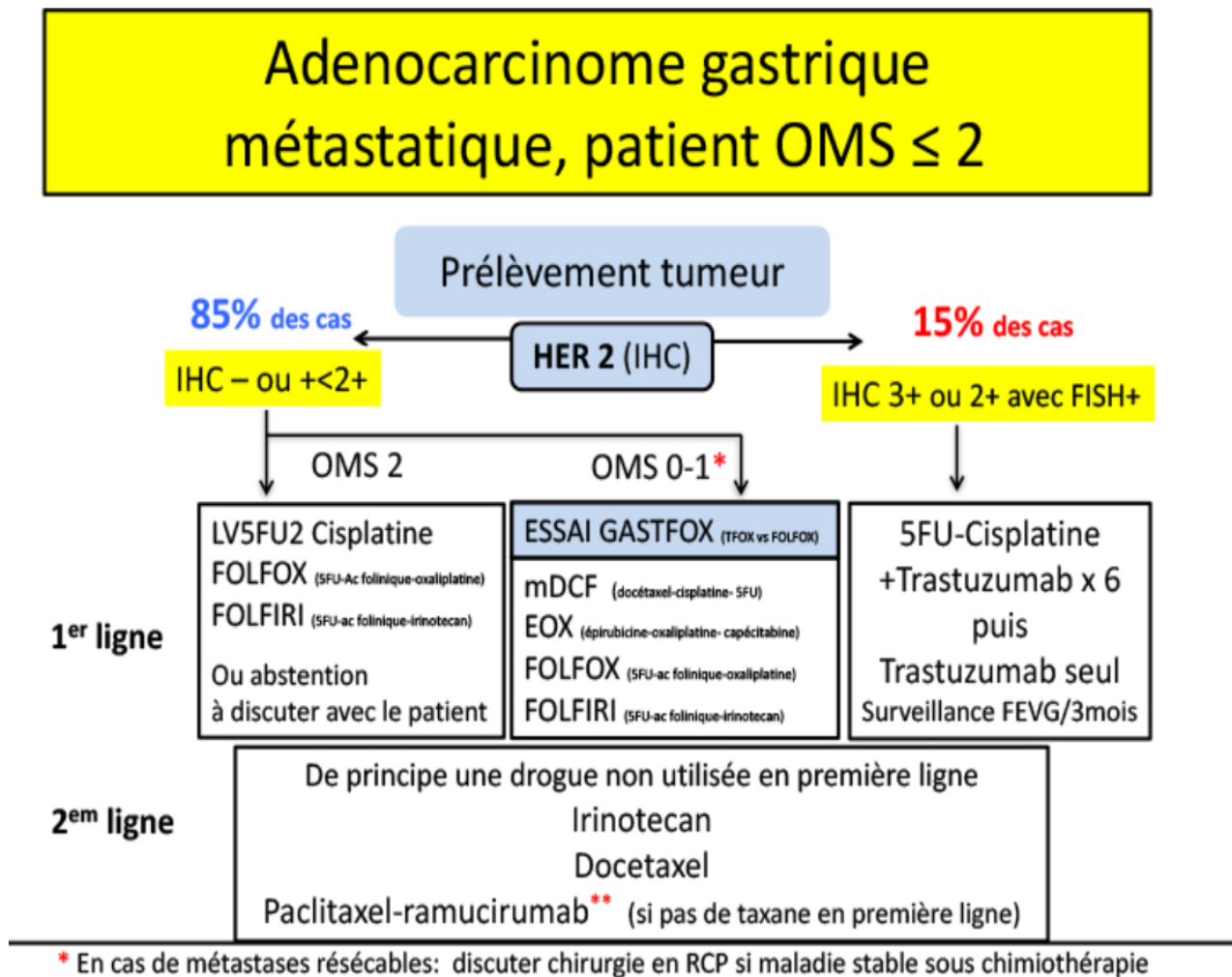


Figure 37 : Recommandations du traitement en cas d'ADK métastatique [83].

4. Soins de support

L'annonce du diagnostic d'un cancer est souvent délicate à accepter par le patient et sa famille, en effet il s'agit d'un véritable traumatisme impactant la vie quotidienne du malade et son entourage, de ce fait la prise en charge doit être multidisciplinaire et s'intéresser également au côté psychologique des patients

Les soins de support doivent englober :

La prise en charge de la douleur en utilisant les différents moyens thérapeutiques.

