



UNIVERSITE CADI AYYAD  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
MARRAKECH

Année 2008

Thèse N° 23

**EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS DE L'ESTOMAC  
DANS LA REGION DE MARRAKECH**

---

**THESE**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .....

**PAR**

**Mlle Hind ENNEDDAM**

Née le 11 Novembre 1982 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

**MOTS-CLES :**

Cancer - Estomac – Epidémiologie – Marrakech

---

**JURY**

**Mr. A. OUSEHAL**

Professeur de Radiologie

**PRESIDENT**

**Mr. A. EL IDRISI DAFALI**

Professeur de Chirurgie Générale

**RAPPORTEUR**

**Mme. K. KRATI**

Professeur de Gastro-Entérologie

**Mme. B. Belaabidia**

Professeur d'Anatomie-Pathologique

**JUGES**

**Mr. A. TAHRI JOUTEI HASSANI**

Professeur agrégé de Radiothérapie

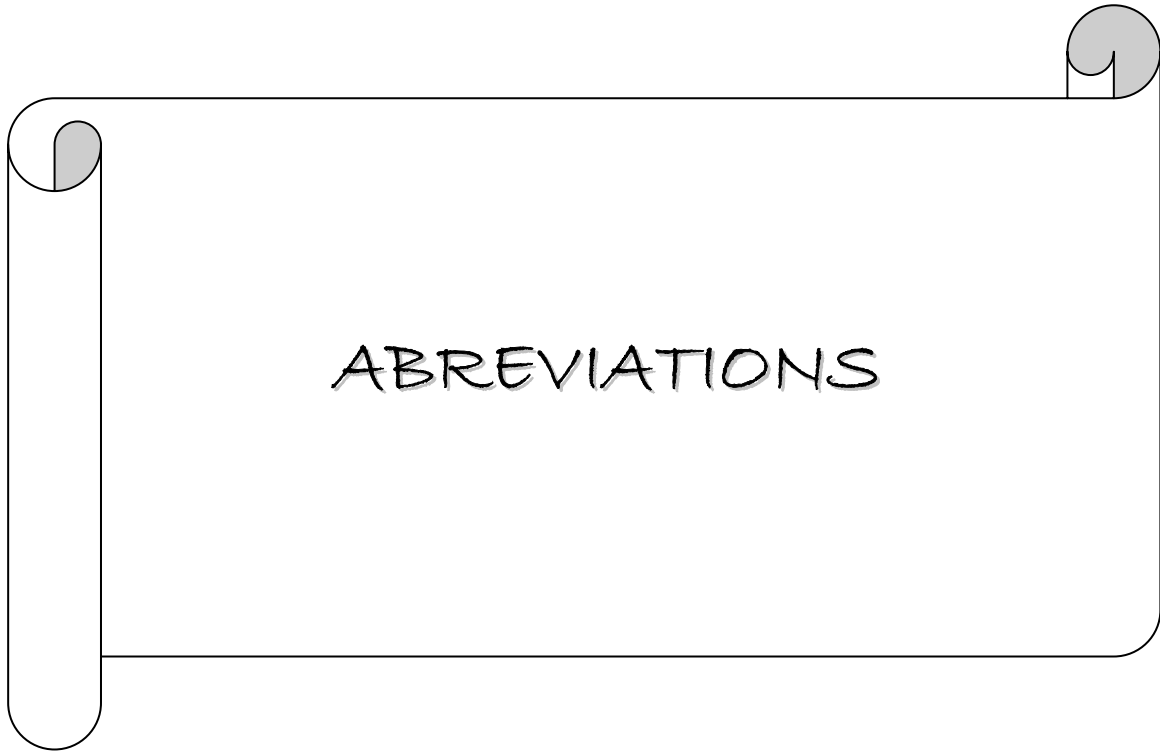
**Mr. N. BOURAS**

Professeur de Radiothérapie

**Membres associés**

**Mr. M. HAKKOU**

Médecin Pathologiste



ABBREVIATIONS

## LISTE DES ABREVIATIONS

RCRC : Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca

HP : Helicobacter Pylori

OMS : Organisation mondiale de la santé

IARC : Centre International de Recherche sur le Cancer

MALT : Mucosa Associated Lymphoïde Tissue

ADK : Adénocarcinome

CMG : Cancer sur Moignon Gastrique

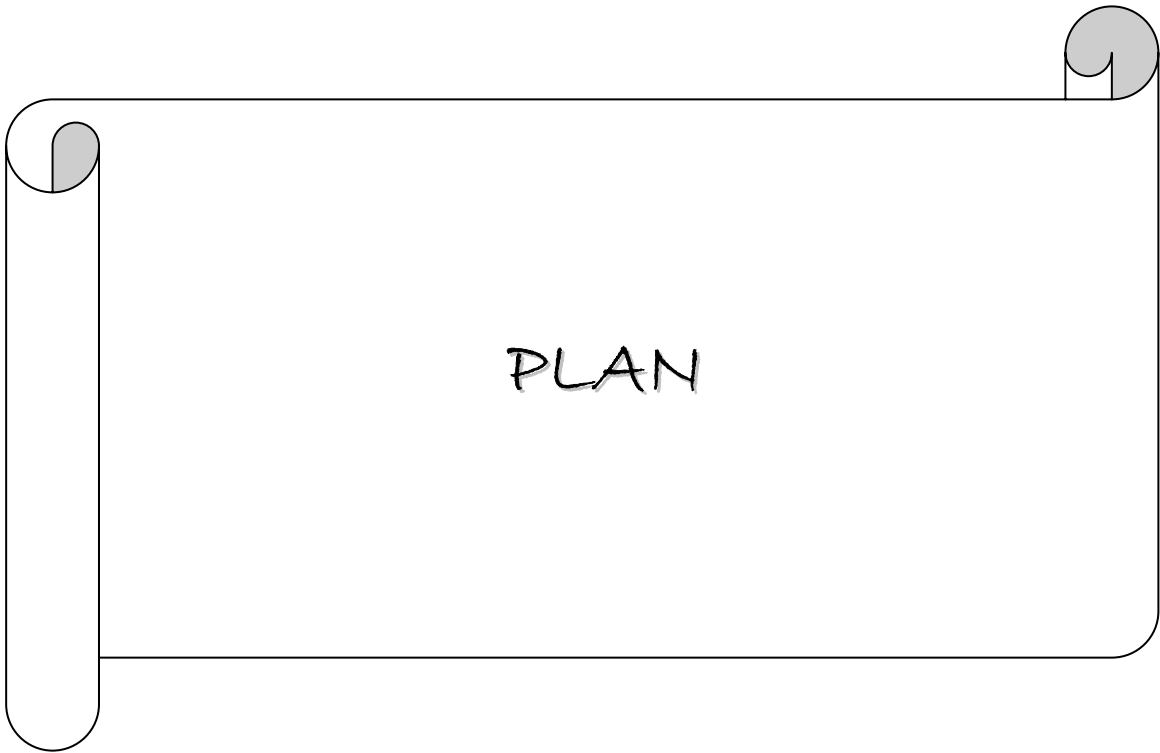
UICC : Union Internationale Contre le Cancer

GPI : Gastrectomie Polaire Inférieure

GT : Gastrectomie Totale

GTE : Gastrectomie Totale Elargie

GPS : Gastrectomie Polaire Supérieure



PLAN

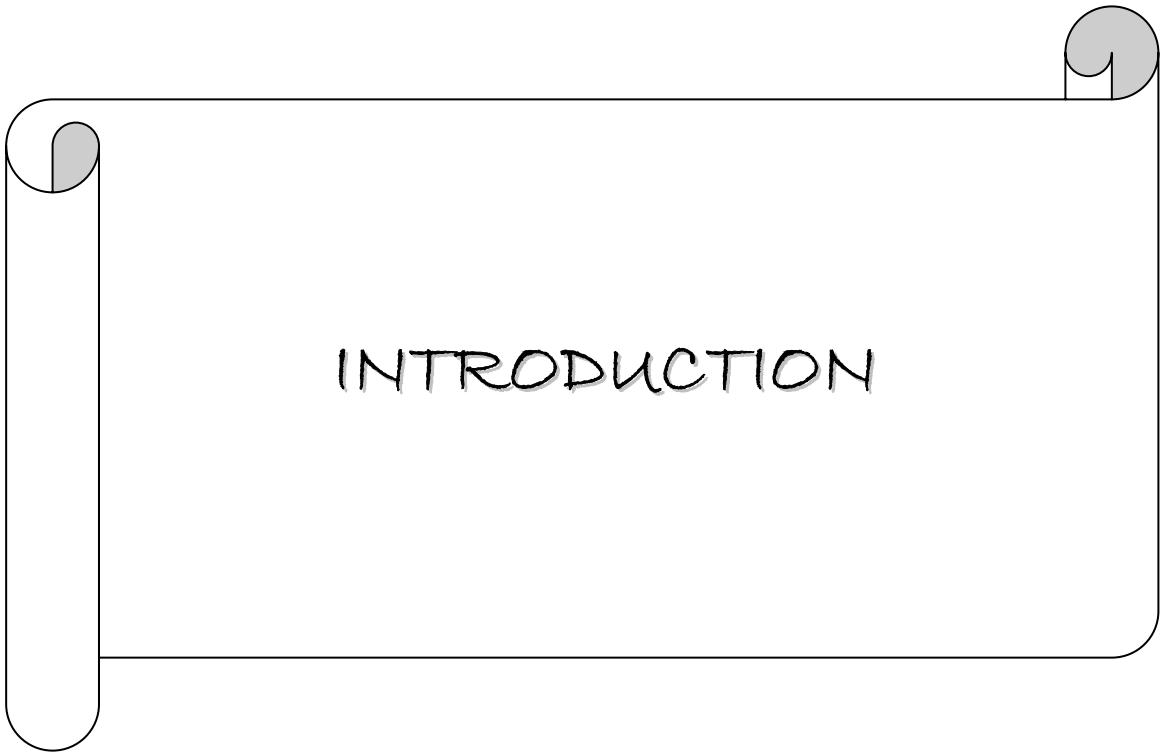
<b>INTRODUCTION.</b> .....	<b>1</b>
<b>MATERIEL ET METHODES D'ETUDE</b> .....	<b>2</b>
<b>I. MATERIEL D'ETUDE</b> .....	<b>3</b>
1. Période et type de l'étude. ....	4
2. Documents consultés.....	4
3. Critères d'inclusion.....	4
4. Critères d'exclusion.....	5
<b>II. METHODES D'ETUDE</b> .....	<b>5</b>
1. Variables étudiées.....	5
2. Analyse des données.....	6
<b>RESULTATS</b> .....	<b>7</b>
<b>I. PLACE DU CANCER GASTRIQUE</b> .....	<b>8</b>
<b>II. CANCER DE L'ESTOMAC</b> .....	<b>10</b>
1. Résultats globaux.....	10
1-1 Fréquence du cancer de l'estomac.....	10
1-2 Evolution chronologique du taux du cancer de l'estomac.....	10
1-3 Répartition selon le sexe.....	11
1-4 Répartition selon l'âge.....	11
1-5 Conditions précancéreuses.....	12
1-6 Localisation.....	13
1-7 Aspect macroscopique.....	15
1-8 Aspect histologique.....	16
2. Résultats des pièces opératoires.....	17
2-1 Type de résection.....	17
2-2 Extension pariétale.....	18
2-3 Extension ganglionnaire.....	18
2-4 Etats des marges de résection.....	20
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>21</b>
<b>I. Aspects épidémiologiques</b> .....	<b>22</b>
1. Epidémiologie descriptive.....	22
1-1 Place du cancer gastrique.....	22
1-2 Fréquence et variation géographique.....	23
1-3 Fréquence et données chronologiques.....	25
1-4 Niveau socioéconomique.....	25
1-5 Sexe et âge.....	26

2. Epidémiologie analytique.....	27
2-1 Les états précancéreux.....	27
2-2 Les facteurs carcinogènes.....	27
<b>IV. ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES.....</b>	<b>38</b>
1. Adénocarcinome.....	38
1-1 Localisation.....	38
1-2 Macroscopie.....	39
1-3 Microscopie.....	39
2. Autres formes histologiques.....	41
2-1 Lymphomes malins non hodgkiniens.....	41
2-2 Tumeurs neuroendocrines.....	42
2-3 Tumeurs stromales.....	42
2-3 Tumeurs malignes secondaires.....	42
3. Formes anatomo-cliniques particulières.....	43
3-1 Cancer superficiel.....	43
3-2 Cancer du cardia.....	45
3-3 Cancer sur moignon gastrique.....	47
3-4 Linite plastique de Brinton.....	47
<b>V. ASPECTS THERAPEUTIQUES.....</b>	<b>49</b>
1. Chirurgie.....	49
1-1 Traitement à visée curative.....	50
1-2 La résection palliative.....	58
2. Chimiothérapie.....	58
2-1 Chimiothérapie palliative.....	58
2-2 Chimiothérapie adjuvante.....	59
2-3 Chimiothérapie néoadjuvante ou d'induction.....	59
2-4 Chimiothérapie intrapéritonéale.....	59
2-5 Radiothérapie.....	59
3. Traitement endoscopique.....	60
<b>LE PRONOSTIC DU CANCER GASTRIQUE.....</b>	<b>61</b>
<b>I. VARIABLE PRONOSTIQUES CONVENTIONNELLES.....</b>	<b>62</b>
1. Facteurs relatifs au malade.....	62
2. Facteurs dépendants de la tumeur.....	62
2-1 localisation .....	62
2-2 Le type histologique.....	62
2-3 la taille de la tumeur.....	62
2-4 l'extension pariétale de la tumeur.....	62
2-5 le type de résection .....	63
2-6 le statut ganglionnaire.....	63
2-7 marqueurs tumoraux.....	65

II. NOUVELLES VARIABLES FONCTIONNELLES BIOLOGIQUES.....	65
DEPISTAGE ET PERSPECTIVES.....	68
I. DEPISTAGE.....	69
II. PERSPECTIVES .....	70
CONCLUSION.....	71
ANNEXE.....	73

RESUMES

BIBLIOGRAPHIE



# INTRODUCTION

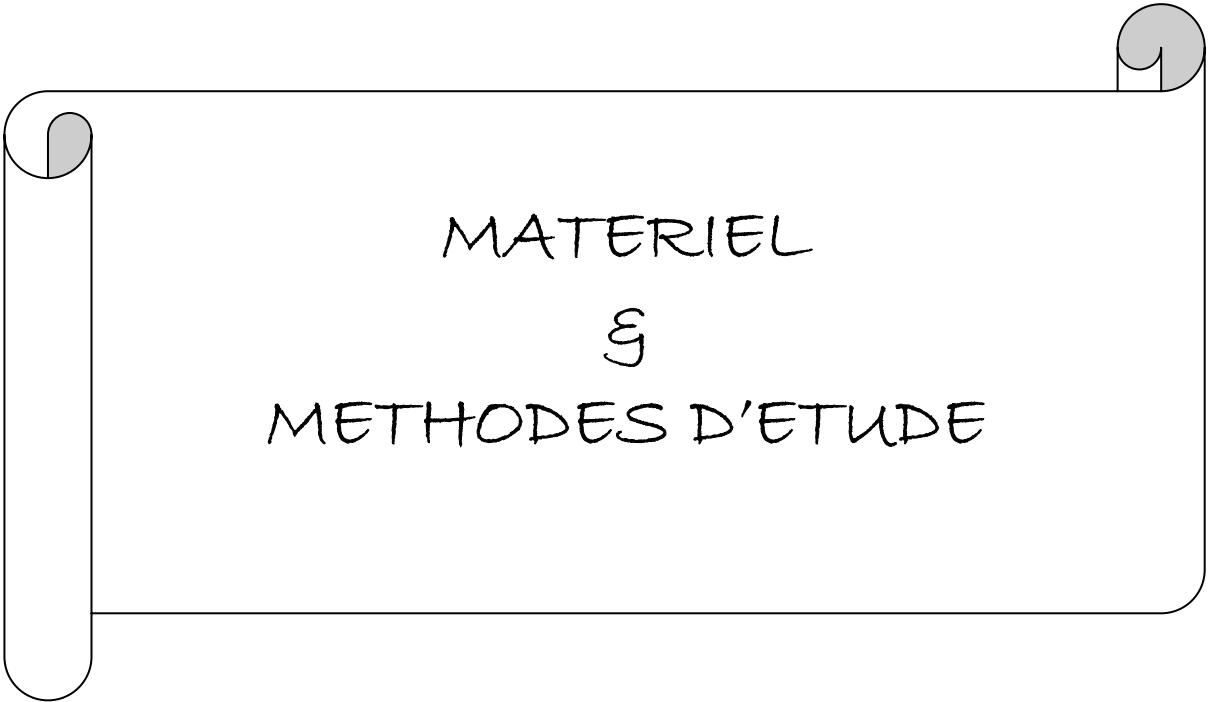
Le cancer de l'estomac reste un problème de santé publique dans plusieurs pays du monde. Sa fréquence est particulièrement élevée au Japon et en Amérique du sud [1]. En France, d'après les statistiques des registres de la population, il se situe au quatrième rang de la pathologie cancéreuse, derrière le cancer colorectal, le cancer du sein et le cancer du poumon [2]. Au Maroc le cancer de l'estomac est probablement le cancer du tube digestif le plus fréquent.

Néanmoins l'incidence du cancer de l'estomac a chuté dans plusieurs pays. Parallèlement à cette diminution de l'incidence a été constaté une augmentation du cancer du cardia et du bas de l'œsophage. IL semble cependant que les modifications environnementales et l'évolution des habitudes de vie jouent un rôle important à cet égard [3].

Est-ce que ces changements épidémiologiques se sont opérés au Maroc ? Voilà une question que se pose tout médecin marocain et qui intéresse toute la communauté médicale et la communauté marocaine dans son ensemble. Aucune réponse objective ne peut être apportée à cette question, par absence de travaux comparant des séries anciennes de cancers de l'estomac et du cardia aux séries récentes et surtout l'absence d'un registre marocain des cancers.

Les dissemblances régionales et environnementales risquent de rendre douteux toute extrapolation des résultats d'études réalisées sous d'autres cieux et dans des contextes démographiques, environnementaux, et génétiques autres que ceux constatées au Maroc et avec l'avènement du centre hospitalier universitaire au niveau de la ville de Marrakech, s'est dégagé la nécessité de réaliser une enquête d'épidémiologie descriptive dans l'objectif d'établir l'état des lieux du cancer de l'estomac dans la région Marrakech Tensift al Haouz. C'est une étape incontournable en amont de toute stratégie de dépistage et de diagnostic des tumeurs gastriques.

Le but de notre travail du genre descriptif est de passer en revue les caractéristiques épidémiologiques, anatomopathologiques et quelques aspects thérapeutiques du cancer de l'estomac dans la région à travers le recueil des cas de cancers gastriques diagnostiqués dans les laboratoires d'anotomo-pathologie de la ville de Marrakech entre 1995 et 2005.



MATERIEL  
&  
METHODES D'ETUDE

# **I. MATERIEL DE L'ETUDE**

## **1. Période et type de l'étude**

Notre étude est descriptive et rétrospective : elle porte sur une période de 11 ans allant de 1995 à 2005.

## **2. Documents consultés**

Notre étude a consisté à recenser tous les cas de cancer de l'estomac confirmés qui ont été colligés dans les registres des laboratoires d'anatomopathologie qui drainent la région de Marrakech Tensift Al Haouz et qui couvrent, bien évidemment la période de notre étude.

Les laboratoires ayant participé à cette étude sont :

- Le service d'anatomopathologie au centre hospitalier universitaire (CHU) Mohammed VI. (2001–2005).
- Le service d'anatomopathologie de l'hôpital militaire à Marrakech (1995–2005).
- Le laboratoire privé ZOHOUR (1995–2005).
- Le laboratoire privé TENSIFT (1995–2005).
- Le laboratoire privé IBN ROCHD (1999–2005).
- Le laboratoire privé LE SUD (2003–2005).
- Le laboratoire privé DAFALI (2004–2005).

Le recueil de toutes les données nécessaires pour cette étude a duré 2 ans.

## **3. Critères d'inclusion**

Ont été retenus tous les diagnostics de cancers de l'estomac quelque soit leur localisation y compris les cancers de la jonction œsogastrique.

#### **4. Critères d'exclusion**

Ont été exclus toutes les métastases digestives dont l'origine était supposé être gastrique (c'est-à-dire non confirmé).

