



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2009

THESE 37

TUMEURS MALIGNES DE L'ESTOMAC

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE/.../2009
PAR

Mlle. **Fatima OUHDOUCH**

Née le 25/05/1980 à Bouizakarne

Médecin interne au CHU Mohammed VI

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Tumeurs malignes – Estomac – Epidémiologie
Endoscopie – Imagerie – Traitement

JURY

Mr. A. IDRISSI DAFALI

Professeur de Chirurgie Générale

Mme. K. KRATI

Professeur de Gastro-Entérologie

Mr. A. OUSSEHAL

Professeur de Radiologie

Mr. A. TAHREI JOUTEI HASSANI

Professeur agrégé de Radiothérapie

Mme. I. ZRARA

Professeur agrégée d'Anatomie-Pathologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948.

**UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH**

DOYEN HONORAIRE	: Pr. MEHADJI Badie-azzamann
VICE DOYENS HONORAIRES	: Pr. FEDOUACH Sabah
	: Pr. AIT BEN ALI Said
	: Pr. BOURAS Najib

ADMINISTRATION

DOYEN	: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI
VICE DOYEN A LA RECHERCHE ET COOPERATION	: Pr. Ahmed OUSEHAL
VICE DOYEN AUX AFFAIRES PEDAGOGIQUES	: Pr. Abdelmounaim ABOUSSAD

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie-Obstétrique A
Pr. AIT BEN ALI	Said	Neurochirurgie
Pr. ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Néonatalogie
Pr. BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
Pr. BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie A
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. EL IDRISSI DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. ESSADKI	Omar	Radiologie
Pr. FIKRI	Tarik	Traumatologie- Orthopédie A
Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
Pr. LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie B

Tumeurs malignes de l'estomac

Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. SBIHI	Mohamed	Pédiatrie B
Pr. SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique B
Pr. TAZI	Imane	Psychiatrie

PROFESSEURS AGREGES

Pr. ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique A
Pr. AMAL	Said	Dermatologie
Pr. AIT SAB	Imane	Pédiatrie B
Pr. ASRI	Fatima	Psychiatrie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique B
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie
Pr. BEN ELKHAIAI BEN	Ridouan	Chirurgie – Générale
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. CHABAA	Leila	Biochimie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro – Entérologie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
Pr. MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
Pr. MOUDOUNI	Said mohammed	Urologie
Pr. NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie B
Pr. SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie- Réanimation
Pr. YOUNOUS	À À À À À À À À À À Saïd	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAHRI JOUTEH HASSANI	Ali	Radiothérapie
Pr. SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie A

PROFESSEURS ASSISTANTS

ABOUSSAIR	Nisrine	Génétique
Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. ADMOU	Brahim	Immunologie
Pr. ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique
Pr. AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
Pr. ARSALANE	Lamia	Microbiologie- Virologie
Pr. ATMANE	El Mehdi	Radiologie
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie A
Pr. CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique
Pr. CHAIB	ALI	Cardiologie
Pr. CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
Pr. DAHAMI	Zakaria	Urologie
Pr. DIOURI AYAD	Afaf	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. Drissi	Mohamed	Anesthésie -Réanimation
Pr. EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL ATTAR	Hicham	Anatomie - Pathologique
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie (Néonatalogie)
Pr. EL JASTIMI	Said	Gastro-Entérologie
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
Pr. HERRAG	Mohamed	Pneumo-Phtisiologie
Pr. KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHOULALI IDRISSE	Khalid	Traumatologie-orthopédie
Pr. LAOUAD	Inas	Néphrologie

Tumeurs malignes de l'estomac

Pr. LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo - Phtisiologie
Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. MOUFID	Kamal	Urologie
Pr. NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
Pr. QACIF	Hassan	Médecine Interne
Pr. TASSI	Nora	Maladies Infectieuses
Pr. ZOUGAGHI	Leila	Parasitologie –Mycologie



INTRODUCTION

Le cancer de l'estomac est l'un des cancers les plus fréquents, il occupe le 4^{ème} rang des cancers de part le monde soit 9% de tous les cancers (1). Bien que son incidence connaisse une diminution remarquable dans les pays développés ces dernières décennies, le cancer gastrique reste un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale puisqu'il représente la deuxième cause de mortalité par cancer après le cancer du poumon (2).

Son incidence dans le monde est très variable d'une zone à une autre, elle est particulièrement élevée au Japon, en Chine et en Amérique de sud (3). En France le cancer de l'estomac se situe au 10^{ème} rang (4) de la pathologie cancéreuse. Dans notre pays le cancer de l'estomac est probablement le premier cancer digestif.

La grande majorité des tumeurs malignes de l'estomac (95%) sont des adénocarcinomes (3). Les preuves du lien causal entre l'infection à HP et le cancer gastrique se sont accumulées ces dernières années grâce à l'apport d'études épidémiologiques (5). La reconnaissance d'états précancéreux, principalement la gastrite chronique atrophique et la dysplasie devrait permettre l'individualisation et la surveillance de populations à risque.

Actuellement et grâce aux progrès réalisés en endoscopie et en imagerie médicale, le diagnostic du cancer de l'estomac peut être fait à des stades précoces permettant ainsi un traitement curatif et une amélioration de la survie.

Son pronostic reste mauvais et ne peut être amélioré que par un dépistage précoce suivi d'une bonne prise en charge chirurgicale.

Le but de notre travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, anatomopathologiques, cliniques et thérapeutiques des tumeurs gastriques malignes à travers une série de 93 patients colligés au service de gastroentérologie du CHU Mohamed VI de Marrakech.

*PATIENTS
ET METHODES*

I. PERIODE ET LIEU DE L'ETUDE :

Notre étude est descriptive rétrospective, elle porte sur une période de 4 ans allant du janvier 2004 au décembre 2007. Elle concerne des malades hospitalisés au service de gastroentérologie du CHU Mohamed VI de Marrakech.

II. DOCUMENTS CONSULTES :

- Le registre des admissions au service.
- Le dossier clinique des malades comportant l'observation médicale.

III. CRITERES D'INCLUSION :

Ont été retenus tous les cas de cancers de l'estomac prouvés histologiquement à savoir :

- les adénocarcinomes gastriques.
- les lymphomes gastriques primitifs.
- les tumeurs stromales gastriques.

IV. CRITERES D'EXCLUSION :

Sont exclus les cancers strictement localisés :

- au cardia
- tumeurs du bas œsophage à extension gastrique
- cancers oeso-cardio-tubérositaires.

V. METHODES :

Pour chaque malade sont étudiés les paramètres suivants :

- l'âge
 - le sexe
 - les signes révélateurs
-

- les signes physiques
- les données de l'endoscopie
- l'étude histologique des biopsies
- les résultats des examens biologiques et morphologiques
- le traitement

Le diagnostic des cancers de l'estomac a été basé sur les données de la fibroscopie et l'étude histologique des prélèvements biopsiques.

L'extension a été déterminée grâce à un bilan comportant l'échographie abdominale, le scanner abdomino-pelvien, la radiographie et parfois la TDM thoracique. Les décisions thérapeutiques ont été prises lors du staff d'oncologie digestive.

VI. TRAITEMENT DES INFORMATIONS :

Les informations d'abord recueillies sous forme de tableau ont été saisies et traitées sur un logiciel SPSS 10.0.

RESULTATS

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1 – Fréquence et recrutement annuel :

1-1 Fréquence :

Dans notre étude, le cancer gastrique vient en première place des localisations néoplasiques digestives durant la même période d'étude (Tableau I).

Tableau I : Place du cancer gastrique par rapport aux autres cancers digestifs

Cancer digestif	Nombre	Pourcentage (%)
Estomac	93	35,7
Rectum	50	19,2
Colon	29	11,1
Œsophage	29	11,1
Carcinome hépatocellulaire	20	7,6
Pancréas	15	5,7
Voies biliaires	13	5
Grêle	6	2,3
Duodénum	3	1,1
Neocalcul	2	0,7
total	260	100

Les tumeurs gastriques malignes représentent 35,7% de l'ensemble des cancers digestifs, occupant ainsi la première place.

1-2 Recrutement annuel :

Quatre vingt treize patients étaient hospitalisés au service de gastroentérologie en 4 ans soit une moyenne de 23,25 malades par an. La répartition selon les années est rapportée dans le tableau II.

Tableau II : Répartition des patients selon le recrutement annuel

Année	Nombre	Pourcentage (%)
2004	18	19,3
2005	24	25,8
2006	18	19,3
2007	33	35,4

2- Répartition selon le sexe :

Notre série comporte 54 hommes et 39 femmes, soit respectivement des pourcentages de 58,1% et 41,9%, avec un sexe ratio de 1,38 (Figure 1).

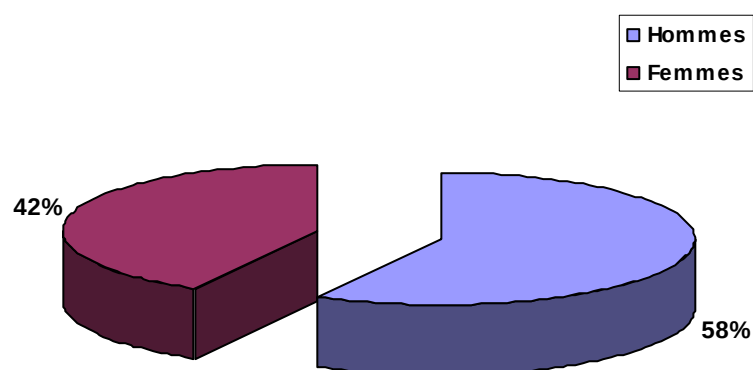


Figure 1 : Répartition des malades selon le sexe

3-Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge de nos malades est de 55,63 ans $\pm$ 14,22, avec des extrêmes allant de 20 à 87 ans (Tableau III).

Tableau III : L'âge dans notre série

moyenne	médiane	Ecart type	Minimum	Maximum
55,63	56	14,22	20	87

La moitié de nos malades (51,6%) se situait dans la tranche d'âge comprise entre 50 et 69 ans (Figure2).

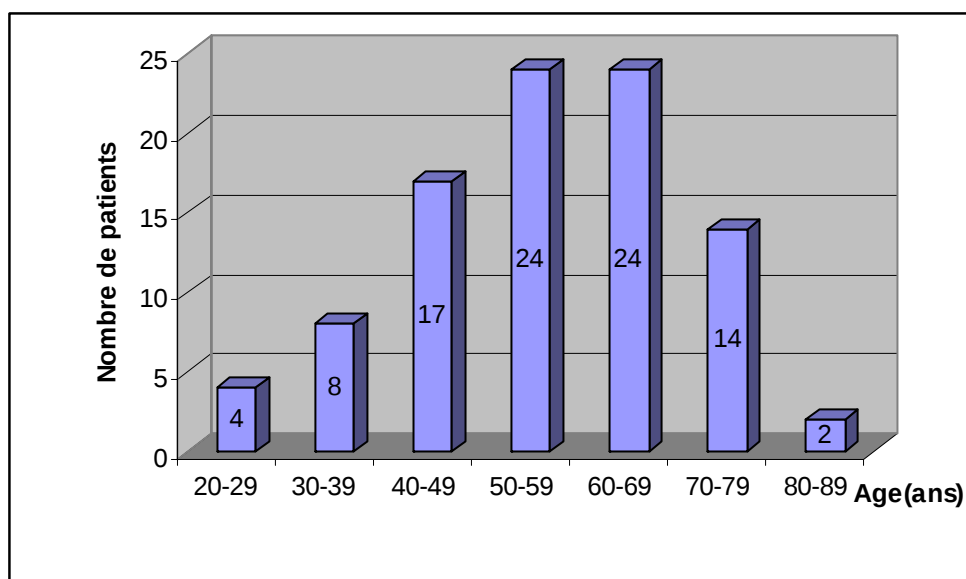


Figure 2 : Répartition des patients par tranches d'âge

4-Facteurs de risque :

Presque la moitié de nos patients (49,5% ; n=46) présentaient des facteurs de risque de cancer gastrique. On note parmi les états précancéreux : 26 cas d'infection à HP, 25 cas de gastrite chronique atrophique, 16 cas de métaplasie, 2 cas de cancer sur moignon gastrique.

Quant aux habitudes toxiques, on note 19 cas de tabagisme, 9 cas d'alcoolisme et 9 cas d'association tabac et alcool.

La répartition des différents facteurs de risque est illustrée dans le tableau IV.

Tableau IV : Répartition des facteurs de risque dans notre série

Facteurs de risque	Fréquence	Pourcentage (%)
Infection à HP	26	28
Gastrite chronique atrophique	25	26,9
Métaplasie	16	17,2
Moignon gastrique	2	2,2
Maladie de Ménétrier	1	1,07
Tabac	19	20,4
Alcool	9	9,7
Tabac+Alcool	9	9,7

II. CLINIQUE :

1 – Délai de consultation :

Le délai entre les premières manifestations cliniques et la découverte de la maladie était variable, avec une moyenne de $10,28 \pm 11,72$ mois (Tableau V).

Tableau V : Délai diagnostique en mois

Moyenne	Médiane	Ecart type	Minimum	Maximum
10,28	6	11,72	1	60

2– Signes révélateurs :

1-1 Epigastralgies :

Représentaient le premier motif de consultation, présentes chez 84 malades (90,3%) souvent atypiques et rarement pseudo- ulcéreuses.

1-2 Amaigrissement :

C'est le deuxième signe clinique par ordre de fréquence. Observée chez 72 malades soit 77,4% des cas, la perte pondérale n'était pas chiffrée dans la majorité des cas.

1-3 Vomissements :

Ils occupaient la troisième place, retrouvés chez 50 malades (53,8%), ces vomissements étaient variables souvent alimentaires postprandiaux tardifs.

1-4 Hémorragies digestives :

Quarante quatre cas d'hémorragies digestives ont été rapportés dans notre série soit 47,3% des patients à type de moelena dans 34 cas, hématémèses dans 20 cas et l'association des deux a été observée chez 9 malades.

3– Signes associés :

1-1 Asthénie :

Elle était observée chez 39 patients (41,9%).

1-2 Anorexie :

Elle était présente chez 33 patients (35,5).

1-3 Syndrome de sténose pylorique :

Noté chez 23 patients (24,7%).

1-4 Troubles de transit :

Vingt malades (21,5%) ont présenté des troubles de transit surtout à type de constipation dans 15 cas.

1-5 Autres signes :

- Une dysphagie était retrouvée dans 4 cas.
 - Un ictère a été noté dans 3 cas.
-

Tableau VI : Répartition des signes fonctionnels

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Epigastralgies	84	90,3
Amaigrissement	72	77,4
vomissements	50	53,8
Hémorragies digestives	44	47,3
Asthénie	39	41,9
Anorexie	33	35,5
Sd de sténose pylorique	23	24,7
Troubles de transit	20	21,5
Dysphagie	4	4,3
ictère	3	3,2

4. Examen physique :

L'examen clinique était normal chez 26 patients (27,9%), chez les autres malades, il avait montré les signes cliniques suivants :

- 1–Une sensibilité épigastrique dans 35 cas (37,6%).
 - 2–Une pâleur cutanéomuqueuse dans 33 cas (35,5%).
 - 3–Une masse épigastrique dans 21 cas (22,6%).
 - 4–Une ascite dans 11 cas (11,8%).
 - 5–Une hépatomégalie dans 9 cas (9,7%).
 - 6–Un clapotage gastrique à jeun dans 6 cas (6,5%).
 - 7–Une adénopathie de Troisier dans 3 cas (3,2%).
-

Tableau VII : Répartition des signes physiques

Signes physiques	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Sensibilité épigastrique	35	37,6
Pâleur cutanéomuqueuse	33	35,5
Masse épigastrique	21	22,6
Ascite	11	11,8
Hépatomégalie	9	9,7
Clapotage gastrique à jeun	6	6,5
Adénopathie de Troisier	3	3,2

III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

1 – Bilan à visée diagnostique :

1-1 Endoscopie oeso-gastro-duodénale :

Tous nos malades ont bénéficié de cet examen, elle avait permis de localiser la tumeur, de préciser son aspect macroscopique, son étendue et de faire des biopsies.

a- Localisation de la tumeur :

Le siège de la lésion le plus fréquent est antro-pylorique observé chez 43 patients (48,4%), suivi par les deux localisations fundique et de la petite courbure dans 18 cas chacune. L'atteinte diffuse a été notée dans 12 cas et enfin 2 cas de cancer sur moignon gastrique.

Tableau VIII : Localisation du cancer gastrique à l'endoscopie

Localisation tumorale	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Antro-pylorique	43	48,4
Fundus	18	19,4
Petite courbure	18	19,4
Diffus	12	12,9
Moignon gastrique	2	2,15

b- Aspect macroscopique :

Plusieurs aspects macroscopiques ont été mis en évidence avec une prédominance des formes ulcéro-bourgeonnantes (Tableau IX) (Figures 4–9).

Tableau IX: Aspect macroscopique de la tumeur à l'endoscopie

Aspect endoscopique	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Ulcéro-bourgeonnant	35	37,6
Ulcéré	16	17,2
Infiltrant	12	12,9
Ulcéro-infiltrant	11	11,8
Bourgeonnant	9	9,6
Linite	6	6,5
Sous muqueux	4	4,3

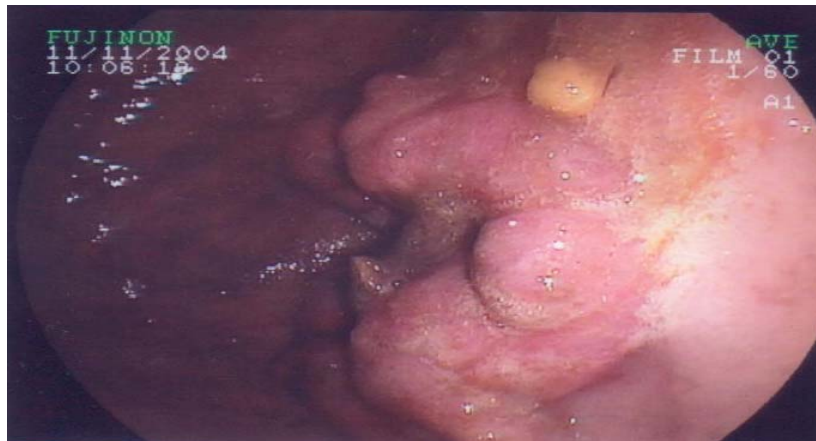


Figure 4: Processus tumoral ulcéro-bourgeonnant en lobe d'oreille fragile et hémorragique au niveau de l'antré sténosant.

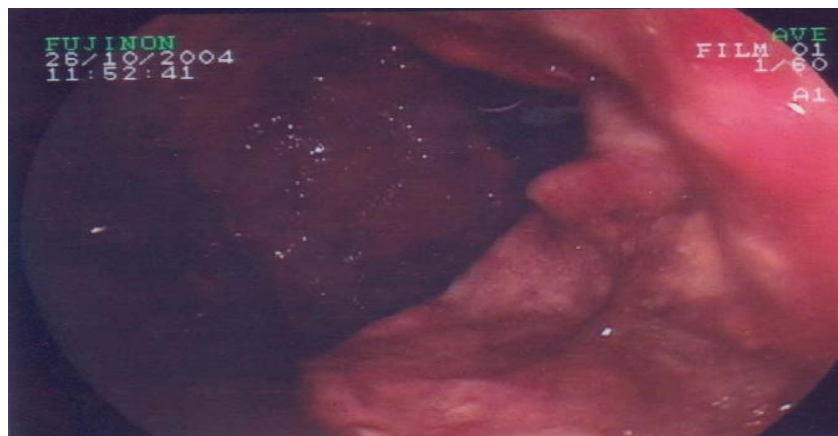


Figure 5 : Processus ulcéro-bourgeonnant et infiltrant étendu de la petite courbure jusqu'au l'angulus évoquant un lymphome.



Figure 6 : Processus tumoral en lobe d'oreille sur le versant antral de la petite courbure.



Figure 7 : Formation d'allure sous muqueuse centrée par une ulcération au niveau de la petite courbure évoquant une tumeur stromale.



Figure 8 : Ulcération creusante sur la petite courbure au dessus de l'angulus d'allure suspecte.



Figure 9 : Trois bougeons sur anastomose (récidive tumorale sur anastomose).

1-2 Etude anatomopathologique des prélèvements biopsiques :

- L'étude histologique des biopsies per-endoscopiques a noté une prédominance nette de l'adénocarcinome retrouvé chez 78 patients (83,8%), suivi du LMNH dans 11 cas (11,8%) et seulement 4 cas de tumeurs stromales (4,3%).

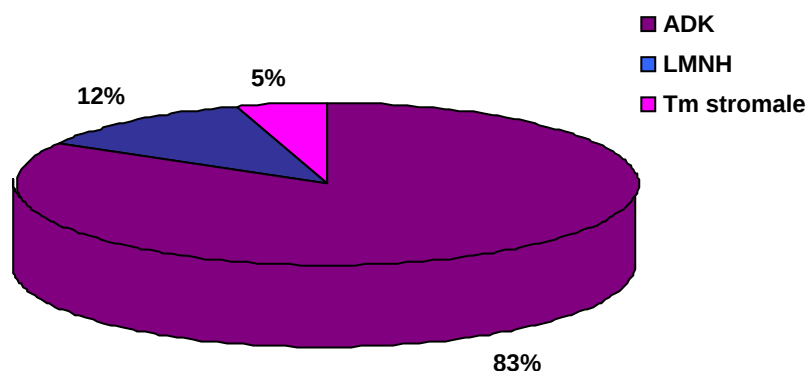


Figure 3 : Résultats histologiques à la biopsie

- L'analyse de la différenciation des adénocarcinomes a révélé ce qui suit (Tableau X).

Tableau X : Différenciation des adénocarcinomes

Différenciation	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Peu différencié	39	41,9
Moyennement différencié	19	20,4
Indifférencié à cellules isolées en bague à chaton	12	12,9
Bien différencié	8	8,6

- Les types histologiques des lymphomes sont représentés par :
 - Les LMNH à grandes cellules dans 8 cas.
 - Les LMNH à petites cellules dans 3 cas.
-

2– Bilan à visée thérapeutique :

2-1 Bilan d'extension :

a- Echographie abdominale :

Elle a été pratiquée chez 65 patients (69,9%) et a permis de mettre en évidence des signes d'extension locorégionale chez 52 patients (80%), Par ailleurs l'examen s'est révélé normal chez 13 patients (20%) (Tableau XI).

Tableau XI : Résultats de l'échographie

Aspects échographiques	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Normale	13	20
Epaississement pariétal de l'estomac	36	69,2
Carcinose péritonéale	20	38,5
Métastases hépatiques	16	30,8
Adénopathies profondes	13	25

b- Tomodensitométrie abdomino-pelvienne :

Examen essentiel dans le bilan d'extension, il a été réalisé chez 80 patients (86%) et avait objectivé les signes suivants (Tableau XII).

Tableau XII : Renseignements rapportés par la TDM

Résultats de la TDM		Nombre de cas	Pourcentage (%)
Epaississement pariétal gastrique		70	87,5
ADP profondes		49	61,3
Infiltration de la graisse de voisinage		31	38,8
Envahissement des organes de voisinage		10	12,5
Carcinose péritonéale		32	40
Métastases hépatiques		25	31,3
Autres	Poumon	4	5
métastases	surrénale	1	1,07



Figure 10: coupe scannographique montrant un processus tumoral antro-pylorique envahissant la graisse de voisinage, arrivant au contact de la tête du pancréas.



Figure 11: Image scannographique montrant un processus tumoral de la petite courbure avec infiltration de la graisse de voisinage, adénopathies de la petite courbure et métastases hépatiques.

c- Transit oesogastroduodénal :

Cet examen a été réalisé chez 11 patients (11,8%) et avait permis de mettre en évidence les aspects suivants : aspect rigide et sténosant dans 6 cas, une lacune irrégulière (tumeur bourgeonnante) dans 3 cas et 2 cas d'images d'addition (tumeur ulcérée).

d- Radiographie du thorax :

Réalisée chez 42 malades (45,2%), Elle avait montré dans 3 cas un épanchement pleural, 2 cas d'emphysème et dans 4 cas des lésions d'allure métastatique (aspect en lâcher de ballon). Ailleurs elle était sans particularité.

e- Autres :

En cas de lymphome, le bilan d'extension avait comporté en plus du scanner thoraco-abdomino-pelvien, un examen ORL, une biopsie ostéomédullaire, une coloscopie, un transit du grêle, un dosage de LDH et de bêta2-microglobuline.

1-2 Bilan biologique de retentissement :

Il avait permis d'évaluer le retentissement général du cancer.

a- Taux d'hémoglobine :

Ce paramètre a été étudié chez 84 malades (90,3%).

Nous avons considéré la valeur de 1g/dl comme un chiffre limite permettant de déterminer la fréquence des malades présentant une anémie, ainsi la majorité de nos malades (69%) étaient anémiques (Tableau XIII).

Tableau XIII : Répartition du taux de l'hémoglobine

Valeur de l'hémoglobine	Nombre de malades	Pourcentage (%)
>10g /dl	26	31%
<10g /dl=anémie	58	69%

b- Taux de protides :

L'hypoprotidémie, reflet de l'état nutritionnel altéré, était retrouvée chez 9 patients parmi les 54 malades qui ont bénéficié de cet examen.