Tableau 11 : antalgiques par paliers selon l’OMS.

Pallier 1	Ains, paracétamol, néfopam...		
Pallier 2		Morphiniques mineurs: Codéine, tramadol....	
Pallier3			Morphiniques majeurs : morphine, oxycodone, fentanyl...

La prise en charge nutritionnelle est primordiale, en effet une surveillance rapprochée ainsi qu’un suivi régulier chez les patients dénutri s’avère indispensable et un programme de renutrition doit être envisagé en concertation avec un diététicien.

L’administration de vitamine B12 systématiquement chez les patients ayant bénéficié d’une gastrectomie.

La transfusion en cas d’anémie mal toléré.

5. Prise en charge des principales complications liées à la chimiothérapie

Toxicité hématologique:

Anémie : La majorité des protocoles de chimiothérapie entraîne une anémie qui au-delà d'un certain seuil en fonction de la tolérance du patient nécessite la transfusion.

Leucopénie : nécessite une surveillance rapprochée car l'association à une fièvre constitue une véritable urgence thérapeutique indiquant l'hospitalisation.

Thrombopénie : certains agents antimétaboliques peuvent être responsables d'une thrombopénie.

Toxicité digestive:

Diarrhée : complication fréquente de la chimiothérapie, son traitement est essentiellement symptomatique, il faut par ailleurs éliminer une origine infectieuse.

Mucite : responsable de douleurs et œdèmes, elle peut entraîner une aphasie qui requiert l'hospitalisation, le traitement repose essentiellement sur le bain de bouche.

Toxicité neurologique :

Se présente principalement sous forme d'une polyneuropathie périphérique distale sensitive, le traitement repose sur la vitaminothérapie et dans les formes sévères les antiépileptiques.

Alopécie :

Les chimiothérapies induisant une alopécie : Cyclophosphamide, Ifosfamide, 5FU, daunorubicine, doxorubicine, bléomycine, vindésine vinblastine, étoposide, hydroxyurée.

Traitements préventifs : Avertir et prévenir les patients de cette complication difficile du point de vue psychologique, social et familial, proposer aux patients de couper ses cheveux pour éviter les chutes par plaques inesthétique.

VII. Pronostic

Le pronostic du cancer de l'estomac au stade métastatique reste particulièrement sombre, en effet dans les plus grandes séries, la survie médiane se situait entre 6,8 et 17,3 mois (figure : 36) et ce quel que soit le protocole utilisé.

Dans notre série la survie médiane était de 11,9 mois, un résultat proche de toutes les séries.

CONCLUSION

Le cancer de l'estomac constitue un réel problème de santé publique dans le monde, au Maroc il occupe la 7eme place par cancer et le 2eme cancer digestif le plus fréquent.

Son taux d'incidence élevé dans certains pays ainsi que son diagnostic tardif a conduit certains pays a proposé un dépistage du cancer gastrique.

Les signes cliniques sont peu spécifiques et sont responsables du diagnostic tardif.

La FOGD est l'examen de référence pour apprécier l'aspect de la tumeur, sa localisation et son extension dans le voisinage, il permet également de faire des biopsies confirmant le diagnostic positif.

L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquemment retrouvée la détermination de son degré de différenciation et du statut HER2 est une étape primordiale pour le traitement.

Le scanner TAP est l'examen de référence pour apprécier l'extension locorégional et métastatique de la tumeur, dans certains cas douteux l'IRM peut aider au bilan d'extension.

Dans sa forme métastatique, le traitement est palliatif et repose essentiellement sur la chimiothérapie, la thérapie ciblée et la chirurgie palliative en cas de tumeur symptomatique.

Son pronostic reste par ailleurs fâcheux avec une médiane de survie aux alentours de 12mois dans la plupart des études.

RÉSUMÉ

Résumé

Introduction

L'utilisation de la chimiothérapie palliative avait significativement amélioré le pronostic du cancer gastrique métastatique. Nous avons mené cette étude dans le but d'évaluer l'efficacité et la toxicité de nos différents protocoles de chimiothérapie dans ce contexte.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant des patients suivis pour un cancer gastrique métastatique dans le service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail, sur une période de 5 ans du 01/01/2015 au 31/12/2020. 26 patients ont reçu 2 protocoles de chimiothérapies initial Folfox 4 (14 malades) et Xelox (12 malades) avec un total de 6cures associés ainsi que la Trastuzumab (7malades), par ailleurs 5 patients ont reçu une seconde lignée de chimiothérapie à base de Paclitaxel (4malades) et l'Irinotecan (1malade). L'évaluation de la réponse tumorale après l'achèvement de la chimiothérapie préopératoire a été accordée par la tomодensitométrie comparative. Les événements indésirables ont été aussi notifiés.