## **II. METHODES D'ETUDE**

On a consulté l'ensemble des registres anatomopathologiques cumulés depuis Janvier 1995 jusqu'à Décembre 2005 au niveau des 7 laboratoires d'anatomopathologie. Pour situer le cancer gastrique dans l'ensemble des autres cancers, on a procédé par étapes :

- Recueillir le nombre total des cancers dans chaque laboratoire,
- Regrouper les cancers par appareils et les compter pour avoir le pourcentage de chaque groupe,

- Recueillir le nombre de cancers digestifs ainsi que leurs répartition,

(Au laboratoire du CHU, les résultats de ces deux dernières étapes ont été recueillis à partir d'un sujet de thèse intitulé : profil épidémiologique des cancers dans la région Marrakech Tensift Al Haouz, fait au service d'oncologie du même CHU) .

- Enfin relever les informations concernant tous les cas de cancers gastriques confirmés.

### **1. Variables étudiés**

Toutes les informations disponibles sur les registres des laboratoires d'anatomopathologie ont été colligées :

- La date de prélèvement : en particulier l'année, cet item était présent dans pratiquement tous les cas,
- Le sexe,
- L'âge,
- L'existence des états précancéreux,
- La localisation,
- L'aspect macroscopique,
- La nature histologique,

- La nature du prélèvement : biopsie ou pièce opératoire,
- L'analyse des pièces opératoires : le type de la chirurgie fait, l'extension pariétale, le nombre de ganglions prélevés, le nombre de ganglions envahis et l'état des marges.

Les renseignements cliniques et paracliniques ont été exclus vu l'insuffisance voire l'absence de ces données dans plusieurs cas.

## **2. Analyse des données**

Les données ont été recueillies manuellement sous forme de tableau, puis elles ont été saisies et traitées sur logiciel SPSS au niveau du laboratoire d'épidémiologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.



RESULTATS

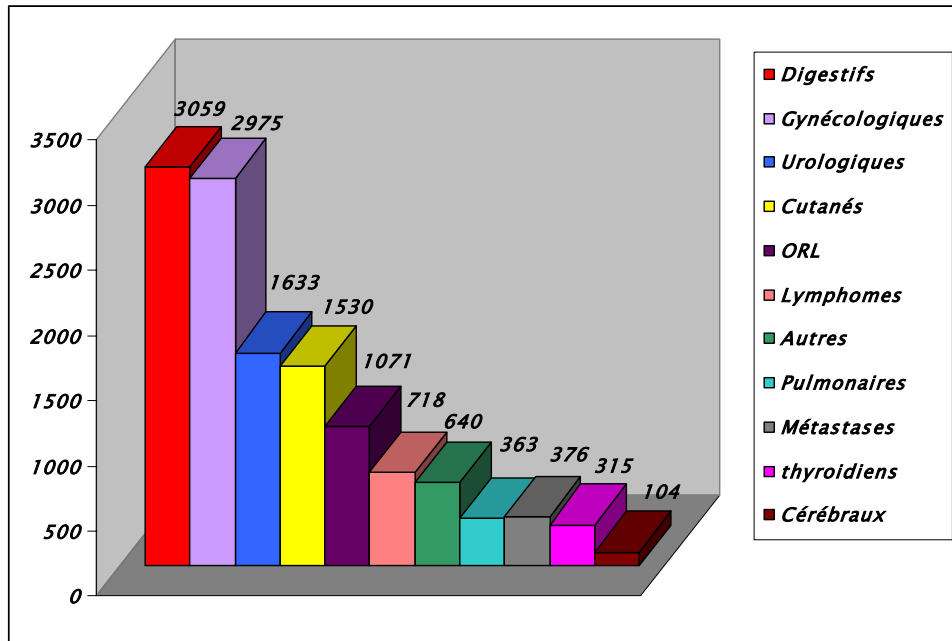
## I. PLACE DU CANCER GASTRIQUE

Sur l'ensemble des registres des 7 laboratoires d'anatomopathologie qu'on a consulté, on a pu recenser **12784** cas de cancers tout type confondu.

Les cancers digestifs venaient en 1<sup>ère</sup> place avec un taux de 3059 cas, soit **23,9%** ; suivis par les cancers gynécologiques (23,3%) et urologiques (12,8%). (Tableau I)

**Tableau I : Répartition des cancers**

Type de cancer	Fréquence	Pourcentage (%)
Digestifs	3059	23,9
Gynécologiques	2975	23,3
Urologiques	1633	12,8
Cutanés	1530	12
ORL	1071	8,4
Lymphomes	718	5,6
Autres	640	5
Métastases	376	2,9
Pulmonaires	363	2,8
Thyroïdiens	315	2,5
Cérébraux	104	0,8
<b>Total</b>	<b>12784</b>	<b>100</b>



**Figure 1 : Nombre total des cancers et leurs répartition**

Dans notre étude le cancer gastrique venait en 1<sup>ère</sup> place des localisations néoplasiques digestives. IL représentait 45,5 % des cas. (Tableau II)

**Tableau II : Nombre de cancers digestifs et leurs répartition**

Type de cancer	Nombre	Pourcentage (%)
Cancer de l'estomac	1392	45,5
Cancer du colon, cancer du rectum et cancer de l'anus	837	27,4
Cancer des voies biliaires	338	11
Cancer de l'oesophage	325	10,6
Carcinome hépatocellulaire	162	5,3
Cancer du pancréas	5	0,2
<b>Total</b>	<b>3059</b>	<b>100</b>

## II. CANCER DE L'ESTOMAC

### 1- Résultats globaux

#### 1-1 Fréquence du cancer de l'estomac

Sur l'ensemble des biopsies et des pièces opératoires on a recueilli **1392** cas de cancer de l'estomac.

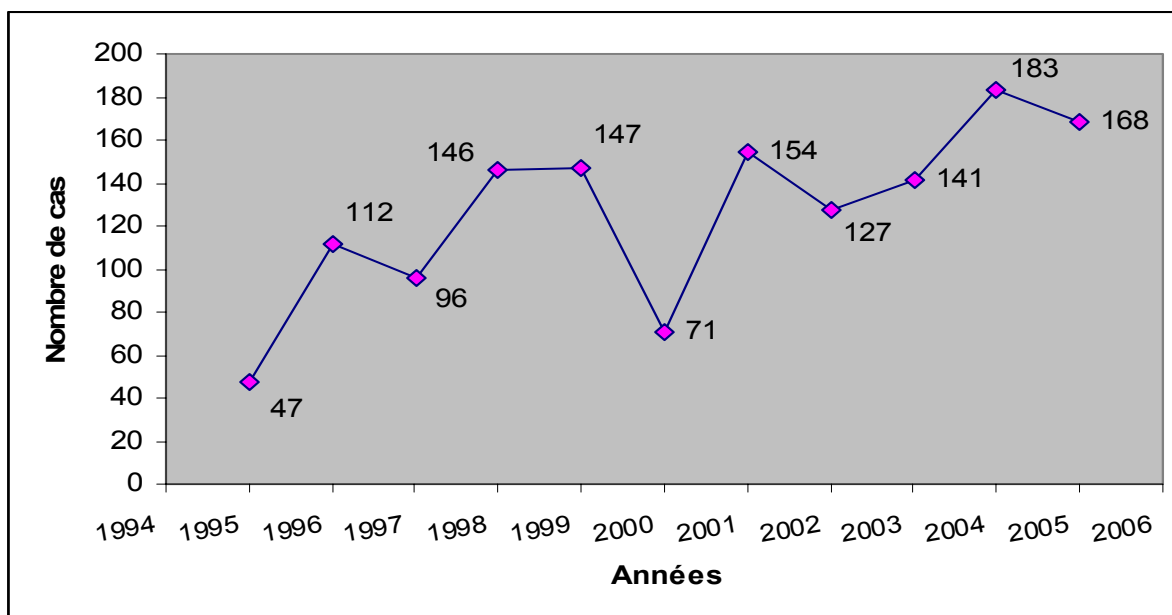
Le cancer de l'estomac représentait **45,5%** des cancers digestifs et **10, 8%** de l'ensemble des cancers.

#### 1-2 Evolution chronologique du taux du cancer de l'estomac

Le cancer de l'estomac a connu une légère croissance du nombre des cas colligés (Tableau III) (Figure 2).

**Tableau III: Nombre de cas de cancers de l'estomac par années**

Années	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Nombre de cas	47	112	96	146	147	71	154	127	141	183	168



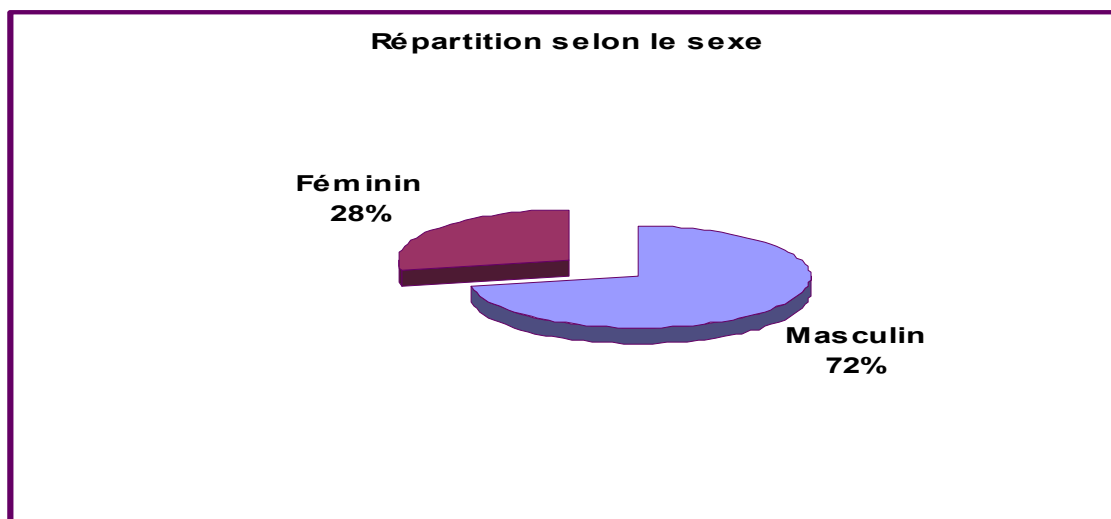
**Figure 2 : Evolution chronologique du cancer de l'estomac**

### 1-3 Répartition selon le sexe :

Sur 1389 cas où le sexe a été mentionné, 1000 cas étaient de sexe masculin et 389 étaient de sexe féminin avec un sexe ratio de 2,57.

**Tableau IV : Cancer de l'estomac : Répartition des cas selon le sexe**

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage (%)	Sexe ratio
Masculin	1000	72	2,57
Féminin	389	28	
Total	1392	100	



**Figure 3: Représentation de la répartition des patients selon le sexe**

### 1-4 Répartition selon l'âge

L'âge a été précisé chez 1100 de nos malades.

L'âge moyen de nos malades était de **58** ans tout sexe confondu, avec des extrêmes allant de **16** à **93** ans et un écart type de 14 ans.

*a. Répartition selon 4 tranches d'âge*

Presque la moitié de nos patients (51,3%) avaient un âge situé entre 50 et 69 ans.

**Tableau V: Répartition des patients en fonction des tranches d'âge**

Tranche d'âge	Fréquence	Pourcentage
Moins de 29 ans	44	4
Entre 30 ans et 49 ans	219	20
Entre 50 et 69 ans	565	51,4
Plus que 70 ans	282	25,6
<b>Total</b>	<b>1100</b>	<b>100</b>

*b. Répartition des âges selon le sexe*

L'âge moyen chez les hommes était de 59,4 ans avec un écart type de 13,75 ans.

L'âge moyen chez les femmes était de 55,7 ans et un écart type de 14,22 ans.

La différence d'âge entre les hommes et les femmes était statistiquement significative ( $p < 0,001$ ).

**1-5 Conditions précancéreuses :**

Sur 1392 cas, ce paramètre a été retrouvé chez 61 de nos malades.

Le tableau ci-dessous montre la fréquence de chacun des paramètres.

La métaplasie intestinale et les polypes venaient en 1<sup>ère</sup> place avec 27,9% des cas et 26,2% des cas.

**Tableau VI: Conditions précancéreuses**

<b>Facteurs de risque</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Métaplasie intestinale	17	27,9
Polype	16	26,2
Association : gastrite chronique et métaplasie intestinale	14	23
Helicobacter Pylori	9	14,8
Dysplasie	2	3,3
Gastrite chronique atrophique	2	3,3
Gastrite hypertrophique	1	1,6
<b>Total</b>	<b>61</b>	<b>100</b>

**1-6 Localisation**

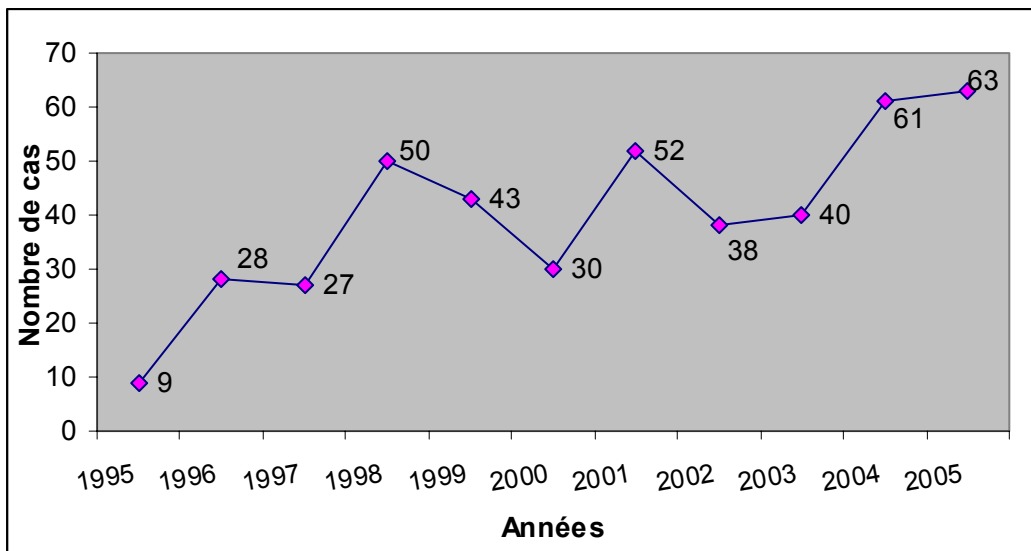
La localisation a été retrouvée dans 876 cas avec comme site de localisation le plus fréquent au niveau antropylorique soit 50,3%.

**Tableau VII : Localisation tumorale.**

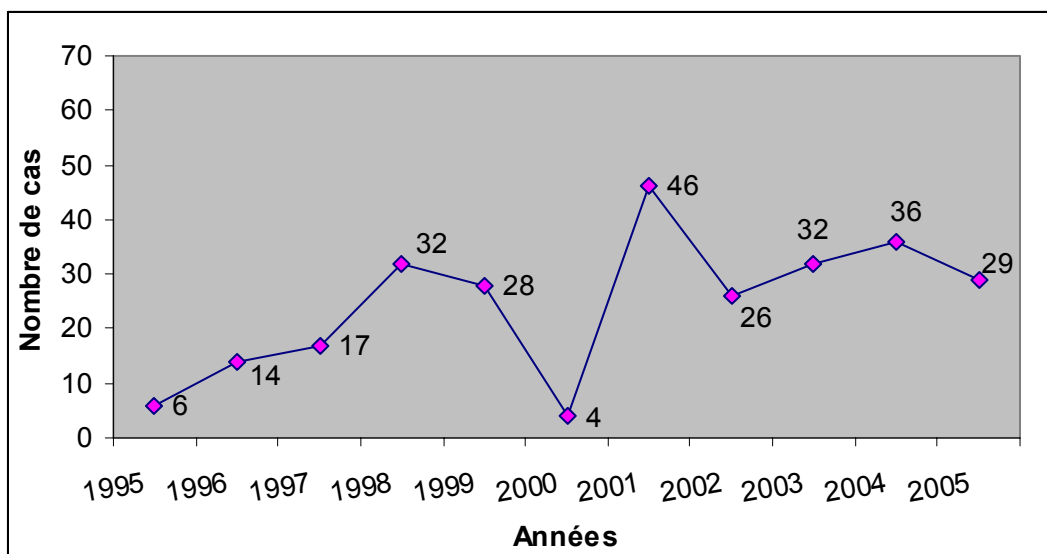
<b>Siège de la tumeur</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Antropylorique	441	50,3
Fundus	270	30,3
Cardia	149	17
Etendu	12	1,4
Moignon gastrique	4	0,5
<b>Total</b>	<b>876</b>	<b>100</b>

L'augmentation des cas de cancer colligés a touché les trois plus fréquentes localisations à des degrés variables.

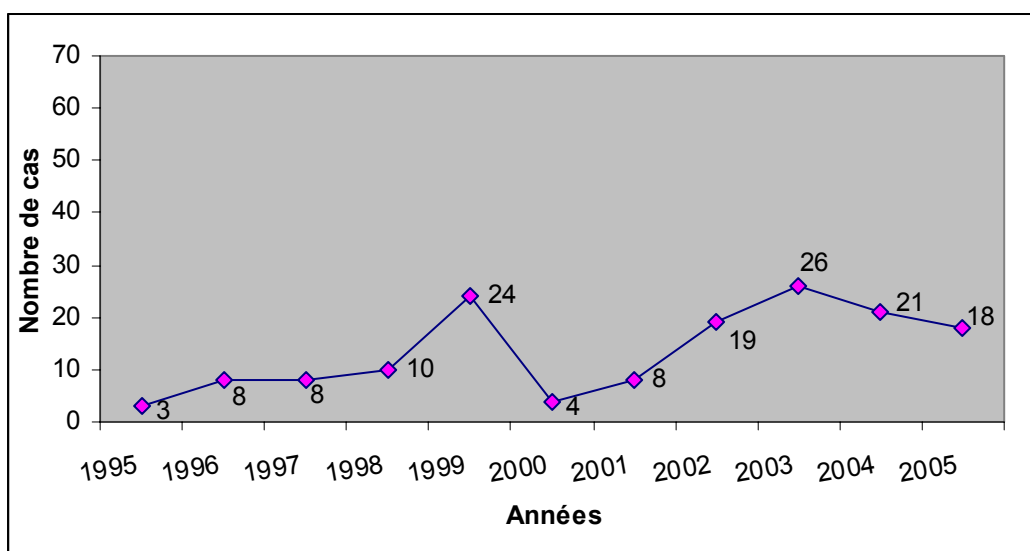
Les figures ci-dessous illustrent leurs évolutions chronologiques :



**Figure 4: Evolution chronologique des tumeurs antropyloriques**



**Figure 5 : Evolution chronologique des tumeurs fundiques**



**Figure 6 : Evolution chronologique des tumeurs du cardia**

**1-7 Aspect macroscopique**

Plusieurs aspects macroscopiques ont été retrouvés à savoir les formes ulcéro bourgeonnantes, ulcérées, bourgeonnantes, infiltrantes, ulcéro infiltrantes, bourgeonnantes et infiltrantes.

Ce paramètre a été mentionné dans 730 cas avec prédominance des formes ulcéro bourgeonnantes et des formes ulcérées, soit 37,4% et 37% respectivement.

**Tableau VIII : Aspect macroscopique de la tumeur.**

Macroscopie	Fréquence	Pourcentage (%)
Ulcérobourgeonnant	259	37,4
Ulcéré	256	37
Bourgeonnant	78	11,28
Infiltré	44	6,36
Bourgeonnant et infiltré	31	4,48
Ulcéré et infiltré	23	3,32
<b>Total</b>	<b>691</b>	<b>100</b>

### **1-8 Aspect histologique**

Qu'il soit à partir de biopsie ou à partir de pièce de gastrectomie, le statut histologique est connu chez 1382 de nos malades.

Il s'agissait dans 1248 cas d'un adénocarcinome (ADK), soit 89,6%.

Le tableau ci-dessous montre la fréquence de chaque type histologique.

**Tableau IX: Type histologique**

Type histologique	Fréquence	Pourcentage (%)
Adénocarcinome	1248	89,6
Lymphome	93	6,7
Tumeur stromale	18	1,3
Carcinome épidermoïde	15	1,1
Tumeur carcinoïde	4	0,3
Swannome	3	0,2
Tumeur secondaire	1	0,1
Non concluant	10	0,7
<b>Total</b>	<b>1392</b>	<b>100</b>

Le type d'adénocarcinome a été précisé dans 1196 cas.