3. Stadification préthérapeutique :

Nos patients étaient classés sur la base du bilan d'extension clinique et morphologique selon la classification TNM pour les adénocarcinomes et selon la classification d'Ann Arbor modifiée par Mushoff pour les lymphomes (tableaux XIV, XV).

Tableau XIV : Classification TNM des adénocarcinomes

Classification TNM	Nombre de patients	Pourcentage (%)
T3 N+ M0	7	8,9
T3 Nx M0	14	17,9
T4 N+ M0	10	12,8
Tous T, tous N, M1	47	60,2

Tableau XV : Extension selon ann Arbor modifiée par Mushoff en stades

Classification Ann Arbor modifiée par Mushoff	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Stade IIe1	3	27,2
Stade IIe2	7	63,6
Stade IV	1	9

VI. TRAITEMENT :

1-but :

Le traitement était à visée curative chez les patients présentant des cancers résécables non métastatiques et à visée palliative chez les patients présentant des tumeurs à un stade avancé ou ceux dont l'état général ne permettait pas un traitement curatif.

2-Moyens thérapeutiques:

2-1 Moyens médicaux :

a.chimiothérapie:

a1- Dans les adénocarcinomes gastriques :

Chimiothérapie Péri-opératoire ou palliative, les molécules utilisées sont : Cisplatine (C), épirubicine (E), 5 fluoro uracile (5FU), capécitabine, docétaxel (D), étoposide (E), acide folinique (L).

Les protocoles utilisés sont:

ECF : le 5FU n'étant pas disponible au Maroc sous forme de pompe pour perfusion continue prolongée, il a été remplacé dans un cas par la capécitabine.

DCF, ELF et 5FU-C.

a2- Dans les lymphomes malins non hodgkiniens

Le protocole utilisé était le CHOP (Doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone).

b. Radiochimiothérapie post-opératoire

Pour les ADK gastriques, le schéma utilisé est celui de Mac donald associant une cure de FUFOL suivi de radiothérapie 45 Gray sur 5 semaines avec FUFOL les 4 premiers et 3 derniers jours de radiothérapie puis un mois après, deux cycles de FUFOL espacés de 1 mois.

2-2 Moyens chirurgicaux :

a- chirurgie d'exérèse :

Les deux types de gastrectomies réalisés sont la gastrectomie totale et la gastrectomie polaire inférieure.

Les deux types de curage ganglionnaire réalisés sont le curage de type D1 et le curage de type D2 sans spléno pancréatectomie.

b- dérivations digestives :

Les dérivations réalisées sont la gastro-entéro-anastomose et la jéjunostomie d'alimentation.

3- Indications :

Les décisions thérapeutiques ont été prises dans un staff multidisciplinaire faisant intervenir les gastro-entérologues, les radiologues, les chirurgiens viscéralistes et les oncologues. Elles étaient en fonction du type histologique, de l'extension locorégionale et à distance et de l'état général du patient.

3-1 Adénocarcinomes gastriques :

a- ADK localement avancés :

a1- Traitement curatif :

-Une chimiothérapie préopératoire suivie d'un deuxième look pour une éventuelle chirurgie carcinologique curative, ce protocole a été décidé chez 9 patients ayant des tumeurs non résécables classées T4N+M0.

-Une chirurgie première suivie d'une éventuelle radiochimiothérapie post-opératoire, ce protocole a été décidé chez 21 patients ayant des tumeurs résécables classées T3N+M0 chez 7 patients, et T3NxM0 chez 14 patients.

a2- Traitement à visée palliative :

La gastrectomie d'hémostase a été décidée dans un cas classé T4N+M0 devant l'apparition d'une hémorragie digestive haute non jugulée par le traitement médical.

La jéjunostomie d'alimentation précédant la chimiothérapie néoadjuvante a été décidée pour des tumeurs sténosantes chez 3 patients.

b- ADK métastatiques

La chimiothérapie palliative a été décidée chez 39 patients et l'abstention thérapeutique chez 8 patients présentant des contre-indications à la chimiothérapie.

3-2Tumeurs stromales :

-La gastrectomie subtotale a été indiquée chez tous nos patients.

-L'imatinib ou STI571 (Glivec*) a été indiqué chez un seul malade devant l'atteinte de la séreuse.

3-3Lymphomes :

-La chimiothérapie a été indiquée chez 10 patients.

-Une gastrectomie d'hémostase a été indiquée chez un patient.

4- Résultats :

4-1Adénocarcinome :

a-Adénocarcinome localement avancé :

a1- chimiothérapie néoadjuvante avec 2ième look :

Ce protocole a été indiqué chez 9 patients mais n'a pu être réalisé que chez 3 patients, avec un seul cas de bonne réponse. La chimiothérapie a permis dans ce cas de rendre la tumeur résécable et donc accessible à une chirurgie curative.

Les deux autres patients n'ont pas répondu au traitement néoadjuvant.

a2- chirurgie première :

-Elle a été décidée chez 21 patients mais n'a été réalisée que chez 15 patients.

La gastrectomie à visée curative a été réalisée chez 11 patients, elle a été subtotale chez 7 patients, totale chez 4 patients, associée à un curage ganglionnaire D2 chez 8 patients et D1 chez 3 patients.

Une chirurgie palliative a été réalisée chez 4 patients à type de gastrectomie subtotale de propreté dans un cas, jéjunostomie d'alimentation dans un cas et gastro-entéro- anastomose dans deux cas.

-La classification PTNM est comme suit : pT3N1M0 : 5 cas

pT3N2M0 : 6 cas

pT4N3M0 : 1 cas

a3- traitement adjuvant :

Les six patients dont l'étude anatomopathologique de la pièce de gastrectomie a montré un envahissement ganglionnaire majeur (N2) ont reçu une radiochimiothérapie adjuvante type Mac Donald.

a4- Adénocarcinome métastatique :

La chimiothérapie palliative a été décidée chez 39 patients mais n'a été réalisée que chez 11 patients.

4-2 Tumeurs stromales :

Les 4 patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale.

Un seul malade a été mis sous l'imatinib (Glivec*).

On note une bonne évolution dans 3 cas sans récurrence ni métastases, alors que dans le cas avec envahissement de la séreuse il y'a apparition de métastases hépatiques après l'arrêt de l'imatinib faute de moyens.

4-3 Lymphomes :

Le protocole de chimiothérapie CHOP était utilisé chez 10 patients.

Une gastrectomie d'hémostase était pratiquée chez un patient.

DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE

1 – Epidémiologie descriptive

1-1 Fréquence et variations géographiques

Selon l'estimation mondiale de l'International Agency for Research on Cancer en 2002, le cancer de l'estomac occupe le 4^{ème} rang des cancers (après celui du poumon, sein et colorectal) et la deuxième cause de mortalité par cancer après celui du poumon (10% de mortalité par cancer) [1].

L'incidence des cancers de l'estomac en 2002 est estimée à 0,9 millions de nouveaux cas avec 0,7 million cas de mort par ce cancer dans le monde [6].

Cette incidence est l'objet de grandes variations géographiques [7]. Actuellement, presque les deux tiers des cas de tumeurs gastriques s'observent dans les pays en voie de développement [6].

Il existe des zones à haut risque caractérisées par une incidence élevée >40cas pour 100000 habitants incluant : le Japon, la Chine, la Corée, le Pérou, l'Amérique du sud et l'Europe de l'est (l'Italie et le Portugal) et des zones à risque faible <10 cas pour 100000 habitants, c'est le cas des USA, la France, l'Australie et l'Afrique du nord et de l'est [6].

C'est au Japon que l'incidence du cancer gastrique est la plus élevée représentant le premier cancer dans ce pays [9] et 20% de tous les cancers [1].

En Europe, l'incidence du cancer gastrique pendant l'année 2000 était de 192 000 nouveaux cas avec 158 000 morts par celui-ci [10].

En France, il se situe au 10^{ème} rang et représente 3% de l'ensemble des cancers et 12% des cancers digestifs (2^{ème} rang après le colorectal) [4].

Au Maghreb, le cancer de l'estomac vient au 4^{ème} rang de tous les cancers en Tunisie occupant la 1^{ère} place des cancers digestifs [11]. En Algérie, il représente 5,2% de tous les cancers, se situe dans la 6^{ème} place et occupe la deuxième position des cancers digestifs après le cancer colorectal [12].

Au Maroc, il est difficile d'affirmer un chiffre en l'absence d'un registre des cancers à une échelle régionale ou nationale, néanmoins l'étude du Pr Guerbaoui plaçait le cancer gastrique en 4ème position, représentant 3% de l'ensemble des cancers et 33% des cancers du tube digestif [13].

L'étude menée dans la région de Marrakech [14] montre que le cancer gastrique représente 10,8% de tous les cancers et 45,5% des cancers digestifs venant en 1^{ère} position.

Dans notre série, les tumeurs gastriques occupent la première place des cancers digestifs soit 35,7% de l'ensemble de ces cancers.

Au Maroc, l'incidence du cancer de l'estomac reste plus faible que celle des pays développés et se rapproche de celle des pays du Maghreb [15] (Tableau XVI).

Tableau XVI: Incidence du cancer de l'estomac par 100.000 habitants dans différents pays

Pays	Incidence standardisée	
	Hommes	Femmes
USA (New jersey) [16]	12,6	6,5
France [17]	10,1	3,9
Japon (Nagasaki) [8]	65,4	25,6
Tunisie (Nord Tunisie) [11]	6,6	3,7
Maroc (Casablanca) [15]	4,1	2,5

1-2 Fréquence et données chronologiques

Jusqu'à la fin des années 1980, le cancer de l'estomac était la première cause de mortalité par cancer dans le monde. Son incidence a diminué depuis plusieurs années dans toutes les régions du monde. Cette diminution a d'abord été constatée aux États-Unis, avant la seconde guerre mondiale, sur les données de mortalité, puis observée en Europe du nord à partir de 1950 et plus tardivement dans certains pays comme l'Espagne, la Grèce et le Portugal.

Plus récemment, l'incidence du cancer gastrique a diminué dans l'ensemble des pays de l'Asie [18,19]. Au Japon, et malgré la diminution de l'incidence standardisée au cours des

dernières décennies, le nombre absolu des tumeurs malignes de l'estomac est en augmentation, ceci est expliqué par le vieillissement rapide de la population japonaise [1]. En Chine, l'incidence a baissé progressivement depuis 1990, cette diminution est due à une amélioration du niveau socioéconomique et du système de santé [6].

En France, on remarque une diminution de l'incidence du cancer de l'estomac intéressant les deux sexes [20]. Entre 1985 et 1995, l'incidence a diminué de 21% chez les hommes et de 27% chez les femmes [5].

En Australie, la diminution de l'incidence et de la mortalité avoisine 40% ces 20 dernières années [21].

Cette évolution concerne principalement le cancer distal alors que celui du cardia est en nette progression comme ça été démontré aux Etats Unis où on a remarqué pendant les 30 dernières années une augmentation du taux de l'adénocarcinome du cardia de 50% contre une réduction du taux de l'adénocarcinome distal de 25% [22].

Dans notre étude, le cancer de l'estomac a connu une légère augmentation au fil des années, ceci peut être expliqué par l'augmentation du recrutement des patients dans le service de gastroentérologie.

1-3 Répartition selon le sexe

La prédominance masculine a été notée dans les différentes études avec un sexe ratio allant de 1,5 à 2,5 [21]. Dans notre étude, le sexe masculin est prédominant avec un sexe ratio de 1,38. Ce chiffre se rapproche de celui retrouvé dans plusieurs pays (Tableau XVII).

Tableau XVII: Comparaison entre différents pays du Sexe ratio Homme/Femme

Pays	Sexe ratio
Japon [1]	1,5-3
Inde [23]	4
Iran [24]	2,6
USA (New jersey) [16]	1,3
Lyon [25]	1,4
Tunisie [11]	1,45
Algérie [12]	1,6
Maroc (RCRC) [15]	2,4
Notre étude	1,38

1-4 Répartition selon l'âge

Le cancer de l'estomac est un cancer rare avant 50 ans pour les deux sexes. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 70,1 ans pour les hommes et de 75,2 ans pour les femmes [18].

Il apparaît environ 10 ans plus tôt, peut être du fait d'un diagnostic plus précoce, dans les pays où l'incidence est forte [26].

Dans notre étude, L'âge moyen de nos malades était de 55,63 ans avec un écart type de 14,22 ans et des extrêmes allant de 20 à 87 ans, de plus l'âge de la moitié de nos malades (55,6%) se situait entre 50 et 69 ans.

Ces résultats se rapprochent de ceux retrouvés dans plusieurs pays; l'âge moyen de survenue est de :

- 56,2 ans à Casablanca [15].
- 56,3 ans en Algérie [12].
- 68,8 ans à Lyon [25].
- 55 ans au sud Indien [23].
- 63 ans en Iran [24].

1-5 Facteurs génétiques

La présence de facteurs génétiques influençant le risque individuel de développer un cancer gastrique est suggérée, d'une part par l'existence d'un risque multiplié par 2 ou 3 chez les apparentés de premier degré d'un sujet atteint, d'autre part par le polymorphisme d'une grande variété de gènes susceptibles de modifier l'effet de l'exposition aux carcinogènes environnementaux [22]. Ce risque est plus important aussi pour les cancers distaux que pour ceux du cardia, pour l'adénocarcinome de type diffus que pour celui de type intestinal [28].

Les formes familiales de cancer se définissent classiquement par la survenue d'au moins 2 cas de cancer chez des apparentés de 1^{er} degré [29].

Ces formes résultent probablement de l'interaction de facteurs d'environnement, notamment l'infection par HP, et de facteurs génétiques, notamment le polymorphisme génétique des cytokines impliquées dans la réponse inflammatoire secondaire à l'infection par HP. Ces données justifient les recommandations de dépister et d'éradiquer l'HP chez les apparentés de 1^{er} degré des personnes atteintes de cancer gastrique afin d'éradiquer la source de l'infection [30].

On estime que 1 à 3 % des cancers gastriques sont d'origine héréditaire [31]. Parmi eux, il faut distinguer :

- Les cancers gastriques survenant dans le cadre de maladies héréditaires : syndromes familiaux dominés par le risque de cancer de type intestinal. Dans ces cas, le cancer de l'estomac n'est qu'une des localisations possibles de la maladie néoplasique. Il s'agit du syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) où le risque de développer un cancer de l'estomac avant 70 ans est estimé à 20%. Des cancers de l'estomac ont également été décrits dans le cadre de syndrome de Li-Fraumeni qui est lié à des anomalies du gène TP53. Les cancers gastriques des syndromes de Peutz-Jeghers et de la polypose adénomateuse familiale sont rares et développés à partir des polypes de la maladie [32].

- les cancers gastriques de type diffus héréditaires : secondaires à la mutation constitutionnelle du gène CDH1 qui code pour la protéine d'adhésion cellulaire E-cadhérine. La transmission de

l'anomalie génétique se fait sur un mode autosomique dominant. Dans la population générale, la fréquence présumée de la mutation du gène CDH1 serait de 0,1 %.

Il a été suggéré qu'une diminution de 50% de la fonction normale de la E-cadhérine déclencherait la carcinogenèse avec une très forte pénétrance [33]. Celle-ci pourrait être favorisée par des facteurs extérieurs (HP, tabagisme...).

La pénétrance élevée des cancers gastriques, estimée entre 70% et 80%, constitue un argument pour proposer, dans les familles où la mutation a été identifiée, une gastrectomie totale prophylactique aux porteurs « sains » de la mutation [34].

En outre une consultation d'oncogénétique semble justifiée en cas de cancer gastrique diffus chez un individu jeune surtout s'il existe au sein de la famille des antécédents de cancers du sein (surtout lobulaire) ou de cancers du côlon à cellules indépendantes.

Dans notre série, nous n'avons noté aucun cas de cancer gastrique familial.

1-6 Statut socio-économique

La fréquence d'apparition du cancer gastrique dans une population est inversement proportionnelle au niveau socio-économique. Le risque de cancer gastrique est plus élevé dans les classes sociales défavorisées que dans les classes aisées [35], ce constat a été noté chez les noirs Américains défavorisés où le cancer gastrique est plus important que chez les blancs. On note également le déclin de l'incidence et de la mortalité par cancer de l'estomac remarqué beaucoup plus dans les pays développés [36].

2- Epidémiologie analytique

2-1 Facteurs carcinogènes

La connaissance des facteurs de risque du cancer gastrique est importante pour déterminer les sujets à risque de développer ce cancer et pour le dépistage.

a- Facteurs environnementaux :

L'incidence variable des tumeurs de l'estomac d'un pays à l'autre et à l'intérieur d'un même pays, suggère l'existence de facteurs carcinogènes dans l'environnement. Les études chez les migrants japonais montrent que l'incidence du cancer gastrique tend à se rapprocher de celle de la population d'accueil [1].

❖ Facteurs alimentaires :

Les facteurs alimentaires jouent un rôle important dans la carcinogenèse gastrique surtout pour le cancer de type intestinal [37].

- Le sel : une alimentation riche en sel est associée à un risque accru de cancer de l'estomac [27]. Les études chez l'animal ont montré qu'une consommation excessive de sel entraîne une hypochlorhydrie et une gastrite chronique atrophique facilitant ainsi la colonisation par HP avec conversion de nitrites en N-nitrocomposés qui sont cancérigènes [38]. Ainsi la consommation excessive d'aliments riches en sel, de viandes ou de poissons fumés favorise l'apparition du cancer gastrique [39].
- Les nitrites : plusieurs études épidémiologiques, ainsi que des modèles de carcinogenèse ont montré le rôle important des nitrites dans la survenue des tumeurs gastriques [40,41], ces derniers proviennent essentiellement des nitrites alimentaires contenus dans les conserves, bacon et poissons fumés, ou provenant de la conversion de nitrates en nitrites par les bactéries colonisant l'estomac (en particulier HP).
- Les hydrocarbures : une association positive avec le cancer de l'estomac a été notée avec une diète riche en hydrocarbures dans plusieurs études [42]. Ces hydrocarbures sont particulièrement contenus dans le riz et les nouilles consommés de façon importante en Chine. Le mécanisme n'est pas encore élucidé mais quelques hypothèses ont été avancées : irritation physique de la muqueuse gastrique, diminution de la sécrétion de mucine et du PH gastrique.

En revanche, de nombreuses études [43] ont suggéré le rôle protecteur d'une alimentation riche en fruits frais et en légumes crus qui contiennent des agents anti-cancéreux tel les fibres, les vitamines A, C, E et les caroténoïdes. Les antioxydants contenus dans ces

aliments inhibent les radicaux libres potentiellement carcinogènes. La vitamine C est particulièrement reconnue par l'inhibition de formation de N-nitrocomposés à partir de nitrites gastriques [44,45].

- Protéines et gras : des études épidémiologiques menées en Chine et en Italie [46,47] ont montré qu'une alimentation riche en protéines et en matières grasses augmente le risque de développer le cancer gastrique.

❖ Tabac et alcool :

Plusieurs études cas-témoins et de cohortes ont rapporté un risque accru de cancer de l'estomac associé au tabagisme notamment en cas d'infection par HP. D'autre part, la consommation de tabac favorise la progression des lésions prénéoplasiques [48].

Une étude de cohorte prospective aux USA a montré qu'il existe une association positive entre le tabac et les cancers de l'œsophage et du cardia, et que cette association est moins importante avec le cancer de l'estomac distal [49]. Le tabac est donc considéré comme facteur de risque modéré pour le cancer non cardiaque [50,51].

Quant à la consommation de l'alcool, plusieurs études ont conclu qu'il n'y a pas d'arguments suffisants pouvant confirmer l'association alcool et cancer de l'estomac [52,53].

Dans notre étude, 20,4% de nos patients étaient tabagiques et 9,7% étaient alcooliques.

❖ Helicobacter pylori :

Depuis la découverte de HP par Warren et Marshall en 1982, plusieurs études ont démontré une forte association entre l'infection à HP et le développement du cancer gastrique [54] et c'est à partir des résultats de vastes études épidémiologiques cas-témoins qu'en 1994, l'International Agency for Research on Cancer (IARC) reconnaissait l'HP comme un carcinogène de l'estomac. Ces études établissaient que l'infection par HP multiplie le risque de cancer gastrique d'un facteur compris entre 2,8 et 6 et qu'elle est présente chez plus de 95% des patients ayant un cancer gastrique [5].

L'HP est la seule bactérie reconnue et classée comme carcinogène par l'OMS, des arguments épidémiologiques, histologiques et expérimentaux viennent étayer le lien entre HP, l'adénocarcinome gastrique non cardial et le lymphome du MALT.

Le parallélisme habituellement observé entre la séroprévalence de l'infection par HP et l'incidence du cancer gastrique dans un pays donné constitue un argument supplémentaire en faveur du rôle étiologique de HP dans la cancérogenèse gastrique. Il existe cependant des exceptions dans certains pays d'Asie et en Afrique où la relative faible incidence des cancers gastriques contraste avec la prévalence élevée de l'infection.

Ces données soulignent le rôle d'autres facteurs génétiques tenant à la virulence de la souche bactérienne infectante et la réponse immunitaire de l'hôte génétiquement déterminée et de facteurs d'environnement interférant avec HP.

L'HP est présente chez la moitié de la population mondiale. L'acquisition de cette infection pendant l'enfance représente un facteur important [30]. Son incidence est plus forte dans les pays en voie de développement (4 fois plus élevée) par rapport aux pays développés où la séroprévalence a diminué, ceci est dû à l'amélioration du niveau socio-économique et au changement du style de vie [55, 56].

L'infection à HP joue un rôle crucial dans le développement du cancer gastrique. Il existe deux mécanismes : l'action indirecte de HP sur l'épithélium gastrique par le biais d'une inflammation chronique, et l'action directe dans la cancérogenèse par l'induction de mutations génétiques [54].

➤ HP et adénocarcinome gastrique [57].

De nouvelles études épidémiologiques ont confirmé que les patients infectés par HP ont un risque accru de développer un cancer gastrique non cardial. La prévalence de l'infection par HP est plus élevée chez les sujets ayant un antécédent familial de cancer gastrique, suggérant le rôle d'une infection familiale par HP dans la genèse de ces cancers familiaux.

Le mécanisme par lequel l'infection à HP est impliquée dans la cancérogenèse gastrique pourrait faire intervenir :

Tumeurs malignes de l'estomac

- Une accélération du renouvellement des cellules épithéliales, qui augmenterait le risque d'altération de l'acide désoxyribonucléique ;
- Un effet direct des métabolites bactériens sur la muqueuse gastrique ;
- L'effet de produits endogènes de l'inflammation, pouvant être à l'origine par stress oxydatif, de mutations intervenant dans la transformation maligne.

Les étapes de la carcinogenèse seraient les suivantes :

- Gastrite atrophique ;
- Métaplasie intestinale ;
- Dysplasie ;
- Adénocarcinome.

➤ HP et lymphome du MALT :

Plusieurs arguments plaident en faveur de l'implication de HP dans le développement du lymphome du MALT :

- L'HP est retrouvée dans la muqueuse gastrique dans plus de 90% des lymphomes gastriques du MALT.
- Développement au sein de la muqueuse gastrique de follicules lymphoïdes après infection par HP.
- La stimulation antigénique de HP entraîne une activation de lymphocytes T spécifiques qui entraîne une prolifération de lymphocytes B monoclonaux. Chez l'homme l'étude du réarrangement monoclonal de la chaîne lourde de l'Ig de ces lymphocytes B a démontré la progression de la gastrite induite par HP vers le lymphome de MALT.
- L'éradication de HP s'accompagne d'une rémission prolongée dans 50 à 80% des cas de lymphomes du MALT superficiels de bas grade.

Dans notre série, nous avons objectivé 26 cas d'infection à HP documentée soit 28% des cas.

En définitive, plusieurs facteurs sont intriqués dans la carcinogenèse gastrique. Nous les résumons dans le schéma suivant (Figure 12).