Résultats

Nous avons colligé 18 hommes et 10 femmes. Les principales localisations métastatiques étaient le péritoine (53,5%), le poumon (50%) et le foie (46,4%). 92,8% de nos patients ont reçu une chimiothérapie de 1^{ère} ligne à base d'une bithérapie (Fluoropyrimidine + Oxaliplatine), associée chez 4 patients au trastuzumab. Seulement 19,2% de nos patients ont reçu une chimiothérapie de 2^{ème} ligne à base de Paclitaxel ou d'Irinotécan. La chirurgie a été pratiqué chez 5 patients soit 17,8% et ont tous bénéficié d'une gastrectomie totale à visée palliative. La survie globale moyenne était de 11.9 mois avec des extrêmes allant de 3 à 22 mois.

Conclusions

Notre étude est limitée par la conception rétrospective et la petite taille de l'échantillon, mais la chimiothérapie semble entraîner un prolongement de l'espérance de vie et bien tolérée dans ce contexte.

Mots clés

Cancer gastrique, chimiothérapie, Folfox, Xelox, Trastuzumab, efficacité, toxicité

Summary

Introduction

The use of palliative chemotherapy significantly improved the prognosis of metastatic gastric cancer. We conducted this study to assess the efficacy and toxicity of our different chemotherapy protocols in this context.

Material and methods

This is a retrospective study including patients with metastatic gastric cancer in the oncology department of Moulay Ismail military hospital, over a period of 5 years from 01/01/2015 to 12/31/2020. 26 patients received 2 initial chemotherapy protocols Folfox 4 (14 patients) and Xelox (12 patients) with a total of 6 associated cures as well as Trastuzumab (7 patients), in addition 5 patients received a second line of chemotherapy based on Paclitaxel (4 patients) and Irinotecan (1 patient). Assessment of tumor response after completion of preoperative chemotherapy was given by comparative computed tomography. Adverse events were also notified.

Results

We gathered and assessed 18 men and 10 women. The main metastatic sites were the peritoneum (53.5%), the lung (50%) and the liver (46.4%). 92.8% of our patients received first-line chemotherapy based on dual therapy (Fluoropyrimidine + Oxaliplatin), combined in 4 patients with trastuzumab. Only 19.2% of our patients received 2nd line chemotherapy with Paclitaxel or Irinotecan. The surgery was performed in 5 patients or 17.8% and all underwent a total gastrectomy for palliative purposes. The mean overall survival was 11.9 months with extremes ranging from 3 to 22 months.

Conclusions

Our study is limited by the retrospective design and small sample size, but

chemotherapy appears to extend life expectancy and is well tolerated in this setting.

Keywords

Gastric cancer, chemotherapy, Folfox, Xelox, Trastuzumab, efficacy, toxicity.

ملخص

مقدمة

أدى استخدام العلاج الكيميائي الملطف إلى تحسن كبير في تشخيص سرطان المعدة النقيلي. أجرينا هذه الدراسة من أجل تقييم فعالية وسمية بروتوكولات العلاج الكيميائي المختلفة لدينا في هذا السياق.

المواد والطرق

هذه دراسة بأثر رجعي شملت مرضى تمت متابعتهم لسرطان المعدة النقيلي في قسم الأورام في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري، على مدى 5 سنوات من 2015/01/01 إلى 2020/12/31. تلقى 26 مريضاً بروتوكولين للعلاج الكيميائي الأوليين 4 Folfox (14 مريضاً) و Xelox (12 مريضاً) مع ما مجموعه 6 علاجات مرتبطة بالإضافة إلى Trastuzumab (7 مرضى)، بالإضافة إلى 5 مرضى تلقوا خطاً ثانياً من العلاج الكيميائي على أساس باكليتاكسيل (4 مريض) و Irinotecan (مريض واحد). تم تقييم استجابة الورم بعد الانتهاء من العلاج الكيميائي قبل الجراحة عن طريق التصوير المقطعي المحوسب المقارن. كما تم الإبلاغ عن الأحداث الضائرة.