L'analyse de la différenciation des adénocarcinomes a révélé ce qui suit :

**Tableau X: Degré de différenciation des adénocarcinomes**

Type d'adénocarcinome	Fréquence	Pourcentage (%)
ADK bien différencié	396	33,1
ADK moyennement différencié	347	29
ADK peu différencié	445	37,2
ADK indifférencié	8	0,7
<b>Total</b>	<b>1196</b>	<b>100</b>

Au terme de ces variables étudiées, la tumeur gastrique était le plus souvent antropylorique (31,6%), ulcérobourgeonnante (35,5%) et à type d'adénocarcinome (89,6%) le plus souvent peu différencié (37,2%).

## 2- Résultats des pièces opératoires

Sur les 1392 cas de tumeurs gastriques nous avons recueilli 167 pièces opératoires.

### 2-1 Type de résection

Plusieurs types de résection ont été réalisés en fonction de la localisation de la tumeur et son évolutivité.

Dans 6 cas, le type de résection a été imprécis.

Dans 7 cas, la gastrectomie a été dite partielle sans être reliée ni à une gastrectomie inférieure ou à une gastrectomie supérieure. Pour ne pas biaiser les résultats, ce type a été classé comme entité seule.

Les différents types de gastrectomies sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau XI : Types de gastrectomies réalisées**

Type de chirurgie	Fréquence	Pourcentage (%)
Gastrectomie polaire inférieure	86	51,5
Gastrectomie totale	48	28,7
Gastrectomie polaire supérieure	13	7,8
Gastrectomie totale élargie	7	4,2
Gastrectomie partielle	7	4,2
Gastrectomie sans précision	6	3,6
<b>Total</b>	<b>167</b>	<b>100</b>

### 2-2 Extension pariétale

L'extension pariétale a été mentionnée sur 149 pièces de gastrectomie.

Selon la classification TNM, dans 105 cas, la tumeur a dépassé la séreuse, soit **(70,5%)**.

**Tableau XII : Extension pariétale**

Stadification T	Fréquence	Pourcentage (%)
T1	8	5,4
T2	24	16,1
T3	105	<b>70,5</b>
T4	12	8
<b>Total</b>	<b>149</b>	<b>100</b>

### 2-3 Extension ganglionnaire

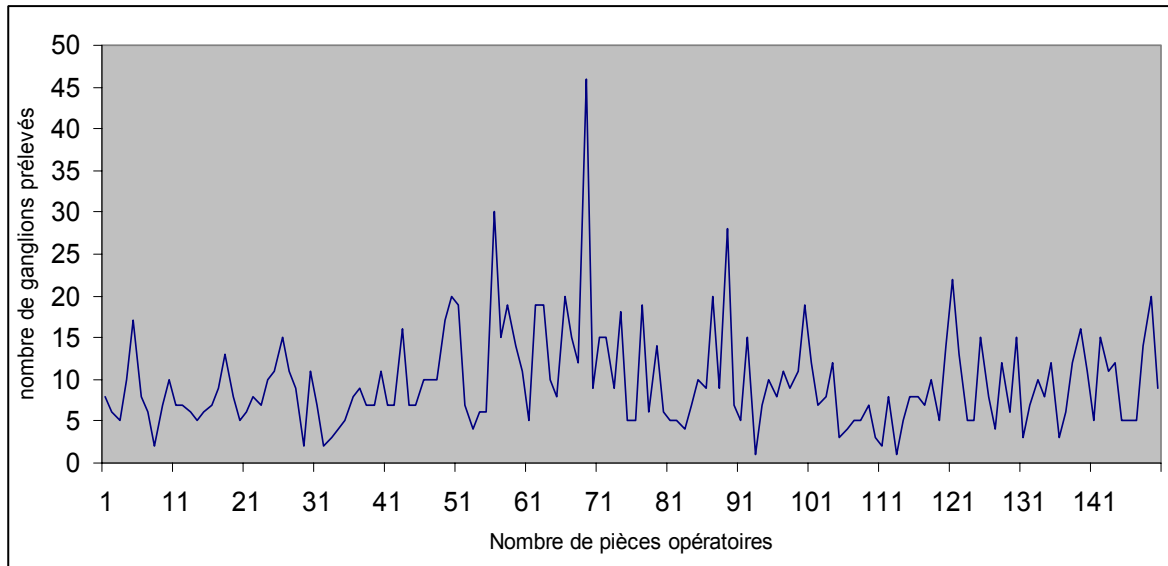
Dans notre série, et sur 167 pièces opératoires, le statut ganglionnaire a été connu dans 150 cas.

La moyenne des ganglions analysés était de **10** ganglions, avec un minimum de **1** ganglion et un maximum de **46** ganglions prélevés.

Le ratio ganglions envahis /ganglions analysés est de **49%**.

Le curage d'au moins 15 ganglions n'a été retrouvé que dans 28 cas.

La figure ci-dessous montre le nombre de ganglions analysés en fonction des pièces opératoires.



**Figure 7 : Représentation du nombre des ganglions prélevés en fonction des pièces opératoires**

L'analyse des ganglions a objectivé **46,7%** de cas ayant une extension ganglionnaire classée stade N1 (selon la classification TNM : annexe1).

**Tableau XIII: Extension ganglionnaire**

Stadification N	Fréquence	Pourcentage (%)
N0	43	28,6
N1	70	<b>46,7</b>
N2	31	20,7
N3	6	4
<b>Total</b>	<b>150</b>	<b>100</b>

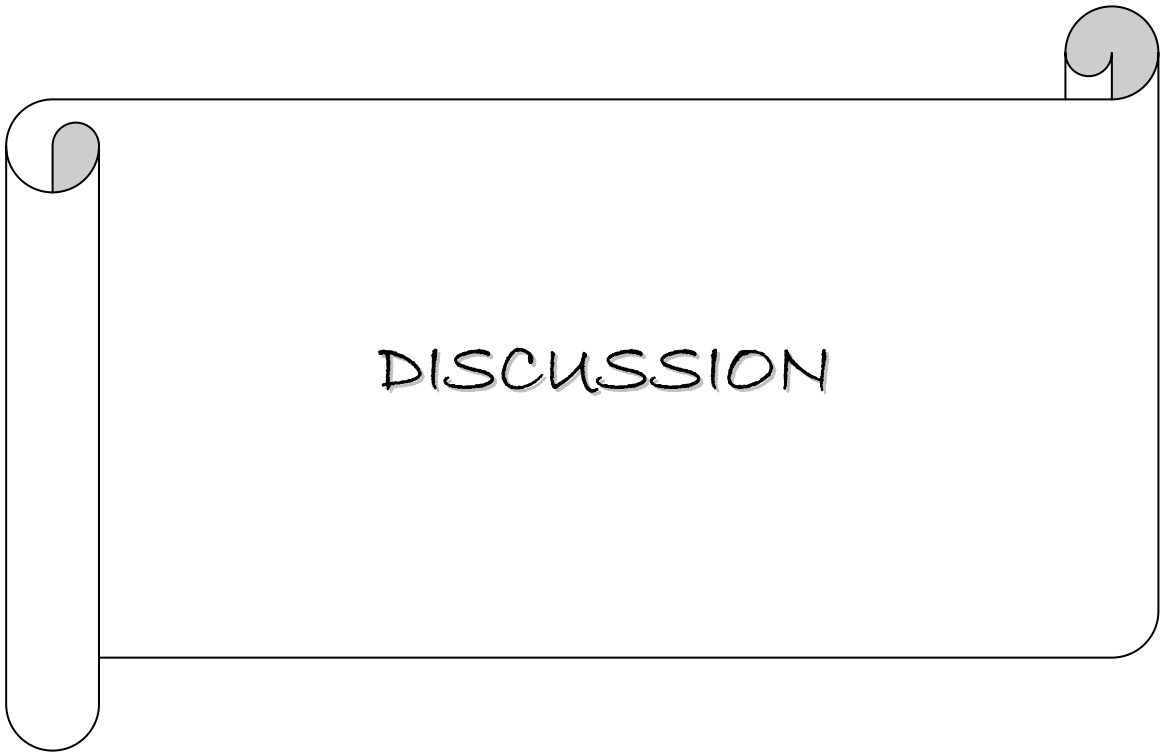
#### **2-4 Etats des marges de résection**

L'état des marges a été étudié sur 164 pièces de gastrectomie.

La résection est passée en zone saine dans 139 cas soit **(84,8%)**.

**Tableau XIV : Etats des marges de résection**

<b>Limites de résection</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Saines	139	<b>84,8</b>
Non saines	25	15,2
<b>Total</b>	<b>164</b>	<b>100</b>



DISCUSSION

### III – ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

#### 1 – Epidémiologie descriptive

##### 1-1 Place du cancer gastrique

Selon l'estimation mondiale en 2002, le cancer de l'estomac est placé au 4<sup>ème</sup> rang (après celui du poumon, sein et colorectal), représentant **9%** de tous les cancers et la seconde cause de mortalité par cancer (après le cancer du poumon), soit 10% de la mortalité par cancer.

Au Japon, le cancer de l'estomac représente 20% de tous les cancers [4].

En France, il se situe au 10<sup>ème</sup> rang et représente 3% de l'ensemble des cancers et 12% des cancers digestifs (2<sup>ème</sup> rang après le colorectal) [5].

Aux états unis d'Amérique le cancer de l'estomac représentait 2,12% chez les hommes et 1,4% chez les femmes de tous les cancers [6].

En Algérie, il représentait 5,2% de tous les cancers et vient dans la 6<sup>ème</sup> place. Il venait en deuxième position après le cancer colorectal chez les 2 sexes [7].

En Tunisie le cancer de l'estomac venait au 4<sup>ème</sup> rang de tous les cancers chez les 2 sexes, ce qui représentait 5,1% chez les hommes et 4% chez les femmes. Il venait en 1<sup>ère</sup> place des cancers digestifs [8].

Au Maroc, l'étude de Pr. Guerbaoui plaçait le cancer gastrique en 4<sup>ème</sup> position, représentant 3% de tous les cancers et 33% des cancers du tube digestifs [9].

En 2004, selon le registre des cancers du grand Casablanca (RCGC) le cancer de l'estomac a représenté le premier cancer digestif chez l'homme et le deuxième chez la femme après le cancer du rectum, soit respectivement 4,1% et 2,5% de tous les cancers [10].

Dans notre série et celle du service de Gastroentérologie [11], le cancer de l'estomac représentait le premier cancer du tube digestif tout sexe confondu, soit 45,5% et 39,4% des cas respectivement. Il représentait 10,8% de tous les cancers dans notre étude.

**Tableau XV: Pourcentage du cancer gastrique  
par rapport à l'ensemble des cancers dans différents pays**

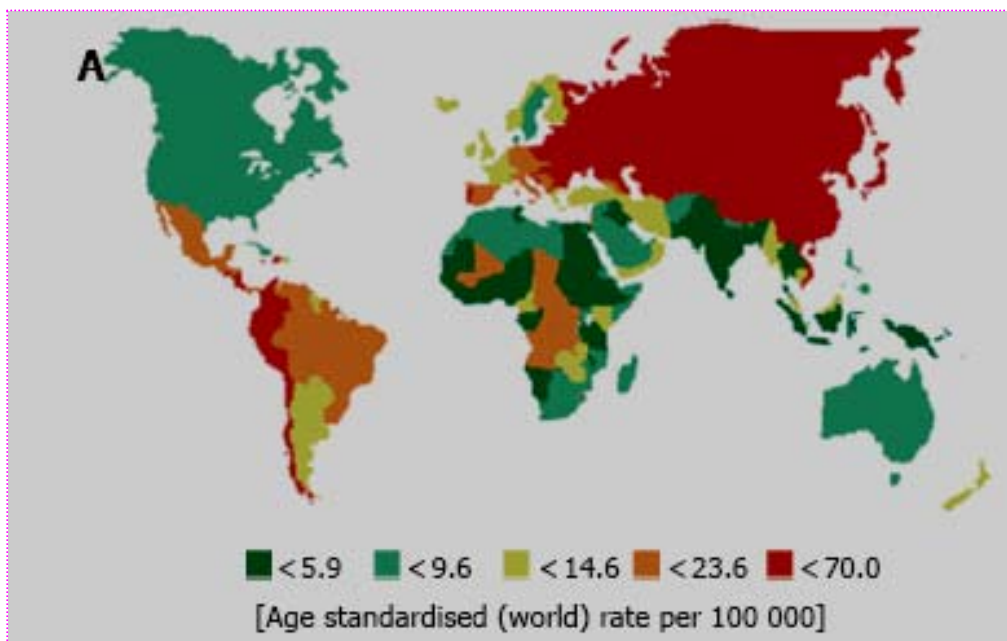
Pays	Pourcentage du cancer gastrique par rapport à l'ensemble des cancers (%)	
Japon [4]	20	
France [5]	3	
USA (New Jersey) [6]	2,1 chez les hommes	1,4 chez les femmes
Algérie [7]	5,2	
Tunisie [8]	5,1 chez les hommes	4 chez les femmes
Maroc (Etude de Pr.Guerbaoui) [9]	3	
RCRC [10]	4,1 chez les hommes	2,5 chez les femmes
<b>Notre série</b>	<b>10,8</b>	

### **1-2 Fréquence et variation géographique**

Malgré la diminution de son incidence durant les 50 dernières années, le cancer de l'estomac reste une grande charge dans les programmes de santé dans le monde [12]. Sa distribution géographique est hétérogène [13]. Les zones à haut risque sont caractérisées par une incidence élevée de l'ordre de 30 à 85 cas pour 100.000 habitants pour les hommes et 15 à 40 pour 100.000 habitants pour les femmes. Ces pays incluent : le Japon, la Chine, le Pérou, l'Amérique du sud et en Europe : l'Italie et le Portugal.

Les zones de faible incidence sont caractérisées par des taux d'incidence compris entre 4 et 8 pour 100 .000 habitants pour les hommes et entre 2 et 4 pour 100.000 habitants pour les femmes, c'est le cas des USA, la France[14].

Les disparités d'incidence observées entre pays peuvent se retrouver entre différentes régions d'un même pays. Ainsi, en France, l'incidence est basse dans les zones sud et élevée en Normandie et en Haut Rin [15,16].



**Figure 8 : Variations géographiques de l'incidence du cancer de l'estomac chez les hommes [17]**

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 [10]. (Tableau XVI)

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

Pays	Incidence standardisée	
	Homme	Femme
USA (New jersey) [18]	12,6	6,5
France [15]	10,1	3,9
Japon (Nagasaki) [19]	65,4	25,6
Algérie (Sétif) [20]	7,8	3,1
Tunisie (Nord Tunisie) [8]	6,6	3,7
Maroc (Casablanca) [10]	4,1	2,5

### **1-3 Fréquence et données chronologiques**

La régression de l'incidence du cancer de l'estomac a été notée partout dans le monde.

Elle a été constatée d'abord aux USA entre 1930 et 1970, puis en Europe et seulement à partir de 1980 au Japon et au Portugal [9].

La diminution a été en moyenne de 10% par période de 5 ans mais elle a tendance à se ralentir depuis quelques années. Le facteur le plus incriminé dans cette baisse d'incidence était non pas une politique planifiée de santé publique, mais une amélioration du niveau socioéconomique et de l'alimentation [21].

Malgré ce déclin de l'incidence et parallèlement le taux de mortalité, le nombre absolu des nouveaux cas par an est en augmentation et ceci est du principalement au vieillissement de la population [22].

La diminution de l'incidence reflète la réduction des cancers de l'estomac distal, corps et antrum, alors que l'incidence du cancer du cardia a été notée comme stable ou en légère progression [23,24].

Les résultats divergents selon les pays concernant le cancer du cardia pourraient être la conséquence de l'amalgame fait entre les adénocarcinomes du cardia et ceux de l'œsophage distal, ces derniers étant indiscutablement en progression. De plus, le cancer du cardia n'a été codé séparément que dans les années 1970 ce qui a pu biaiser certaines études avec une sous déclaration de cette localisation sur les périodes anciennes.

Néanmoins, l'évolution non superposable de l'incidence des cancers distaux et du cardia suggère des mécanismes de cancérogenèse distincts. [25,26]

Dans notre étude, l'évolution chronologique du cancer de l'estomac a été marquée par une légère augmentation, ce qui peut être expliqué en partie par l'implantation récente du centre hospitalier universitaire dans la région conduisant à l'augmentation du recrutement des patients. Cette augmentation a touché les différentes localisations à des degrés variables.

### **1-4 Niveau socioéconomique [27, 28, 29]**

Le risque de survenue du cancer gastrique est corrélé de façon inverse au niveau socioéconomique. Le risque de cancer gastrique pour les classes sociales pauvres est plus élevé

que pour les classes les plus riches : fréquence plus grande chez les noirs américains (population défavorisée) que chez les blancs. Les causes en sont probablement multifactorielles.

Le déclin de l'incidence et de la mortalité par cancer de l'estomac est noté beaucoup plus dans les pays développés. (Tableau XVII)

**Tableau XVII : Mortalité par cancer de l'estomac dans différentes populations [30]**

Pays	Année 2000	Année 2020
Développés	334.000	440.000
En voie de développement	543.000	983.000

**1-5 Sexe et âge**

Selon les différentes études publiées, la prédominance masculine avec un sexe ratio variant entre 1,5 et 2,5 a été retrouvée dans presque tous les pays [12,31].

Dans notre étude le cancer gastrique survenait chez l'homme dans 72% avec un sexe ratio H/F de 2,57. Ce chiffre se rapproche de celui retrouvé dans plusieurs pays :(Tableau XVIII).

**Tableau XVIII : Sexe ratio Homme/Femme : Comparaison entre différents pays**

Pays	Sexe ratio
France [15]	2,6
Japon [4]	1,5- 3
USA (New Jersey)[32]	1,3
Tunisie [33]	1,45
Algérie [7]	1,6
Maroc (Guerbaoui) [9]	2,4
Maroc (RCRC) [10]	1, 3
<b>Notre étude</b>	<b>2 ,57</b>

Le cancer de l'estomac survient rarement avant l'âge de 40 ans. L'incidence augmente rapidement au-delà, les tranches d'âge les plus touchées se situent entre 50 et 70 ans [26] .

L'âge moyen de survenue du cancer gastrique est de 65 ans pour les pays où les taux d'incidence sont modérément élevés. Il apparaît environ 10 ans plus tôt, peut être du fait d'un diagnostic plus précoce, dans les pays où l'incidence est forte [24].

Dans notre étude L'âge moyen de nos malades était de 58 ans avec un écart type de 14 ans et des extrêmes allant de 16 à 93 ans, de plus l'âge de la moitié de nos malades (51%) 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 (RCRC) [10].
- 56,3 ans en Algérie [9].
- 72ans chez les hommes et 77 ans chez les femmes en France [15].
- 70 ans chez les hommes et 74 ans chez les femmes aux USA (New jersey) [18].

## **2- Epidémiologie analytique**

Les études analytiques ont permis de définir une population à haut risque, justiciable d'une surveillance régulière, ceci en identifiant : les états précancéreux et les facteurs carcinogènes. [34]

### **2-1 Les états 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.[35]

Dans notre série, on a trouvé ces états précancéreux chez 61 malades, soit 4,38% des cas.

#### **a. Conditions précancéreuses**

Un grand nombre de lésions, les unes tumorales, les autres inflammatoires sont reconnues comme facteurs prédisposants [9], citons :

- ☞ La gastrite chronique atrophique [9, 26, 36]

Elle se caractérise par la raréfaction des glandes gastriques surtout au niveau du corps gastrique.

Son origine est multifactorielle ; la cause la plus fréquemment retrouvée est l'infection à *Helicobacter Pylori*, beaucoup plus rarement il peut s'agir d'une anémie de Biermer. Cette dernière cause augmente le risque de cancer gastrique d'un facteur de 2 à 3.

La gastrite chronique atrophique se comporte comme un précurseur gastrique incontestable et apparaît comme dénominateur commun de toutes les conditions prédisposantes. Ainsi au cours de la gastrite chronique avec métaplasie ,11% des patients développent un cancer gastrique.

Dans notre étude 3,3% des malades avaient une gastrite atrophique évolutive et 23% des cas avaient une association gastrite chronique atrophique et métaplasie intestinale.

#### ☞ La maladie de Ménétrier [9, 37]

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

La maladie de Ménétrier régresse parfois spontanément mais elle peut se compliquer de cancer. Ce risque de cancérisation y est diversement apprécié allant jusqu'à 14,3%.

Dans notre série, nous avons objectivé un seul cas de maladie de Ménétrier, soit 1,6% des cas.

#### ☞ L'ulcère gastrique [9,26, 37,38, 39]

L'ulcérocancer représente moins de 1% de tous les carcinomes gastriques. Le terme ulcérocancer définit un cancer prenant naissance à partir d'un ulcère préexistant et confiné aux berges de celui-ci. Cette définition implique un diagnostic précoce où les deux lésions sont présentes à l'examen histologique.