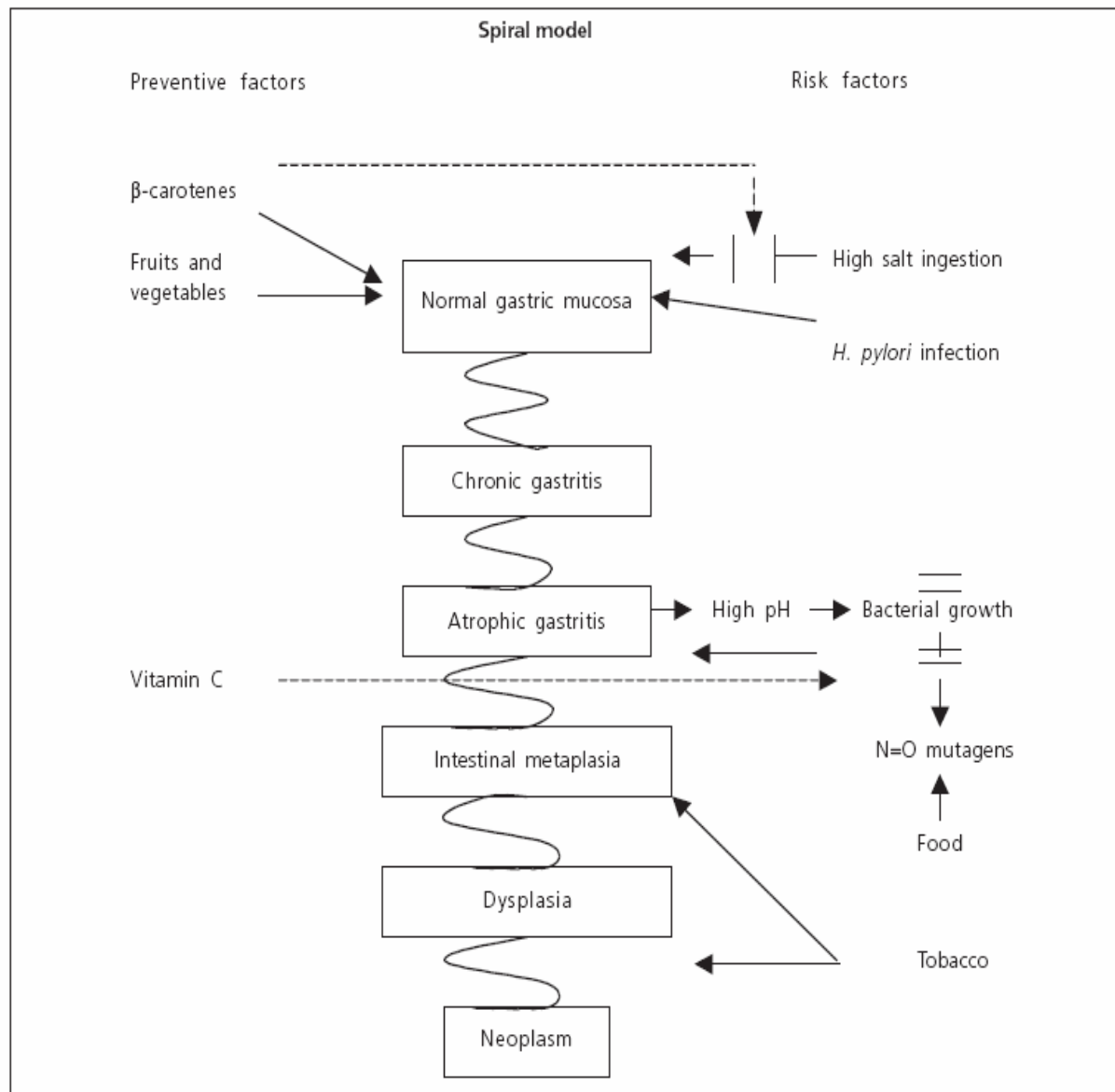


Figure 12: Carcinogènèse gastrique [58].

2-2 Etats précancéreux

Une condition précancéreuse est définie par l'OMS comme étant un état chronique associé à un risque élevé de survenue de cancer, et une lésion précancéreuse comme étant une anomalie histopathologique au niveau de laquelle le cancer est plus souvent observé que dans le tissu normal [59].

Dans notre série, on a trouvé ces états précancéreux chez 44 malades.

a. Conditions précancéreuses

- La gastrite chronique atrophique [27, 60, 61].

C'est une affection d'étiologie multifactorielle caractérisée par une raréfaction des glandes dont le volume global diminue. La signification de l'atrophie gastrique dépend de sa topographie. Sa localisation est fonction de la localisation de la gastrite chronique, soit autoimmune soit liée à l'infection par HP.

En cas de gastrite auto-immune, l'atrophie gastrique touche le corps gastrique uniquement entraînant une hypo voire une achlorhydrie ainsi qu'une hypergastrinémie et une carence en facteur intrinsèque. L'atrophie gastrique est dans ce cas une lésion très clairement pré-néoplasique.

En cas d'infection à HP, la gastrite chronique a des topographies variables, elle peut prédominer sur l'antrum gastrique et dans ce cadre n'avoir pas de signification pré-néoplasique. A l'inverse, les études ont démontré que l'existence d'une atrophie pangastrique ou prédominant sur le corps gastrique, était un facteur de risque important de cancer gastrique par opposition à la gastrite antrale isolée.

La mise en évidence de HP à l'histologie est moins fréquente à mesure que l'atrophie progresse, en raison du développement de la métaplasie intestinale non colonisée par la bactérie, et d'un écosystème défavorable à HP lié en particulier à l'élévation du pH.

Il n'existe pas de signe endoscopique fiable d'atrophie gastrique. Il existe à l'heure actuelle un consensus sur le fait qu'il faut au moins 5 biopsies, 2 sur le corps, 1 sur l'angle de la

petite courbure et 2 sur l'antrum pour se faire une idée de la topographie de l'atrophie gastrique et des autres lésions pré-néoplasiques.

Dans notre étude, 25 patients avaient une gastrite chronique atrophique.

- La maladie de Ménétrier [58, 62]

C'est une affection rare définie par une hyperplasie de l'épithélium supérieure à 2,5 mm des cryptes du corps gastrique avec dilatation kystique des glandes qui peuvent pénétrer dans la sous-muqueuse.

La maladie de Ménétrier régresse parfois spontanément mais elle peut se compliquer de cancer. Le risque de développer le cancer gastrique est important, il est estimé à 10 à 15% dans certaines séries.

Dans notre série, nous avons objectivé un seul cas de maladie de Ménétrier.

- L'ulcère gastrique

L'ulcère gastrique chronique augmente le risque d'adénocarcinome. Le risque relatif de cancer gastrique est de 1,5 à 2 fois plus élevé chez les sujets présentant un ulcère gastrique par rapport à une population témoin [27].

La majorité des ulcères gastriques (>90%) dont l'aspect macroscopique évoque la bénignité sont vraiment bénins en endoscopie et en histologie et ce n'est que dans 5% des cas que ces ulcères cachent un cancer gastrique.

La pratique répétée d'une FOGD avec de multiples biopsies pour la surveillance d'un ulcère bénin permet de détecter des cancers moins agressifs et curables [64].

Dans notre série, nous n'avons noté aucun cas d'antécédents d'ulcère gastrique.

- Les polypes gastriques [65].

Les polypes gastriques sont définis comme des lésions en saillie sur la muqueuse gastrique. La nature histologique des polypes gastriques est variable. La différence fondamentale

se situe entre lésions non néoplasiques et lésions néoplasiques. Les deux principaux types de polypes non néoplasiques sont les polypes glandulo-kystiques et les polypes hyperplasiques.

Les polypes glandulo-kystiques sont les plus fréquents localisés exclusivement en muqueuse fundique et se développent en muqueuse saine, le risque de lésions néoplasiques est possible mais exceptionnel.

Les polypes hyperplasiques peuvent survenir dans tout l'estomac et se développent constamment en muqueuse pathologique, en association avec une gastrite auto-immune ou une infection par HP. Leur évolution est dominée par le risque de survenue, faible mais non négligeable, de lésions néoplasiques in situ. Les polypes hyperplasiques de grande taille doivent donc être réséqués en totalité.

Les lésions néoplasiques représentent environ 15 % des polypes gastriques, les plus fréquentes sont les adénomes, isolés ou associés à une PAF, les anomalies du gène APC sont fréquentes, le risque de dégénérescence carcinomateuse des adénomes gastriques dépend de leur taille, de leur architecture et de leur type histologique.

Beaucoup de progrès ont été réalisés dans la description histologique des polypes gastriques. La compréhension de leurs mécanismes moléculaires est importante pour améliorer les stratégies de surveillance et de traitement.

- La gastrectomie partielle [27, 62, 66].

Le cancer sur moignon gastrique (CMG) est une complication tardive classique des gastrectomies pour lésion bénigne. Différents critères ont défini ces CMG, Parmi ceux-ci, le délai d'apparition de 5 ans du CMG depuis la gastrectomie initiale et le caractère bénin de la lésion initiale, sont primordiaux.

Ce cancer représente 1 à 2% de tous les cancers gastriques et prend naissance dans la muqueuse préanastomotique. Une métaanalyse a estimé le risque relatif de développer un cancer sur estomac résiduel à 1,5.

L'histogénèse de ces cancers est discutée, mais il est probable qu'ils se développent sur des lésions de gastrite chronique atrophique, consécutive au reflux biliaire ou à la disparition du

rôle trophique de la muqueuse antrale. Le rôle du virus Epstein-Barr dans la carcinogenèse sur moignon gastrique a récemment été souligné.

Le diagnostic précoce est difficile car les signes cliniques évocateurs traduisent une tumeur en règle évoluée. Le pronostic global est mauvais et justifie en théorie un dépistage endoscopique systématique.

Dans notre série, on a noté 1 cas de cancer gastrique sur moignon.

- Les achlorhydries iatrogènes [27].

Elles sont liées à l'utilisation prolongée des inhibiteurs des récepteurs H2 à l'histamine ou des inhibiteurs de la pompe à proton. Elles ne sont pas associées à un risque accru, soit d'adénocarcinome gastrique, soit de tumeurs carcinoïdes. Cependant, l'administration au long cours lors d'un traitement d'entretien par Oméprazole augmente le risque de gastrite atrophique chez les sujets infectés par HP.

b. Les lésions précancéreuses

- La dysplasie

La dysplasie a été définie en 1978 par l'assemblée de l'OMS, elle correspond à un changement de la muqueuse gastrique secondaire à des modifications architecturales et cytologiques associant à des degrés divers :

- Des atypies cellulaires : ce sont essentiellement des modifications nucléaires avec pléomorphisme, hyperchromasie, augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique et perte de la polarité nucléaire ;

- Des anomalies de la différenciation : elles sont caractérisées par une diminution partielle ou totale de la mucosécrétion et une augmentation du nombre de cellules indifférenciées ;

- Une désorganisation architecturale : les cryptes et les glandes sont plus ou moins adossées et déformées, à contours irréguliers, avec des bourgeonnements endoluminaux.

L'OMS recommande actuellement de classer les dysplasies selon la nouvelle terminologie en néoplasies intra-épithéliales de bas et de haut grade en fonction de l'intensité des anomalies cytologiques et architecturales [67].

Cette entité a fait l'objet de débats entre pathologistes de l'ouest et ceux du Japon, ces derniers considérant toutes les dysplasies comme néoplasiques alors que pour les autres, seules les dysplasies graves sont des cancers. La dysplasie peut survenir sur muqueuse gastrique bien différenciée ou sur des zones de métaplasie intestinale le plus souvent [60, 62].

Des études récentes ont confirmé le faible risque de progression vers le cancer chez les patients présentant une dysplasie de bas grade (0-9%), et le risque significatif de transformation maligne (10-100%) en cas de dysplasie sévère [68].

Compte tenu du risque faible de transformation maligne des dysplasies de bas grade, une surveillance endoscopique annuelle avec biopsies est recommandée, la résection chirurgicale n'est pas nécessaire [69].

Dans notre série, nous n'avons objectivé aucun cas de dysplasie.

- La métaplasie [60, 62].

La métaplasie intestinale est caractérisée par le remplacement de la muqueuse gastrique par une muqueuse de type intestinal avec apparition de cellules caliciformes. L'association fréquente de métaplasie intestinale au cancer de l'estomac a fait évoquer son possible caractère précancéreux.

Chronologiquement, cette lésion survient plus tardivement que l'atrophie gastrique. Elle est d'autant plus associée au risque de cancer qu'elle est multifocale et non pas localisée à l'antrum.

La métaplasie intestinale de type incomplet est associée à un plus fort risque de cancer que la métaplasie de type complet. Les mucines sécrétées par ces deux types de métaplasie sont différentes : sialo-mucines bien mises en évidence par le PAS et le bleu alcian dans le cas de métaplasie de type complet; sulfo-mucines bien mises en évidence par les colorations ferriques en cas de métaplasie de type incomplet.

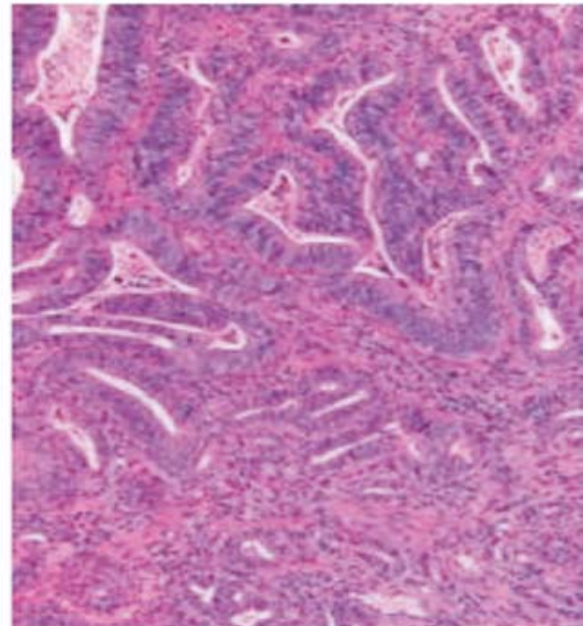
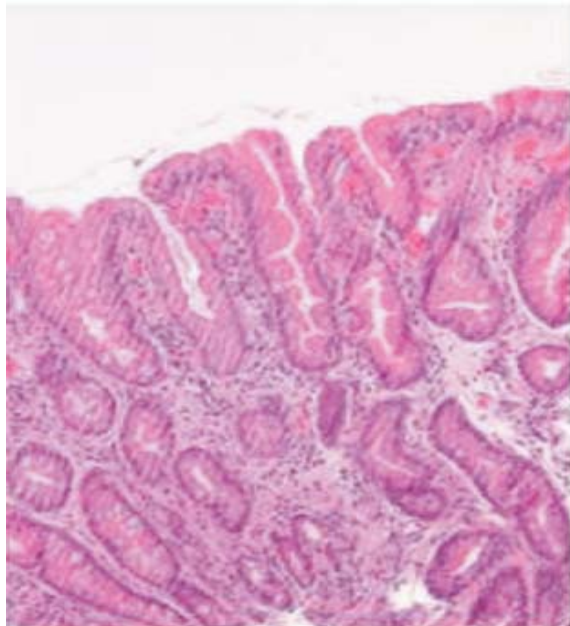
Certains facteurs aggravent le risque de développer la métaplasie intestinale, il s'agit notamment du tabagisme et de la forte consommation de graisses surtout animales. Ainsi, on a constaté une corrélation positive entre la consommation du tabac et la prévalence de la métaplasie intestinale chez les sujets infectés par HP [70,71].

Une étude coréenne avait montré que les facteurs infectieux étaient les facteurs de risque les plus importants pour l'atrophie gastrique. En revanche, les facteurs d'environnement et ceux liés à l'hôte ont plus d'influence quant au développement de la métaplasie intestinale [72].

Dans notre série, 16 cas de métaplasie intestinale ont été mis en évidence, soit 17,2% des cas.

Une étude de cohorte hollandaise a évalué le risque de développer le cancer de l'estomac pour ces états précancéreux pendant 5 ans de suivi, avec une incidence annuelle qui était de 0,1% pour les patients présentant une atrophie gastrique, 0,25% pour les cas de métaplasie intestinale, 0,6% pour les dysplasies légères et modérées, et 6% pour les dysplasies sévères [73].

Les figures 13–15 illustrent ces états précancéreux.



Métaplasie intestinale sans dysplasie (1993) Adénocarcinome moyennement différencié (2003)

Figure 13: Progression d'une métaplasie intestinale vers un adénocarcinome gastrique après 10 ans de suivi chez le même patient [74].

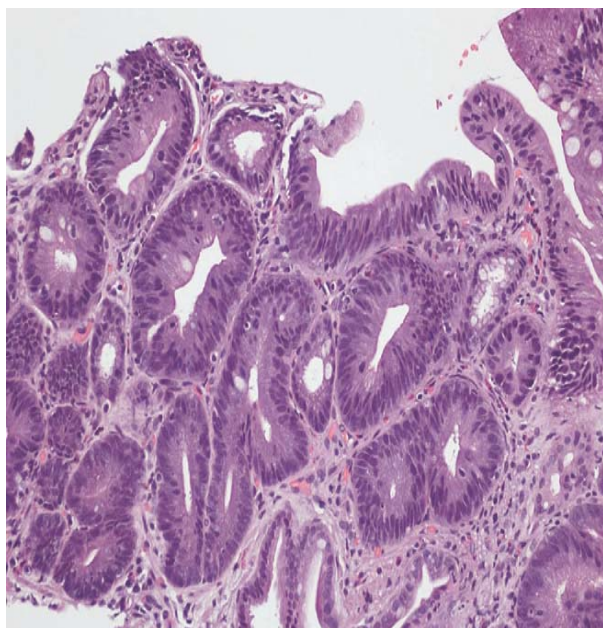


Figure 14 : Dysplasie de bas grade [74].

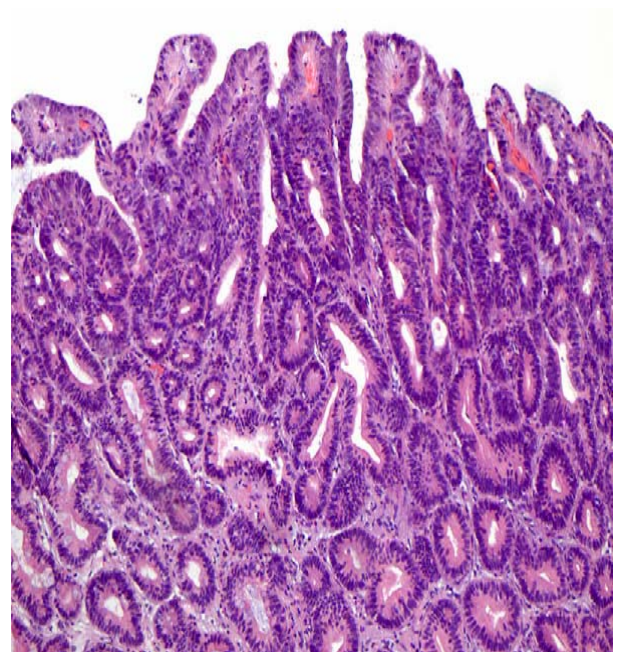


Figure 15 : Dysplasie de haut grade [67].

II. ANATOMIE PATHOLOGIE

Les tumeurs malignes de l'estomac sont représentées essentiellement par les adénocarcinomes (90%), suivis des lymphomes (5%), puis des tumeurs stromales et neuroendocrines [36].

Ces pourcentages se rapprochent de ceux retrouvés dans différentes études :

- Dans notre étude, l'ADK gastrique représentait 83% des cas, suivi du lymphome dans 12% des cas et des tumeurs stromales dans 5% des cas.
- Dans le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC), l'ADK a été le type histologique le plus fréquent, soit 77% des tumeurs. Les tumeurs stromales représentaient 2,8%; 1,8% pour les tumeurs neuroendocrines et 0,9% pour le carcinome épidermoïde [15].
- Dans l'étude de la région de Marrakech, l'ADK représentait 89,6% des tumeurs gastriques tandis que les lymphomes représentaient 6,7%, 1,3% des tumeurs stromales et 1,1% pour le carcinome épidermoïde [14].
- Dans l'étude du sud de l'Inde, l'ADK est nettement prédominant avec 98% des cas, les tumeurs stromales représentaient 1,32%, et seulement 1 cas de lymphome (0,66%) [23] (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Les types histologiques des tumeurs malignes de l'estomac

Etudes	ADk	lymphome	Tumeur stromale	carcinome épidermoïde	Tumeur neuroendocrine
RCRC [15]	77%	–	2,8%	0,9%	1,8%
Région de Marrakech [14]	89,6%	6,7%	1,3%	1,1%	–
Sud de l'Inde [23].	98%	0,66%	1,32%	–	–
Notre étude	83%	12%	5%	–	–

1 – Adénocarcinome

1-1 Localisation

Les cancers gastriques siègent plus fréquemment au niveau de la région antro-pylorique qui représente 60% des localisations. Ce pourcentage rejoint celui de notre série qui est de 48,4%, celui de l'étude faite dans la région de Marrakech (50,3%) et celui de l'étude de Lyon (52%) [25].

1-2 Carcinome invasif

➤ Macroscopie :

Macroscopiquement, l'adénocarcinome gastrique peut revêtir trois aspects en fonction du mode de développement de la tumeur. Ainsi il peut prendre une forme bourgeonnante (tumeur polypoïde se développant en superficie), ulcérate (réalisant une ulcération) ou infiltrante (développée au sein de l'épaisseur de la paroi gastrique dont l'aspect le plus caractéristique est la linité gastrique. Dans la plupart des cas, les trois aspects macroscopiques sont associés pour donner lieu au classique carcinome en « lobe d'oreille »; c'est une vaste ulcération à fond bourgeonnant creusée dans une masse infiltrante et entourée d'un bourrelet [62].

Dans notre série, ces formes associées ont constitué 49,4 % des cas. Dans la série de la région de Marrakech, elles représentaient 45,2% des cas.

➤ Microscopie :

Plusieurs classifications anatomopathologiques ont été proposées pour le cancer gastrique:

- La classification de l'OMS : [27] elle distingue selon :
 - Le type Histologique :
 - Adénocarcinome tubuleux.
 - Adénocarcinome papillaire.
 - Adénocarcinome mucineux (colloïde muqueux).
 - Adénocarcinome à cellules indépendantes (cellules en bague à chaton).

- Carcinome adéno–squameux.
 - Carcinome épidermoïde.
 - Carcinome à petites cellules.
 - Carcinome indifférencié.
 - Le degré de différenciation :
 - Bien différencié.
 - Moyennement différencié.
 - Peu différencié.
 - La classification de Lauren est la plus couramment utilisée. Elle inclut à la fois des critères histologiques et architecturaux et des critères de modes d'extension. Deux formes sont distinguées :
 - La forme intestinale (53%) : ADK tubulé ou papillaire bien différencié à architecture compacte et bien limitée en périphérie.
 - La forme diffuse (33%) caractérisée par des cellules indépendantes mucosécrétantes, elle est mal limitée et son pronostic est plus mauvais.
 - Les autres types (14%) sont inclassables dans les deux formes.
- La forme particulière de l'inite gastrique est classée parmi les formes diffuses dans la classification de Lauren [27].
- La classification de Goseki repose sur le degré de différenciation tubulaire et la quantité de mucus dans le cytoplasme. Les cancers de type I (tubes bien différenciés, peu de mucus) tendent à métastaser par voie hématogène, tandis que l'extension des cancers de type IV (tubes peu différenciés, beaucoup de mucus) se fait directement par voies ganglionnaire et péritonéale. sa valeur pronostique est controversée [62,75].
 - La classification de Ming est basée sur des critères architecturaux et distingue deux formes :
 - La forme expansive, caractérisée par une architecture massive repoussant les tissus avoisinants.
-

-La forme infiltrante, caractérisée par une infiltration diffuse, très mal limitée à sa périphérie, dissociant les tissus non tumoraux [62].

Le degré de différenciation de l'adénocarcinome gastrique permet de distinguer :

✓ Les formes bien différenciées

La prolifération est faite de tubes, de lobules et de travées réparties au sein d'un stroma fibreux d'abondance moyenne.

Dans notre série, la forme bien différenciée était présente dans 8,6% des cas.

✓ Les formes moyennement différenciées

Ce sont des adénocarcinomes lieberkuhniens faits de tubes ou de papilles bordés de cellules cylindriques basophiles, rarement mucosécrétantes, parfois il s'agit d'adénocarcinomes brunneriens, excréto-biliaires voire épidermoïdes.

Dans notre série, cette forme était présente dans 20,4% des cas.

✓ Les formes peu différenciées

Elles sont faites de cellules isolées ou en plaques sans tendance au groupement glandulaire. Ces cellules peuvent être basophiles, anaplasiques dépourvues de mucosécrétion, difficiles à distinguer des éléments d'un lymphosarcome. Ailleurs, elles sont mucosécrétantes, il s'agit tantôt d'une vacuole unique refoulant le noyau en périphérie (cellules en bague à chaton), tantôt de plusieurs vacuoles de petite taille pouvant simuler des éléments histiocytaires, le stroma est abondant fibreux ou mucoïde [76].

Cette forme venait en première place dans notre série avec 41,9% des cas.

L'étude de la différenciation des adénocarcinomes dans différentes études a révélée ce qui suit (tableau XIX).

Tableau XIX : Comparaison du degré de différenciation des adénocarcinomes

Etudes	ADK bien différencié	ADK moy différencié	ADK peu différencié
RCRC [15]	5%	2,5%	37,3%
Etude de Lyon [25]	26,6%	20%	53,4%
Région de Marrakech [14]	31,7%	27,8%	35,6 %
Notre étude	8,6%	20,4%	41,9%

Ainsi le cancer gastrique était souvent de type adénocarcinome peu différencié dans ces études.

1-3 Carcinome superficiel

Le cancer superficiel se définit comme une tumeur maligne dont l'extension pariétale est limitée à la muqueuse ou à la sous muqueuse et qui s'accompagne ou non d'un envahissement ganglionnaire [77].

Le cancer superficiel a été principalement décrit à partir des travaux japonais où sa fréquence atteint 50%, tandis que sa fréquence relative en occident varie de 16 à 20% selon les séries. Ces écarts sont probablement expliqués par les programmes de dépistage, mais aussi par des définitions différentes des critères histologiques de malignité [78]. Les anatomopathologistes japonais établissent le diagnostic de cancer gastrique superficiel sur les modifications cytologiques et l'altération de l'architecture glandulaire, alors que les occidentaux ne retiennent ce diagnostic qu'en cas d'envahissement du chorion [77].