نتائج

جمعنا 18 رجلاً و10 نساء. كانت مواقع النقائل الرئيسية هي الصفاق (53.5%) والرئة (50%) والكبد (46.4%). تلقى 92.8% من مرضانا علاجاً كيميائياً من الدرجة الأولى على أساس العلاج المزدوج (فلوروبيريميدين + أوكساليبلاتين)، مجتمعة في 4 مرضى مع تراستوزوماب. فقط 19.2% من مرضانا تلقوا الخط الثاني من العلاج الكيميائي باستخدام باكليتاكسيل أو إرينوتيكان. تم إجراء الجراحة في 5 مرضى بنسبة 17.8% وخضع جميعهم لاستئصال كامل للمعدة لأعراض ملطفة. كان متوسط البقاء الكلي 11.9 شهراً مع فترات قصوى تتراوح من 3 إلى 22 شهراً.

الاستنتاجات

دراستنا محدودة بالتصميم بأثر رجعي وحجم العينة الصغير، ولكن يبدو أن العلاج الكيميائي يطيل متوسط العمر المتوقع ويتم تحمله جيداً في هذا الإعداد.

الكلمات الدالة

علاج سرطان المعدة، العلاج الكيميائي، فولفوكس، زيلوكس، تراستوزوماب، الفعالية، السمية

ANNEXES

Annexe I : Critères RECIST



Evaluation de la réponse critères RECIST

La réponse des lésions cibles

- **évaluée par le % de modification de la somme de leurs plus grandes longueurs**
- **Quatre types de réponses :**
 - **CR (complete response, réponse complète)** : disparition de toutes les lésions cibles, confirmée par un nouvel examen réalisé à ≥ 4 semaines,
 - **PR (partial response, réponse partielle)** : diminution $\geq 30\%$ par rapport à la somme prétraitement, confirmée par un nouvel examen réalisé à ≥ 4 semaines,
 - **PD (progressive disease, maladie progressive)** : augmentation $\geq 20\%$ par rapport à la plus petite somme mesurée au cours du suivi,
 - **SD (stable disease, maladie stable)** : ni CR, ni PR, ni PD.

Annexe II : Score OMS

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

ANNEXE III: classification TNM

Classification TNM des cancers de l'estomac (Union internationale contre le cancer, 2009, 7^e édition).

T

Tis: tumeur intraépithéliale sans invasion de la lamina propria

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 gastrocolique ou gastrohépatique ou grand épiploon)

T4: tumeur perforant la séreuse ou envahissant les organes de voisinage

T4a: tumeur perforant la séreuse

T4b: tumeur envahissant un organe de voisinage (rate, côlon transverse, foie, diaphragme, pancréas, paroi abdominale, surrénale, rein, intestin grêle, rétropéritoine)

N

N0: pas d'envahissement ganglionnaire (noter combien de ganglions ont été examinés)

Nx: ganglions non évalués ou moins de 15 ganglions examinés

N1: 1 à 2 ganglions régionaux métastatiques

N2: 3 à 6 ganglions régionaux métastatiques

N3: plus de 6 ganglions régionaux métastatiques

N3a: 7 à 15 ganglions métastatiques

N3b: plus de 15 ganglions métastatiques

M

M0: pas de métastase

M1: métastase à distance (dont ganglions rétropancréatiques, mésentériques, para-aortiques, susclaviculaires)

Annexe IV : Fiche d'exploitation :

Fiche N° :

Dossier N°:.....

Identité :

Nom :

Prénom :

Age : <40 ans >60 Origine : urbain rural Situation familiale : marié célibataire divorce Couverture sanitaire : oui préciser le type :Non **Antécédents**

Personnels :

- médicaux : + infection a HP : oui non + Ulcère gastrique : oui non + Maladie de Biermer : oui non + Polype gastrique : oui non - chirurgicaux : + gastrectomie partielle : oui non - toxique : + tabagisme : oui non Familiaux : +Cancer gastrique : oui non Si oui : Parent : Père Frère Autre :Age de survenue : <40 40-60 >60 + HNPCC : oui non

SIGNES CLINIQUESSignes Fonctionnels : oui non Altération de l'état générale : Oui Score OMS : 0 1 2 3 4 5 Non Signes digestifs : oui Type : Syndrome ulcéreux Syndrome dyspeptique Anorexie Syndrome obstructif Non Signes extra digestif : oui Type : amaigrissement asthénie Non Hémorragie Digestive Haute : oui non Ictère : oui non Signes neurologique : oui type :Non

Autres :

Signes physiques:

Poids : ... taille : IMC :

Phlébite : oui non Masse épigastrique : oui non Ascite : oui non Toucher rectal : normal Anormal préciser : méléna carcinose Hépatomégalie : oui non Péritonite par perforation : oui non Examen Ganglionnaire : oui localisation : Troisier axillaire autre :Non

Syndrome paranéoplasique : oui préciser : acanthosisnigricans autre...