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.

Le risque serait lié aux conditions agressives maximales pour l'épithélium bordant la perte de substance. Cet épithélium est souvent le siège d'une dysplasie ; justifiant ainsi la nécessité de biopsies multiples (au moins 8) de toute ulcération gastrique et de la périphérie mais aussi des zones cicatricielles pour les malades traités.

#### ☞ Les polypes gastriques [22, 26, 36,40]

Au niveau de l'estomac, 2 types de polypes sont associés à une augmentation du risque de cancer avec évolution possible vers la dysplasie et le cancer de type intestinal : les polypes hyperplasiques et surtout les polypes adénomateux.

Ces 2 types sont corrélés à l'existence d'une infection à HP et semblent plus fréquents en cas de gastrite chronique atrophique.

Les polypes hyperplasiques sont les plus fréquents au niveau de l'estomac et comportent une dégénérescence maligne dans 2% des cas ; alors que les adénomateux dégénèrent dans 10% des cas.

Dans notre série, on a noté 16 cas de polypes soit 26,2% des cas.

#### ☞ L'estomac opéré [9, 26, 37]

L'adénocarcinome est une complication à long terme connue des gastrectomies partielles. Une métaanalyse a estimé le risque relatif de développer un cancer sur estomac résiduel à 1,5. Ce risque apparaît 15 ans après la gastrectomie, il est majoré si la gastrectomie été effectuée pour un ulcère gastrique et si l'intervention était de type Billroth II.

La carcinogenèse ferait intervenir le processus métaplasique sur gastrite atrophique engendrée par reflux biliopancréatique. Ces cancers représentent 1 à 2% de tous les cancers gastriques.

Dans notre série, on a noté 4 cas de cancer sur moignon soit 0,5%.

#### ☞ Les achlorhydries iatrogènes [26, 41]

Elles sont liées à l'utilisation prolongée des inhibiteurs des récepteurs H2 à l'histamine ou des inhibiteurs à pompe à proton.

Elles ne sont pas associées à un risque accru, soit d'adénocarcinome gastrique, soit de tumeurs carcinoïdes. Cependant, l'administration prolongée 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 [24, 36, 42]*

La dysplasie ou néoplasie non invasive est définie comme l'association d'une architecture glandulaire altérée, à des troubles de différenciation cellulaire et en particulier une diminution de la mucosécrétion sans signes d'infiltration néoplasique.

La dysplasie épithéliale est gradée en dysplasie légère, moyenne et sévère ou mieux, en dysplasie de bas ou de haut grade, selon l'intensité des lésions. Alors que les autres lésions évoluent lentement et sont susceptibles de régresser, la dysplasie de haut grade indique un risque très élevé de cancer gastrique allant jusqu'à 80% dans certains cas.

La séquence gastrite chronique atrophique-métaplasie-dysplasie n'est pas obligatoire, la dysplasie peut survenir sur muqueuse gastrique bien différenciée.

La découverte d'une dysplasie doit être considérée comme un marqueur de cancer, le plus souvent superficiel. Elle doit aboutir à une cartographie complète de la muqueuse avant une éventuelle intervention chirurgicale.

Dans notre série on a retrouvé 2 cas de dysplasie soit 3,3% des cas.

#### *☞ La métaplasie [37]*

Il s'agit d'un état stable marqué par la transformation de l'épithélium gastrique en un épithélium 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.

Les méthodes histochimiques ont permis de distinguer les différentes variétés de métaplasie intestinale dont l'une est caractérisée par la présence de sulfomucines qui sont fréquemment retrouvées au cours des cancers et les conditions précancéreuses de l'estomac. Mais il reste difficile d'affirmer que c'est une « lésion précancéreuse » ou simplement « péri-cancéreuse » ou secondaire aux facteurs cancérigènes.

Dans notre série, 17 cas de métaplasie intestinale ont été mis en évidence, soit 27,9% des cas.

## 2-2 Les facteurs carcinogènes

### *a. Facteurs environnementaux*

La responsabilité de facteurs environnementaux est suggérée par l'incidence variable du cancer gastrique à l'intérieur d'un même pays et par les études chez les migrants révélant que dès la 2<sup>ème</sup> génération le risque de cancer gastrique se rapproche de celui de la population d'accueil. [24].

Parmi ces facteurs, on retrouve :

#### *☞ Facteurs alimentaires*

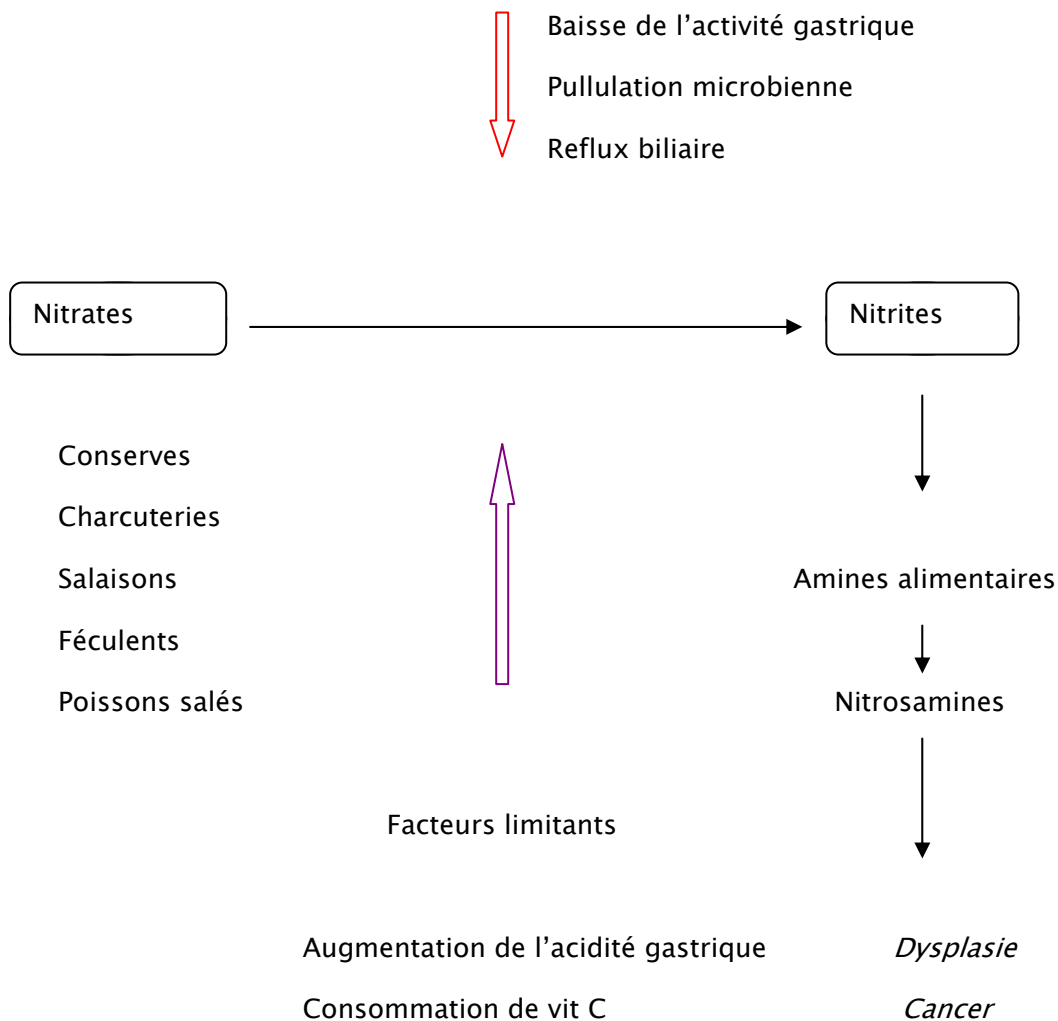
Le mode d'alimentation est un facteur de risque du cancer de l'estomac surtout pour le type intestinal [22].

Une consommation excessive d'aliments riches en sel, de viandes ou poissons fumés favorise l'apparition du cancer gastrique [43].

Le sel à l'état brut contient un taux élevé de nitrates, sa consommation importante serait associée à une diminution de l'acidité gastrique et à une grande fréquence d'atrophie gastrique, créant ainsi un milieu propice pour le développement de l'*Helicobacter Pylori* [44].

Les nitrites ont été également impliqués selon des données épidémiologiques [45]. Ces derniers proviennent essentiellement des nitrites alimentaires contenus en quantité importante, soit du fait des procédés de fabrication (salaisons, fumaisons, conserves), soit en raison de la conversion de nitrate en nitrite par les bactéries colonisant l'estomac (en particulier HP). Ainsi la consommation importante d'aliments salés et l'infection par l'HP interagissent synergiquement [17, 44].

En revanche, le rôle protecteur des légumes et des fruits est un fait bien établi. Le risque de cancer de l'estomac a en moyenne diminué de 40% chez les forts consommateurs de légumes et de fruits par rapport aux faibles consommateurs; et ceci grâce à leurs effets antioxydants. L'acide ascorbique (vitamine C), la bêta-carotène et les folates ont le même effet [46,47].



**Figure n°10 : Implication de l'alimentation dans la carcinogénèse gastrique [39]**

#### ☞ Infection par HP

L'organisation mondiale de la santé (OMS) et le centre international de recherche sur le cancer (IARC) ont classé l'HP comme carcinogène gastrique certain [48]. L'acquisition de l'HP pendant l'enfance représente un facteur important. Les individus infectés plus tard au cours de leur existence sont plus à risque de développer des ulcères gastriques que des cancers.

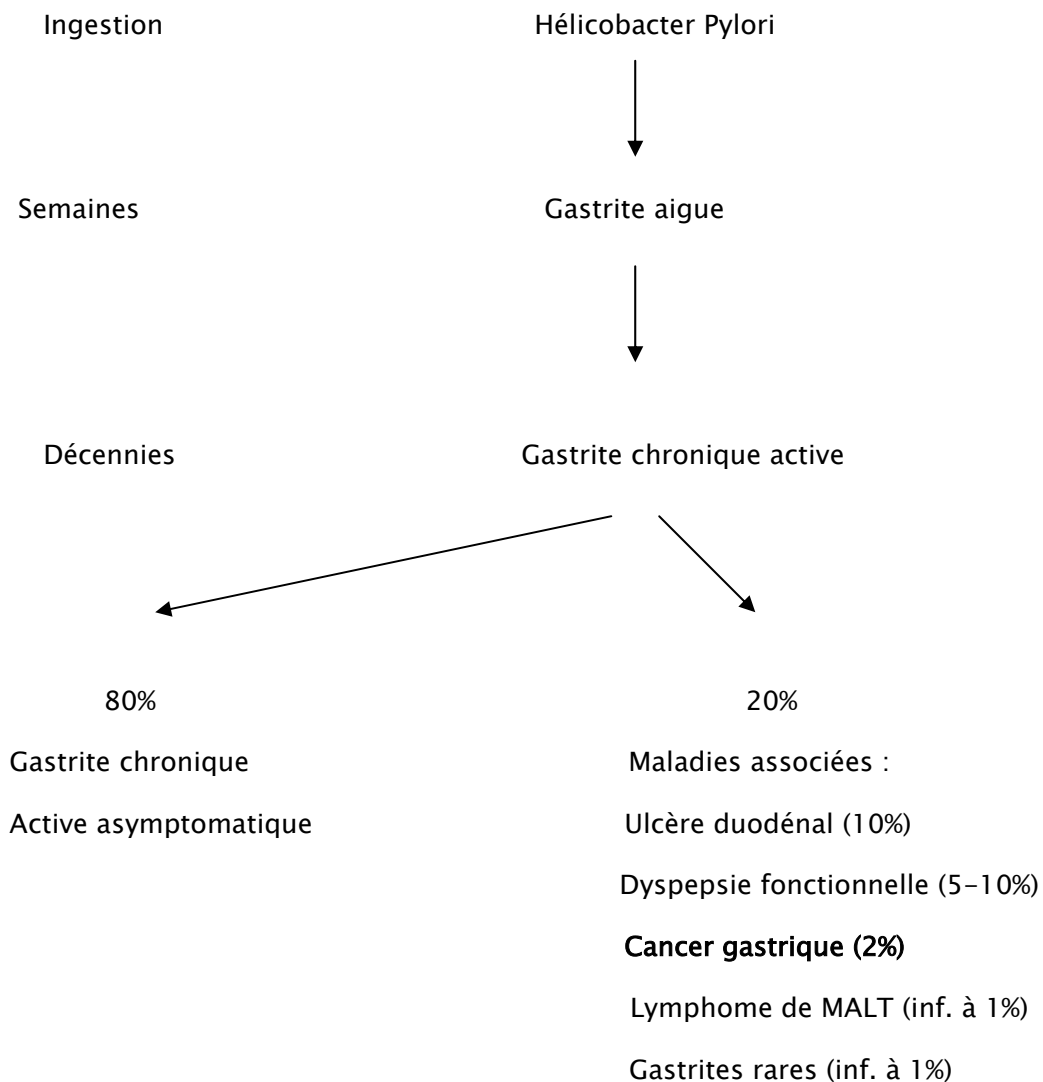
Elle est fortement liée au mode de vie peu développé [12].

Le risque relatif de cancer gastrique est de 2 à 6 fois plus élevé chez les sujets infectés par HP par rapport à une population non infectée, en particulier si la souche bactérienne exprime l'antigène CagA [49].

En effet, l'infection par HP engendre un processus précancéreux prolongé, qui précède par des années l'apparition de la plus part des cancers gastriques incluant les différentes étapes : gastrite chronique, atrophie multifocale, métaplasie intestinale et dysplasie [22]. (Figure 11). Ainsi, *Helicobacter pylori* est la première bactérie impliquée dans la genèse d'un cancer.

La prévalence de l'infection par HP a diminué parallèlement à celle de l'incidence du cancer gastrique et ceci est dû à l'amélioration du statut économique et le changement du style de vie. Ceci peut être sans doute, une des clefs dans la prévention et le contrôle du cancer gastrique [50, 51].

Nous avons objectivés dans 9 cas la présence de l'HP, soit 14,8% des cas.



**Figure 11: Rôle de l'*Helicobacter Pylori* dans le cancer gastrique [52].**

☞ Tabac et alcool [53,54, 55, 56]

D'après l'IARC le tabac est un facteur de risque du cancer gastrique.

Les patients infectés par HP et fumeurs auraient 2,3 fois plus de risque de développer un cancer gastrique que les patients infectés mais non fumeurs.

La relation entre consommation d'alcool a été explorée par plusieurs études qui ne permettent pas d'établir clairement que l'alcool soit un facteur de risque pour ce cancer.

☞ Autres

- Obésité [17,57, 58]

Selon plusieurs études, l'obésité est considérée comme facteur de risque de cancer gastrique mais surtout cardiaque. Des résultats montrent qu'un indice de masse corporelle supérieur à 25 est associé à un risque élevé qui peut atteindre 1,5. L'obésité peut provoquer le reflux gastro-oesophagien qui prédispose au Barrett ainsi la métaplasie intestinale, état précancéreux du cancer de la jonction oesocardiale.

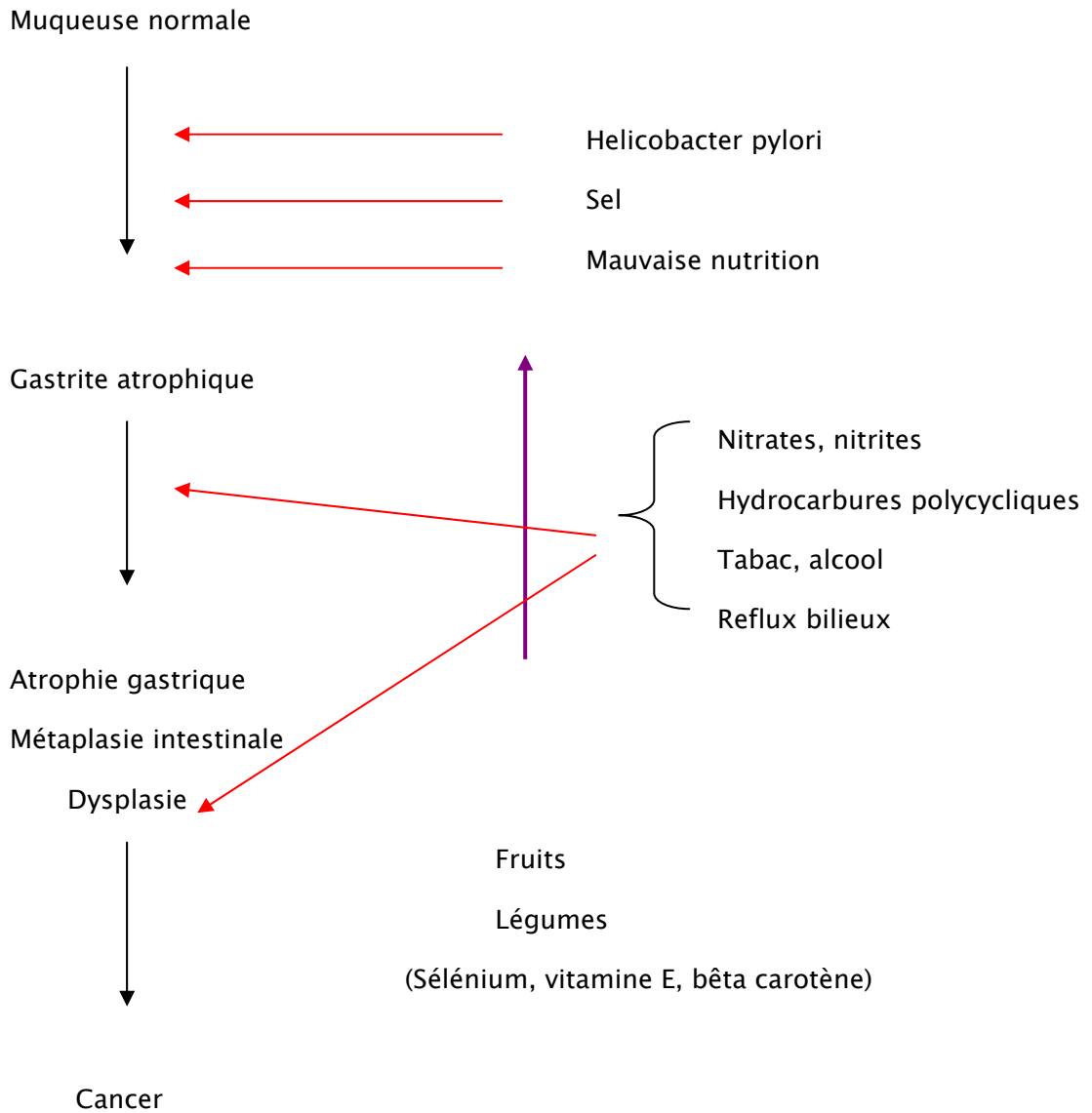
- Epstein Barr Virus [59]

Ce virus a été retrouvé dans différents types histologiques d'ADK gastrique mais son rôle dans la genèse de ces tumeurs n'est pas prouvé.

**En conclusion [26]**

Le modèle de carcinogenèse gastrique peut être schématisé de la façon suivante. Une gastrite superficielle chronique, potentiellement liée à une infection à HP, à une anémie de Biermer, voire une diète trop riche en sel, pourrait déterminer l'apparition d'une gastrite atrophique chronique avec métaplasie intestinale (Figure 12).

La séquence métaplasie dysplasie puis adénocarcinome est bien caractérisée pour les cancers de type intestinal et semble particulièrement influencée par les facteurs carcinogènes décrits précédemment.



**Figure n°12 : Carcinogénèse gastrique [60]**

### **b. Facteurs génétiques**

La présence de facteurs génétiques influençant le risque individuel de développer un cancer est démontré. Environ 10% des malades ont des antécédents familiaux de cancers gastriques. En cas d'atteinte d'un parent de premier degré, le risque de cancer serait multiplié par 2 ou 3 [61]. Il 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 [62].

Les formes familiales de cancer se définissent classiquement par la survenue d'au moins 2 cas de cancer chez des apparentés de 1<sup>er</sup> degré [63]. 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 [64]. Ces données justifient la recommandation d'éradiquer l'HP chez les apparentés de 1<sup>er</sup> degré de personnes atteintes de cancer gastrique [65].

Parmi les formes familiales de cancer gastrique, les cancers héréditaires, c'est-à-dire secondaires à la mutation constitutionnelle d'un gène, sont rares. Parmi eux, on distingue les cancers héréditaires de type diffus, entité de description récente, et les syndromes héréditaires dominés par le risque de cancer intestinal [62].