L'augmentation significative de la fréquence relative des cancers superficiels de l'estomac au cours des dernières décennies, plaide en faveur d'une amélioration des procédures diagnostiques, en particulier de la réalisation des biopsies systématiques et de la surveillance des ulcères gastriques. Son évolution lente et son bon pronostic justifient la parfaite connaissance de ses aspects macroscopiques et histologiques.

✓ **Macroscopie** [62]

Les formes macroscopiques correspondent aux formes endoscopiques.

Les auteurs japonais se basent sur une classification endoscopique très rigoureuse.

- Le type I est exophytique et correspond au polype cancérisé ;
- Le type II est un cancer mucoérosif décrit par Gutman et al avec trois aspects :
 - IIa : cancer en saillie
 - IIb : cancer plat
 - IIc : cancer ulcéré
- Le type III correspond à un ulcérocancer.

Ces différents aspects peuvent être associés chez un même malade avec des lésions multifocales dans 10% des cas.

✓ Histologie :

Kodama et al ont proposé une classification histologique des cancers superficiels en quatre types [79] :

- Type I : extension superficielle : lésion de plus de 4 cm de diamètre, il est étendu à la muqueuse ou partiellement à la sous muqueuse.
- Type II : type penetrating : lésion de moins de 4 cm de diamètre, envahissant largement la sous muqueuse.

Ce type II est subdivisé en 2 sous types :

Pen A : extension avec complète destruction de la musculaire muqueuse.

Pen B : extension à la sous muqueuse par fenestration dans la musculaire muqueuse.

- Type III : petit cancer muqueux, de taille inférieure à 4 cm

Cette sous classification histologique des cancers superficiels de l'estomac a un intérêt pronostique.

Dans les régions à haut risque de cancer gastrique, la prévalence de ce type particulier de tumeurs a favorisé le développement des programmes de dépistage, d'abord au Japon, et plus récemment en Amérique du Sud [77].

Dans notre série, nous n'avons noté aucun cas de cancer superficiel.

1-4 Formes histologiques particulières de l'adénocarcinome

a- la linite plastique [62, 80].

La linite gastrique (ou linite plastique) est une forme diffuse d'adénocarcinome, elle représente la forme typique des cancers infiltrants, caractérisée par une prolifération cellulaire en amas non organisés.

Macroscopiquement, la paroi gastrique est épaissie (10 à 20 mm), cartonnée, rétractée de façon circulaire dans tout l'estomac, le fundus seul ou l'antrum ; les plis sont effacés ou épaissis par l'infiltration carcinomateuse (Figure 16). A l'histologie, il s'agit habituellement d'un ADK à cellules indépendantes en bague à chaton ; l'infiltration néoplasique épaissit tous les plans de la paroi sans les détruire mais respecte la muqueuse, et s'accompagne d'un stroma scléreux très abondant (Figure 17).

La linite plastique est volontiers observée chez les sujets jeunes (moyenne d'âge de 40 ans). Elle touche préférentiellement la femme (contrairement à l'adénocarcinome focal) et débute sur le cardia. Elle n'est pas précédée par une gastrite chronique atrophique et se développe sur une muqueuse saine. Elle ne semble pas liée à l'infection chronique, contrairement à l'adénocarcinome focal bien différencié.

La linite se propage rapidement vers le péritoine, ainsi les carcinomes péritonéaux sont d'origine linitique dans plus de 14 % des cas. La dissémination métastatique hématogène est plus rare et plus tardive.

Le pronostic des linites gastriques est globalement mauvais; il dépend du degré d'infiltration de la paroi, de sa diffusion dans le péritoine et du traitement curatif ou palliatif.



Figure 16 : Aspect macroscopique d'une linite gastrique [80].

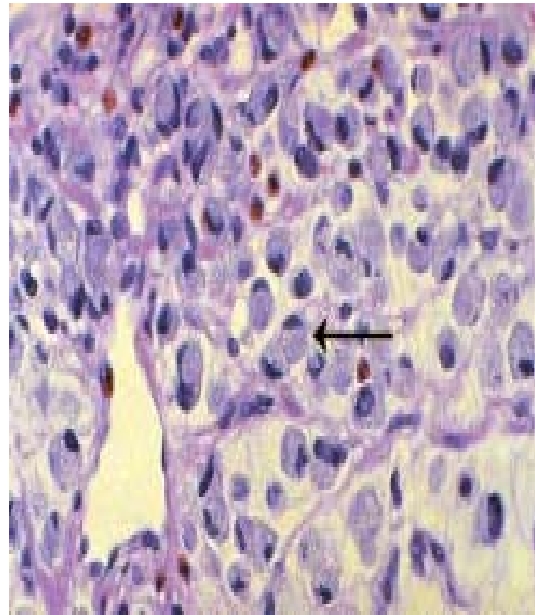


Figure 17: Cellules en bague à chaton [80].

b- Carcinome hépatoïde [81].

L'adénocarcinome hépatoïde de l'estomac est une tumeur gastrique primitive rare et de mauvais pronostic caractérisée par l'existence d'un adénocarcinome de type intestinal associé à des foyers de différenciation hépatocytaire et par la production, inconstante, de taux sériques élevés d'AFP. Cette lésion s'intègre dans le cadre des tumeurs gastriques produisant de l'AFP (AFP producing gastric carcinoma).

L'incidence de ces tumeurs gastriques produisant de l'AFP est estimée entre 1,3 et 15 % de tous les adénocarcinomes de l'estomac et l'adénocarcinome hépatoïde serait le type histologique le plus fréquent.

Dans la forme typique le diagnostic est posé devant l'association d'un adénocarcinome de type intestinal de bien à peu différencié contenant des foyers présentant une architecture hépatoïde avec à l'étude IHC des antiprotéases (alpha-1-antitrypsine et alpha-1-antichymotrypsine) et un éventuel taux élevé d'AFP.

Le diagnostic différentiel se pose principalement avec les autres tumeurs gastriques produisant de l'AFP, certaines tumeurs embryonnaires et surtout avec le carcinome hépatocellulaire.

b-Carcinome à stroma lymphoïde : [82]

Le cancer gastrique à stroma lymphoïde est rare, de description récente, Il représente 1 à 4 % de tous les cancers gastriques selon les principales séries publiées. Il a fait l'objet de peu d'études, provenant pour la plupart du sud-est asiatique. Les travaux les plus récents ont définitivement établi sa relation avec le virus d'Epstein-Barr (EBV), dont la mise en évidence représente désormais un élément essentiel du diagnostic.

Ce carcinome survient avec un maximum de fréquence chez les sujets âgés de 60 ans.

Macroscopiquement, ce cancer est ulcéré et bien limité. Son histologie est caractérisée par la présence d'une infiltration lymphoïde massive entre les groupements cellulaires tumoraux et autour de la tumeur. Cet infiltrat est souvent de phénotype T, CD8+. Les cellules tumorales contiennent souvent des séquences génétiques du virus Epstein-Barr.

Le pronostic de cette tumeur est significativement meilleur que celui du carcinome habituel, à degré d'envahissement équivalent.

2- Autres formes histologiques

2-1 Lymphomes gastriques

Parmi les lymphomes primitifs du tube digestif, la localisation gastrique est prédominante. Les lymphomes gastriques représentent 2 à 3% de l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens et sont les plus fréquentes des localisations extraganglionnaires (23%) [83]. Cependant le lymphome gastrique demeure une affection rare puisqu'il ne représente que 7% des tumeurs malignes de l'estomac [84].

Les données des registres de cancers de 14 pays ont rapporté une incidence de ces lymphomes de 0,21 pour 100 000 habitants. Certaines études épidémiologiques ont montré que cette incidence augmentait de 3 à 5% par année [85].

Ce sont des lymphomes gastriques issus du tissu lymphoïde associé au tube digestif ou encore appelé MALT (Mucosa Associated Lymphoïde Tissue). Ils prennent leur origine à partir des lymphocytes B ou T. Les lymphomes B prédominent nettement (90 %) et les lymphomes T (10 %) sont plus rares mais non moins intéressants sur le plan physiopathologique [86].

Les lymphomes B sont constitués de proliférations lymphocytaires à petites ou grandes cellules. Ces dernières sont d'évolution spontanément plus agressive et dites de haut degré de malignité. Les proliférations à petites cellules peuvent poser un problème de classification et les études IHC et moléculaires y jouent un rôle essentiel :

- Lymphomes de la zone marginale du MALT à petites cellules dits de faible malignité (Figure 18) :

Couramment désignés «lymphome du MALT» on les dénomme selon la nouvelle classification générale des lymphomes OMS de 2001 lymphomes de la zone marginale du MALT. Ce sont des lymphomes de faible degré de malignité, d'évolution indolente, généralement localisés et pouvant se transformer en lymphome de haut degré de malignité lorsqu'il apparaît un ou plusieurs contingents de grandes cellules. Leurs caractères histologiques sont stéréotypés associant une infiltration du chorion par des cellules lymphoïdes de petite taille appelées «centrocyte-like», une hyperplasie lymphoïde folliculaire et des lésions lymphoépithéliales. L'étude immunohistochimique démontre le phénotype B (CD20+, CD79a+) de la population tumorale, exprimant le plus souvent une IgM. Les anomalies cytogénétiques les plus fréquemment retrouvées sont la trisomie 3 (50 à 60 %) et la translocation t (11 ; 18) (20 à 50 %) [87].

Ces lymphomes représentent 40% des lymphomes gastriques [84].

- Lymphomes B diffus à grandes cellules (Figure 19) :

Relativement fréquents (60%), la tumeur est constituée de cellules de grande taille, de type centroblastique ou immunoblastique avec de nombreuses mitoses. Les caractères IHC sont les mêmes que les lymphomes de type MALT à petites cellules ; on y met plus souvent en évidence une sécrétion intracytoplasmique d'une immunoglobuline monotypique. On distingue artificiellement deux types de lymphomes à grandes cellules. Le premier résulte d'une

transformation probable d'un lymphome de la zone marginale du MALT lorsqu'il s'y associe un contingent lymphomateux à petites cellules. L'autre correspond au lymphome à grandes cellules prenant naissance de novo et classé selon la nouvelle classification OMS en lymphome diffus à grandes cellules B. La distinction entre ces deux formes ne semble pas avoir d'intérêt pronostique.

La frontière entre lymphome à grandes cellules et à petites cellules est quelquefois difficile à établir et un véritable consensus sur le nombre et la répartition des grandes cellules nécessaire et suffisant pour affirmer un contingent de haute malignité est difficile à formuler [87].

Dans notre série, 11 malades ont présenté un lymphome gastrique soit 12% des cas.

2-2 Tumeurs stromales [88, 89, 90].

Les tumeurs stromales gastriques sont les tumeurs conjonctives les plus fréquentes du tube digestif. Au cours des 20 dernières années, de nombreux travaux ont permis une meilleure caractérisation de leur histogenèse mais aussi de la pathogénie et du pronostic de ces tumeurs. Les tumeurs stromales surviennent généralement chez les sujets âgés de 50 à 70 ans. Elles sont légèrement plus fréquentes chez les hommes, dans la majorité des cas sporadiques mais il existe quelques cas de maladie familiale. Les tumeurs stromales sont le plus souvent bien limitées mais non encapsulées, localisées dans la paroi gastrique où elles mesurent de quelques mm à parfois plusieurs dizaines de centimètres. A la coupe, ces tumeurs sont d'aspect blanc grisâtre et peuvent parfois présenter des remaniements de type myxoïde, kystique ou même hémorragique.

La microscopie optique et l'immunohistochimie sont maintenant nécessaires pour en faire le diagnostic anatomopathologique. En microscopie optique, il s'agit de cellules fusiformes (70 %), épithélioïdes (25 %) ou l'association des deux (5 %) (Figures 20, 21). L'étude IHC est indispensable au diagnostic. Environ 70 % des GIST expriment une positivité pour le CD34. Des travaux récents ont montré que la majorité des tumeurs stromales digestives expriment l'antigène CD117 (ou c-kit) qui est un récepteur appartenant à la famille des tyrosines kinases (Figure 22). Les seules cellules positives dans la paroi digestive sont les mastocytes et les

cellules de Cajal qui jouent un rôle dans la motricité du tube digestif. De nombreux travaux montrent que le CD117 est un marqueur plus sensible que le CD34 pour le diagnostic des tumeurs stromales digestives.

Le diagnostic de malignité repose exclusivement sur la présence de signes évidents de malignité : diffusion locorégionale, métastases à distance (principalement dans le foie) ou extension péritonéale. La plupart des auteurs s'accordent pour penser qu'un nombre de mitoses élevé (plus de 5 à 10 mitoses par 50 champs examinés au fort grossissement) et une grande taille de la tumeur sont les meilleurs critères prédictifs d'une évolution défavorable.

Dans notre série, ces tumeurs ont été retrouvées chez 4 patients, soit 4,3% des cas.

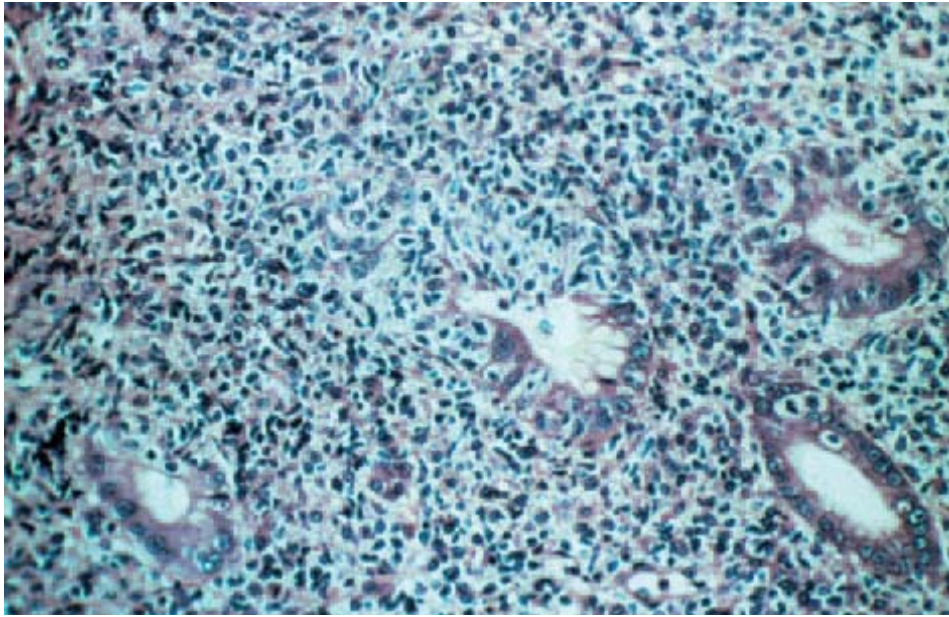


Figure 18 : Lymphome de la zone marginale du MALT de faible degré de malignité à petites cellules dites centrocyte-like qui infiltrent l'épithélium des glandes pour former des lésions lymphoépithéliales [86].

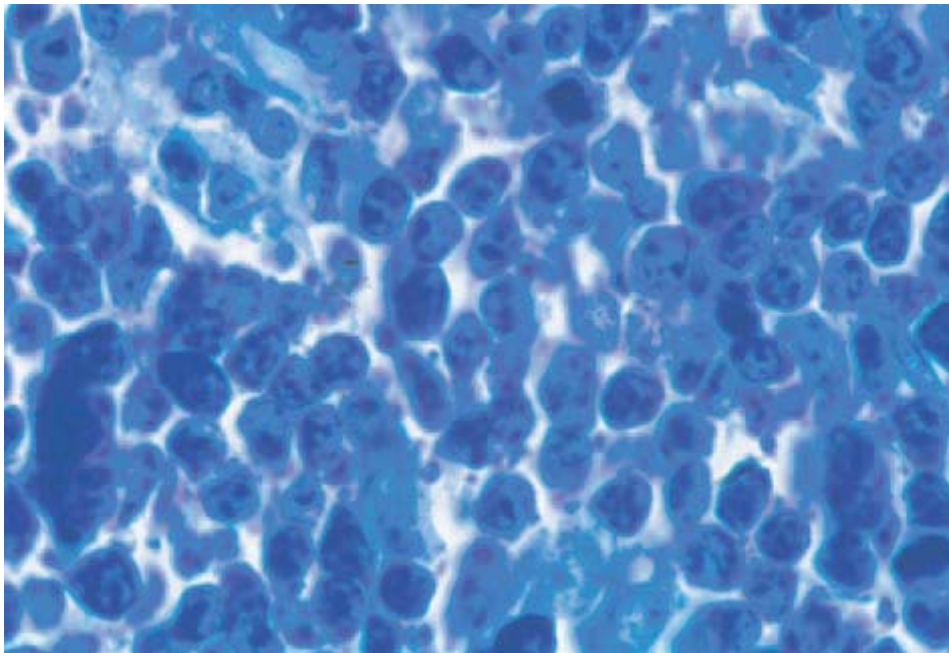


Figure 19 : Lymphome de haute malignité à grandes cellules centroblastiques Polymorphes [86].

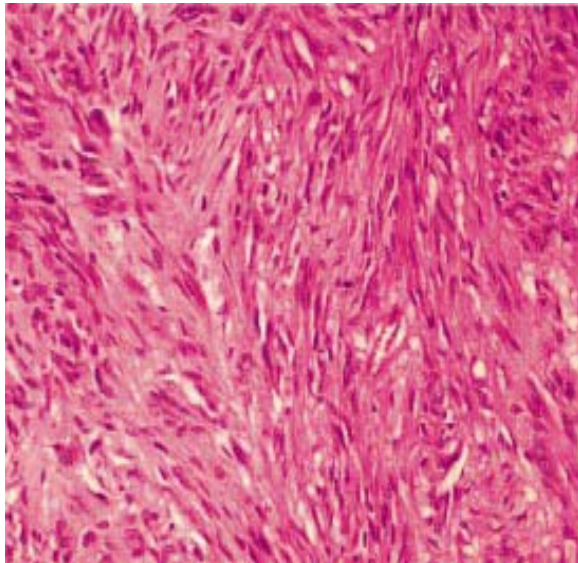


Figure 20 : Aspect histologique d'une tumeur stromale constituée de cellules fusiformes [90].

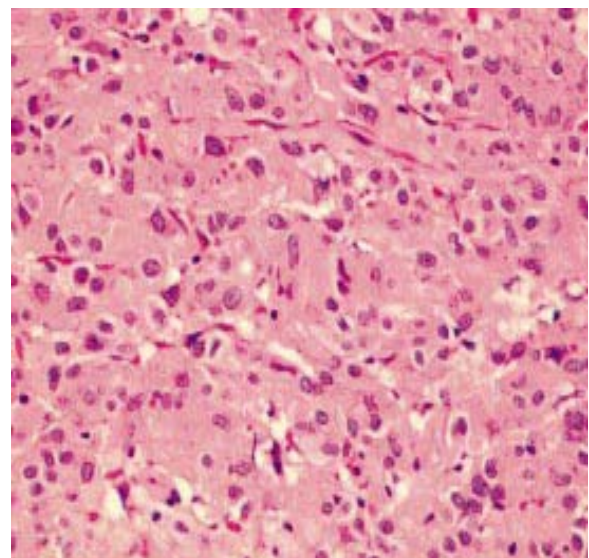


Figure 21: Aspect histologique d'une tumeur stromale constituée de cellules épithélioïdes [90].

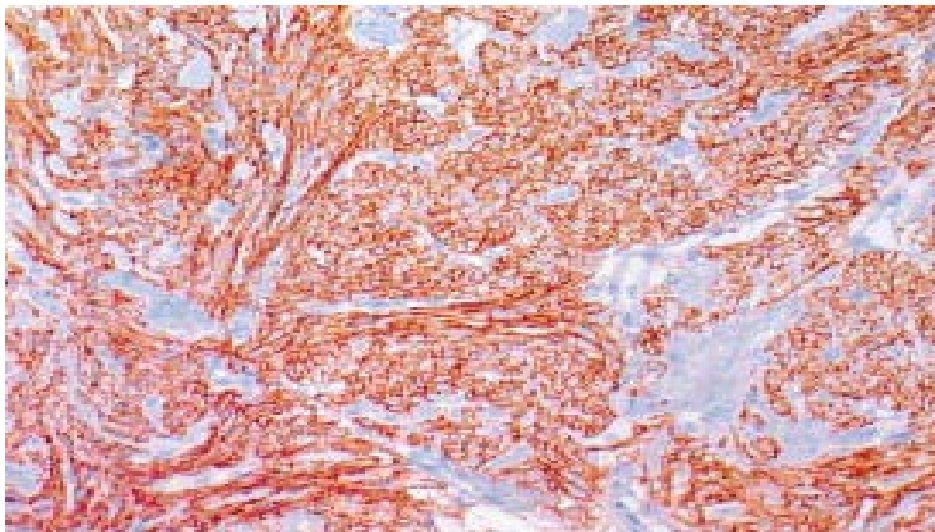


Figure 22 : Marquage immunohistochimique d'une tumeur stromale par l'anticorps c-kit (CD 117) [90].

2-3 Tumeurs carcinoïdes

Les tumeurs carcinoïdes sont des tumeurs neuroendocrines bien différenciées qui voient leur incidence augmenter. Cette augmentation d'incidence est probablement due à l'amélioration des méthodes diagnostiques comme l'endoscopie et l'étude immunohistochimique [62].

Les tumeurs carcinoïdes gastriques représentent environ 5% des tumeurs carcinoïdes digestives. Elles sont divisées en trois groupes selon leur physiopathologie, les tumeurs de type I surviennent sur une gastrite chronique atrophique, développée en règle sur une maladie de Biermer, voire dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune. Les carcinoïdes de type II se développent en cas de syndrome de Zollinger-Ellison compliquant une néoplasie endocrinienne multiple. Les tumeurs de type III sont dites sporadiques car elles surviennent en l'absence de contexte pathologique sous-jacent [91].

Cette classification physiopathologique est corrélée au pronostic puisque les carcinoïdes de type III s'accompagnent fréquemment de métastases ganglionnaires ou viscérales.

Ces tumeurs peuvent être uniques ou multiples :

–Les tumeurs multiples sont de petite taille, localisées souvent dans le fundus, s'accompagnant d'une hyperplasie des cellules entérochromaffine-like et s'observent au cours de la maladie de Biermer. Ces tumeurs sont souvent d'évolution bénigne.

–Les tumeurs uniques sont de siège sous-muqueux, bien limitées. Elles sont généralement sporadiques, se développant en l'absence de facteur prédisposant.

Dans notre série, nous n'avons noté aucun cas de tumeur carcinoïde.

2-4 Tumeurs malignes secondaires [62].

Les carcinomes métastatiques simulent en tout point une tumeur primitive. Leurs origines les plus fréquentes sont : le sein, les bronches, le foie et le rein, il peut s'agir aussi de mélanome ou de choriocarcinome. Les cancers des organes voisins s'étendent parfois à l'estomac (pancréas, colon, foie, vésicule).

2-5 Envahissement et stadification [26].

On connaît quatre modes d'extension pour le carcinome gastrique :

a- Par contiguïté :

L'extension transpariétale du carcinome gastrique est précoce. Initialement, la tumeur est uniquement superficielle puis elle s'érode spontanément. L'infiltration de la musculuse entraîne une accélération de la croissance tumorale avec infiltration rapide et diffusion métastatique. L'extension régionale se fait ensuite aux organes de voisinage (pancréas, foie, côlon, vésicule). Les métastases coliques et rectales (en manchon) des limites gastriques sont probablement liées au même mécanisme de diffusion, ainsi que la carcinose péritonéale.

b- Voie lymphatique :

Les ganglions régionaux sont d'abord envahis dans le territoire de drainage de la tumeur, puis l'extension se fait aux ganglions du hile hépatique, parapancréatiques, périoesophagiens et lomboaortiques. L'adénopathie sus claviculaire gauche de Troisier peut être révélatrice.

Les ganglions envahis peuvent être soit de volume normal, soit hypertrophiés et indurés, et ce n'est que l'examen histologique qui affirmera leur envahissement.

La Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC) a proposé une classification très précise, Elle représente une description systématique du drainage lymphatique de l'estomac, définissant des groupes d'envahissement ganglionnaire de gravité croissante en fonction de la localisation de la tumeur primitive de l'estomac.

Ces sites se répartissent en 3 niveaux N1, N2 et N3. Le groupe N1 comprend les ganglions périgastriques de 1 à 6, le groupe N2 les ganglions pédiculaires de 7 à 11 et le groupe N3 les ganglions à distance de 12 à 16 (Figure 23), (Tableau XX).