Non

Masse pelvienne : oui type :.....

Non

Autres anomalies:

Bilan biologique :

-NFS:..... Hb :.... GB:

Fonction rénale : creat :..... Urée :.....

Fonction hépatique :.....

Gaj :.....

- Anatomopathologie

Endoscopie digestive: oui préciser : siège : antre corps cardia

Grosse tubérosité

Aspect macroscopique : ulcération

Ulcéro-végétante végétant infiltrant

Non

Type histologique: ADK autres :.....

BILAN D'EXTENSION:

Echographie abdominale : faite type d'anomalie :.....

Non faite

Radiographie thoracique: faite type d'anomalie :

Non faite

TDM abdomino-pelvienne : faite type d'anomalie :.....

Non faite

IRM cérébrale : faite type d'anomalie :

Non faite

Echo-endoscopie : faite type d'anomalie :

Non faite

TOGD: faite type d'anomalie :

Non faite

CLASSIFICATIONS

-TNM:

T1 (a b c) T2 (a b c) T3 (a b) T4

Nx N0 N1 N1mi

Mx M0 M1 (a b c)

TRAITEMENTS

Chimiothérapie : palliative oui non

1^{ère} ligne : oui non

protocole :

Nombre de cures :

Efficacité : Réponse complète Réponse partielle Stabilisation Progression

Toxicité : Hématologique Digestive Rénale Neurologique Autres

2^{ème} ligne : oui non

protocole :

Nombre de cures :

Efficacité : Réponse complète Réponse partielle Stabilisation Progression

Toxicité : Hématologique Digestive Rénale Neurologique Autres

Chirurgie : oui préciser : indication : dérivation hémostatique

Non

Radiothérapie : oui préciser :

Dose: Technique:

Fractionnement : Indication:

Non

Prothèse métallique : oui non

Soins palliatifs et soins de support y compris le Traitement de la douleur :

Oui précisé:...

Non

-stratégie thérapeutique choisie :.....

Évolution :

Survie globale en mois :

Date du décès ou des dernières nouvelles: / /

REFERENCES

- [1]. Mitchell RDAWVA. Gray's Anatomy for Students 2nd Edition [Internet]. 2nd Editio. 11th February 2009; 2009. 1136 p. Available from: <https://www.elsevier.com/books/grays-anatomy-forstudents/drake/978-0-443-06952-9>
- [2]. CDU-HGE (Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie). Estomac-Duodénum. Les Fondam la patrhologie Dig Ed Elsevier- Masson. 2014;1-23.
- [3]. Mutter D, Marescaux J. Gastrectomie pour cancer. EMC – Tech Chir – Appar Dig. 2018;1(1):1-16.
- [4]. Anatomie et physiologie de l'estomac – Société canadienne du cancer [Internet]. [cited 2020 Jan 6]. Available from: <https://www.cancer.ca/frca/cancer-information/cancer-type/stomach/stomach-cancer/thestomach/?region=on>
- [5]. Rouvière H, Delmas A. Anatomie humaine. Descriptive, topographique et fonctionnelle. L'estomac. 11ème édit. 1981.
- [6]. A. Bouchet. Anatomie topographique de l'estomac, chapitre Estomac.
- [7]. Frank Netter. Atlas d'anatomie humaine 6ème édition – broché – Frank Netter – Achat Livre ou ebook | fnac [Internet]. [cited 2020 Feb 24]. Available from: <https://livre.fnac.com/a8205054/Frank-Netter-Atlas-danatomie-humaine>
- [8]. Daniels IR, Allum WH. The Anatomy and Physiology of the Stomach. In: Upper Gastrointestinal Surgery. Springer-Verlag; 2005. p. 17-37.
- [9]. The Stomach · Anatomy and Physiology [Internet]. [cited 2020 Mar
- [10]. Available from: <https://philschatz.com/anatomybook/contents/m46517.html>