Les cancers héréditaires de type diffus sont secondaires à une mutation constitutionnelle du gène CDH1 qui code pour la E-cadhérine, protéine impliquée dans l'adhésion cellulaire, c'est donc un gène suppresseur de tumeur [55]. Histologiquement, il s'agit d'adénocarcinome de type diffus, plus rarement mixte et jamais de type intestinal. 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 [66].

Parmi les syndromes héréditaires associés au cancer gastrique et qui sont dominés par le risque de cancer intestinal, on cite le syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer), la polypose adénomateuse rectocolique familiale, le syndrome de Li-Fraumeni, le syndrome de Peutz-Jeghers et la polypose juvénile. Dans ces cas, une surveillance endoscopique paraît nécessaire [62].

Bien qu'exceptionnelle, l'entité des « cancers gastriques héréditaires » doit être connue afin d'adresser les familles vers une consultation d'oncogénétique [67].

## **IV– ASPECTS ANATOMO – PATHOLOGIQUES**

Les cancers de l'estomac sont dans environ 90% des cas, des adénocarcinomes développés au dépend de l'épithélium gastrique. Les autres tumeurs sont des lymphomes (5%), des tumeurs neuroendocrines et des tumeurs stromales [1].

Ces pourcentages se rapprochent de ceux retrouvés dans différentes études :

- \* Dans notre étude l'ADK gastrique représentait 89,6% ; 6,7% des cas étaient des lymphomes, 1,3% des tumeurs stromales et 1,1% pour le carcinome épidermoïde.
- \* Dans le 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 [10].
- \* Dans l'étude du service de gastroentérologie, l'ADK représentait 92% des tumeurs tandis que les lymphomes représentaient 7% des tumeurs gastriques [11].

### **1- Adénocarcinome**

#### **1-1 Localisation [24, 37]**

Les cancers gastriques siègent plus fréquemment au niveau des zones de jonction muqueuse en région prépylorique, au niveau de l'antra et de la petite courbure.

La localisation antrale représente 60%. Ce pourcentage rejoint celui de notre série qui était de 50,3%, celui de l'étude faite au service de gastro-entérologie (50%) et celui de l'étude de Lyon (52%) [68].

#### **1-2 Macroscopie**

Trois modes de développement sont possibles : bourgeonnement, infiltration et ulcération. Assez rarement, l'un d'eux prédomine pour réaliser des tumeurs végétantes polypoides, des cancers infiltrants comme les limites plastiques et des cancers ulcérimorphes appelés par certains « ulcères malins ». Dans la plupart des cas, les trois aspects

macroscopiques sont associés pour donner des cancers « en lobe d'oreille » ; c'est une vaste ulcération à fond bourgeonnant creusée dans une masse infiltrante et entourée d'un bourrelet [22, 37].

Dans notre série, ces formes associées ont constitué 45,2 % des cas. Dans la série du service de gastroentérologie, elles représentaient 34,6%. [11]

### 1-3 Microscopie

Etant donné l'extrême variété architecturale réalisée par le carcinome gastrique, plusieurs classifications ont été proposées :

- \* La classification de l'OMS décrit 4 types histologiques : papillaire, tubuleux, mucineux et à cellules indépendantes en bague à chaton [26].

- \* La classification de Goseki repose sur le degré de différenciation 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 pronostic est controversée [69, 70].

- \* La classification de Ming est uniquement basée sur le mode d'extension tumorale et définit une forme expansive qui refoule les tissus avoisinants et une forme infiltrante dissociant les tissus non tumoraux [71].

- \* 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%) bien différenciée 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.

Cette classification revêt une certaine valeur étiopathogénique partant du postulat selon lequel la genèse des carcinomes gastriques est sous la dépendance de facteurs exogènes surtout pour le carcinome de type intestinal.

Le type intestinal est plus fréquemment ulcéré, survient dans l'estomac distal et est souvent précédé d'une phase précancéreuse prolongée. Il s'agit de la forme la plus fréquente dans les zones à forte incidence d'ADK gastrique. Il est plus fréquent à un âge moyen plus élevé de l'ordre de 55,4 ans. Or la majorité de nos cancéreux se situaient dans cette catégorie.

La diminution de son incidence est responsable de la diminution de l'incidence globale des cancers de l'estomac.

Alors que le type diffus survient plus fréquemment chez les patients jeunes (âge moyen de 47,7 ans) et atteint plutôt l'estomac proximal.

La forme particulière de linite gastrique est classée parmi les formes diffuses dans la classification de Lauren [9,26].

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

☞ Les formes bien différenciées ou « typiques »

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 a représenté 31,7% des cas.

☞ Les formes moyennement différenciées ou « métatypiques » ou « métaplasiques »

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 venait en 3ème position avec 27,8% des cas.

☞ Les formes peu différenciées ou « atypiques »

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.[39]

L'étude de différenciation des adénocarcinomes dans notre étude et dans 3 autres études a révélée ce qui suit (tableau XIX) :

**Tableau XIX : Comparaison du degré de différenciation des adénocarcinomes**

<b>Etudes</b>	<b>ADK bien différencié</b>	<b>ADK moyennement différencié</b>	<b>ADK peu différencié</b>
RCRC [10]	5%	2,5%	<b>37,3%</b>
Etude de Lyon [68]	26,6%	20%	<b>53,4%</b>
service de gastro-entérologie [11]	<b>41,6%</b>	20,8%	37,5%
<b>Notre étude</b>	<b>31,7%</b>	<b>27,8%</b>	<b>35,6 %</b>

Ainsi le cancer gastrique était souvent de type adénocarcinome peu différencié dans la plupart des études.

## **2 Autres types histologiques :**

### **2-1 Lymphomes malins non hodgkiniens**

L'estomac est la localisation la plus fréquente des lymphomes du tube digestif. Ces lymphomes gastriques représentent 5 à 10% des tumeurs malignes de l'estomac [72, 73].

Ce sont des lymphomes gastriques de MALT (Mucosa Associated Lymphoïde Tissue). Ils peuvent se développer à partir des lymphocytes B ou T définissant les lymphocytes du Malt B et T. Ils peuvent être à petites cellules de bas grade de malignité ou à grandes cellules de haut grade de malignité [74].

La séquence de développement du lymphome gastrique est la suivante : colonisation par HP, réaction inflammatoire aboutissant à une gastrite chronique, formation de nodules lymphoïdes et développement d'un clone cellulaire. L'infection à HP est quasi constante dans le lymphome gastrique de faible malignité [75].

Dans les lymphomes de bas grade, l'éradication de l'HP peut faire régresser le processus tumoral [76].

Dans notre série, 93 malades ont présenté un lymphome soit 6,7% des cas.

## **2-2 Tumeurs neuro-endocrines** [24]

Les tumeurs neuro-endocrines gastriques sont représentés par les rares gastrinomes antraux, les carcinomes neuro-endocrines antraux ou fundiques, et les tumeurs carcinoïdes fundiques.

Les tumeurs carcinoïdes gastriques sont moins fréquentes que leurs homologues appendiculaires, coliques ou rectaux. Ils représentent environ 5% des tumeurs carcinoïdes digestifs

Dans notre série, 4 malades ont présenté une tumeur carcinoïde soit 0,3% des cas.

## **2-3 Tumeurs stromales** [24]

Ces tumeurs recouvrent une grande partie des tumeurs musculaires lisses ou nerveuses autrefois classées en léiomyomes, léiomyosarcomes, léiommyoblastomes, tumeurs des cellules nerveuses autonomes ou schwannomes. Elles affectent l'estomac dans 50 à 70% des cas.

Les tumeurs stromales gastriques représentent 2,2% de toutes les tumeurs gastriques.

Dans notre série, ces tumeurs ont été retrouvées chez 18 patients, soit 1, 3% des cas.

## **2-4 Tumeurs malignes secondaires** [37]

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).

Dans notre série, on a objectivé un seul malade ayant une tumeur secondaire soit 0,1% des cas.

# **3- Formes anatomo cliniques particulières**

## **3-1 Le cancer 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 [37, 77].

Cette entité anatomopathologique a été principalement décrite dans les travaux japonais où sa fréquence atteint 50%, tandis qu'elle reste inférieure à 10% dans les registres des

populations françaises. 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].

### Macroscopie [79]

Les formes macroscopiques correspondent aux formes endoscopiques.

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

(Figure 13)

- **Type I** est exophytique et correspond au polype cancérisé.
- **Type II** est un cancer mucoérosif avec trois aspects :
  - **Ila** : cancer en saillie
  - **Ilb** : cancer plat
  - **Ilc** : cancer ulcéré
- **Type III** correspond à un ulcero-cancer

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

### Histologie

Kodama et al. [80] ont proposé une classification histologique des cancers superficiels en quatre types :

- Type I : extension superficielle : lésion de plus de 4 cm de diamètre, il est étendu à la muqueuse ou partiellement dans la sous muqueuse.
- Type II : type penetrating « PEN » : 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.

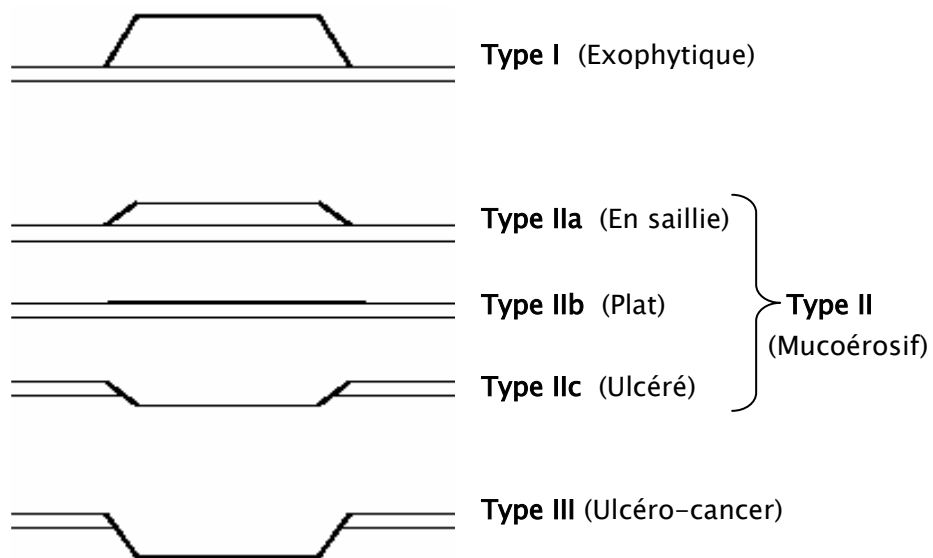
- Type III : petit cancer muqueux, de taille inférieure à 4 cm

Type mixte associant le type I et le type II

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

Le type « Pen A » présente 25% d'extension ganglionnaire avec une survie à 5 ans de 64,8% tandis que les autres types ont une survie de 90% [79].

Le pronostic très favorable du cancer superficiel de l'estomac impose une surveillance régulière de ces malades, car les récurrences sont fréquentes et de survenue d'autres tumeurs malignes [77].



**Figure 13 : Classification macroscopique des cancers gastriques Superficiels selon la Japanese Research Society For Gastric Cancer [81].**

### **3-2-Le cancer du cardia**

Le cancer du cardia a été considéré dans plusieurs cas comme tumeur du bas œsophage, parfois comme tumeur gastrique proximale et parfois comme entité à part. Cet état de confusion est dû à l'ambiguïté de la définition elle-même.

En 1996, une définition anatomopathologique a été proposée par Siewert : l'adénocarcinome du cardia est un ADK dont le centre est situé au plus à 5 cm au dessus ou en dessous de la jonction oesogastrique. Pour certains cette définition est plus stricte, limitée à 2 cm au dessus et 3 cm au dessous de cette jonction en l'absence de muqueuse de Barrett [83].

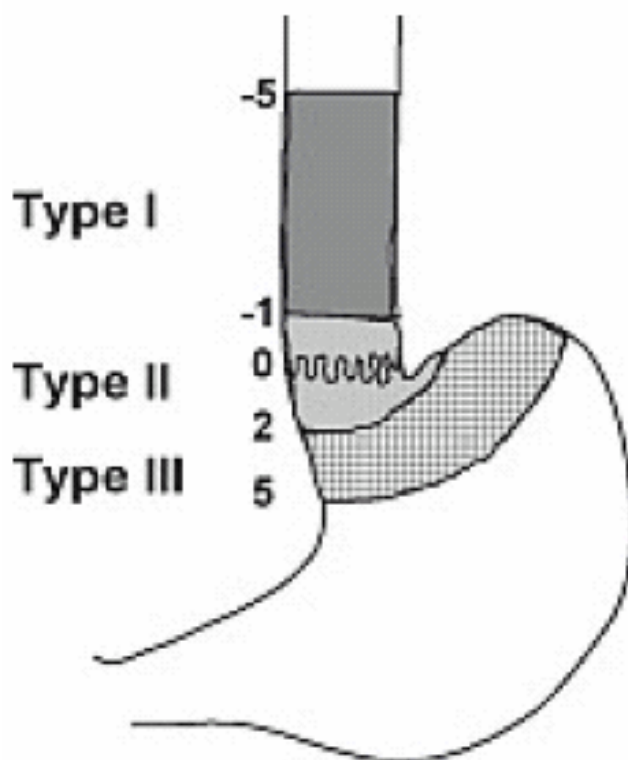
Selon la **classification de Siewert** on distingue trois types [84] :

Type I : Localisation oesophagienne prédominante. Le centre de la tumeur est situé plus de 1 cm au dessus de la jonction muqueuse oesogastrique.

Type II : Localisation cardiale ou « vrai ADK du cardia ». Le centre de la tumeur est situé entre 1 cm au dessus et 2 cm au dessous de la jonction muqueuse oesogastrique.

Type III : Localisation gastrique prédominante ou « sous cardial ».

Donc, seuls les types II et III ont été classés comme cancers gastriques (Figure 14).



**Figure 14 : Classification des cancers du cardia selon Siewert [85]**

Cette classification anatomique est déterminée par transit baryté, endoscopie et confirmée par exploration opératoire.

Il est important de distinguer cette entité anatomoclinique car elle diffère des autres carcinomes gastriques par :

- \* Une nette prédominance masculine,
- \* Sa relation avec la présence d'une hernie hiatale, la consommation du tabac et d'alcool,
- \* L'absence de lien avec la gastrite atrophique et l'infection à HP,

- \* La fréquence de l'ADK peu différencié,
- \* Son mauvais pronostic lié à la capacité d'essaimer par voie ganglionnaire médiastinale et abdominale et sa découverte souvent tardive [37].

Histologiquement, rien ne permet de distinguer ce cancer d'un ADK né sur muqueuse de Barrett [86].

Selon un grand nombre d'études, l'incidence de ce cancer est en augmentation expliquée essentiellement par l'amélioration de la classification des tumeurs de la jonction oesogastrique. Ils représentent dans certaines séries un tiers des cancers de l'estomac [87].

Dans notre série, le cancer du cardia représenté 17% de toutes les localisations.

### **3-3 le cancer sur moignon gastrique (CMG)**

Le cancer du moignon gastrique est défini comme carcinome apparaissant 5 ans depuis la gastrectomie initiale avec un caractère bénin de la lésion initiale ; ces deux critères sont primordiaux [88].

Vu la nature des documents consultés au niveau de notre étude, on ne pouvait affirmer si nos cas de CMG remplissaient ces critères.

Ce cancer est de mauvais pronostic avec une faible résécabilité (38-40%) liée à l'extension métastatique et l'infiltration des organes de voisinage. La survie à 5ans varie de 7% à 20% [89, 90].

### **3-4 la linite plastique de Brinton [37]**

Elle représente la forme typique des cancers infiltrants.

#### **Macroscopie** (figure n°15)

La paroi gastrique est épaissie (10 à 20 mm), cartonnée, rétractée de façon circulaire dans tout l'estomac, le fundus seul ou l'antre.

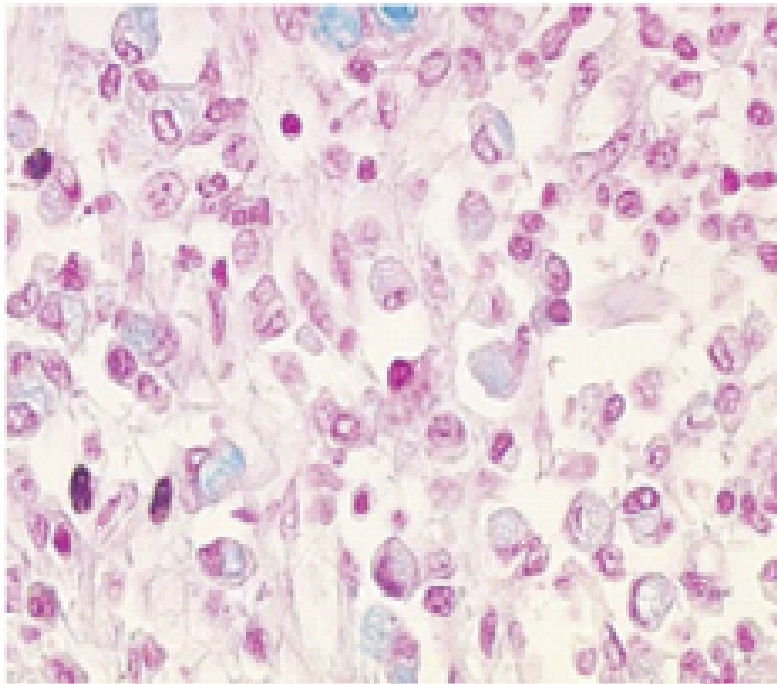
#### **Histologie** (figure n°16)

Il s'agit d'un ADK à cellules en bague à chaton ; l'infiltration néoplasique épaissit tous les plans de la paroi, dissocie la musculature sans la détruire et s'accompagne d'une réaction stromale très abondante.

Le pronostic de la linite gastrique est très défavorable et dépend de la hauteur de la tumeur et de l'invasion en profondeur de la paroi gastrique.



**Figure 15 : Aspect macroscopique d'une linite gastrique [26]**



**Figure 16 : Cellules en bague à chaton [26].**

## V- ASPECTS THERAPEUTIQUES

L'adénocarcinome gastrique est un cancer à extension locale et ganglionnaire dont le seul traitement potentiellement curatif est chirurgical. La radiothérapie et la chimiothérapie postopératoire restent à démontrer malgré quelques études récentes [91]. De nouveaux protocoles sont en cours d'évaluation tels que la chimiothérapie intrapéritonéale avec ou sans hyperthermie [92].

### 1- Chirurgie

La technique de résection dépend du siège, du type et du stade d'évolution du cancer. Ceci impose un bilan d'extirpabilité et d'extension préopératoire d'abord et peropératoire.

L'extension des cancers de l'estomac prend cinq directions : Une extension horizontale dans la paroi gastrique, une extension verticale vers les organes de proximité, une extension lymphatique, une dissémination péritonéale et une hépatique se traduisant par des métastases. Le traitement chirurgical doit agir dans ces cinq directions [93] (Tableau XX).

**Tableau XX : Stratégie chirurgicale  
en fonction des zones de dissémination du cancer.[93]**

<b>Direction</b>	<b>Stratégie chirurgicale</b>
Extension horizontale dans la paroi gastrique	Résection gastrique
Extension verticale vers les organes de voisinage	Résection associée de l'organe envahi
Métastases ganglionnaires	Curages ganglionnaires
Dissémination péritonéale	Omentectomie et résection péritonéale
Métastases hépatiques	Hépatectomie

- Principes de chirurgie oncologique :

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 [42].