Tableau XX: Classification Japonaise des groupes ganglionnaires

Groupe N1	Groupe N2	Groupe N3
1. paracardiale droite 2. paracardiale gauche 3. petite courbure 4. grande courbure 5. supra pylorique 6. infra pylorique	7. coronaire stomachique 8. hépatique commune 9. tronc coeliaque 10. hile splénique 11. artère splénique	12. pédicule hépatique 13. rétro pancréatique 14. A.mésentérique sup 15. colique moyenne 16. para aortique

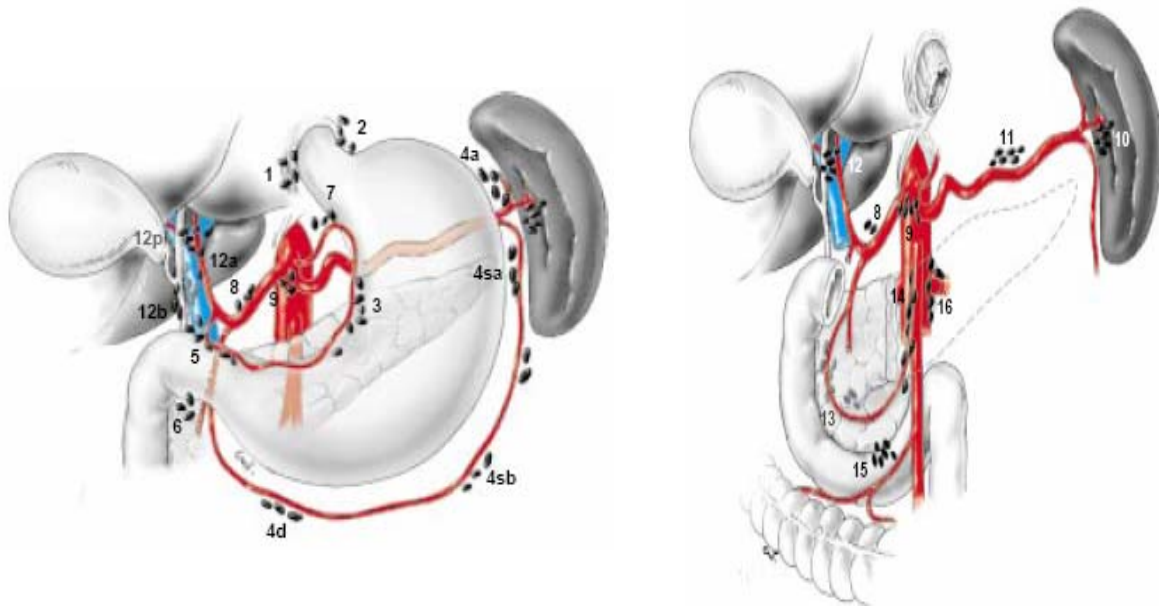


Figure 23: Représentation des sites de drainage ganglionnaire de l'estomac
Classification japonaise des groupes ganglionnaires [92].

c- Voie sanguine :

Les métastases peuvent toucher tous les organes. Les cellules carcinomateuses empruntent soit le courant veineux portal, soit la circulation artérielle. Par ordre décroissant de fréquence, sont atteints le foie, les poumons, les surrénales, les ovaires, les os, la thyroïde et la peau.

d- voie péritonéale:

Diffusion fréquente en particulier vers les ovaires constituant la tumeur de Krukenberg, métastase ovarienne qui peut être précoce uni ou bilatérale.

III. CLINIQUE

Les cancers de l'estomac sont le plus souvent diagnostiqués chez des patients symptomatiques présentant des formes évoluées. Les tumeurs débutantes sont habituellement asymptomatiques et rarement détectées en dehors d'une politique de dépistage ciblée.

Le délai entre le début de la symptomatologie et le diagnostic est variable. Plusieurs études ont montré que ce délai était plus long chez les patients présentant des symptômes d'alarme par rapport aux patients qui présentent de simples troubles dyspeptiques.

D'autres études ont montré la relation inverse entre le délai du diagnostic et la survie, ainsi les patients qui présentent les symptômes d'alarme ont un pronostic médiocre [93].

Dans notre étude, le délai moyen était de $10,28 \pm 11,72$ mois.

1 – Signes révélateurs

Ils sont vagues et non spécifiques, parfois trompeurs.

1-1 Douleur épigastrique

C'est le motif de consultation le plus fréquent; la douleur épigastrique est présente dans 65 à 85% des cas [94]. Elle est à type de brûlure ou de pesanteur, classiquement non rythmée par les repas, mais peut prendre le masque d'une douleur ulcéreuse typique.

Ce symptôme était présent chez 90,3% des patients dans notre série.

1-2 Vomissements

Les vomissements sont présents dans 25% des cas des cancers gastriques [94], surviennent plus fréquemment lorsque la tumeur envahit le pylore ou en cas de tumeur diffuse.

Dans notre série, les vomissements étaient présents chez 53,8% des patients.

1-3 Amaigrissement

La réduction pondérale résulte plus d'une réduction des apports alimentaires que d'une augmentation du catabolisme, et peut être rapportée à l'anorexie, les nausées, les douleurs abdominales, la sensation de satiété précoce, et/ou la dysphagie.

C'est un signe plus tardif mais présent dans 50% à 80% des cas au moment du diagnostic [27]. Il est considéré parmi les facteurs pronostiques potentiels.

L'amaigrissement était présent chez 77,4% de nos patients.

1-4 Hémorragies digestives

Un saignement extériorisé par une hématomèse ou un méléna est retrouvé dans 20 % des cas. Une anémie par carence martiale témoignant d'un saignement occulte est fréquente.

L'hémorragie digestive est considérée dans plusieurs études comme facteur pronostique, mais aucune étude n'a démontré un impact significatif sur l'évolution, ceci est du probablement au fait que l'hémorragie peut apparaître même au début de l'évolution de la tumeur et ne pas être liée nécessairement au stade [93].

Dans notre étude, on a noté des hémorragies digestives chez 47,3% des patients.

1-5 Dysphagie

C'est un symptôme associé significativement à un pronostic plus médiocre que celui lié à l'amaigrissement, avec une survie à 5 ans de 6% à 7%, une survie moyenne <10 mois et un risque de mortalité 7 fois plus élevé par rapport aux patients sans symptômes d'alarme.

Ce symptôme révèle le plus souvent une atteinte du cardia et de la partie proximale de l'estomac et il est associé à une dénutrition [93,95].

La dysphagie était présente chez 4 patients de notre série.

1-6 Troubles du transit

Les patients atteints de cancer gastrique présentent surtout une constipation, rarement une diarrhée. Ces troubles lorsqu'ils sont isolés peuvent faire méconnaître et retarder le diagnostic [94].

Dans notre série, les troubles de transit étaient présents chez 21,5% des patients surtout à type de constipation dans 15 cas.

1-7 Manifestations systémiques [27].

Les manifestations systémiques des cancers gastriques sont rarement inaugurales; il peut s'agir de manifestations cutanées (kératose séborrhéique diffuse, acanthosis nigricans), d'anémie hémolytique, de microangiopathie, de néphropathies membrano-prolifératives ou de syndromes d'hypercoagulation (syndrome de Trousseau).

Tableau XXI : Symptomatologie clinique rencontrée dans le cancer gastrique

Symptomatologie (%)	El khazraji [96]	Diarra [97]	Koffi [98]	Notre étude
Epigastralgies	86	62	88,9	90
Vomissements	62	38	58,3	53
Amaigrissement	68	86	86,1	77
Hémorragie digestive	27	4	13,9	47
Troubles du transit	35	–	–	21
Dysphagie	12	33	11,1	4
Asthénie	–	–	–	42
anorexie	28	32	–	35

2– Examen Physique

Il est souvent négatif, parfois il met en évidence :

2-1 Masse abdominale

A un stade avancé, l'examen clinique peut découvrir une masse épigastrique, ou de l'hypochondre gauche, indolore, mobilisable par rapport au plan profond ou adhérente à la paroi abdominale. La présence de cette masse palpable indique généralement une extension régionale.

Plusieurs études se sont intéressées à la valeur pronostique de ce signe et ont objectivé une forte corrélation avec un taux de survie à 5 ans médiocre (0%–20%) [95].

Dans notre étude, on a constaté une masse épigastrique chez 22,6% des patients.

2-2 Ascite

Témoigne de l'extension métastatique au niveau du péritoine, ce signe a été retrouvé chez 11,8% de nos patients.

2-3 Hépatomégalie

La constatation d'une hépatomégalie indique une atteinte métastatique au niveau du foie. L'hépatomégalie était présente chez 9,7% des patients de notre série.

2-4 Adénopathies

Axillaires, sus claviculaires, en particulier le creux sus claviculaire gauche à la recherche du ganglion de Troisier.

Ce signe était présent chez un patient dans notre étude.

2-5 Touchers pelviens

A la recherche de métastase dans le cul de sac de Douglas ou métastases ovariennes.

IV. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1 – Bilan à visée diagnostique

1-1 Endoscopie oeso-gastro-duodénale

Une suspicion clinique de cancer gastrique doit faire pratiquer une endoscopie oeso-gastro-duodénale indispensable au diagnostic. Associée à des biopsies, elle permet le diagnostic dans 95 % des cas [99].

L'examen endoscopique permet :

- Le diagnostic des lésions cancéreuses.
- La caractérisation histologique du cancer en réalisant des biopsies.
- De préciser la taille, l'aspect macroscopique et la localisation du cancer par rapport aux orifices et aux courbures.
- La surveillance du cancer opéré.

Les cancers superficiels gastriques ne sont pas aisés à diagnostiquer. Ce sont des tumeurs localisées à la muqueuse ou à la sous muqueuse, elles peuvent donner à la muqueuse un aspect polypoïde localisé, ou celui d'une induration en plaque, d'une décoloration, d'une dépression, ou d'une ulcération (Figure 24).

Généralement, en l'absence de politique de dépistage, les tumeurs malignes de l'estomac sont diagnostiquées à un stade plus évolué. Elles peuvent avoir un aspect polypoïde,

bourgeonnant, ulcéré ou infiltrant. Un aspect infiltré, rigide et diffus est évocateur d'une linite gastrique (Figures 25–29).

Dans notre série, la FOGD a montré que les tumeurs gastriques siègent le plus souvent au niveau antropylorique et ceci dans 48,4% des cas et que l'aspect ulcérobourgeonnant prédomine avec 37,6% des cas.

1-2 Etude histologiques des biopsies :

La biopsie est le temps essentiel du diagnostic. Les biopsies doivent être multiples; en effet, Cinq à huit biopsies doivent être faites sur les anomalies du relief muqueux et atteindre autant que possible la sous-muqueuse. Dans la forme linitique les biopsies endoscopiques ont une sensibilité de seulement 50%. Une macrobiopsie à l'anse ou une biopsie sous échoendoscopie sont parfois nécessaires.



Figure 24: vue endoscopique d'un cancer superficiel localisé au niveau de la grande courbure gastrique [100].

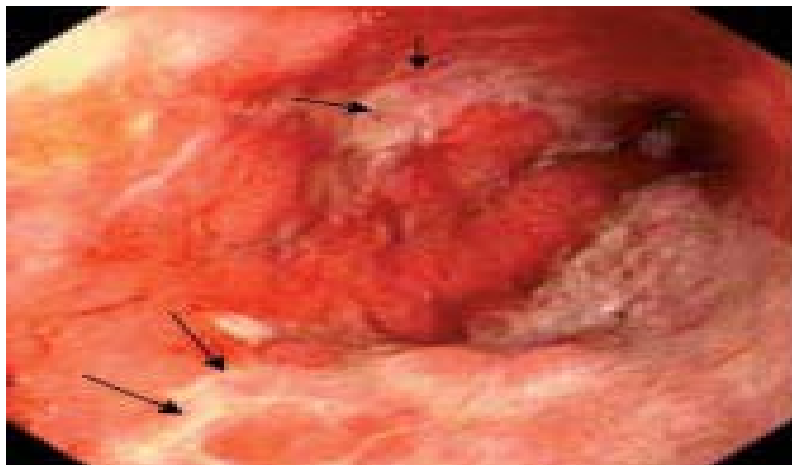


Figure 25: infiltration pariétale gastrique circonférentielle blanchâtre. Aspect macroscopique d'une linite [80]



Figure 26: lésion antrale sous-muqueuse excavée à contours irréguliers, associée à une infiltration blanchâtre évoquant un ulcère malin [101].



Figure 27: Plis gastriques remaniés infiltrés ; ulcération blanchâtre centrale :
Lymphome de Malt à petites cellules de bas grade de malignité au stade précoce [102].

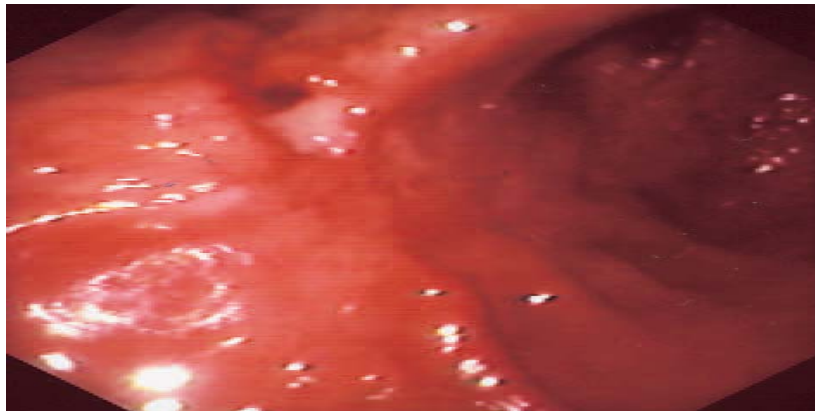


Figure 28 : Aspect endoscopique d'une lésion ulcérée avec infiltration pariétale :
Lymphome gastrique de faible malignité [86].



Figure 29: Aspect endoscopique d'une tumeur stromale gastrique soulevant
la muqueuse [90].

2– Bilan préthérapeutique [103].

Le carcinome gastrique est une pathologie mortelle. Le facteur pronostique est fortement corrélé à la stadification TNM, un bilan d'extension précis est donc indispensable pour le choix d'une thérapeutique adéquate.

2-1 Bilan d'extension :

Dans le passé, l'échographie transcutanée et le transit oeso-gastro-duodénal (TOGD) étaient utilisés pour le bilan d'extension des carcinomes gastriques. Ceux-ci sont actuellement insuffisants pour une décision thérapeutique et ont laissé leur place à l'échoendoscopie et à la TDM.

a- L'échoendoscopie [103].

L'échoendoscopie est la technique la plus performante à l'heure actuelle pour la détermination de T et N de la classification TNM. Elle permet de visualiser les cinq couches de la paroi gastrique comme une alternance de zones hyper et hypoéchogènes et présente une sensibilité de 83% et une spécificité de 94% pour la détermination de T.

Selon Dihler, la sensibilité de l'échoendoscopie pour la détermination de N est de l'ordre de 66% tous stades confondus, alors que d'autres travaux ont montré une corrélation de 78% entre les données de l'échoendoscopie et les résultats anatomopathologiques postchirurgicaux concernant N.

L'échoendoscopie est utile :

1. en cas de suspicion de linite avec hypertrophie des plis gastriques sans histologie positive.
2. pour évaluer l'extension des lésions sur l'œsophage, le pylore et le duodénum en cas de linite.
3. pour évaluer les tumeurs superficielles afin de déterminer les indications de mucosectomie.
4. pour apprécier l'atteinte pariétale.

Le carcinome gastrique est visualisé comme une masse hypoéchogène interrompant la paroi gastrique (Figures 30–35).

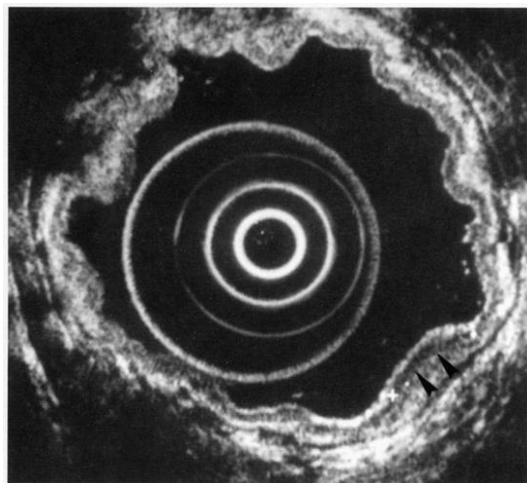


Figure 30: Petit cancer superficiel T1



Figure 31: Vaste cancer de type infiltrant T2 [103].

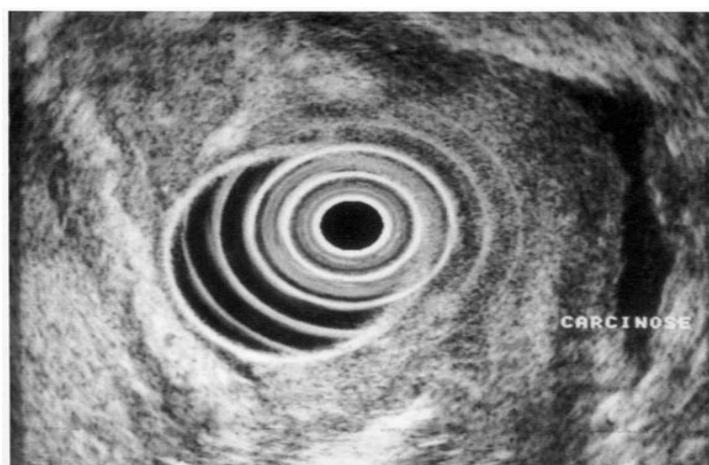


Figure 32: Cancer T4 à type de linite [103].

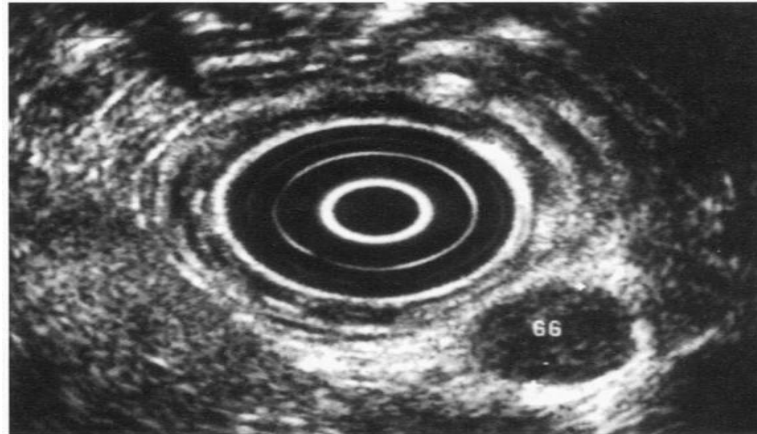


Figure 33: Ganglion d'allure métastatique, rond, hypoéchogène mesurant 1 cm de diamètre [103].



Figure 34: Aspect d'infiltration pariétale d'un lymphome gastrique [86].

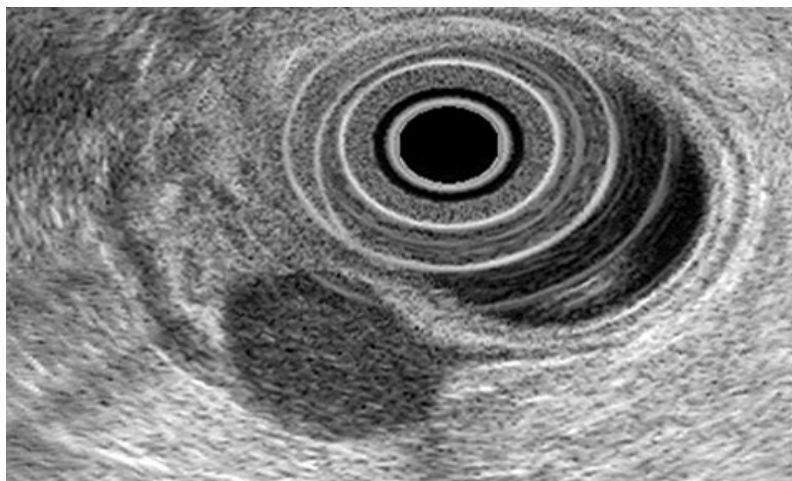


Figure 35: Aspect échoendoscopique d'une tumeur stromale [88].

b- Echographie abdominale [103, 104].

L'échographie participe au bilan d'extension, mais ne doit pas être systématique (avis d'experts). Elle permet de rechercher des adénopathies autour des repères vasculaires, des métastases hépatiques, une ascite, une carcinose péritonéale et des métastases ovariennes.

La lésion de la paroi gastrique est définie comme un épaissement localisé ou diffus de la paroi supérieur à 1 cm, réalisant soit un aspect d'anneau excentré quand la paroi saine est visible, soit un aspect de pseudo rein si la lésion est diffuse. Si l'antré peut être examiné dans certains cas, la portion sous-costale reste très difficile à étudier.

Dans notre série, l'échographie abdominale a révélé une carcinose péritonéale dans 38,5% des cas, des métastases hépatiques dans 30,8% des cas et des adénopathies dans 25% des cas.

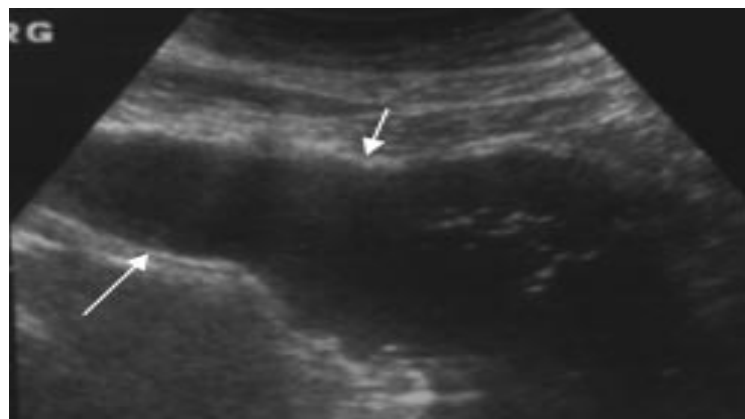


Figure 36: estomac non mobile au passage de la sonde, aspect rigide des parois. Les différentes couches de l'estomac ne sont plus individualisables (flèches blanches) [80].

c- TDM abdomino-pelvienn

La TDM est réalisée après opacification digestive haute, avec remplissage satisfaisant de l'estomac et injection intraveineuse de produit de contraste.

En ce qui concerne les métastases, la TDM reste l'examen du choix pour la recherche des adénopathies situées en dehors du champ d'exploration de l'échoendoscopie, ainsi que les métastases hépatiques, surrénaliennes, pulmonaires, ovariennes et la carcinose péritonéale.

Il est aussi utile pour le bilan de résecabilité et il peut être utile pour le centrage d'une radiothérapie post-opératoire. Ses performances pour préciser l'extension ganglionnaire et pariétale sont inférieures à celles de l'échoendoscopie [103].

L'aspect du cancer gastrique en TDM est variable. Le plus souvent il s'agit d'un épaissement focal de la paroi gastrique qui peut être associé à une masse intra-luminale exophytique. La tumeur est le plus souvent rehaussée de façon hétérogène par le produit de contraste iodé avec des signes évoquant la malignité : infiltration de la graisse périgastrique, adénopathies périgastriques, infiltration le long des ligaments péritonéaux, envahissement des organes de voisinage [105] (Figures 37–40).

Dans notre étude, la TDM a révélé une carcinose péritonéale dans 40% des cas, des métastases hépatiques dans 31,3% des cas et des adénopathies dans 61,3% des cas.

d-PET scan :

Le PET scan a aussi montré son efficacité dans la prédiction de la réponse clinique chez les patients atteints de cancer gastrique. La classification de ces tumeurs utilisant le PET scan peut être meilleure, même chez les patients avec un cancer localement avancé et qui peuvent bénéficier d'une résection curative [106].



Figure 37: TDM abdominale :coupe axiale montrant une tumeur T2, masse ulcérée localisée avec rehaussement transmural sans extension périgastrique [107].



Figure 38: TDM axiale, injectée et opacifiée par voie haute par de la Gastrografine diluée. Carcinose péritonéale avec gâteau épiploïque antérieur (flèche noire) [106].

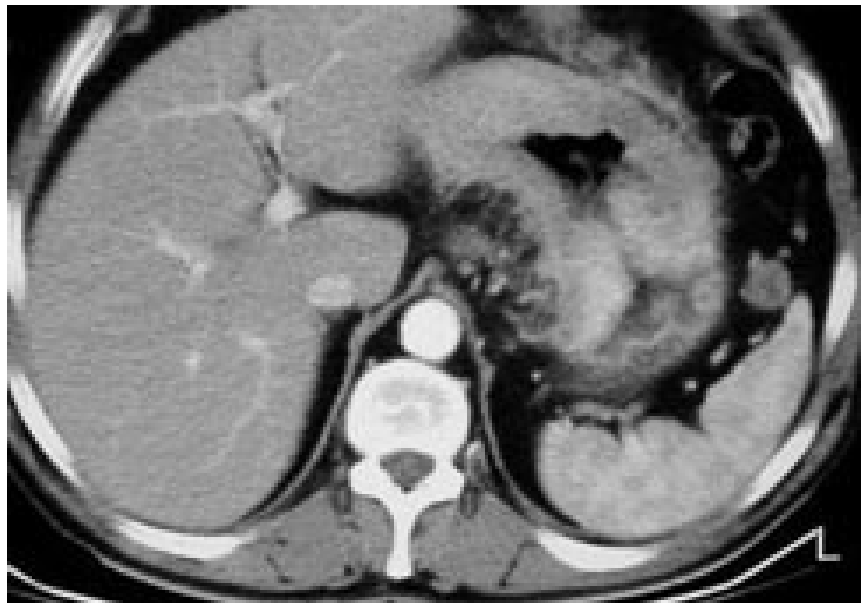


Figure 39: Linite plastique, épaissement important et diffus de la paroi gastrique [105]



Figure 40: TDM abdominale injectée : discret épaissement pariétal diffus de l'estomac, rehaussement pariétal gastrique faible, élargissement inter plis gastrique (Lymphome de MALT à petites cellules de bas grade de malignité) [102].

e-Transit oeso-gastro-duodénal [103, 104].