-
- [11]. Chaudhry SR, Peterson DC. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Stomach [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2019 [cited 2020 Mar 16]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2949395>
- [12]. André Bado Michel Mignon. Physiologie de la sécrétion gastrique[Internet]. [cited 2020 Feb [24]. Available from: <https://www.emconsulte.com/article/20010/physiologie-de-la-secretion-gastrique>
- [13]. Johnson L. Swallowing, Gastric Emptying, Motility of The Small and Large Intestine. In: Gastrointestinal Physiology. Mosby Physiology Monograph Series; 2018. p. 20–50.
- [14]. Johnson LR. Gastrointestinal Physiology. 2013. 147 p.
- [15]. Barrett KE. Gastrointestinal Physiology, 2e | AccessMedicine | McGraw-Hill Medical [Internet]. [cited 2020 Mar 16]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=691>
- [16]. Global Cancer Statistics 2020 GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.
- [17]. Registre des cancers de la région de Casablanca 2008–2012.
- [18]. GUERBAOUI M. Le cancer au Maroc ; épidémiologie descriptive. Ed personnelle 200
- [19]. T APARICIO, M YACOUB, P KARILA-COHEN, E RENE. Adénocarcinome gastrique : notions fondamentales, diagnostic et traitement. EMC-Chirurgie 1(2004) 47–66.
- [20]. Hammouda D, Bouhadez A. Cancer de l'estomac. Registre des tumeurs d'Alger année 2004
- [21]. Launoy G. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de

1978 à 2000. IARC Scientifique Publication 1999.

- [22]. Niu X, Burger S, Pawlish K, Van Loon S, Kohler B. Cancer Incidence and Mortality in New Jersey, 2001–2005. New Jersey Department of Health and Senior Services, Cancer Epidemiology Services
- [23]. Registre Des Cancers NORD–TUNISIE Unité de Recherche en Epidémiologie des Cancers en Tunisie Données 2004 – 2006.
- [24]. Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. *Semin. Oncol* 2006.
- [25]. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, Nyren O, Blot WJ, Ekbohm A, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population–based cohort study. *Cancer* 1993;71:745–50.
- [26]. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998;115:642–8
- [27]. Helicobacter pylori, Jean Dominique De Korwin, Service de médecine interne H, Hôpital central, 29, avenue du Maréchal–de–Lattre–de–Tassigny, 54035 Nancy Cedex.
- [28]. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta–analysis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2373–9.
- [29]. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open–label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:392–7.

- [30]. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, Giardiello FM, Moore GW, Tytgat GN, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990;50:6486-9
- [31]. Molloy RM, Sonnenberg A. Relation between gastric cancer and previous peptic ulcer disease. *Gut* 1997;40:247-52
- [32]. N MOURRA, JF FLEJOU. Cancer de l'estomac : Anatomie pathologique. EMC gastro-entérologie. 9-027-A-05.
- [33]. Le cancer superficiel de l'estomac à propos de huit cas. Thèse de médecine Rabat année 2002, n°362.
- [34]. SALMI EL KHAZRAJI Profil épidémiologique des cancers gastriques (A propos De 215 cas) Thèse de médecine Casablanca année 1995, n°166.
- [35]. Orłowska J, Jarosz D, Pachlewski J, Butruk E. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2152-9.
- [36]. Roseau G, Leport J, Cerf M. Malignant degeneration of Menetrier disease. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1987;23:247-9.
- [37]. Gonzalez CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2003;107:629-34.
- [38]. Siman JH, Forsgren A, Berglund G, Floren CH. Tobacco smoking increases the risk for gastric adenocarcinoma among *Helicobacter pylori*-infected individuals. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:208-13.

- Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, Stamler R, Lesaffre E, Dyer A, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol* 1996;25:494–504.
- [39]. Kobayashi M, Tsubono Y, Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S. Vegetables, fruit and risk of gastric cancer in Japan: a 10-year follow-up of the JPHC Study Cohort I. *Int J Cancer* 2002;102:39–44.
- [40]. Kadende P, Engels D, Marerawa G, Bazira L. Les cancers digestifs au Burundi : premiers résultats d'une enquête menée à Bujumbura. *Méd Afr Noire* : 1990,37(10).
- [41]. E. MITR. Epidémiologie, registres, dépistage. Les cancers digestifs ; 2006,13–15.
- [42]. JEAN -FRANCOIS BRETAGNE, STEPHANE CORBINAIS, LAURENCE GARIN, MAELPAGENAULT. Les cancers gastriques familiaux. *Hépatogastro*, 2003,4(10):247–255.
- [43]. C BREZAULT-BONNET ET S DOMINGUEZ-TINAJERO. Cancer de l'estomac et du cardia. Les cancers digestifs ; 2006 :109–123.
- [44]. JEAN -FRANCOIS BRETAGNE, STEPHANE CORBINAIS, LAURENCE GARIN, MAELPAGENAULT. Les cancers gastriques familiaux. *Hépatogastro*, 2003 ,4(10) :247–255.
- [45]. Chun N, Ford JM. Genetic testing by cancer site: stomach. *Cancer* 2012;18:355–63.(241)
- [46]. Profiu S, Meloni GB, Bifulco V, Conti M, Feo CF, Canalis GC. Self-expandable metal stents in the treatment of antro-pyloric and/or duodenal strictures. *Acta Radiol.*, 2001; 42: 176–180.

- [47]. Wanebo HJ1, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Cancer of the stomach.A patient care study by the American College of Surgeons.Jr, Winchester D, Osteen R.
- [48]. Karamoko DialloEtude épidémiologique et anatomoclinique des cancers de l'estomac : apropos de 55 cas
- [49]. **TRAORE KONIBA BAKARY.** Cancer de l'estomac en chirurgie « B » del'Hôpital du Point G de 1990à 1997 à propos de 162 cas. Thèse, médecine :Bamako, 2001; 31, 105 pages
- [50]. W C Meyers, R J Damiano, Jr, F S Rotolo, and R W PostlethwaitAdenocarcinoma of the stomach. Changing patterns over the last 4 decades.
- [51]. **SACKO OUMAR.** Cancer de l'estomac en chirurgie A de l'hôpital du PointG de 1999 à 2001 ; étude prospective à propos de 36 cas. Thèse médecine.Bamako : 2002, 21 ; 109 pages
- [52]. Dekker W, Tytgat GN.
Diagnostic accuracy of fiberendoscopy in the detection of upper intestinal malignancy. A follow-up analysis. *Gastroenterology* 1977;**73**:710-4.
- [53]. Heresbach, D., Napoléon, B., & Delchier, J. C. (2009). Indications des biopsies digestives au cours de la fibroscopie ou du dépistage des néoplasiesoesogastroduodénales. *Acta Endoscopica*, 39, 274.
- [54]. **GRAHAM DY., SCHWARTZ J.T., CAIN G.D., GYORKEY F.**
Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of oesophagealand gastric carcinoma.*Gastroenterology*, 1982; 82: 228-231.
- [55]. Andriulli A, Recchia S, De Angelis C, Mazzucco D, Berti E, ArrigoniA, et al. Endoscopic ultrasonographic evaluation of patientswith biopsy negative gastric linitis plastica. *Gastrointest Endosc*1990;**36**:611-5.

- [56]. Glehen O, Traverse-glehen A, Peyrat P, Francois Y, Gerard J et al. L'adénocarcinome de l'estomac. Evolution du traitement chirurgical dans une série de 350 cas. *Annales de chirurgie* 2000; 8(12): 744–751.
- [57]. AYITE A E, ADODO K, DOSSEH E, ABITA T, OCLOO A. Prise en charge du cancer primitif de l'estomac aux CHU de Lomé. A propos de 63 cas. *Tunis méd.* 2004 ; vol. 82 (8): 747 – 752
- [58]. PROFIL ÉPIDÉMIO-CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DES CANCERS GASTRIQUES DANS LA RÉGION ORIENTALE (A propos de 120 cas), thèse Oujda 2014
- [59]. S.MHAMEDI. Le cancer gastrique : aspect épidémiologique clinique anatomopathologique, service de gastroentérologie de l'hôpital Ibn Zohr de Marrakech 2001–2002.
- [60]. Lauren PA, Nevalainen TJ. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. A time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas. *Cancer* 1993; 71: 2926–33.
- [61]. Glehen O, Traverse-glehen A, Peyrat P, Francois Y, Gerard J et al. L'adénocarcinome de l'estomac. Evolution du traitement chirurgical dans une série de 350 cas. *Annales de chirurgie* 2000; 8(12): 744–751.
- [62]. Penault-Llorca, F., Chenard, M. P., Bouche, O., Emile, J. F., Bibeau, F., Metges, J. P Monges, G. (2011, April). [HER2 and gastric cancer. Recommendations for clinical practice in 2011]. In *Annales de pathologie* (Vol. 31, No. 2, pp. 78–87).