La dénomination utilisée par l'union internationale contre le cancer (UICC) pour caractériser les résections chirurgicales (lettre R) distingue [94] :

- ◆ R0 : absence de résidu tumoral histologique
- ◆ R1 : présence d'un résidu tumoral histologique
- ◆ R2 : présence d'un résidu tumoral macroscopique

#### **1-1 Traitement à visée curative**

Le type de résection dépend de la localisation tumorale [95] :

##### ***a. Gastrectomie polaire inférieure GPI***

Elle est adaptée aux tumeurs distales (antrales et antropyloriques) ; elle résèque les 2/3 ou 4/5 de l'estomac, la partie mobile du 1<sup>er</sup> duodénum, le tablier épiploïque et les aires ganglionnaires juxta gastriques ainsi que les ganglions coronaires stomachiques, le curage de la faux de l'artère hépatique est souvent associé. Le rétablissement de continuité se fait par :

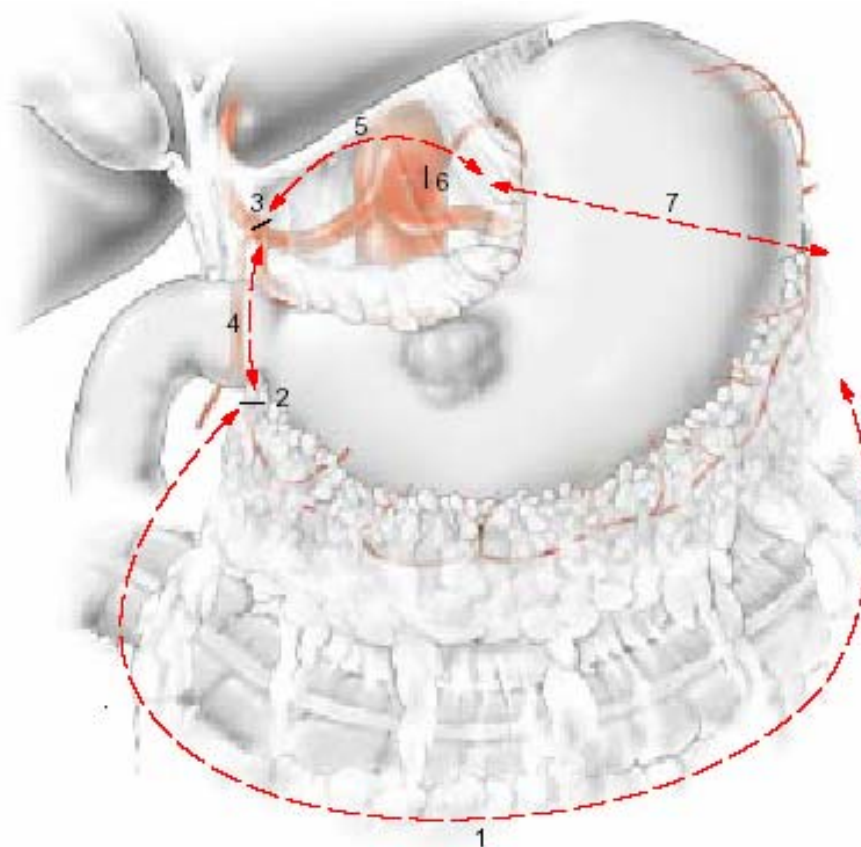
- anastomose type FINSTERER : c'est une anastomose gastrojéjunale.
- anastomose type PEAN : c'est une anastomose gastroduodénale.
- anastomose type POLYA : anastomose gastrojéjunale intéressant toute la tranche de résection gastrique (comme FINSTERER) indiquée lorsque la résection gastrique est très haute [93].

En ce qui concerne la valeur carcinologique, pour les tumeurs de l'antra, cette intervention procure une survie comparable à celles des gastrectomies totales avec moins de morbidité et de mortalité périopératoires [96, 97].

Selon la littérature, la gastrectomie polaire inférieure vient en 1<sup>er</sup> lieu, ce qui est adapté à une localisation antropylorique plus fréquente.

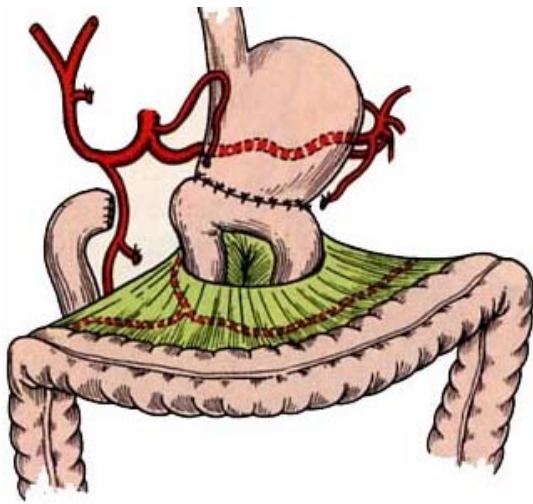
Dans notre série, 86 malades soit 51,5% ont bénéficié d'une GPI ; ce chiffre peut être considéré approximatif du moment que chez 7 malades le type de résection a été mentionné partiel sans autres précisions et chez 6 malades le type de gastrectomie n'a pas été mentionné.

Dans la série de Lyon, la GPI a été réalisée dans 44,9% des cas.

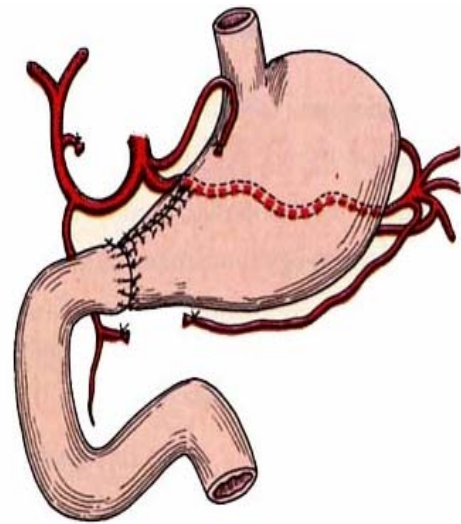


**Figure 17 : Principes de la gastrectomie polaire inférieure :**

- (1) : décollement coloépiploïque ;
- (2) : section de l'artère gastroépiploïque droite ;
- (3) : section de l'artère gastrique droite ;
- (4) : section du duodénum ;
- (5) : dissection du petit épiploon ;
- (6) : section de l'artère gastrique gauche ;
- (7) : section de l'estomac [93].



**Anastomose type POLYA**



**Anastomose type PEAN**

**Figure 18 : Montages chirurgicaux après gastrectomie partielle**

***b. Gastrectomie totale GT***

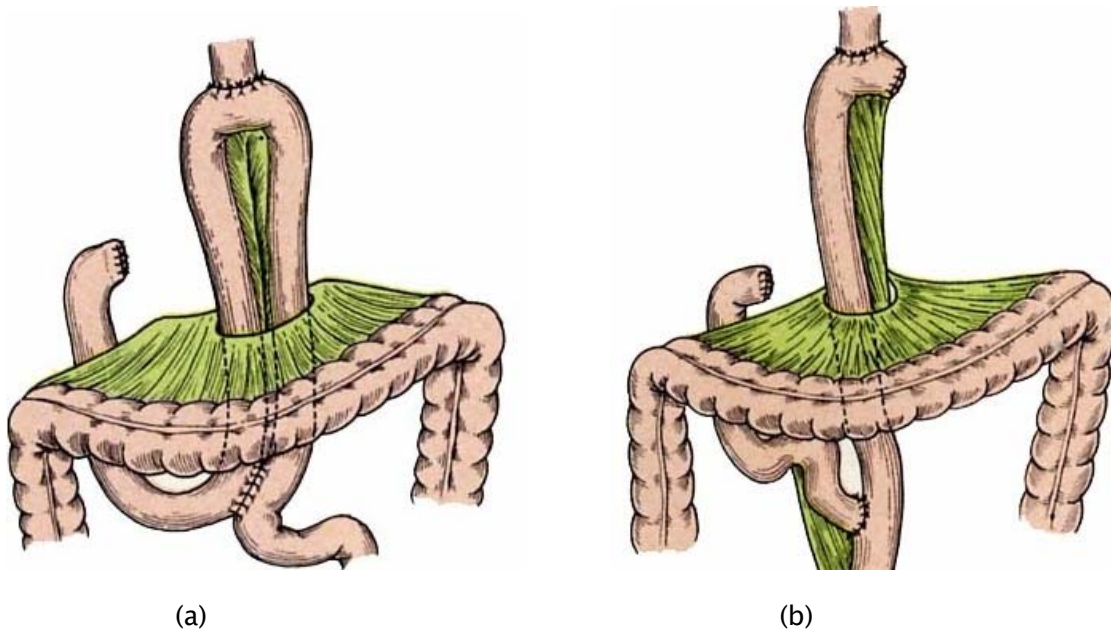
Elle est destinée aux tumeurs du corps gastrique, du fundus, du cardia respectant l'œsophage abdominal, aux tumeurs diffuses et certaines tumeurs à forme linitique, en raison de l'importance diffusion sous muqueuse de ce type de tumeur. Elle emporte la totalité de l'estomac, la partie libre du 1<sup>er</sup> duodénum, la partie terminale de l'œsophage, le grand épiploon et des chaînes ganglionnaires juxtagastriques, coronaires et hépatiques.

Un examen extemporané de la tranche de section oesophagienne est recommandé en cas de tumeur cardiotubérositaire [26].

Plusieurs techniques de rétablissement de continuité ont été proposées dans le but d'améliorer la nutrition et la qualité de vie post-opératoire des malades, aucunes d'elles n'ayant fait preuve d'une quelconque supériorité : l'anse en Y est la plus fréquemment utilisée. C'est une anastomose oesojéjunale sur une anse en Y dont la longueur est suffisante afin d'éviter les risques de reflux biliopancréatique [98] (figure 19).

Dans notre série, la gastrectomie totale a été réalisée chez 48 malades, soit 28,7% des cas.

Dans la série de Lyon, elle a été réalisée dans 26,7% des cas.



**Figure 19 : Différents types de montage après gastrectomie totale**

(a) : anse en oméga      (b) : anse en Y

**c. Gastrectomie totale élargie GTE**

Il s'agit d'une exérèse monobloc de l'estomac, d'une portion de l'oesophage abdominal et du duodénum mobile, de la rate et de la queue du pancréas :

- Soit dans un but de réaliser une lymphadenectomie aussi complète que possible, c'est une gastrectomie totale élargie de principe
- Soit par nécessité devant des adénopathies spléniques ou devant un envahissement du pancréas caudal, c'est une GTE de nécessité.

Le rétablissement de continuité se fait selon les mêmes procédés proposés pour la GT.

[60].

Dans notre série 7 malades soit 4,2% des cas ont bénéficié d'une GTE.

Dans la série de Lyon, la GTE a été réalisée dans 17,7% des cas.

**La GTE à la rate et à la queue du pancréas n'est pas recommandée dans le traitement curatif du cancer gastrique du fait d'une morbidité postopératoire importante.**

Ces types d'exérèses n'améliorent pas la survie des patients et ne doivent être réalisés que par nécessité .ils ont actuellement été remplacés par un curage du pédicule splénique après splénectomie et mobilisation de la partie corporéocaudale du pancréas [99,100].

#### **d. Gastrectomie polaire supérieure GPS**

Elle est réservée aux cancers proximaux de l'estomac, la résection peut intéresser les 2/3 de l'estomac et une partie de l'œsophage. Elle emporte les ganglions paracardiaux, le petit épiploon, les 2/3 gauche du grand épiploon et la chaîne lymphatique coronaire stomacique. Les pédicules pyloriques et gastroépiploïque 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 terminotermine [42].

Dans notre série, la GPS a été réalisée chez 13 malades soit 7,8% des cas.

Dans la série de Lyon, elle a été réalisée dans 0,5% des cas.

**La gastrectomie polaire supérieure expose à un risque de morbidité majeur d'où l'accès limité à ce geste, ce qui explique les résultats de nos études.**

#### **e. Curages ganglionnaires**

La qualité du curage ganglionnaire est essentielle à la fois pour la classification de la tumeur et pour la qualité carcinologique de l'exérèse [24].

##### **◆ Le nombre de ganglions examinés**

L'étude de Hermanek montre bien que le pourcentage de ganglions envahis (N+) est fonction du nombre de ganglions prélevés, ceci dit plus on prélève de ganglions, plus on trouve de ganglions envahis [101] (Tableau XXI).

Actuellement, il est admis par tous qu'un minimum de 15 ganglions doit être examinés [1].

Dans notre étude une moyenne de 10 ganglions a été prélevée avec des extrêmes allant de 1 à 46 ganglions examinés. Nous sommes encore loin de l'application des recommandations en pratique, avec un écart important entre la chirurgie recommandée et celle pratiquée puisque, sur 167 pièces opératoires, le seuil de 15 ganglions n'a été atteint que dans 28 cas. Des progrès en anatomopathologie sont également nécessaires : 7,8% des comptes rendus ne mentionnaient pas le nombre de ganglions examinés.

**Tableau XXI : Envahissement ganglionnaire  
en fonction du nombre de ganglions examinés. D'après Hermanek [101].**

Ganglions (nb)	N+ (%)
>5	18
6-15	29
16-25	45
26-35	55
36-45	59
>45	66

♦ **Types de curages ganglionnaires**

Il existe deux grandes classifications : [26, 44 , 91, 95]

La classification TNM de L'UICC se base sur le nombre de ganglions envahis. Elle est plus simple et elle montre surtout qu'il faut prélever un nombre minimum de ganglions pour pouvoir classer correctement une tumeur de l'estomac.

La classification japonaise Kodama repose sur la fréquence des ganglions envahis en fonction du siège du cancer de l'estomac. Malgré sa complexité, elle a le mérite d'être plus logique, car s'il faut prélever un minimum de 15 ganglions, encore faut-il les prélever dans les groupes ganglionnaires susceptibles d'être envahis en premier.

Ainsi, la classification Japonaise distingue 16 sites ganglionnaires numérotés de 1 à 16 répartis en 4 groupes (N1, N2, N3, N4). Ces regroupements sont modifiés en fonction du siège du primitif (Figures 20), (tableau XXII).

On distingue trois types de curages ; le curage D1 correspond à l'exérèse du groupe N1, le curage D2 à l'exérèse des groupes N1+N2 et le curage D3 correspond à l'exérèse des groupes N1+N2+N3.

La nécessité d'un curage ganglionnaire D2 ou D3 a été débattue. Les auteurs japonais prônent un curage très étendu avec des résultats immédiats et tardifs impressionnant non confirmés par les études randomisées conduites en Europe comparant les curages D1 et D2.

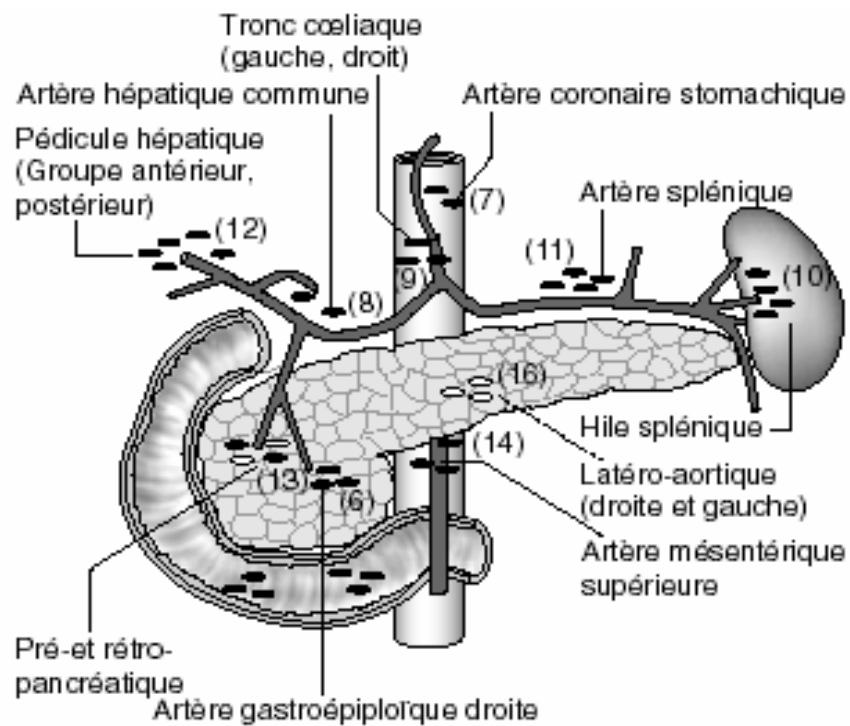
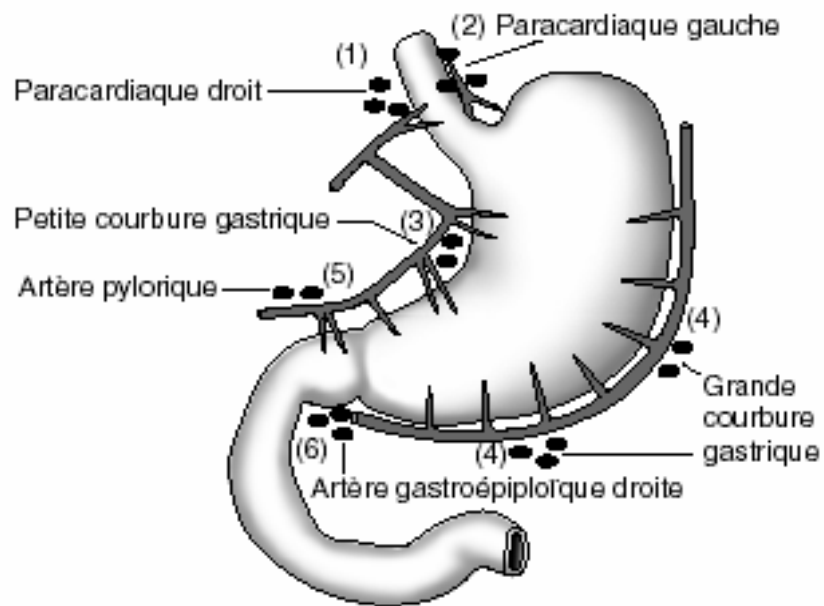
L'augmentation de la mortalité et de la morbidité périopératoires était en partie liée à la spléno pancréatectomie caudale. Ce type d'exérèse particulièrement lourd devrait s'adresser à

des patients bien sélectionnés. La tendance est aujourd'hui de privilégier un curage plus limité sans pancréatectomie et même plus récemment sans splénectomie, ce qui préviendrait la survenue des principales complications périopératoires de la gastrectomie sans altérer la survie des patients.

Les recommandations actuelles chez un patient en bon état général, sont de pratiquer un curage D2 sans splénectomie sauf en cas d'adénopathies de l'artère splénique ou de cancer de la grosse tubérosité atteignant la séreuse. En cas de mauvais état général ou de cancer superficiel ou avancé (stade I ou IV), un curage plus limité est licite. Dans tous les cas un minimum de 15 ganglions doit être analysés pour un curage D1 et 25 ganglions pour un curage D2.

Dans notre série, l'envahissement ganglionnaire était positif chez 107 patients soit 71,4% dont 46,7% de N1, 20,7% de N2 et 4% de N3. Le type de curage n'a pas été retrouvé dans notre étude.

Dans la série de Lyon, l'étude de l'extension ganglionnaire a trouvé 64,6% de patients N+ dont 16,6% de N1 et 48% de N2.



**Figure 20 : Numérotation des différents sites ganglionnaires selon la Japanese Research Society for Gastric Cancer, 1981 [26]**

**Tableau XXI : Sites ganglionnaires en fonction de la localisation  
selon la Japanese Research Society for Gastric Cancer [26].**

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

### 1-2 La résection palliative [102]

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

Une résection palliative peut être indiquée en cas de tumeurs douloureuses, hémorragiques ou sténosantes. Lorsque la tumeur est inextirpable, une gastroentérostomie peut être réalisée en cas de tumeurs distales sténosantes ou une pose de prothèses.

## 2- Chimiothérapie

En raison du pronostic médiocre des adénocarcinomes gastriques après résection curatrice, le recours à un traitement adjuvant ou néoadjuvant apparaît nécessaire [103].

### 2-1 Chimiothérapie palliative [104]

L'adénocarcinome gastrique est une tumeur chimiosensible et plusieurs produits ont montré une efficacité en terme de réponse objective. Toutefois, cette réponse est limitée dans le temps et les résultats en matière de survie restent modeste (allongement médian d'environ 6 mois).

### 2-2 Chimiothérapie adjuvante [105]

Elle a pour but d'améliorer la survie globale et la survie sans métastases après exérèse chirurgicale à prétention curative. Cependant, malgré de nombreux essais

thérapeutiques, les modalités et le bénéfice d'un traitement adjuvant ne sont toujours pas clairement établis.

### **2-3 Chimiothérapie néoadjuvante ou d'induction [26, 104]**

Il s'agit d'une chimiothérapie administrée en préopératoire. Elle a pour but d'améliorer les possibilités et / ou la qualité de la résection chirurgicale. Cependant, aucune étude randomisée de puissance suffisante n'a encore démontré le bénéfice clinique d'une chimiothérapie préopératoire malgré la capacité de la chimiothérapie à diminuer le volume tumoral.

### **2-4 Chimiothérapie intrapéritonéale [24]**

Post opératoire avec ou sans hyperthermie, 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.

### **2-5 Radiothérapie [26, 104, 105]**

La récurrence locorégionale est fréquente après chirurgie d'exérèse même si celle-ci est complète. Pour les tumeurs T3, les récurrences sont dans 66% des cas locorégionales. Ces données ont justifié la réalisation d'essais de radiothérapie adjuvante le plus souvent couplée à une chimiothérapie.