Sa réalisation ne doit pas être systématique. Sa valeur diagnostique s'efface derrière celle de l'échoendoscopie pour le diagnostic des limites. Il est cependant admis qu'il peut être utile, d'après certaines équipes, pour la localisation haute des tumeurs gastriques et pour le centrage d'une radiothérapie post-opératoire.

On dispose de deux méthodes, le simple et le double contraste. Le simple contraste est utilisé dans l'étude des lésions infiltrantes, sténosantes et sous-muqueuses, tandis que le double contraste permet d'analyser la muqueuse gastrique et de découvrir les lésions superficielles.

Selon la classification de Bormann, on observe plusieurs aspects (Figure 41-44) :

- Lésion végétante avec image lacunaire fixe, habituellement de diamètre supérieur à 3 cm de surface lobulée.
- Lésion ulcérée, image d'addition réalisant un aspect de niche encastrée, cratère irrégulier aux berges nettement surélevées, de diamètre supérieur à 3 cm, elle est bien limitée.
- Lésion similaire à une ulcération mais de dimensions plus importantes, aux bords moins relevés, aux limites moins nettes, associée à une rigidité de la paroi gastrique.
- Forme infiltrante diffuse, rétraction localisée ou diffuse (linité gastrique) réalisant un petit estomac rétracté, apéristaltique dont les plis sont effacés et figés.

Bien qu'il soit difficile de différencier les tumeurs bénignes et malignes, on n'observe dans la littérature que 5 à 10 % de faux négatifs de malignité.

Le TOGD permet de réaliser un bilan d'extension local, oesophage et cadre duodénal, les empreintes extrinsèques pouvant être l'image d'adénopathies régionales.

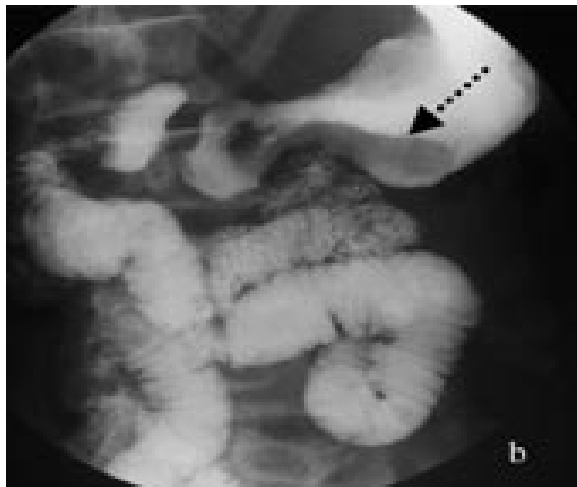


Figure 41 : Aspect « en lobe d'oreille » avec une zone radio transparente [101].



Figure 42: Lacune antrale à bords irréguliers (flèches noires), avec des spicules (flèche épaisse) [101].



Figure 43: Linite gastrique : épaississement des plis gastriques, aspect d'estomac en « chaussette » [27].

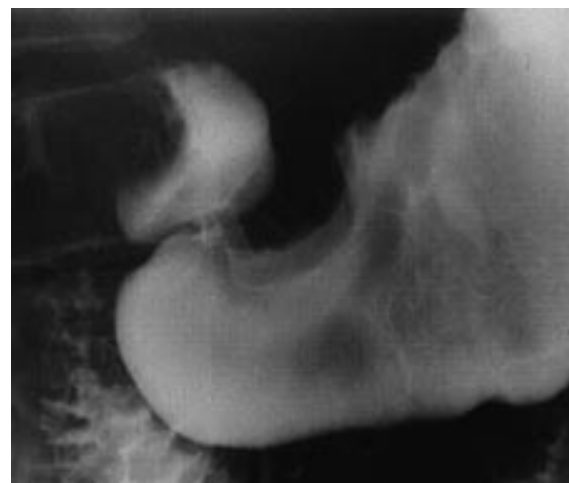


Figure 44: lacune radio transparente d'ulcération et bonne visualisation des gros plis (Lymphome de Malt à petites cellules de bas grade de malignité au stade précoce) [102]

f- Radiographie du thorax

Elle fait partie du bilan d'extension à la recherche de métastases pleuro-pulmonaires qui peuvent se manifester par : une opacité arrondie unique, un aspect en lâcher de ballon, une miliaire et un épanchement pleural.

Actuellement, le scanner thoracique plus performant est recommandé à la recherche de métastases pulmonaires.

Dans notre série la radiographie du thorax a montré dans 3 cas un épanchement pleural et dans 4 cas des lésions d'allure métastatique (aspect en lâcher de ballon).

g- Laparoscopie exploratrice

La laparoscopie permet une exploration visuelle directe de la cavité abdominale et sa valeur diagnostique dans la recherche d'une carcinose péritonéale est supérieure à 90%. Les meilleurs résultats sont obtenus dans la recherche de micrométastases péritonéales et de petites métastases hépatiques de surface [108].

Elle peut être utile en cas de tumeur volumineuse dont la résecabilité est douteuse sur le scanner. Cependant la littérature ne conduit pas, faute de preuve formelle de son utilité, à la rendre systématique.

h-Les marqueurs tumoraux :

L'ACE, le CA19-9 et plus récemment le CA72-4 sont élevés chez 30 à 40% des patients atteints de cancers métastatiques, mais aucune étude méthodologiquement correcte n'a été réalisée sur l'utilité du dosage de ces marqueurs. Leur dosage est optionnel lorsqu'ils peuvent être utiles à l'évaluation d'une thérapeutique [109].

2-2 Bilan d'opérabilité

Ce bilan permet d'apprécier le retentissement du cancer gastrique sur l'état général, ainsi que l'évaluation de l'opérabilité du patient et la surveillance post-opératoire. Il comporte :

–L'hémogramme à la recherche d'une anémie pouvant nécessiter une transfusion.

- La protidémie à la recherche d'une hypoprotidémie.
- L'ionogramme sanguin à la recherche d'une alcalose hypokaliémique due en général aux vomissements.
- La fonction rénale à la recherche d'une insuffisance rénale.
- Une évaluation cardiologique (ECG, échocardiographie) si une chimiothérapie cardiotoxique (Epirubicine, 5-FU) est envisagée. Une évaluation pulmonaire (EFR) peut être nécessaire en fonction du terrain du patient.

V. TRAITEMENT

1- But

Le pronostic du cancer gastrique est mauvais et le taux de survie à cinq ans est faible dépasse rarement 20%. C'est un cancer à extension locale et ganglionnaire, dont le seul traitement potentiellement curatif est la chirurgie radicale [106]. Le but du traitement est de réaliser une exérèse de l'estomac tumoral et du territoire ganglionnaire drainant la lésion, ne laissant place à aucun résidu quand cela est possible.

Les résultats de la chimiothérapie adjuvante sont décevants et de nouveaux protocoles sont en cours d'évaluation tels que la chimiothérapie intra-péritonéale avec ou sans hyperthermie.

2- Moyens

2-1 Chirurgie

a- Résection curative

L'exérèse est dite curative, quand elle ne laisse pas en place des reliquats tumoraux macroscopiques. C'est pour cela que la marge de sécurité en amont de la tumeur est de 4 cm dans les formes histologiques différenciées, alors que dans les formes indifférenciées ou diffuses, cette marge est de 8 cm. Ceci explique également, l'extension de l'exérèse gastrique

dans certains cas à l'un ou l'autre viscère ou structure anatomique, ainsi que pour le curage ganglionnaire.

Le type de résection dépend du siège de la tumeur et de son extension, en particulier ganglionnaire [110].

➤ Gastrectomie polaire inférieure :

Proposée dans le traitement des cancers antropyloriques ne dépassant pas l'angle de la petite courbure. Elle comporte l'exérèse des trois quarts ou les quatre cinquièmes de l'estomac, du grand épiploon, du duodénum mobile et une lymphadénectomie radicale. Le rétablissement de la continuité est habituellement assuré par une anastomose gastrojéjunale disposée préférentiellement en précolique.

La section gastrique proximale est oblique, débute en dedans 2cm sous le cardia et s'étend en dehors jusqu'à la naissance du premier vaisseau court, alors que la section distale est identique à celle des gastrectomies totales.

Le rétablissement de continuité se fait par :

- Anastomose type FINSTERER : c'est une anastomose gastrojéjunale.
- Anastomose type PEAN : c'est une anastomose gastroduodénale.
- Anastomose type POLYA : anastomose gastrojéjunale intéressant toute la tranche de résection gastrique (comme FINSTERER) indiquée lorsque la résection gastrique est très haute [110].

Pour les tumeurs de l'antra, cette intervention procure une survie comparable à celle des gastrectomies totales avec moins de morbidité et de mortalité périopératoires [106].

Selon la littérature, la gastrectomie polaire inférieure vient en 1^{er} lieu, ce qui est adapté à une localisation antro-pylorique plus fréquente.

Dans notre série, 11 patients ont bénéficié d'une GPI dont 7 cas d'adénocarcinomes et 4 cas de tumeurs stromales.

➤ Gastrectomie totale :

Elle est destinée aux tumeurs du corps gastrique, du fundus, du cardia respectant l'oesophage abdominal, aux tumeurs diffuses et certaines tumeurs à forme linitique, en raison

de l'importante diffusion sous muqueuse de ce type de tumeur. Elle emporte la totalité de l'estomac, la partie libre du 1^{er} duodénum, la partie terminale de l'oesophage, le grand épiploon et les chaînes ganglionnaires juxtagastriques, coronaires et hépatiques.

Un examen extemporané de la tranche de section oesopahgienne est recommandé en cas de tumeur cardiotubérositaire [27]. La section proximale se situe au niveau de l'oesophage abdominal, la section distale au niveau du premier duodénum.

Le rétablissement de la continuité digestive est réalisée par une anastomose oesojéjunale sur une anse en Y dont la longueur est suffisante afin d'éviter les risques de reflux biliopancréatique.

Dans notre série, la gastrectomie totale a été réalisée chez 5 patients.

➤ Gastrectomie polaire supérieure :

Elle est réservée aux cancers proximaux de l'estomac, la résection peut intéresser les 2/3 de l'estomac et une partie de l'oesophage. Elle emporte les ganglions paracardiaux, le petit épiploon, les 2/3 gauches du grand épiploon et la chaîne lymphatique coronaire stomacique. Les pédicules pylorique et gastroépiplœique restent en place avec les chaînes ganglionnaires qui en sont tributaires. L'exérèse peut être élargie de principe ou de nécessité, à la rate et à la queue du pancréas. La vagotomie constamment associée nécessite la confection d'une pyloroplastie.

La continuité est rétablie par anastomose oesogastrique terminoterminal.

➤ Curages ganglionnaires : [91]

La pratique des curages ganglionnaires a considérablement évolué au cours de ces 20 dernières années. L'enjeu des curages est double. En premier lieu, il doit accroître le caractère carcinologique de l'exérèse tumorale et augmenter la survie des patients. En second lieu, il doit permettre de classer plus précisément la pathologie cancéreuse, permettant de comparer les groupes de patients et d'évaluer précisément les thérapeutiques nouvelles.

Les séries japonaises ont démontré que l'envahissement ganglionnaire des cancers gastriques était avant tout un envahissement de proximité, justifiant un curage de proximité

(N1). À l'inverse, les indications de curages étendus ne doivent pas être une règle pour tous les types de tumeurs.

Les curages permettent une analyse précise de l'extension ganglionnaire de la maladie et un pronostic en terme de survie. Il existe deux classifications :

– la classification TNM de l'UICC/AJCC de 1997 qui se base sur le nombre de ganglions envahis. Elle nécessite l'analyse d'au moins 15 ganglions.

– La classification japonaise du cancer gastrique qui reconnaît 16 sites ganglionnaires principaux. Cette description actuelle du drainage lymphatique gastrique a une orientation chirurgicale et suit les recommandations de la Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC) éditée en 1962. Elle représente une description systématique du drainage lymphatique de l'estomac.

Tableau XXII : Sites ganglionnaires en fonction de la localisation selon la Japanese Research Society for Gastric Cancer [27].

Siège de la tumeur	Sites ganglionnaires			
	N1	N2	N3	N4
Antre	3, 4, 5, 6	1,7, 8, 9	2, 10, 11,12, 13, 14	15,16
Corps	1, 3, 4, 5, 6	2, 7, 8, 9, 10,11	12, 13,14	15,16
Cardia, fundus	1, 2, 3, 4	5, 6, 7, 8, 9,10, 11	12, 13,14	15,16
Estomac total	1, 2, 3, 4, 5, 6	7, 8, 9, 10, 11	12, 13,14	15,16

- **Classification des curages :**

Selon l'extension de l'exérèse ganglionnaire, quatre types de curages sont décrits :

–Curage D1 : fait partie intégrante des règles classiques occidentales de l'exérèse d'un cancer de l'estomac et consiste en l'ablation des premiers relais ganglionnaires péri-gastriques, les groupes 1 à 6.

–Curage D2 : indépendant du type de gastrectomie réalisé (totale ou partielle) emporte le grand et le petit épiploon, ainsi que tous les relais ganglionnaires du groupe N2, définis en fonction de la localisation de la tumeur.

–Curage D3 : complète le curage D2 par l'exérèse de tous les relais ganglionnaires situés à distance de l'estomac. Ce type de curage est à l'heure actuelle pratiquement abandonné par la plupart des équipes puisqu'il est démontré que les envahissements de ganglions de troisième ordre doivent être considérés comme des métastases. Par ailleurs, la réalisation d'une gastrectomie de type D3 est grevée d'une lourde morbidité sans bénéfice pour le patient.

–Curage D4 : complète le curage D3 par l'exérèse des relais ganglionnaires aortiques, caves, du hile rénal gauche et de l'artère colique médiane.

b- Résection palliative:

La résection incomplète avec résidu tumoral macroscopique (R2) ou microscopique (R1) a un très mauvais pronostic [111].

L'objectif de la chirurgie palliative est d'améliorer la qualité de vie tout en minimisant les complications. L'amélioration de la survie des patients reste un objectif secondaire.

Une résection palliative peut être indiquée en cas de tumeurs douloureuses, hémorragiques ou sténosantes. Elle dépend de l'intensité des signes fonctionnels, de l'état général et nutritionnel, de l'âge, des ressources thérapeutiques complémentaires utilisables et surtout de la résécabilité et d'une espérance de vie supérieure à 6 mois.

La chirurgie palliative comporte l'exérèse ou bien la dérivation associée ou non à des interventions endoscopiques ou percutanées. Plusieurs séries ont montré que l'exérèse est préférable à la dérivation avec un meilleur contrôle des symptômes sans augmentation des complications.

L'exérèse palliative est grevée d'une morbidité et d'une mortalité importantes (54% et 6% respectivement) ce qui nécessite de restreindre ses indications aux patients présentant des symptômes sévères [112].

Dans notre série, une chirurgie palliative a été réalisée chez 4 patients à type de gastrectomie subtotale de propreté dans un cas, jéjunostomie d'alimentation dans un cas et gastro-entéro- anastomose dans deux cas.

2-2 Traitement adjuvant:

Dans une revue récente de plusieurs études dans différents pays, l'amélioration du taux de survie à 5 ans, a suggéré un rôle modéré du traitement adjuvant dans le contrôle du cancer gastrique [106].

a- Chimiothérapie

Une grande partie des cancers gastriques est diagnostiquée à un stade métastatique ou localement avancé. En raison du taux important de récives locorégionales du cancer gastrique et de son pronostic médiocre après une résection chirurgicale, le recours à un traitement adjuvant ou néoadjuvant paraît nécessaire [113].

Différents protocoles de chimiothérapie étaient comparé à la chirurgie seule en Europe, en Asie et aux USA, ainsi la chimiothérapie a montré son efficacité en termes de réponse tumorale et de survie.

Les principaux buts de la chimiothérapie sont d'améliorer les résultats de la chirurgie à visée curative et de réduire la masse tumorale chez les malades métastatiques pour augmenter leur survie en cas d'inopérabilité [114].

➤ Chimiothérapie néoadjuvante :

Le but de cette chimiothérapie est d'améliorer le taux de résécabilité d'une part et la survie d'autre part. Deux études datant de plus de 10 ans avaient rapporté un bénéfice de ce type de traitement chez les patients atteints de cancers gastriques inextirpables car dans 30 à 40 % des cas elle permet, en cas de bonne réponse, une résection secondaire [114].

Plusieurs études ont montré l'intérêt de ce traitement néoadjuvant préopératoire, amenant grâce au « down-staging » à une meilleure résécabilité et une amélioration du pronostic [115].

La chimiothérapie néoadjuvante permet de prédire l'utilité éventuelle de la chimiothérapie postopératoire en évaluant la réponse du tissu tumoral réséqué et elle est aussi efficace dans la réduction des micrométastases.

En plus de l'association cisplatine/5-FU, de nouveaux agents anticancéreux tel les taxanes, l'irinotecan et l'oxaliplatine ont objectivé un taux de réponse supérieure à 70% ces dernières années, et une amélioration de la survie médiane supérieure à 12 mois dans le traitement palliatif.

Dans notre série, la chimiothérapie néoadjuvante a été indiquée chez 9 patients présentant un adénocarcinome localement avancé, mais n'a pu être réalisée que chez 3 patients, avec un seul cas de bonne réponse.

➤ **Chimiothérapie adjuvante :**

L'intérêt de la chimiothérapie adjuvante a été souligné dans plusieurs méta-analyses concluant ainsi à une réduction du risque de décès de l'ordre de 44 % pour les patients traités [116].

Au Japon, la chimiothérapie adjuvante, à base de tégaflur et/ou de mitomycine, le plus souvent associée à une immunothérapie, est considérée comme un standard thérapeutique depuis plusieurs années après études contrôlées [117].

La plupart des traitements chimiothérapiques sont grevés d'une morbidité importante. Les taux de réponse rapportés ne dépassent pas 60 % et les survies médianes se situent entre 9 et 12 mois.

➤ **Chimiothérapie intra-péritonéale :**

La chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale est une technique séduisante qui est en évaluation dans des centres spécialisés. Ce type de traitement adjuvant permet une concentration locale importante ainsi qu'un passage portal préférentiel permettant de diminuer le développement des métastases péritonéales et hépatiques.

La chimiothérapie intrapéritonéale postopératoire immédiate ou la chimiohyperthermie intrapéritonéale peut être envisagée, soit à titre palliatif devant une carcinose péritonéale avérée

et non accessible à la chirurgie , soit à visée curative en association à une chirurgie de cytoréduction macroscopiquement complète, soit à titre prophylactique pour prévenir le développement d'une carcinose après traitement chirurgical d'un cancer gastrique non métastatique dont le principal mode de diffusion se fait à partir de la séreuse péritonéale [118].

b-Radiothérapie

La radiothérapie externe seule n'est pas suffisante pour augmenter le taux de survie des patients, pas plus que la chimiothérapie seule. Il semble exister suffisamment d'arguments pour que la chimioradiothérapie postopératoire devienne une composante essentielle des thérapeutiques dans les cancers gastriques [117].

La radiothérapie associée à la chimiothérapie a un rôle important en raison de la fréquence des récidives locorégionales. Ses modalités sont en cours d'optimisation et nécessiteront encore plusieurs essais thérapeutiques.

Une étude américaine a proposé comme traitement standard adjuvant une association radiochimiothérapique [119]. Actuellement, la radio-chimiothérapie postopératoire est recommandée lorsque le curage ganglionnaire a été insuffisant (moins de 15 ganglions examinés) ou chez un patient jeune, informé de la toxicité du traitement, opéré d'une tumeur T3 ou N+, quelque soit la qualité du curage ganglionnaire. En pratique, l'indication de ce traitement doit être discutée en réunion multidisciplinaire de cancérologie sur des critères carcinologiques, d'état général et nutritionnel [120].

La radio-chimiothérapie postopératoire a permis une diminution du risque relatif de récurrence de 50% dans la seule étude récente randomisée. Cependant, sa faisabilité est faible, de l'ordre de 65% dans une population sélectionnée [120].

L'optimisation de la radio-chimiothérapie passe probablement par son utilisation préopératoire. Cette stratégie préopératoire est en cours d'évaluation en France dans l'essai intergroupe Trace. Cette étude de phase II évalue la faisabilité d'un schéma de chimiothérapie (FOLFIRI, 5-fluoro-uracile-acide folinique-irinotécan) puis de radio-chimiothérapie (45 Gray, 5-fluo-uracile en perfusion continue), soit avant, soit après l'opération [121].

Dans notre série, 6 patients ont reçu une radiochimiothérapie adjuvante type Mac Donald.

2-3 Traitement endoscopique

La mucosectomie endoscopique des cancers gastriques superficiels est actuellement proposée comme traitement de première intention pour les cancers gastriques intra-muqueux et les dysplasies sévères. C'est une technique introduite en 1984 et qui a vu ses indications s'élargir. Elle impose une évaluation par échoendoscopie avec minisonde et une discussion multidisciplinaire pour évaluer le rapport bénéfice-risque de cette technique par rapport à une exérèse chirurgicale.

Pour la littérature japonaise, la résection endoscopique des cancers superficiels s'applique aux adénocarcinomes bien ou moyennement différenciés et au carcinome papillaire [122].

Pour les tumeurs T1NO, la survie à cinq ans des patients traités par endoscopie est supérieure à 90%, elle est comparable à celle de la chirurgie tout en évitant la morbidité associée à celle-ci [123].

Les études japonaises concernant la mucosectomie endoscopique des cancers gastriques superficiels rapportent des taux de récurrence de 0 à 2 %, avec des reculs médians de 30 mois à 5 ans, lorsque la tumeur répond à des critères endoscopiques et histologiques favorables : cancer intra-muqueux, bien différencié, mesurant moins de 2 cm, et non ulcéré [124].

Les risques de la résection endoscopique sont le saignement, la perforation et la douleur. Cette dernière résulte de l'exposition de la muqueuse gastrique dénudée à l'acidité et reste le plus souvent contrôlée par les IPP [125].

Les traitements endoscopiques palliatifs (prothèses, destruction laser ou Argon) sont possibles dans les formes non opérables.

3- Indications :

3-1 Adénocarcinomes : [104].

a- Adénocarcinomes gastriques résécables non métastatiques :

a1- Localisés :

- Tis : mucosectomie endoscopique.
 - T1, T2 : chirurgie seule :
-

- Selon la localisation :

- Cancers de l'antrum non limités : gastrectomie des 4/5.
- Cancers proximaux : la gastrectomie totale est préférable à la gastrectomie polaire supérieure (accord d'experts).
- Cancers du corps gastrique : la gastrectomie totale est l'intervention de référence.

- Selon le type histologique :

– limites: la gastrectomie totale est le traitement de référence quelque soit la localisation.

Le curage ganglionnaire doit être de type D1 ou D2 emportant les ganglions péri-gastriques sans spléno-pancréatectomie.

a2-Localement avancé : $\geq T3$

La prise en charge de ces formes n'est pas consensuelle, la décision thérapeutique doit être prise lors de réunion de concertation pluri-disciplinaire et la conduite est à discuter au cas par cas ; toutefois les deux attitudes les plus utilisées sont :

- Chirurgie première puis radio-chimiothérapie adjuvante de type Mac donald.
- Chimiothérapie péri opératoire de type ECF.

b- Adénocarcinomes gastriques non résécables non métastatiques :

Le diagnostic de non résécabilité est fait soit après une première laparotomie ou après bilan préthérapeutique complet ou laparoscopie : chimiothérapie palliative de première ligne avec 2° look en cas de réponse objective (accord d'experts). Le choix de la chimiothérapie est fonction de l'âge et de l'état général du patient.

b1- Adénocarcinomes gastriques métastatiques:

Chimiothérapie palliative.

b2- Carcinose péritonéale :

La chimiothérapie palliative est le traitement de référence.

3-2 Tumeurs stromales :

Le seul traitement potentiellement curatif des tumeurs stromales est la résection chirurgicale complète en mono-bloc. Il est essentiel d'éviter une perforation per-opératoire qui entraîne une dissémination péritonéale et une survie similaire à celle des patients ayant eu une exérèse incomplète. Le curage ganglionnaire n'est pas systématique, car les métastases ganglionnaires sont rares et le risque de récurrence ganglionnaire est limité [126].

L'étendue de la résection va dépendre de la taille tumorale, de l'envahissement locorégional et de la présence ou non de métastases.

La chirurgie laparoscopique a été proposée pour prendre en charge les tumeurs de petite taille et de localisation accessible.

L'efficacité de la chimiothérapie systémique dans les tumeurs stromales est très faible, avec des taux de réponse de 0 à 10%. La radiothérapie n'a été utilisée que ponctuellement à visée symptomatique dans des cas de tumeurs fixées, responsables de douleurs ou hémorragiques. Les données actuelles suggèrent que la radiothérapie est inefficace ou peu efficace à visée palliative.

L'efficacité de l'imatinib (Glivec[®]) (molécule inhibitrice de tyrosine-kinases dont KIT et PDGFRA) dans les tumeurs stromales localement avancées ou métastatiques est maintenant bien établie. En revanche, son bénéfice en traitement adjuvant ou néo-adjuvant à la chirurgie n'est pas encore parfaitement connu. Les études pilote ont montré que ce traitement n'avait pas d'effet secondaire majeur et avait un résultat favorable dans le traitement des formes métastatiques ou non opérables [128].