- [63]. BANG Y, CHUNG H, XU J, ET AL. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): relationship to human epidermal growth factor receptor 2 positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4556a.
- [64]. Lei YY, Huang JY, Zhao QR et al. The clinicopathological parameters and prognostic significance of HER2 expression in gastric cancer patients: a meta-analysis of literature. *World J Surg Oncol* 2017;15(1):68.
- [65]. Chen CY, Hsu JS, Wu DC, Kang WY, Hsieh JS, Jaw TS, et al. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology* 2007;242:472-82.
- [66]. Aube C, Ridereau-Zin C, Croquet P, Pessaux P. Imagerie en coupe de l'estomac et du duodenum. *Journal de radiologie*, 2004, vol. 85, no 4, p. 503-514.
- [67]. Tunaci M. Carcinoma of stomach and duodenum: radiologic diagnosis and staging. *Eur J Radiol* 2002;42:181-92.
- [68]. Chen CH, Yang CC, Yeh YH. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasound: the prognostic usefulness of ascites detected by endoscopic ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:321-7.
- [69]. Tunaci M. Carcinoma of stomach and duodenum: radiologic diagnosis and staging. *Eur J Radiol* 2002;42:181-92.
- [70]. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997;8:163-8.

-
- [71]. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995;71: 587–91.
- [72]. Bang Y, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label randomized controlled trial. *Lancet* 2012;379:315–21
- [73]. Bang YJ, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:687–97
- [74]. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383:31.
- [75]. Wilke H, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1224.
- [76]. Shitara K, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19:1437–1448.

- [77]. Boku N, et al. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: Updated results and subset analysis by PD1-L1 expression.
ESMO 2017 abs 6170
- [78]. Fuchs CS, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trials. *JAMA Oncol* 2018; 4(5): e180013.
- [79]. A. Arab – S. Belhadef – H. Mahfouf, Service d’Oncologie Médicale Universitaire de Rouiba. N°84 – Mars 2021 Santé-MAG
- [80]. 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.
- [81]. Al Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoecklacher J, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol* 2017;3(9):1237–1244.
- [82]. A. ZANAN (Paris), coordonnateur, B. BUECHER (Paris), N. CHAPELLE (Nantes), O. DUBREUIL (Paris), O. ERNST (Lille), J. MEILLEROUX (Toulouse), V. GRANGER (Grenoble), N. FARES (Toulouse), A. BAUMANN (Nancy), L. BENHAIM (Villejuif), C. LEFORT (Lyon), J. GAGNIERE (Clermont-Ferrand), V. VENDRELY (Bordeaux), P. MICHEL (Rouen). TNCD – Chapitre 2 : Cancer de l’estomac – 24/06/2019

- [83]. Barbier J-P, Cellier C, Landi B. Tumeurs malignes de l'estomac. Maladies de l'appareil digestif. 1997;
- [84]. Berlth F, Bollschweiler E, Drebber U, Hoelscher AH, Moenig S. Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value. World J Gastroenterol. 21 mai 2014;20(19):5679-84.
- [85]. Oota K, Sobin LH. Histological typing of gastroesophageal tumors. In: WHO International Histological Classification of Tumors. Geneva: World Health Organization, 1977.



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+0521601+ | +0191119+ | +060X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21/250

سنة 2021

سرطان المعدة النقيلي :
تجربة مصلحة الأنكلوجيا الطبية بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس

(بصدد 28 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/06/30

من طرف

السيد الصقلي زكرياء

المزداد في 14 أكتوبر 1992 بأبوظبي

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

كلمات مفتاحية

علاج سرطان المعدة - الكيميائي - فولفوكس - زيلوكس - تراستوزوماب - الفعالية - تسمم

اللجنة

الرئيس	السيد عبد الكريم شوحو
	أستاذ في علم الجراحة العامة
المشرف	السيد بازين عزيز
	أستاذ مبرز في مصلحة علم الأورام الطبية
أعضاء	السيد سمير حسبي
	أستاذ مبرز في علم الجراحة العامة
	السيد سيناء محمد
	أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي
	السيد محمد الفتوح
	أستاذ مبرز في مصلحة علم الأورام الطبية
	السيد بولهرود عمر
	أستاذ مبرز في جراحة الدماغ والأعصاب