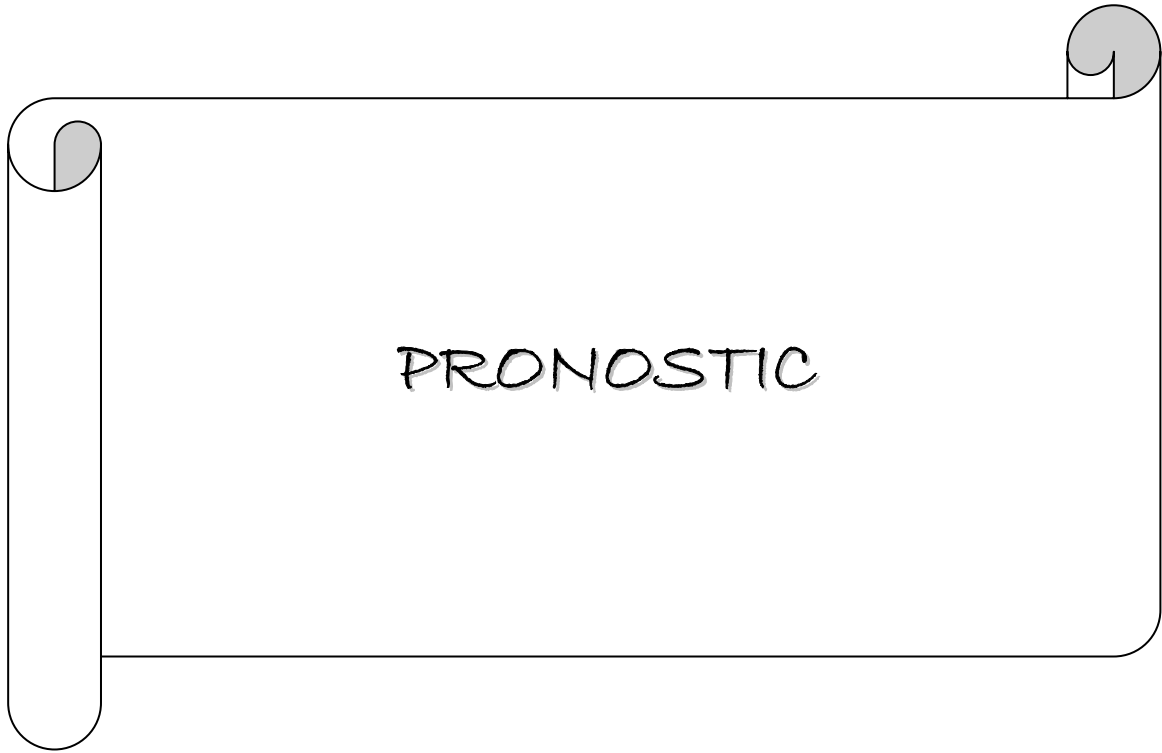
Actuellement, la radiochimiothérapie postopératoire est recommandée lorsque le curage ganglionnaire a été insuffisant (moins de 15 ganglions examinés) ou chez un patient jeune, informé de la toxicité du traitement, opéré d'une tumeur T3 ou N+, quelque soit la qualité du curage ganglionnaire. En pratique, l'indication de ce traitement doit être discutée en réunion multidisciplinaire de cancérologie sur des critères carcinologiques, d'état général et nutritionnel.

La radiochimiothérapie postopératoire selon le schéma dit Mac Donald (5 Fluoro uracile- Acide Folinique) augmente la durée de vie et diminue le risque de récurrence de 50% des malades opérés d'un adénocarcinome gastrique.

La radiochimiothérapie préopératoire est en cours d'évaluation. Le concept est de réaliser un traitement préopératoire en espérant augmenter le nombre de résection curative et diminuer le risque de récurrence. Cette piste de recherche nécessite d'être évaluée dans une étude comparative au traitement de référence.

### 3 - Traitement endoscopique [24,106]

Ce type de traitement ne s'adresse qu'aux cancers superficiels dont le diagnostic est établi par l'échoendoscopie (T1N0) qui ne présentent un risque de métastases ganglionnaires que dans 4%. 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 intramuqueux, bien différencié, mesurant moins de 2 cm, et non ulcéré. De plus, la survie des malades ainsi traités est comparable à celle des malades traités par chirurgie. La mucosectomie endoscopique peut donc être proposée comme traitement de première intention pour ce type de cancers gastriques intramuqueux.



PRONOSTIC

Le pronostic du cancer gastrique est mauvais. En France la survie à 5 ans reste d'environ 25% [24]. Parmi les facteurs pronostiques, on distingue :

## **I- VARIABLES PRONOSTIQUES CONVENTIONNELLES**

### **1- Facteurs relatifs au malade**

L'âge élevé peut être noté comme facteur péjoratif, ceci est lié à la surmortalité chez les patients dont l'âge est supérieur à 70 ans. [24]

### **2- Facteurs dépendants de la tumeur**

#### **2-1 Localisation** [107]

Les tumeurs gastriques proximales auraient un pronostic moins bon que les tumeurs distales. Le taux de survie à 5 ans était de 42% pour les cancers proximaux contre 67% pour les cancers distaux

#### **2-2 Le type histologique** [22]

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

#### **2-3 La taille de la tumeur** [108]

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

#### **2-4 L'extension pariétale de la tumeur** [22, 24]

L'extension intra pariétale semble déterminante (car conditionnant aussi 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 5ans variant entre 60 et 80% tandis que les tumeurs ayant dépassées la séreuse (T3) la survie à 5ans est de 50%.

#### **2-5 Le type de résection** [24, 91]

L'extension de la tumeur détermine en effet les possibilités d'exérèse macroscopiquement complète. La probabilité globale d'une résecabilité 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, cancer superficiel notamment. 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.

#### **2-6 Le statut ganglionnaire [91]**

Le nombre de 15 ganglions prélevés est important avec une valeur pronostique comme le montre deux études récentes : celle de Lee et celle de Karpeh. La première coréenne, a colligé 4789 patients ayant eu une résection R0. Elle montre que la survie à 5 ans est variable en fonction du nombre de ganglions examinés. Lorsqu'il y a plus de 15 ganglions examinés, elle est augmentée de 10% pour les stades Ib, de 12% pour les stades II et surtout de 27% pour les stades III.

Dans la deuxième étude, qui a porté sur 1038 patients opérés au Memorial cancer center de New York, la survie passe de 30 à 54% pour les stades II et de 19% à 37% pour les stades IIIa lorsqu'il y a moins ou plus de 15 ganglions (tableau XXIII).

Dans cette dernière étude, les auteurs ont comparé la survie des patients N+ en fonction du nombre de ganglions examinés (inférieur ou supérieur à 15) et en fonction du nombre de ganglions envahis. La survie est significativement meilleure pour les patients classés N1 et N2 lorsqu'il y a plus de 15 ganglions prélevés.

**Tableau XXIII : Valeur pronostique du nombre de ganglions examinés :  
Survie à 5 ans en fonction du stade [91]**

Ganglions examinés (nb)	Stades					Auteurs
	IA	IB	II	IIIA	IIIB	
<15	93%	75%	57%	26%	30%	Lee
>15	93%	85%	69%	53%	31%	
<15	90%	83%	30%	19%	4%	Karpeh
>15	95%	85%	54%	37%	11%	

**Tableau XXIV : Valeur thérapeutique du curage ganglionnaire :  
survie médiane.D'après Karpeh [91]**

Ganglions examinés (nb)	1 à 6 N+ (N1)	7 à 15 N+ (N2)	>15 N+ (N3)
1 à 14	23 mois	12 mois	-
≥ 15	46 mois	22,5 mois	13 mois

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 (pN1) 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%.

**Tableau XXV : Facteurs pronostiques ratio N+/N examinés. (Etude de Siewert) [91]**

N Ratio	Patients (nb)	Survie à 5 ans	Risque relatif
0	536	70%	1
<20	424	35%	1,9
>20	694	10%	2,8

Cependant, pour obtenir ces résultats, il faut une bonne coordination du binôme chirurgien-anatomopathologiste.

### **2-7 Marqueurs tumoraux [24]**

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.

## **II- NOUVELLES VARIABLES FONCTIONNELLES BIOLOGIQUES [107]**

Une valeur pronostique a été mise en évidence pour de nombreux paramètres biologiques. Ils ne sont pas utilisés en pratique courante mais certains pourraient permettre de stratifier les patients dans les essais cliniques :

☞ Protéases et inhibiteurs des protéases associées aux tumeurs : les tumeurs à haute activité protéolytique sont plus fortement invasives que les autres. Parmi les systèmes protéasiques surexprimés dans ces tumeurs le système d'activation du plasminogène de type urokinase (u-PA) et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) semblent être les enzymes les plus importants. Le PAI-1 est un facteur pronostique indépendant, et puissant du cancer gastrique. Autres études ont montré que la MMP 9 (Matrix Metallo Proteinase 9) est un indicateur puissant de récurrence hématogène.

☞ Molécules d'adhésion : La dysrégulation des mécanismes d'adhésion contribue, avec l'accroissement de l'activité protéolytique, au processus des métastases tumorales. Les études expérimentales les plus concluantes ont concerné la Cadhérine E et ont montré que le pouvoir

métastatique augmentait avec une baisse de la Cadhérine E. La CD44, une autre molécule d'adhésion, jouait un rôle dans l'invasion tumorale.

☞ Variables moléculaires : Toutes les molécules exprimées insuffisamment ou en excès dans le cancer gastrique sont le reflet d'une cascade d'anomalies génétiques qui aboutit à la transformation d'une cellule épithéliale normale en cellule maligne. Parmi ces molécules on retrouve l'augmentation d'expression du vascular endothelial growth factor (VEGF), de l'oncogène c-erb B2 et de l'anticorps anti-P53, qui ont selon différentes études un impact pronostique défavorable.

☞ La maladie tumorale résiduelle minimale : Certaines études ont montré que la détection de cellules tumorales isolées disséminées, pendant l'intervention, dans le liquide du lavage péritonéal ou dans la moelle osseuse, est corrélée à un mauvais pronostic .

Au terme de tous les facteurs cités, on conclue que les facteurs de mauvais pronostic et les plus utilisés sont :

- L'âge (>70),
- La localisation proximale,
- La présence d'un résidu tumoral macro-(R2) ou microscopique (R1),
- La découverte de métastases,
- La présence de ganglions envahis,
- Le ratio ganglions envahis/nombre total prélevé (>20%),
- Le degré d'invasion transpariétale (T3-T4),
- La taille tumorale (>4cm),
- Le type diffus de la classification de Lauren.

Enfin un taux élevé d'ACE et la présence de cellules néoplasiques dans le liquide de lavage péritonéal.

Dans notre série :

- ✦ 25,6% des malades avaient un âge >70 ans,
- ✦ 47,8% avaient une localisation tumorale proximale (cardiale, fundique),
- ✦ 15,2% avaient un résidu tumoral macro ou microscopique,
- ✦ 107 Malades avaient des ganglions envahis, soit 71,4% des cas,

- ✦ Le ratio ganglions envahis/nombre total prélevé : 49%,
- ✦ 70,3% des malades ont été classé T3.

**On note que les facteurs invasion pariétale et envahissement ganglionnaire qui orientent vers le stade avancé de diagnostic de nos malades, sont de pourcentages très élevés.**



DEPISTAGE  
&  
PERSPECTIVES

## I– DEPISTAGE [26, 67,109]

Au Japon, en raison de la forte incidence de l'adénocarcinome gastrique, le dépistage annuel des personnes de plus de 50 ans par endoscopie a permis de diagnostiquer 40% des tumeurs à un stade superficiel et de diminuer la mortalité spécifique due au cancer gastrique. Contrairement à celle observée en Asie et en Amérique du sud, la fréquence du cancer gastrique en France n'est pas assez élevée pour justifier un dépistage de masse, d'autant que l'on 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'événement histologique de la cancérogenèse n'aboutit à un cancer que chez 1% des malades porteurs de gastrite chronique ; elle est l'apanage des adénocarcinomes de type intestinal, ne concernant pas les cancers de type diffus ou infiltrant.

La recherche et le traitement systématiques de l'infection à HP dans le cadre de la prévention du cancer gastrique ne font pas encore l'objet d'un consensus. En effet, seul un malade infecté sur 100 développe le cancer et même s'il existe d'autres bénéfices de l'éradication de l'infection à HP (prévention des lésions ulcérées, rôle mineur dans la prise en charge de la dyspepsie non ulcéreuse), il existe des arguments économiques et médicaux contre cette attitude. Sur le plan économique, le traitement de 30% de la population entraînerait de fortes dépenses. Sur le plan médical, on peut redouter le développement de la résistance bactérienne aux antibiotiques ainsi que les effets adverses de ces antibiotiques. Il apparaît donc logique de rechercher à définir une population cible pour laquelle une éradication de l'infection à HP préventive pourrait être profitable.

Dans l'attente d'un vaccin anti HP efficace et à défaut d'un dépistage de masse crédible, Des mesures de santé publique et d'hygiène, notamment dans le domaine d'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 1<sup>er</sup> degré de malades ayant un cancer, antécédents de gastrectomie partielle, polyposes recto coliques familiales, syndrome HNPCC,

lésions préneoplasiques (gastrite atrophique, métaplasie intestinale) et cancers superficiels réséqués par mucoséctomie.

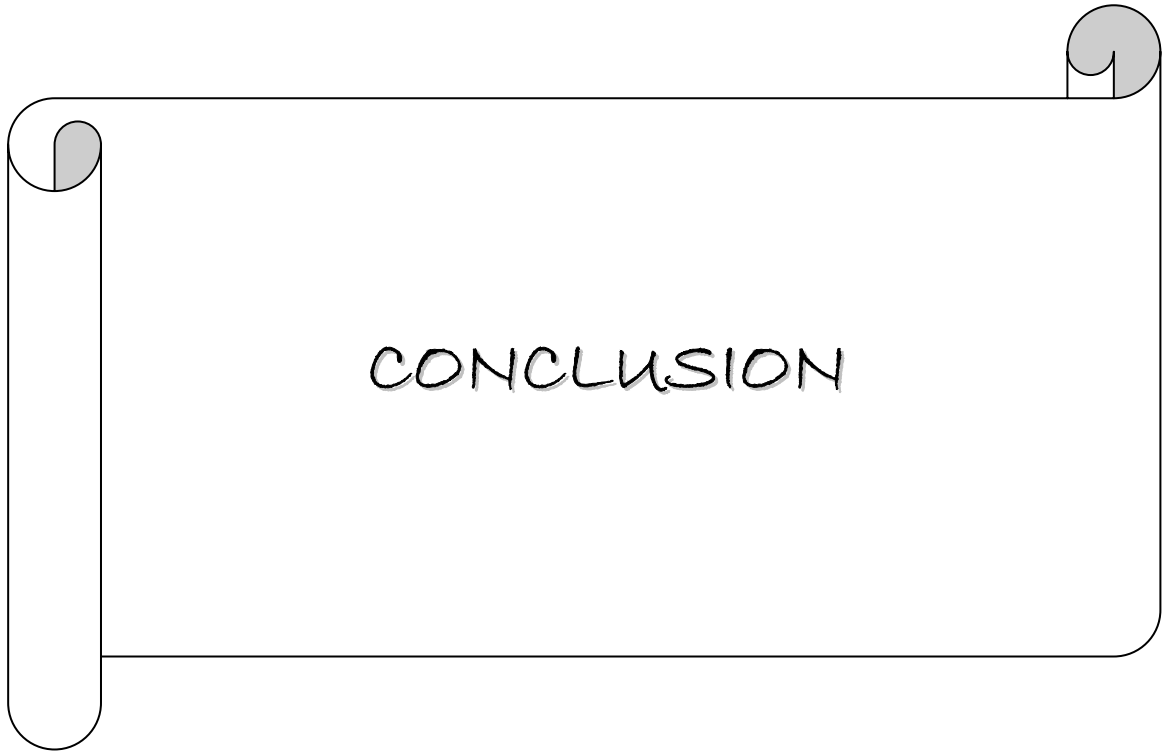
## II– PERSPECTIVES [67]

Malgré le déclin global du cancer gastrique, l'augmentation préoccupante des formes diffuses de pronostic péjoratif doit inciter à poursuivre les recherches sur le plan thérapeutique avec inclusion des malades dans des essais cliniques.

Beaucoup d'espoirs sont fondés sur la stratégie d'éradication de l'helicobacter pylori plus précoce, plus efficace et mieux ciblée et surtout sur la mise au point d'un vaccin.

Il semble réaliste d'obtenir une amélioration du pronostic du cancer gastrique : progrès de la vidéo endoscopie, meilleure compliance aux recommandations de bonnes pratiques, un renforcement de l'enseignement et contrôle de qualité de chirurgie.

A l'heure où le cap des 12 mois de médiane de survie n'est pas franchi en situation palliative, l'élargissement du panel de molécules de CTH et de biothérapie ciblée, plus efficaces et moins toxiques, serait déjà un grand pas en avant, dans l'attente de l'ère des thérapies personnalisées à la carte, issues des progrès de l'imagerie moléculaire.



CONCLUSION

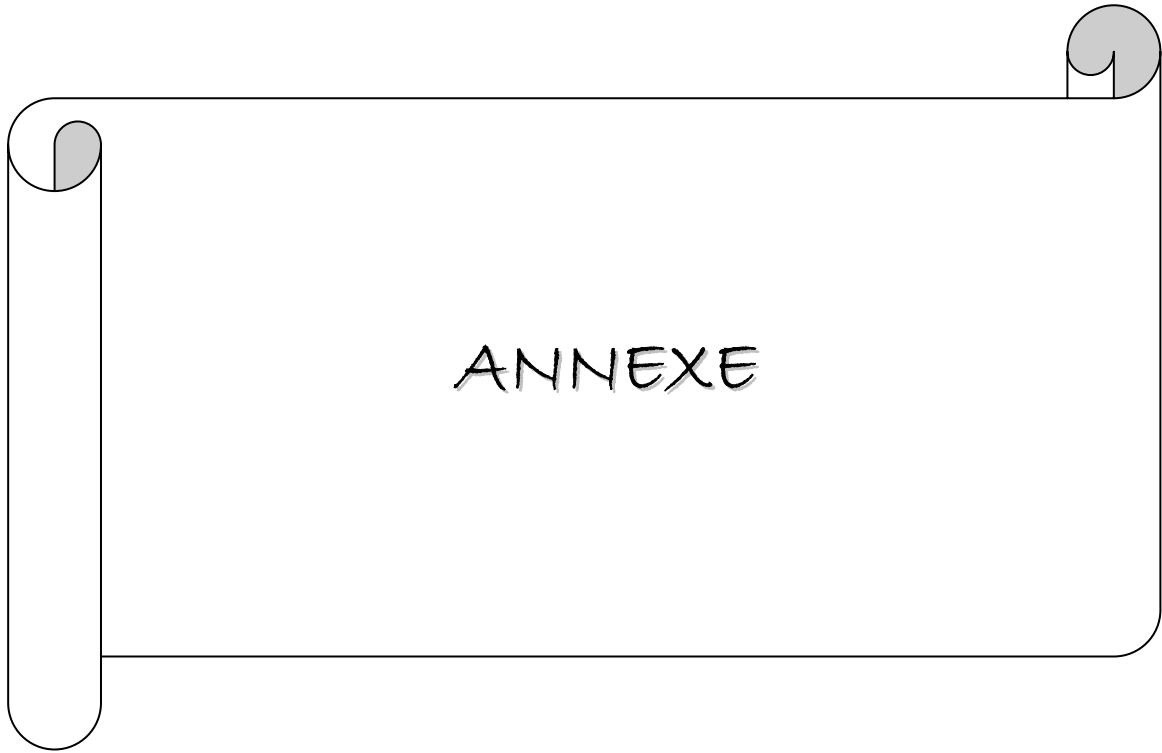
Le cancer de l'estomac reste une tumeur de mauvais pronostic dans la région. Le diagnostic se faisait le plus souvent à un stade avancé.

Nous souhaitons à travers ce travail répondre à quelques questions concernant le cancer de l'estomac dans la région de Marrakech Tensift Al Haouz. Questions aussi simples que la fréquence de ce cancer, sa répartition par tranche d'âge, par sexe, l'aspect anatomopathologique et quelques aspects thérapeutiques.

Il est certain que ce travail ne peut refléter tous les aspects épidémiologiques et que d'autres études prospectives doivent venir palier à toutes les difficultés qu'on a rencontré durant cette enquête, tel que le manque de certaines données sur les bons d'examens (âge, renseignements cliniques) et au niveau même des comptes rendus (taille des tumeurs, nombre de ganglions examinés).