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical suivi de l'imatinib dans un cas.

3-3 Lymphomes :

a- Lymphomes de la zone marginale du MALT dits de faible malignité :

L'éradication de HP est validée comme la première étape du traitement, une rémission complète est observée dans 50 à 80% des cas selon les séries. Son succès est avant tout conditionné par l'absence de translocation t (11 ; 18) [129]. Cette éradication est réservée en

principe aux lymphomes de statut HP positif et indiquée actuellement dans toutes les formes même si le statut HP a été jugé négatif.

Les différentes séries publiées rapportent des taux de rémission variables en fonction des modalités du bilan et du stade clinique initial et les chances de rémission sont d'autant plus importantes que l'atteinte pariétale est limitée à la muqueuse voire à la sous muqueuse. Cette rémission ne peut être affirmée qu'après au moins deux contrôles successifs négatifs.

Ce protocole nécessite une surveillance avec un contrôle à un mois après la fin du traitement vérifiant l'éradication de HP et l'absence de progression endoscopique du lymphome et un contrôle endoscopique tous les 4 mois pendant 1 an puis une fois tous les 6 mois la deuxième année puis tous les ans.

Les alternatives thérapeutiques (chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie) peuvent être proposées pour les échec de l'éradication de HP (grosse masse tumorale, non régression des lésions endoscopiques, infiltrat lymphomateux résiduel après 24 mois de suivi) ou les formes au statut HP négatif qui à priori ne régressent pas après antibiothérapie .

Les résultats de la chirurgie radicale montrent selon les séries 88 à 100% de survie en rémission complète à 5 ans.

b- Lymphomes diffus à grandes cellules B dits agressifs (haute malignité)

La chimiothérapie est le traitement de choix pour ces formes chimiosensibles. La référence pour ces LNH est le protocole CHOP (Doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone). Celle-ci est maintenant systématiquement associée au rituximab.

La morbidité du traitement médical n'est pas nulle et en dehors de la toxicité habituelle de la chimiothérapie, on distingue des complications spécifiques comme la perforation gastrique ou l'hémorragie digestive observées dans environ 5 % des cas [130]. Les indications de la chirurgie sont de plus en plus réservées aux situations d'urgence telles que les hémorragies digestives massives, les perforations ou obstructions gastriques. L'éradication de HP est systématiquement associée en vue de traiter l'éventuelle prolifération à petites cellules de type MALT.

Dans notre série, le protocole de chimiothérapie CHOP était utilisé chez 10 patients.

VI. PRONOSTIC

Le pronostic du cancer de l'estomac, bien qu'il se soit amélioré de manière globale, reste médiocre. Les facteurs pronostiques potentiels sont l'invasion de la séreuse, les métastases ganglionnaires et hépatiques [131].

1 – Facteurs relatifs au patient :

L'âge au moment du diagnostic reste un facteur pronostique important. La plupart des études de population indiquent que l'âge a une influence significative et indépendante sur la survie. L'influence de l'âge sur la survie est plus marquée dans la population globale que dans le groupe des malades ayant eu une exérèse à visée curative.

L'âge élevé est donc un facteur péjoratif, ceci est lié à la surmortalité et au taux élevé de complications chez les patients dont l'âge est supérieur à 70 ans [132].

2 – Facteurs liés à la tumeur

2-1 Sièges de la tumeur

Le siège de la tumeur est habituellement considéré comme un facteur pronostique indépendant. Les cancers développés au niveau du cardia et du fundus, ainsi que les lésions étendues à plus d'une localisation, avaient un moins bon pronostic que les tumeurs de l'antrum et du corps. Ces cancers semblent avoir un potentiel plus agressif. Le nombre élevé de ganglions métastatiques, l'invasion périnerveuse et l'invasion endocapillaire, étaient plus fréquents dans les cancers de l'estomac proximal que dans les cancers de l'estomac distal [133].

2-2 Taille de la tumeur [134].

Selon la littérature, la survie à long terme est diminuée chez les patients opérés pour une tumeur de grande taille.

2-3 Aspect macroscopique

C'est un facteur pronostique indépendamment du stade, de l'âge et du siège du cancer. Des travaux japonais suggèrent que les cancers infiltrants ou ulcéro-infiltrants diffusent plus rapidement au péritoine que les cancers végétants.

2-4 Type histologique [135].

Le type intestinal s'accompagne d'un taux de survie à 5 ans plus élevé que le type diffus respectivement de 26 et 16%. La limite gastrique est particulièrement de mauvais pronostic.

2-5 Extension pariétale [135].

L'extension intra pariétale semble déterminante car elle conditionne l'extension ganglionnaire avec une diminution importante de la survie dès que la tumeur atteint la séreuse. Ainsi les patients avec une tumeur classée T1 ont une survie à 5 ans pouvant aller jusqu'à 95%, ceux avec une tumeur classée T2 ont une survie à 5 ans variant entre 60 et 80%, tandis que dans les tumeurs ayant dépassé la séreuse (T3) la survie à 5 ans est de 50%.

2-6 Type de résection [136].

L'extension de la tumeur détermine en effet les possibilités d'exérèse macroscopiquement complète. La probabilité globale d'une résécabilité complète se situe entre 40 et 48% des cas mais peut atteindre 90% en cas de politique de dépistage systématique en raison du pourcentage élevé de lésions limitées. En cas de résection macroscopiquement complète, le pourcentage de patients en vie à 5 ans est lié à la profondeur de l'envahissement tumoral et à l'envahissement ganglionnaire. Une étude multifactorielle a montré que pour les résections de type R0 (résection curative à la fois macroscopique et microscopique), la survie à 5 ans est de 60 à 80% en absence d'envahissement ganglionnaire et n'est plus que de 20 à 30% en présence d'un envahissement ganglionnaire, ce type de résection n'est obtenu que chez 50% des patients réséqués [112].

2-7 Statut ganglionnaire

L'envahissement ganglionnaire est le facteur pronostic majeur en matière de cancer gastrique, et le ratio des ganglions envahis sur le nombre total des ganglions réséqués est considéré comme le facteur pronostic prépondérant dans toutes les études.

Le taux de survie à 5 ans des patients est fonction de l'envahissement ganglionnaire et du nombre de ganglions envahis (Tableau XXIII).

L'application de la classification UICC/AJCC de 1997 nécessite l'analyse d'au moins 15 ganglions [117].

Tableau XXIII : Taux de survie globale à 5 ans selon l'atteinte ganglionnaire.

Classification TNM de l'UICC de 1997.

Nombre de ganglions atteints	Taux de survie à 5 ans
1 à 6	45,5%
7 à 15	29,7%
> 15	10,4%

Le nombre de ganglions envahis a une valeur pronostique importante et dans l'étude d'Hermanek, lorsqu'il y a moins de 6 ganglions envahis (pN) la survie est de 44%, lorsqu'il y a entre 7 et 15 ganglions envahis (pN2) elle est de 22% et lorsqu'il y a plus de 15 ganglions (pN3) elle n'est plus que 11%. Enfin, un facteur pronostique important est le pourcentage de ganglions envahis par rapport au nombre de ganglions examinés (N ratio). Dans l'étude de Siewert, lorsque le pourcentage de ganglions envahis par rapport aux ganglions prélevés est inférieur à 20%, le risque relatif est de 1,8 et, lorsque ce pourcentage est supérieur à 20%, il est de 2,8, la survie à 5 ans étant respectivement de 35% et de 10%.

D'autres parts, il est nécessaire de calculer le ratio des ganglions envahis sur le nombre des ganglions analysés, qui donne une idée plus précise sur le pronostic surtout dans les stades des intermédiaires II et IIIA ou un curage R2 doit être systématique.

2-8 Marqueurs tumoraux [26]

De nombreuses études ont mis en évidence la valeur péjorative de l'élévation au moment du diagnostic de l'ACE, du CA 19-9 et du CA 50. La mesure conjointe de ces marqueurs pourrait être utile dans la détection précoce d'une récurrence dans le suivi après résection d'un cancer gastrique.

VII. DEPISTAGE ET PREVENTION :

1 – Dépistage [9, 137].

A l'exception de certains pays comme le Japon et la Corée où la prévalence du cancer gastrique est très élevée, les autres pays ne disposent pas de recommandations pour le dépistage du cancer gastrique.

Le dépistage surtout celui de masse reste controversé. Des études menées en Asie ont démontré que le dépistage effectué chez les sujets à haut risque tel les chinois âgés de 50-70 ans était plus bénéfique par rapport au dépistage de masse.

Au Japon, l'introduction du dépistage de masse du cancer gastrique était accompagnée d'un déclin de l'incidence et de la mortalité liée à ce cancer. Dans ce pays, la plupart des études ont montré une diminution de 40 à 60% de mortalité par cancer gastrique chez les populations qui ont bénéficié d'un dépistage.

En France, la fréquence du cancer gastrique n'est pas assez élevée pour justifier un dépistage de masse, d'autant que l'on ne dispose pas d'un test de dépistage remplissant les critères de simplicité et de faible coût définis par l'OMS. De plus, la cascade d'événements histologiques de la cancérogenèse n'aboutit à un cancer que chez 1% des malades porteurs de gastrite chronique.

Malgré l'étroite relation entre l'infection à HP et le cancer gastrique, il n'existe pas de données suggérant que le dépistage du cancer gastrique doit se limiter aux sujets ayant

uniquement cette bactérie. Les patients qui présentent une atrophie ou un cancer gastrique peuvent avoir une infection à HP non détectable.

Généralement, l'incidence du cancer gastrique est plus importante chez l'homme que chez la femme, ce qui rend son dépistage plus bénéfique chez l'homme. Cette incidence augmente avec l'âge surtout après 40 ans, de ce fait il est actuellement recommandé de pratiquer le dépistage à partir de l'âge de 40-45 ans et dès l'âge de 40 ans pour le Japon et la Corée. Ce dépistage doit aussi intéresser les apparentés du premier degré des sujets atteints de cancer gastrique.

Les moyens de dépistage sont :

–Le dosage plasmatique du pepsinogène :

Examen non invasif de dépistage du cancer gastrique en particulier au Japon, le dosage du pepsinogène est constitué de PGI et PGII.

Le taux de PGI diminue parallèlement à celui des glandes fundiques, tandis que celui du PGII reste constant, de ce fait un taux bas du PGI ($<70\text{mg/l}$) ou du rapport PGI/PGII (< 3) sont de bons indicateurs de l'atrophie gastrique qui est une lésion précancéreuse.

Des études japonaises ont montré que la sensibilité de ce test est de 77% avec une spécificité de 73%.

–L'endoscopie :

Caractérisée par un taux de détection important, la FOGD est de plus en plus utilisée dans le dépistage du cancer gastrique en particulier pour la détection des petites lésions.

2. Prévention :

La prévention primaire du cancer de l'estomac s'est faite spontanément et progressivement. En France, l'incidence de ce cancer a diminué de près de la moitié au cours des 25 dernières années. Le développement de l'agriculture et des moyens de distribution, et surtout la généralisation de la conservation par réfrigération, ont permis un approvisionnement en légumes et en fruits frais et la diminution de la consommation des aliments conservés par salage

et fumage. Parallèlement, la quantité de sel dans l'alimentation a diminué et l'habitude de resaler systématiquement est devenue rare. Ces mesures devraient permettre de faire chuter l'incidence du cancer gastrique [137].

Le rôle de l'HP ne conduit pas actuellement à une stratégie de prévention. La prévalence de l'infection est élevée surtout dans les régions à haut risque, le germe est souvent résistant aux antibiotiques et il n'est pas possible de traiter tous les sujets atteints si l'on veut conserver des antibiotiques efficaces (en particulier les macrolides). Un projet majeur serait la mise au point d'un vaccin, mais tous les efforts faits jusqu'ici ont été infructueux [138].

La recherche et le traitement systématique de l'infection à HP dans le cadre de la prévention du cancer gastrique ne font pas encore l'objet d'un consensus. Plusieurs études indiquent que le dépistage et l'éradication de HP représentent le meilleur rapport qualité prix dans une stratégie de prévention du cancer gastrique chez les adultes d'âge moyen, même si le traitement prévient seulement 20%–30% des cancers associés à l'HP.

Cette stratégie est particulièrement bénéfique chez les populations à haut risque et dans le long terme. Cependant, il reste à déterminer la faisabilité, l'innocuité et le temps approprié pour cette stratégie de prévention [139].

L'âge optimal de l'éradication de HP reste discuté, certains recommandent de la pratiquer avant le développement des lésions précancéreuses, quoique l'éradication de l'HP semble avoir un bénéfice réel même chez les sujets âgés [140].

Des mesures de santé publique et d'hygiène, notamment dans le domaine de l'alimentation (mode d'alimentation et méthodes de conservation des aliments), devraient permettre de faire chuter l'incidence du cancer gastrique.

A l'échelon individuel, le gastro-entérologue joue un rôle essentiel dans la stratégie de dépistage des lésions précancéreuses, ainsi que dans le dépistage ciblé et l'éradication de l'HP chez les malades à risque qui sont : les apparentés du 1er degré de malades ayant un cancer, antécédents de gastrectomie partielle, polyposes recto-coliques familiales, syndrome HNPCC, lésions prénéoplasiques (gastrite atrophique, métaplasie intestinale) et cancers superficiels réséqués par mucosectomie.

CONCLUSION

*M*algré le déclin global de son incidence dans la plupart des pays, le cancer de l'estomac représente un problème majeur de santé publique de par sa fréquence et sa gravité. Néanmoins la régression de ce cancer dans certains pays développés incite à y faire face par l'amélioration de l'alimentation et par le diagnostic des formes précoces dont le taux de survie à 5 ans atteint 90%. Cette précocité du diagnostic implique une systématisation des examens endoscopiques et une surveillance étroite des personnes à haut risque.

*L*a reconnaissance du rôle carcinogène de l'infection par l'HP constitue la principale avancée de la dernière décennie. Une prévention de l'infestation par ce germe serait peut être susceptible de faire diminuer l'incidence de ce cancer et beaucoup d'espoirs sont fondés sur une stratégie d'éradication de HP plus précoce, plus efficace et mieux ciblée et surtout sur la mise au point d'un vaccin.

*C*ette étude nous a permis de constater que le cancer gastrique dans notre région ne présentait pas de nettes spécificités épidémiologiques, cependant nous relevons certains points inhérents à la condition sanitaire dans notre contexte :

- La majorité de nos patients consultent à des stades évolués. En effet, 60,2% des patients présentant un adénocarcinome gastrique avaient des métastases au bilan d'extension initial.
- Nous soulignons également avec regret le fort taux de perdus de vue parmi nos patients, essentiellement par manque de moyens, ce qui a rendu l'évolution difficile à évaluer dans notre série.

*E*nfin, nous espérons à travers ce travail répondre à certaines questions concernant les tumeurs malignes de l'estomac et on estime que d'autres études prospectives devront venir pallier à toutes les difficultés rencontrées durant cette étude.

ANNEXES

Annexe1

FICHE D'EXPLOITATION

Nom :

Prénom :

Date d'entrée :

➤ **Age :**

➤ **Sexe :** ☐ Femme ☐ Homme

➤ **Antécédents :**

-Etats précancéreux :

Dysplasie oui ☐ non ☐

Métaplasie oui ☐ non ☐

-Conditions précancéreuses :

Ulcère gastrique oui ☐ non ☐

Gastrite à HP oui ☐ non ☐

Atrophie gastrique oui ☐ non ☐

Maladie de ménétrier oui ☐ non ☐

Moignon gastrique oui ☐ non ☐

-Habitudes alimentaires et toxiques :

Aliments riches en sel oui ☐ non ☐

Nitrites oui ☐ non ☐

Tabac oui ☐ non ☐

Alcool oui ☐ non ☐

-Hémorragie digestive oui ☐ non ☐

-Antécédent de cancer digestif autre : oui ☐ non ☐

-Antécédents familiaux de cancer gastrique : oui ☐ non ☐

-Antécédents familiaux de tumeur colique : oui ☐ non ☐

➤ **Signes révélateurs :**

-Epigastralgies : oui ☐ non ☐

-Dyspepsie : oui ☐ non ☐

-Vomissements: oui ☐ non ☐

si oui type :

-Hémorragies digestives : hématomèse oui ☐ non ☐

Moelena oui ☐ non ☐

-Dysphagie : oui ☐ non ☐

-AEG : amaigrissement oui ☐ non ☐

Anorexie oui ☐ non ☐

-Signes associés :.....

➤ **Signes physiques :**

-Pâleur cutanéomuqueuse oui ☐ non ☐

-Sensibilité épigastrique oui ☐ non ☐

-Masse épigastrique oui ☐ non ☐

-Clapotage gastrique à jeun oui ☐ non ☐

-HPM oui ☐ non ☐

-Ascite oui ☐ non ☐

-ADP de Troisier oui ☐ non ☐

-Autres :

Troubles de transit oui ☐ non ☐

Contracture abdominale oui ☐ non ☐

Occlusion oui ☐ non ☐

➤ **Paraclinique :**

- Fibroscopie digestive haute : oui ☐ non ☐

- Siège de la tumeur : antre ☐, antro-pylorique ☐, petite courbure ☐, fundus ☐, diffus ☐, moignon gastrique ☐.
 - Aspect macroscopique : végétant ☐, ulcéré ☐, ulcero-végétant ☐, infiltrant ☐
 - Type histologique :
 - Adénocarcinome :
 - bien différencié ☐
 - moy différencié ☐
 - peu différencié ☐
 - indifférencié ☐
 - Lymphome malin non hodgkinien ☐
 - Tumeur stromale ☐
 - Bilan d'extension :
 - Tomodensitométrie abdomino-pelvienne : oui ☐, non ☐
Normale ☐, Epaissement pariétal de l'estomac ☐, Carcinose péritonéale ☐, ADP profondes ☐, métastases hépatiques ☐, autres métastases ☐
 - Echographie abdominale : oui ☐, non ☐
ADP profondes ☐, métastases hépatiques ☐, ascite ☐
 - Radiographie du thorax : oui ☐, non ☐
renseignements:.....
 - Transit oesogastroduodénal : oui ☐, non ☐
si oui resultat :
 - Bilan biologique :
 - NFS+Pq :
 - Protidémie:
 - Marqueurs tumoraux :
 - ACE : oui ☐, non ☐
 - Si oui resultat :
-

-CA19-9 : oui ☐, non ☐

Si oui resultat :.....

- Délai du diagnostic :.....
- Stade au moment du diagnostic :.....

➤ **Traitement :**

1-La chirurgie :

*D'exérèse :

- Gastrectomie polaire inférieure ☐
- Gastrectomie totale ☐
- Gastrectomie polaire supérieure ☐

*Palliative

- Gastro-entero-anastomose ☐
- Jejunostomie d'alimentation ☐

*Stadification PTNM :

2-La chimiothérapie : oui ☐, non ☐

Si oui : -seule ☐

-associée à la chirurgie : neoadjuvante ☐; adjuvante ☐

-protocole utilisé :

3-La radiothérapie : oui ☐, non ☐

Annexe 2

Classification tumor-nodes-metastasis (TNM) des cancers de l'estomac (Union internationale contre le cancer) [27].

Tumeur primitive

Tis : Carcinome in situ ou intra épithélial (non franchissement de la lamina propria).

T1 : Envahissement de la muqueuse ou de la sous muqueuse (cancer superficiel).

T2 : Envahissement de la musculuse ou de la sous séreuse.

T3 : Envahissement de la séreuse.

T4 : Extension aux structures de voisinage.

Envahissement ganglionnaire

Nx : Non évaluable.

N0 : Pas d'envahissement ganglionnaire.

N1 : 1 à 6 adénopathies régionales métastatiques.

N2 : 7 à 15 adénopathies régionales métastatiques.

N3 : Plus de 15 adénopathies régionales métastatiques.

Métastases

M0 : Pas de métastases viscérales.

M1 : Présence de métastases viscérales ou ganglionnaires rétros pancréatiques, mésentériques et para aortiques.

Cette classification peut être regroupée par stades : [27].

Stade 0 :	Tis	N0	M0
Stade IA :	T1	N0	M0
Stade IB :	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade II :	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA :	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stade IIIB :	T3	N2	M0
Stade IV :	T4	N1, N2, N3	M0
	T1, T2, T3	N3	M0
	Tous T	Tous N	M0

Annexe 3

Stade clinique des lymphomes non-Hodgkiniens : Classification d'Ann-Arbor modifiée par Musshoff [87].

Stade IE : Atteinte d'un ou plusieurs sites du tube digestif sans atteinte ganglionnaire.

Stade IIE : Atteinte d'un ou plusieurs sites du tube digestif et des ganglions régionaux sans atteinte extraabdominale.

Modification de Musshoff :

Stade II1E = atteinte des seuls ganglions contigus ;

Stade II2E = atteinte des ganglions régionaux non contigus.

Stade IIIE : Atteinte localisée du tube digestif associée à une atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme.

Stade IV : Atteinte d'un ou plusieurs organes extraganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire associée.

Annexe 4

Classification histopathologique OMS 2001 des lymphomes [86].

- Lymphomes B
 - de la zone marginale du MALT
 - faible malignité (centrocytes-like) pouvant se transformer en
 - haute malignité avec ou sans contingent de faible malignité
 - diffus à grandes cellules B
 - des cellules du manteau (polypose lymphomateuse)
 - de Burkitt
 - folliculaire
- Lymphomes T
 - de type intestinal (avec ou sans atrophie villositaire de faible et surtout haut degré de malignité).

RESUMES

RESUME

Malgré la diminution de son incidence, le cancer de l'estomac représente encore un problème de santé publique dans plusieurs pays. Au Maroc, son incidence et son évolution restent inconnues du fait de l'absence de registre de cancers. Le but de notre travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, anatomopathologiques, cliniques et thérapeutiques des tumeurs gastriques malignes au service de gastroentérologie du CHU Mohamed VI Marrakech. Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective sur 4 ans de 2003 à 2007 intéressant 93 dossiers de patients atteints de cancers gastriques hospitalisés au service de gastroentérologie. Le cancer gastrique venait en 1ère place des cancers digestifs (35,7%). Le sexe ratio était de 1,38. La moyenne d'âge était de 56 ans chez les deux sexes avec des âges extrêmes allant de 20 ans à 87 ans. La symptomatologie clinique a été dominée par les épigastralgies (90,3%), l'amaigrissement (77,4%), les vomissements (53,8%) et les hémorragies digestives (47,3%).

L'examen physique a retrouvé une pâleur cutanéomuqueuse dans 35,5% des cas, une masse épigastrique dans 22,6 % des cas et une ascite dans 11,8% des cas. Le diagnostic de cancer gastrique a été confirmé par la fibroscopie et la biopsie pratiquées chez tous nos malades. La tumeur gastrique était le plus souvent de siège antropylorique (48,4%), d'aspect ulcérobourgeonnant (37,6%). L'adénocarcinome était de loin le type histologique le plus fréquent (83,8%) avec prédominance du type peu différencié (41,9%). Le bilan d'extension a retrouvé des métastases hépatiques dans 25 cas. Le cancer gastrique a été diagnostiqué à un stade tardif puisque le stade IV est majoritaire dans notre étude (62,3 %). Le traitement chirurgical à visée curative n'a été envisagé que chez 16 patients. On note une prédominance des gastrectomies polaires inférieures ce qui correspondait aux localisations distales fréquentes. La chimiothérapie a été utilisée à visée curative dans 12 cas et comme traitement palliatif dans 11 cas. Une association radiochimiothérapie adjuvante a été pratiquée chez 6 patients. La comparaison de nos résultats à ceux de la littérature nous a permis de conclure que nos malades ont été pris en charge à un stade avancé de la maladie. Donc l'amélioration du pronostic du cancer gastrique doit passer obligatoirement par le diagnostic des formes précoces dont le taux de survie à 5 ans

Tumeurs malignes de l'estomac

atteint 90%. Cette précocité du diagnostic implique une systématisation des examens endoscopiques et une surveillance étroite des personnes à haut risque.

ABSTRACT

Despite its decreasing trend, gastric cancer remains an important public health problem in many countries. In Morocco, its frequency and evolution continue to be unknown owing to the absence of a national register of cancer and. The purpose of our study is to analyze the epidemiological, anatomopathological, clinical and therapeutic profile of gastric cancers in the department of gastro-enterology CHU Mohamed VI Marrakech. We report in this study a retrospective series of 93 cases of gastric cancers collected between 2003 and 2007. Stomach cancer took the first place of digestif cancers (35,7%). The sex ratio was 1,38. The mean age was about 56 years old for both males and females with an age bracket from 20 to 87 years old. The clinical symptoms were dominated by epigastric pain (90,3%), weight loss (77,4%), vomiting (53,8%) and digestive haemorrhages (47,3%). The physical examination showed palor in 35,5% of the cases, an epigastric mass in 22.6 % and ascitis in 11,8% of the cases. The diagnosis was confirmed by the endoscopy and biopsy practiced in all the patients. Gastric cancer was more often located in the antropyloric region (48,4%), ulcerobuded (37,6%). Adenocarcinoma was from a far the most frequent histological type (83,8%) with predominance of the poorly differentiated type (41,9%). Further diagnostic showed hepatic metastasis in 25 cases. The diagnosis of gastric cancer was assessed in advanced stage seeing that the stage IV were most common (62,3%). Only 16 patients were treated with curative suregery, the analysis of gastric resections notified the predominance of lower polar gastrectomies corresponding with frequent distal localisations. Curativ chemotherapy was used in 12 of the cases and as palliative therapy in 11 of the cases. Adjuvant radiochemotherapy was practiced in 6 cases. Comparing our results with the literature allowed us to conclude that our patients had been taken in charge at an advanced stage of their disease. This series shows us that detection at an early stage is mandatory to achieve 5 years survival rates of up to 90%, this implies a systematization of endoscopic examinations and a close follow-of high risk patients.

ملخص

		93			2007	2003
		(%35,7)				
87	20		56			1,83
	(%53,8)	(%77,4)	(%90,3)			
	(%22,6)	(%35,5)		(%47,3)		
						(%11,8)
	(%48,4)		(%37,3)			
25			(%83,3)			
					16	
	12					
					11	
					%90	5

BIBLIOGRAPHIE

1. **Inoue M, Tsugane S.**
Epidemiology of gastric cancer in Japan.
Postgrad. Med. J. 2005; 81: 419–424.
 2. **Crew KD, Neugut A.**
Epidemiology of gastric cancer.
World J Gastroenterol 2006; 12(3): 354–362.
 3. **Gallo A, Charles C.**
Updates on Esophageal and Gastric cancers.
World J Gastroenterol 2006; 12(20): 3237–3247.
 4. **Hill, Doyon F.**
La fréquence des cancers en France en 2000 et son évolution depuis 1950.
Bull cancer 2005; 92(1): 7–11.
 5. **Bretagne JF.**
Faut-il éradiquer *Helicobacter pylori* pour prévenir le cancer gastrique?
Gastroenterol Clin Biol 2003; 27: 440–452.
 6. **Yang L.**
Incidence and mortality of gastric cancer in China.
World J Gastroenterol 2006; 12(1):17–20.
 7. **Berrino F, Sant M, Verdecchia et al.**
Cancer incidence in five continents.
IARC Scientific Publication 2002; 1(155).
 8. **Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppol T.**
Cancer incidence in five continents.
IARC scientifique VIII.
-

9. **Leung WK, Ming-shiang Wu, Kakugawa Y.**
Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice.
Lancet Oncol 2008; 9: 279-87.
 10. **European Union Network of Excellence for Gastric Cancer Steering Group.**
Gastric cancer in Europe.
British Journal of Surgery 2008; 95: 406-408.
 11. **Abid.**
Registre des cancers Nord Tunisie 1995-1998 (Publication 2004).
 12. **Hammouda D, Bouhadeb A.**
Cancer de l'estomac.
Registre des tumeurs d'Alger année 2004: 2-7.
 13. **Guerbaoui M.**
Cancer de l'estomac.
Le cancer au Maroc : Epidémiologie descriptive de 1950 à 1980.
 14. **Enneddam H.**
Epidémiologie des cancers de l'estomac dans la région de Marrakech.
Thèse de médecine Marrakech ; année 2008 ; thèse N° 23.
 15. **Benider A, Bennani Othmani A, Katomi M, Quessar A, Sahraoui S, Sqali S.**
Registre des cancers de la région grand Casablanca 2004 (Edition 2007).
 16. **Niu X, Burger S, Van Loon S, Kohler B.**
Cancer incidence and mortality in New Jersey 2000-2004.
(<http://nj.gov/health/ces/index.shtml/>) March 2007.
-

17. **Launoy G.**
Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000.
IARC Scientific Publication 1999; 115.

 18. **Tajima K, Kuroishi T, Oshima A.**
Cancer mortality and morbidity statistics. Japan and the world.
Japanese Cancer Association/Karger 2004.

 19. **Benhamiche-Bouvier AM, Clinard F, Dancourt JF.**
Épidémiologie des cancers du tube digestif.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale. 9-000-C-16.

 20. **Lepage C, Remontet L, Launoy G et al.**
Trends in incidence of digestive cancers in France.
Eur J Cancer Prev. 2008 Feb; 17(1): 13-7.

 21. **Roder DM.**
The epidemiology of gastric cancer.
Gastric Cancer 2002; 1: 5-11.

 22. **Devesa S, Blot WJ, Fraumeni JF.**
Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States.
Cancer 1998; 83: 2049-53.

 23. **Sambasivaiah K, Ibrarullah M, Reddy MK, Reddy PV, Waghlikar G et al.**
Clinical profile of carcinoma stomach at a tertiary care hospital in south India.
Trop Gastroenterol. 2004; 25(1): 21-6.

 24. **Eskandar H, Sarmast Shoshtari MH, Masjedizadeh R, Hashemi J, Azmi M.**
Clinical profile of gastric cancer in Khuzestan, southwest of Iran.
World J Gastroenterol 2006 August; 12(30): 4832-4835.
-

25. **Glehen O, Traverse-glehen A, Peyrat P, François 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.

 26. **Marcato N, Slim K, Darcha C, Bommelaer G.**
Tumeurs gastriques.
Traité de gastroentérologie, 2ème édition, 31: 374-384.

 27. **Aparicio, Yacoub M, Karila-cohen P, E Rene.**
Adénocarcinome gastrique : notions fondamentales, diagnostic et traitement.
EMC-Chirurgie 9-027-A-10 (2004).

 28. **Bretagne JF, Corbinais S, Garin L, Pagenault M.**
Les cancers gastriques familiaux.
Hépatogastro 2003; 4(10): 247-255.

 29. **Hemminki K, Jiang Y.**
Familial and second gastric carcinomas: a nation wide epidemiologic study from Sweden.
Cancer 2002; 94: 1157-65.

 30. **Sari YS, Can D, Tunali V, Sahin O, Koc O.**
H pylori: Treatment for the patient only or the whole family?
World J Gastroenterol 2008 February; 14(8): 1244-1247.

 31. **Laurent-Puig P.**
Intérêt de la gastrectomie prophylactique chez les sujets porteurs d'une mutation délétère du gène de la E-cadhérine.
Gastroenterol Clin Biol 2001; 25: 931-2.
-

32. **Sezeur A, Schielke A, Larue A, Fléjou JF.**
Cancer gastrique héréditaire diffus.
Gastroenterol Clin Biol 2006; 30: 1205–1213.

 33. **Fitzgerald RC, Caldas C.**
E-cadherin mutations and hereditary gastric cancer: prevention by resection?
Dig Dis 2002; 20: 23–31.

 34. **Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Weiesner GL et al.**
Familial gastric cancer: Overview and guidelines for management.
J Med Genet 1999; 36: 873–80.

 35. **Nishimoto IN et al.**
Risk Factors for Stomach Cancer in Brazil: a Case-control Study among Non-Japanese Brazilians in São Paulo.
Japanese Journal of Clinical Oncology 2002; 32: 277–283.

 36. **Correa P, Schneider BG.**
Etiology of gastrique cancer: What is new?
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14(8): 10–13.

 37. **Fenoglio-preiser C, Carneiro F, Correa P, Guilford P.**
Gastric carcinoma.
Pathology and Genetics: Tumours of the digestive system 2003: 39–52.

 38. **Campbell PT, Sloan M, Kreiger N.**
Dietary Patterns and Risk of Incident Gastric Adenocarcinoma.
Am J Epidemiol 2008; 167: 295–304.

 39. **Swmylaite L, Zickute J, Dudzevieius J.**
Salt-preserved foods and risk of gastric cancer.
Medicinas(Kaunas) 2006; 42(2): 164–170.
-

40. **Jakszyn P, Alberto Gonzalez C.**
Nitrosamine and related food intake and gastric ant oesophageal cancer risk: a systemic review of the epidemiolgical evidence.
World J Gsatreterol 2006 July; 12(27): 4296–4303.

 41. **Gonzalez CA, Pera G, Agudo A et al.**
Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC EURGAST).
Int J Cancer 2006; 118.

 42. **Chen H, Tucker KL, Graubard BI, Heineman EF, Markin R et al.**
Nutrient intakes and adenocarcinoma of the esophagus and distal stomach.
Nutr Cancer 2002; 42: 33–40.

 43. **De Stefani E, Correa P, Boffetta P, Ronco A, Brennan P et al.**
Plant foods and risk of gastric cancer: a case–control study in Uruguay.
Eur J Cancer Prev 2001; 10: 357–36.

 44. **Liu C, Russell RM.**
Nutrition and gastric cancer risk: an update.
Nutr Rev. 2008 May; 66(5): 237–49.

 45. **Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A.**
Fruit and vegetable consumption and incidence of gastric cancer: a prospective study.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15(10): 1998–2001.

 46. **Qiu JL, Chen K, Zheng JN, Wang JY, Zhang JL et al.**
Nutritional factors and gastric cancer in Zhoushan Islands, China.
World J Gastroenterol July 2005; 11(28).
-

- 47. Palli D, Russo A, Decarli A.**
Dietary patterns, nutrient intake and gastric cancer in a high-risk area of Italy.
Cancer Causes Control 2001; 12: 163–172.
 - 48. Nishino Y, Inoue M, Tsuji I.**
Tobacco smoking and gastric cancer risk; an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population.
Jpn J Clin Oncol 2006; 36(12): 800–807.
 - 49. Neal D F, Abnet C, Leitzmann MF, Mouw T, Subar A et al.**
A Prospective Study of Tobacco, Alcohol, and the Risk of Esophageal and Gastric Cancer Subtypes.
Am J Epidemiol 2007; 165: 1424–1433.
 - 50. Gonzalez CA, Pera G, Agudo A 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.
 - 51. Nishino Y, Inoue M, Tsuji I.**
Tobacco smoking and gastric cancer risk; an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population.
Jpn J Clin Oncol 2006; 36(12): 800–807.
 - 52. Shimazu T, Tsuji I, Inoue M, Wakai K, Nagata C et al**
Alcohol drinking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population.
Jpn J Clin Oncol.2008 Jan; 38(1): 8–25.
 - 53. Barstad B, Sorensen TI, Tjonneland A et al.**
Intake of wine, beer and spirits and risk of gastric cancer.
Eur J Cancer Prev 2005; 14: 239–43.
-

54. **Chiba T et al.**
Mechanism for gastric cancer development by Helicobacter pylori infection.
Journal of Gastroenterology and Hepatology 2008; 23: 1175-1181.

 55. **Egan BJ, O'morain CA.**
A historical perspective of Helicobacter gastroduodenitis and its complications.
Best Practice and Research Clinical Gastroenterology 2007; 2(21): 335-346.

 56. **Ito M, Tanaka S, Kamada T, Hauma K.**
Causal role of helicobacter pylori infection and eradication therapy in gastric carcinogenesis.
World J Gastroenterol 2006; 12(1): 10-16.

 57. **Nahan S, Seksik P, Lahmek P.**
Helicobacter pylori.
EMC gastro-entérologie. 9-021-E-10.

 58. **De la Riva S, Muñoz-Navas M, Sola J.**
Gastric carcinogenesis.
Rev Esp Enferm Dig 2004; 96(4): 265-276.

 59. **Segol PH, Verdwaerde JC, Fournier JL, Coque M.**
Cancer de l'estomac : Notions fondamentales et Diagnostic.
EMC (Paris-France) 1987.9027, A10.P16.

 60. **Delchier JC.**
Les lésions précancéreuses gastriques : Quelle prévention ?
Gastroenterol Clin Biol 2004; 28 :172-177.

 61. **Korwin JD, Frédéric M.**
Gastrites chroniques.
Encycl Méd Chir, Gastro-entérologie, 9-017-A-10, 2003; 16 p.
-

62. **Mourra N, Flejou JF.**
Cancer de l'estomac : Anatomie pathologique.
EMC gastro-entérologie.9-027-A-05.
63. **Bahmanyar et al.**
Long-Term Risk of Gastric Cancer by Subsite in Operated and Unoperated Patients Hospitalized for Peptic Ulcer.
Am J Gastroenterol 2007; 102: 1185-1191.
64. **Neil Hopper A, Michael R, Stephens L et al.**
Relative value of repeat gastric ulcer surveillance gastroscopy in Diagnosing gastric cancer.
Gastric Cancer 2006; 9: 217-222.
65. **Scoazec JY.**
Les polypes gastriques: pathologie et génétique.
Annales de pathologie juin 2006; 26(3): 173-199.
66. **Zerbib P, Khoury-Helou A, Chio F et al.**
Adénocarcinome sur moignon gastrique.
Annales de chirurgie 2003; 128: 521-525.
67. **Srivastava A, Lauwers GY.**
Gastric epithelial dysplasia: The Western perspective.
Digestive and Liver Disease 2008; 40: 641-649.
68. **Yamada H, Lkegami M, Shimoda T, Takagi N, Maruyama M.**
Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia.
Endoscopy 2004; 36: 390-6.
-

69. **De Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ.**
The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection.
Helicobacter 2007; 12: 1-15.
70. **Russo A, Maconi G, Spinelli P et al.**
Effect of lifestyle, smoking, and diet on development of intestinal metaplasia in *H pylori*-positive subjects.
Am J Gastroenterol. 2001 May; 96(5): 1402-8.
71. **Peleteiro B, Bastos J, Barros H, Lunet N.**
Systematic review of the prevalence of gastric intestinal metaplasia and its area-level association with smoking.
Gac Sanit. 2008 May; 22(3): 236-247.
72. **Kim Y, Soo Park N, Cho S.**
Prevalence and Risk Factors of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia in a Korean Population Without Significant Gastroduodenal Disease.
Helicobacter ISSN 1523-5378.
73. **Annemarie C. Vries D, Nicole C et al.**
Gastric Cancer Risk in Patients With Premalignant Gastric Lesions: A Nationwide Cohort Study in the Netherlands.
Gastroenterology 2008; 134: 945-952.
74. **Correa P, Houghton J.**
Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*.
Gastroenterology 2007; 133: 659-672.
75. **Ventura L, Chiominto A, Discepoli S, Ventura T.**
Lack of pronostic significance in Goseki grading of gastric carcinoma.
J Exp Clin Cancer Res 2002; 21: 225-227.
-

76. **Barbier J.PH, Cellier C, Blandi B.**
Tumeurs malignes de l'estomac.
Maladies de l'appareil digestif 1997. Edit Masson paris.
77. **Cauvin JM et Al.**
Le cancer superficiel de l'estomac à l'aube du XXI ème siècle.
Gastroenterol Clin Biol 1998; 22: 3-5.
78. **Scheemper RJ, Itaba shi M, Kato Y, Lewin KJ, Riddell RH.**
Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and Western pathologists.
Lancet 1997; 349: 1725-9.
79. **Everett SM, Axon A.**
Early gastric cancer in Europe.
Gut 1997; 41: 142-150.
80. **Karila-Cohen P, Petit T, Aparicio T, Teissier J et Merran S.**
Linéite gastrique.
J Radiol 2005; 86: 37-40.
81. **Jalle T et al.**
Adénocarcinome hépatoïde de l'estomac. À propos d'un cas
Annales de chirurgie 2006; 131: 213-215.
82. **Boubaker J, Jouini M, Ben hana bellil S, Karoui S, Filali A.**
Le cancer gastrique à stroma lymphoïde.
Gastroenterol Clin Biol 2002; 26: 523-525.
83. **Todorovic M, Balint B, Jevtic M, Suvajdzic N et al.**
Primary gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma: Clinical data predicted treatment outcome.
World J Gastroenterol 2008; 14(15): 2388-2393.
-

84. **Morgner A, Renate S, Christian T, Manfred St, Miehke S.**
Therapy of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma.
World J Gastroenterol 2007; 13(26): 3554–3566.
85. **Ruskoné–Fourmestaux A.**
Les lymphomes gastriques du MALT.
La revue de médecine interne 2004; 25: 573–581.
86. **Ruskoné–Fourmestaux A, Lavergne–Slove A, Delmer A.**
Lymphomes primitifs du tube digestif.
Encycl Méd Chir, Hématologie, 018–A–10 2005:13p.
87. **Ruskoné–Fourmestaux A, Lavergne–Slove A, Delmer A.**
Les lymphomes gastro–intestinaux
Gastroenterol Clin Biol 2002; 26: 233–241.
88. **Rejchrt S, Věra TY, Bureš J.**
Tumeurs stromales gastro–intestinales (GIST).
Acta Endoscopica 2005; 35(2).
89. **Bonvalot S.**
Traitement chirurgical des GIST à l'heure du Glivec®.
Annales de chirurgie 2005; 130: 144–151.
90. **Petitjean B, Beaulieu S, Louboutin–Sanchez A et Bergue A.**
Tumeurs stromales digestives. Anatomopathologie, diagnostic et traitement.
Encycl Méd Chir, Gastro–entérologie, 9–027–A–15, 2003: 6 p.
91. **Guillem P.**
Les tumeurs carcinoïdes de l'estomac. Quelle place pour l'antrectomie?
Annales de chirurgie 2005; 130: 323–326.
-

92. **Mutter D, Marescaux J.**
Gastrectomies pour cancer: principes généraux, anatomie vasculaire, anatomie lymphatique, curages.
Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-330-A, 2001; 8 p.
93. **Stephens MR, Lewis WG, White S, Blackshaw GR, Edwards P et al.**
Prognostic significance of alarm symptoms in patients with gastric cancer.
Br J Surg 2005; 92: 840-846.
94. **Msika S.**
Le traitement du cancer gastrique.
Chirurgie 1999; 124: 560-567.
95. **Maconi G, Manes G, Bianchi Porro G.**
Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer.
World J Gastroenterol 2008; 14(8): 1149-1155.
96. **El khazraji S.**
Profil épidémiologique des cancers gastriques (À propos de 215 cas).
Thèse de médecine casablanca 1995; n°166.
97. **Diarra M, Diarra A, Dolo M, Kamate B, D'Horpock AF.**
Etude clinique, endoscopique, anatomo-pathologique et pronostique des cancers de l'estomac en milieu rural.
Acta Endoscopica 2005; 35(2): 237.
98. **Koffi E, Kouassi JC.**
Le cancer gastrique : aspects épidémiologiques et prise en charge en milieu tropical.
Médecine d'Afrique Noire 1999; 46 (1).
-

99. **Mutter D, Marescaux J.**
Gastrectomie pour cancer.
EMC techniques chirurgicales – Appareil digestif 2001 40-330-B, 16 p.
100. **Abe N, Mori T, Takeuchi H, Ueki H, Yanagida O et al.**
Successful treatment of early stage gastric cancer by laparoscopy-assisted endoscopic full-thickness resection with lymphadenectomy.
Gastrointestinal Endoscopy 2008.
101. **Karila-Cohen P, Petit T, Aparicio T, Teissier J, Merran S.**
Adénocarcinome gastrique.
J Radiol 2004; 85: 1695-8.
102. **Karila-Cohen P, Petit T, Chosidow D, Merran S.**
Lymphome gastrique.
J Radiol 2005; 86: 295-8.
103. **Kazerouni F, Zins M, Sibert A, Menu Y.**
Bilan préopératoire du cancer gastrique.
Radiodiagnostic IV – Appareil digestif [33-120-A-20].
104. **Fédération Francophone de Cancérologie Digestive.**
Thésaurus de cancérologie digestive francophone, version 2007.
105. **Aube C, Ridereau-Zin C, Veroquet, Pessaux P.**
Imagerie en coupe de l'estomac et du duodénum.
J radiol 2004; 85: 503-514.
106. **Markus M, Orestis L, Gockel I, Galle P, Lang H.**
Multidisciplinary management of gastric and gastroesophageal cancers.
World J Gastroenterol 2008 June 28; 14(24): 3773-3780.
-

107. **Seok LM, Fin Yun MD.**
CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy.
Radiographics 2006; 26: 143–156.
108. **Champanlt G, Barrat C.**
La laparoscopie dans le bilan d'extension des cancers de l'estomac.
J chir 1999; 136: 150–155.
109. **Prost P et al.**
Marqueurs tumoraux et cancers du tractus gastro-intestinal.
Encycl Méd chir, Gastroentérologie, 9-014-c-10, 2002 ; 9p.
110. **Archie V, Kauh J, Jones JR, Cruz V.**
Gastric cancer: Standards for the 21 st century.
Critical Reviews in Oncology / Hematology 2006; (57): 123–131.
111. **John L, Peter P.**
Gastric cancer: Diagnosis and treatment options.
American family physician 2004; 69: 1133–40.
112. **Swan R, Thomas J.**
Current role of surgical therapy in gastric cancer.
World J Gastroenterol 2006 January; 12(3): 372–379.
113. **Andrew W, William H.**
Gastric cancer.
Surgery 2006; 24: 105–109.
114. **Taïeb J, Boige V, Ducreux M.**
Chimiothérapie des cancers du tractus digestif haut.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale 9-120-A-30.
-

115. **Focan F, Kreutz L, Longrée MP, Graas N, Moeneclaey et al.**
Intérêt de la chronothérapie dans le traitement pluridisciplinaire des cancers de l'oesophage et de l'estomac.
Pathologie Biologie 2007; 55 : 181-185.
116. **Hu JK, Chen ZX, Zhou ZG, Zhang B, Tian J, Chen JP, et al.**
Intravenous chemotherapy for resected gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials.
World J Gastroenterol 2002; 8(6): 1023-8.
117. **Mineur L, Lacaine F, Ychou M, Bosset JF, Daban A.**
Chimioradiothérapie dans le traitement adjuvant des adénocarcinomes gastriques: réelle avancée ?
Cancer/Radiother 2002; 6: 13-23.
118. **Cotte E, Gilly AN, Beaujard AC, Glehen C.**
Chimiohyperthermie intrapéritonéale dans le traitement des carcinoses péritonéales d'origine gastrique.
Cancer/Radiothérapie (2008).
119. **Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC et al.**
Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction.
N Engl J Med 2001; 345(10): 725-30.
120. **Michel P, DI Fiore F.**
Le traitement adjuvant du cancer de l'estomac.
Hépatogastro 2005; 12: 135-141.
121. **Michel P.**
Cancer de l'estomac : Le point thérapeutique en 2008.
Cancer/Radiothérapie (2008).
-

122. **Ahmadi A, Draganov P.**
Endoscopic mucosal resection in the upper gastrointestinal Tract.
World J Gastroenterol 2008 April; (13): 1984–1989.
123. **Jun HL, Kim J.**
Endoscopic mucosal resection of early gastric cancer: Experiences in Korea.
World J Gastroenterol 2007 July; 13(27): 3657–3661.
124. **Saurin JC.**
Traitement endoscopique des cancers superficiels du tube digestif.
Gastroenterol Clin Biol 2000; 24: 128–133.
125. **Takuji G.**
Endoscopic resection of early gastric cancer.
Gastric Cancer 2007; 10: 1–11.
126. **Rouquié D, Bonvalot S.**
Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales aux stades localisé et métastatique.
Bull Cancer 2006; 93: 167–72.
127. **Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G.**
Management of malignant gastrointestinal stromal tumors.
Lancet Oncol 2002; 3: 655–664.
128. **Savage DG, Antman KH.**
Imatinib– a new oral targeted therapy.
N Engl J Med 2002 Feb; 346(9): 683–93.
129. **Delchier J.**
Le lymphome gastrique du MALT, une infection maligne potentiellement curable par l'éradication de *Helicobacter pylori*.
Gastroenterol Clin Biol 2003; 27: 453–458.
-

- 130. Raderer M et al.**
Chemotherapy for management of localised high-grade gastric B-cell lymphoma: how much is necessary?
Ann Oncol 2002; 13(7): 1094-8.
- 131. Shiraishi N, Koichi S, Kazuhiro Y, Masafumi I, Seigo K.**
Multivariate Prognostic Study on Large Gastric Cancer.
Journal of Surgical Oncology 2007; 96: 14-18.
- 132. Msika S, Benhamiche AM, Rat P, Faivre J.**
Pronostic à long terme du cancer gastrique dans la population de Côte-d'Or.
Gastroenterol Clin Biol 2000; 24: 649-655.
- 133. Nese Ç, Müge T, Engin U, Murat B, Gökhan I.**
Comparaison histopronostique des classifications des carcinomes gastriques en fonction de leur localisation.
Gastroenterol Clin Biol 2002; 26: 610-615.
- 134. Hiroaki S, Tomohiro O, Daiki M, Teruhisa S.**
Macroscopic tumor size as a simple prognostic indicator in patients with gastric cancer.
The American Journal Of Surgery 2006; 192: 296-300.
- 135. Fenoglio-preiser C, Carneiro F, Correa P, Guilford P.**
Gastric carcinoma.
Pathology and Genetics: Tumours of the digestive system 2003: 39-52.
- 136. Lasser F.**
Curages ganglionnaires dans le cancer de l'estomac.
Hépatogastro 2004; 5(11): 353-362.
-

137. **Cottet V, Bonithon Kopp C, Faivre J.**
Prévention primaire des cancers du tube digestif.
EMC-Chirurgie 2004; 1: 32-46.
138. **Wilson KT, Crabtree JE.**
Immunology of *Helicobacter pylori*: Insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies.
Gastroenterology 2007; 133: 288-308.
139. **Ting K, Harry HX, Benjamin CY.**
Helicobacter pylori eradication for gastric cancer prevention.
J Gastroenterol 2007; 42: 10-15.
140. **Wong BC, Lam SK, Wong WM et al.**
Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: A randomized controlled trial.
JAMA 2004; 291: 187- 94.
-