A travers ce travail, nous pouvons ainsi offrir aux futurs chercheurs une série importante et ancienne du cancer de l'estomac, qui pourra faire l'objet de plusieurs comparaisons afin d'améliorer la prise en charge globale de cette affection. Ceci sans oublier l'effort important qui doit être fait en matière de dépistage précoce pour pouvoir actualiser cette prise en charge.

C'est une ébauche pour mettre en place le registre des cancers dans la région de Marrakech et à posteriori le registre national des cancers, dont l'absence constitue le tendon d'Achille de plusieurs études et prive la communauté médicale d'informations très utiles pour l'évaluation des actions diagnostiques et thérapeutiques entreprises dans le pays.



ANNEXE

# Stadification TNM [37]

## 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 musculature 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.

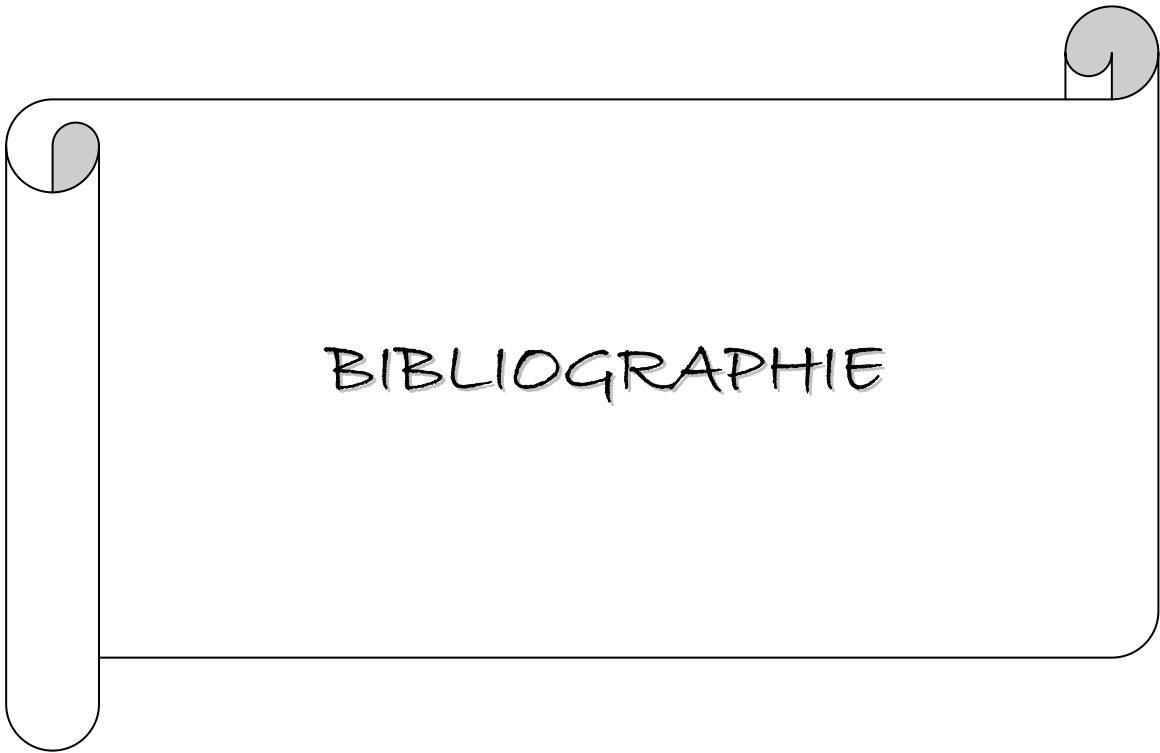
## Métastases

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 :

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



BIBLIOGRAPHIE

1. **GALLO AMY, CHA CHARLES.**  
Updates on Esophageal and Gastric cancers.  
*World J Gastroenterol 2006 ; 12(20) :3237-3247.*
2. **BOUVIER A M, REMONTET L, JOUGLA E, LAUNOY G.**  
Incidence of gastrointestinal cancers in France.  
*Gastroenterol Clin Biol 2004 ; 28 :877-881.*
3. **CHARLES S FUCHS AND ROBERT J MAYER.**  
Gastric carcinoma.  
*The New England Journal of Medicine 1995; 1(333):32-41.*
4. **M.INOVE, S.TSUGANE.**  
Epidemiology of gastric cancer in Japan.  
*Postgrad. Med. J. 2005 ; 81 ; 814-424.*
5. **C. HILL, F.DOYON.**  
La fréquence des cancers en France en 2000 et son évolution depuis 1950.  
*Bull cancer 2005 ; 92(1) :7-11.*
6. **NAACCR.**  
Average-annual registry-specific cancer incidence by race and sex.  
*section II ;187-191.*
7. **D.HAMMOUDA, A.BOUHADEF.**  
Cancer de l'estomac.  
*Registre des tumeurs d'Alger année 2004.P :2-7.*
8. **ABID.**  
Registre des cancers Nord Tunisie 1995-1998.  
*(Publication 2004).*
9. **M.GUERBAOUI.**  
Cancer de l'estomac.  
*Le cancer au Maroc : Epidémiologie descriptive de 1950 à 1980.*
10. **A.BENIDER, M.BENNANI OTHMANI, M.KATOMI, A.QUESSAR, S.SAHRAOUI, S. SQALI.**  
Registre des cancers de la région grand Casablanca.  
*Année 2004( Edition 2007).*

11. **S.MHAMEDI.**  
Le cancer gastrique : aspect épidémiologique clinique et anatomopathologique, service de gastroentérologie de l'hôpital Ibn Zohr de Marrakech 2001–2002.  
*Thèse de médecine Casablanca 2003, n°287.*
12. **LING YANG.**  
Incidence and mortality of gastric cancer in China.  
*World J Gastroenterol 2006 January 7 ; 12(1) :17–20*
13. **BERRINO F, SANT M, VERDECCHIA ET AL.**  
*Cancer incidence in five continents.*  
*IARC Scientific Publication 2002, vol : 1, n°155.*
14. **TERRY MB, GAUDET MM, GAMMON MD.**  
The epidemiology of gastric cancer.  
*Semin Radiat oncol 2002; 12:111–127.*
15. **G.LAUNOY.**  
Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000.  
*IARC Scientific Publication 1999, n° 115.*
16. **BENHAMICHE AM, ESTÈRE J, MITRY E CLINARD.**  
Estimation de l'incidence des cancers du tube digestif par régions.  
*Gastroenterol Clin Biol 1999 ; 23 :1040–7.*
17. **CREW KD, NEUGUT AI.**  
Epidemiology of gastric cancer.  
*World J Gastroenterol 2006; 12(3): 354–362.*
18. **XIAOLING NIU, STASIA S BURGER, SUSAN VAN LOON, BETSY A KOHLER.**  
Cancer incidence and mortality in New Jersey 2000–2004.  
[\(http://nj.gov/health/ces/index.shtml/\)](http://nj.gov/health/ces/index.shtml/) March 2007.
19. **PARKIN D.M.WHELAN S.L, FERLAY J., TEPPOL ET THOMAS DB.**  
Cancer incidence in five continents.  
*IARC scientifique vol.VIII, publication n°155.*
20. **REGISTRE DES CANCERS SETIF ALGERIE 1993–1997.**  
*(PUBLICATION2004).*

21. **V.COTTET, C.BONITHON-KOPP, J.FAIVRE.**  
Prévention primaire des cancers du tube digestif.  
*EMC chirurgie 1(2004)32-46.*
22. **C.FENOGLIO-PREISER, F.CARNEIRO, P.CORREA, P.GUILFORD.**  
Gastric carcinoma.  
*Pathology and Genetics: Tumours of the digestive system 2003; 39-52.*
23. **CRAANEN ME, DEKKER W, BLOKP, FERWERDA J, TYTGAT GN.**  
Time trends in gastric carcinoma: changing patterns of type and location.  
*Am J Gastroenterol 1992 ; 87 :572-579.*
24. **N.MARCATO, K.SLIM, C.DARCHA, G.BOMMELAER.**  
Tumeurs gastriques.  
*Traité de gastroentérologie, 2<sup>ème</sup> édition, chapitre 31, P 374-384.*
25. **EKSTROM AM, SIGNORELLO LB, HANSSON LE, BERGSTROM R.**  
Evaluating gastric cancer misclassification: a potential explanation for the risk in cardia cancer incidence.  
*J Nati Cancer Inst.1999 ; 91 :786-790.*
26. **T APARICIO, M YACOUB, P KARILA-COHEN, E RENE.**  
Adénocarcinome gastrique : notions fondamentales, diagnostic et traitement.  
*EMC-Chirurgie 1(2004) 47-66.*
27. **A JEANNE M VAN LOON, R ALEXANDRA GOLDBOHM, PIET A VAN DEN BRANDT.**  
Socioeconomic status and stomach cancer incidence in men :Results from the Netherlands cohort study.  
*J Epidemiol Community Health 1998 ; 52 :166-171.*
28. **STOMACH CANCER IN MALES BY WORLD REGION,2002.**  
*Journal of the national institute 2005, Vol.97,n<sup>2</sup>.*
29. **P. CORREA, BG. SCHNEIDER.**  
Etiology of gastrique cancer: What is new?  
*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14(8): 10-13.*
30. **MICHAEL VIETH, MANDRD STOTTE.**  
Elevated risk for gastric adenocarcinoma can be predicted from histomorphology.  
*World J Gastroenterol 2006; 12(38): 6109-6114.*

31. **RODER D.**  
The epidemiology of gastric cancer.  
*Gastric Cancer 2002; 22:3-9.*
32. **KAREN PAWLISH, RAJ GONA, LISA M.ROCHÉ, BETSY A.KOHLER.**  
Area Socioeconomic Variations In Cancer Incidence and Stage at Diagnosis in New Jersey (1996-2002).October 2007  
([WWW.state.nj.us/Health](http://WWW.state.nj.us/Health)).
33. **A SELLAMI, M HSAIRI, N ACHOUR, R JLIDI.**  
Registre du cancer du sud tunisien : Incidence des cancers 1997-1999 ;(*Edition2002*).
34. **BOUVIER AM, DANCOURT V, FAIVRE J.**  
Le rôle des registres de cancers dans la surveillance, la recherche épidémiologique et la prévention de la maladie.  
*Bulletin de cancer 2003 ; 90(10) :865-71.*
35. **SEGOL PH, VERDWAERDE JC, FOURNIER JL, COQUE M.**  
Cancer de l'estomac : Notions fondamentales et Diagnostic.  
*EMC. (Paris-France) 1987.9027, A10.P16*
36. **JEAN-CHARLES DELCHIER.**  
Les lésions précancéreuses gastriques : Quelle prévention ?  
*Gastroenterol Clin Biol 2004 ; 28 :D172-177.*
37. **N MOURRA, JF FLEJOU.**  
Cancer de l'estomac : Anatomie pathologique.  
*EMC gastro-entérologie.9-027-A-05.*
38. **F BENZEKRI.**  
Le cancer superficiel de l'estomac à propos de huit cas.  
*Thèse de médecine Rabat année 2002, n°362.*
39. **SALMI EL KHAZRAJI**  
Profil épidémiologique des cancers gastriques (A propos de 215 cas)  
*Thèse de médecine casablanca année 1995, n°166.*
40. **NAKAMURA S, MATSUMOTO T, KOBORI Y, IDA M.**  
Impact of Helicobacter Pylori infection and mucosal atrophy on gastric lesions in patients with familial adenomatous polyposis.  
*Gut 2002 ; 51 :485-489.*

41. **JAMES G FOX, TIMOTHY C WANG.**  
Inflammation, atrophy and gastric cancer.  
*The Journal of Clinical Investigation* 2007, 1 (117):60–67.
42. **CHABAA LATIFA.**  
Gastrectomies pour cancers de l'estomac : techniques et résultats (A propos de 238 cas).  
*Thèse de médecine Rabat année 2001, n°147.*
43. **LORETA SWMYLAITE, JURGITA ZICKUTE, J DUDZEVIEIUS, LIUDMILA DREGVAL.**  
Salt-preserved foods and risk of gastric cancer.  
*Medicinas(Kaunas)* 2006 ; 42(2) :.164–170.
44. **CAMPOS F, CARRASQUILLA G, KORIYAMA C.**  
Risk factors of gastric cancer specific for tumor location and histology in Cali, Colombia.  
*World J Gastroenterol* 2006 ; 12(36) :5772–5779.
45. **PAULA JAKSZYN, CARLOS ALBERTO GONZALEZ.**  
Nitrosamine and related food intake and gastric ant oesophageal cancer risk : a systemic review of the epidemiological evidence.  
*World J Gsatreenterol* 2006 July 21 ; 12(27) : 4296–4303.
46. **ROBERT W KNELLER, WAN-DE GUO, ANN W HSING, JUN-SHI CHEN.**  
Risk factors for stomach cancer in sixty-five Chinese countries.  
*Cancer epidemiology biomarkers and prevention* 1992, 1:113–118.
47. **SUSANNA C LARSSON, LEIF BERGKVIST AND ALICIA WOLK.**  
Fruit and vegetable consumption and incidence of gastric cancer: a prospective study.  
*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 ; 15(10) : 1998–2001.
48. **GUY D ESLICK.**  
Helicobacter Pylori infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic and experimental evidence.  
*World J Gastroenterol* 2006 ; 12(19) : 2991–2999.
49. **ESLICK GD, LIM LL, BYLES JE, XIA HH, TALLEY NJ**  
Association of Helicobacter Pylori infection with gastric carcinoma: a metaanalysis.  
*Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 :2373–2379.

50. **BRIAN J EGAN, COLM A O'MORAIN**  
A historical perspective of Helicobacter gastroduodenitis and its complications.  
*Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2007, 2(21):335–346.
51. **MASANORI ITO, SHINJI TANAKA, TOMOARI KAMADA, KEN HAUMA.**  
Causal role of helicobacter pylori infection and eradication therapy in gastric carcinogenesis.  
*World J Gastroenterol* 2006, 12(1) : 10–16.
52. **JEAN DOMINIQUE DE KORWIN.**  
Cancer gastrique et Helicobacter pylori : rôle de la réponse immunitaire.  
*Journées Francophones de Pathologie digestive(SNFGE) 2002.*
53. **Y NISHINO, M INOVE, I TSUJI.**  
Tabacco 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.
54. **A J SASCO, M B SECRETAN, K STRAIF.**  
Tabacco smoking and cancer: A brief review of recent epidemiological evidence.  
*Lung cancer* 45, 2004; Suppl. 2:S3–S9.
55. **C BREZAUŁ-BONNET ET S DOMINGUEZ-TINAJERO.**  
Cancer de l'estomac et du cardia.  
*Les cancers digestifs ; 2006 :109–123.*
56. **SUSAN T MAYNE AND STEPHANIE A NAVARRO.**  
Diet, Obesity and Reflux in the Etiology of Adenocarcinomas of the Esophagus and Gastric Cardia in Humans.  
*The Journal Of nutrition* 2002, 132:S3467–S3470.
57. **AI KUBO AND DOUGLAS A CORLEY.**  
Body Mass Index and Adenocarcinomas of the Esophagus or Gastric Cardia : A Systematic Review and Meta-analysis.  
*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(5).
58. **SULEYMAN ALICI, SERAP KAYA, MUSTAPHA IZMIRLI, ILYAS TUNCER.**  
Analysis of survival factors in patients with advanced-stage gastric adenocarcinoma.  
*Med Sci Monit*, 2006 ; 12(5) :CR221–229.

59. **ANDRZEJ SCKARADKIEWICZ, WACLAW MAJEWSKI, MARZENA WAL, MIROSLAW CZYZAK.**  
Epstein–Barr virus infection and p53 protein expression in gastric carcinoma.  
*Virus Research 118 (2006):115–119.*
60. **LYAZIDI SELMA.**  
Adénocarcinome de l'estomac : Actualités thérapeutiques (A propos de 38 cas).  
*Thèse de Médecine Rabat 2005, n°376.*
61. **E. MITRY.**  
Epidémiologie, registres, dépistage.  
*Les cancers digestifs ; 2006,13–15.*
62. **JEAN –FRANCOIS BRETAGNE, STEPHANE CORBINAIS, LAURENCE GARIN, MAEL PAGENAULT.**  
Les cancers gastriques familiaux.  
*Hépto–gastro, 2003 ,4(10) :247–255.*
63. **HEMMINKI K, JIANG Y.**  
Familial and second gastric carcinomas: a nation wide epidemiologic study from Sweden.  
*Cancer 2002 ; 94 :1157–65.*
64. **FIGUEIREDO C, MACHADO JC, PHAROAH P, SERUCA R, SOUSA S, CARVALHO R**  
Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high–risk individuals for gastric carcinoma.  
*J Nati Cancer Inst 2002 ; 94 :1680–7.*
65. **MALFERTHEINER P, MÉGRAND F, O'MORAIN C, HUNGIN APS, JONES R**  
Current concepts in the management of Helocobacter Pylori infection: The Maastricht 2–2000 Consensus report.  
*Aliment Pharmacol Ther 2002 ; 16 :167–80.*
66. **CALDAS C, CARNEIRO F, LYNCH HT, YOKOTA J, WEIESNER GL, POWEL SM.**  
Familial gastric cancer: Overview and guidelines for management.  
*J Med Genet 1999 ; 36 :873–80.*
67. **O BOUCHE.**  
Comment améliorer le pronostic du cancer gastrique en France ?  
*Gastroenterol Clin Biol, 2005 ; 29 :7–10.*

68. **O GLEHEN, A TRAVERSE-GLEHEN, P PEYRAT, Y FRANÇOIS, J P GERARD, J VIGNAL ET F N GILLY.**  
L'adénocarcinome de l'estomac. Evolution du traitement chirurgical dans une série de 350 cas.  
*Annales de chirurgie 2000, 8(12)5 :744-751.*
69. **GOSEKI N, TAKIZAWAT T, KOIKE M**  
Differences in the mode of extension of gastric cancer classified by histological classification of gastric carcinoma.  
*Gut 1992 ; 33 :606-612.*
70. **VENTURA L, CHIOMINTO A, DISCEPOLI S, VENTURA T, DI GIA COMO**  
Lack of pronostic significance in Goseki grading of gastric carcinoma.  
*J Exp Clin Cancer Res 2002; 21:225-227.*
71. **MING SC**  
Gastric carcinoma: a pathobiological classification.  
*Cancer 1997; 39 :2475-2485.*
72. **A PARIENTE**  
Tumeurs de l'estomac.  
*AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine 1998, 4-0485 : 4P.*
73. **A WOTHERSPOON, A CHOH, R D GASCOYNE, H K MULLER-HERMELINK**  
Lymphoma of the stomach.  
*Pathology and Genetics: Tumours of the digestive system 2003; 39-52.*
74. **LAURE LAMARE**  
Tumeurs de l'estomac.  
*La collection Hippocrate ,1-10-150,2003-2005.*
75. **AHOUI FZ**  
Lymphomes malins hodgkiniens primitifs de l'estomac : A propos de 44 cas.  
*Thèse de médecine Rabat, année 2004, n°255.*
76. **S NAKAMURA, T YAO, K AOYAGI, M IIDA**  
Helicobacter Pylori et lymphome gastrique.  
*Gastroenterol Clin Biol, 1997, 21 ; 537-539.*
77. **CAUVIN J M, NOUSBAUM JB, GOUEROU H**  
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. **BENZEKRI F.**  
Le cancer superficiel de l'estomac : à propos de huit cas (Expérience de la clinique chirurgicale A).  
*Thèse de Médecine Rabat année 2002, n°362.*
80. **KODAMA Y ET AL.**  
Growth patterns and prognosis in early gastric carcinoma. Superficially spreading and penetrating growth types.  
*Cancer 1983 ; 51 :320-6.*
81. **SM EVERETT, ATR AXON**  
Early gastric cancer in Europe.  
*Gut 1997; 41:142-150.*
82. **JI-GANG BAI, YI LV, CHENG-XUE DANG**  
Adenocarcinoma of the Esophagogastric junction in China according to Siewert's Classification.  
*Jpn J Clin Oncol 2006 ; 36(6) 364-367.*
83. **MATS LINDBLAD, WEIMIN YE, ANDERS LINDGREN AND JESPER LAGERGREN.**  
Disparities in the classification of Esophageal and Cardia adenocarcinomas and their influence on reported incidence rates.  
*Ann Surg 2006 ; 243 : 479-485.*
84. **MARC-ANDRE BIGARD.**  
Cancer du cardia et cancer de l'estomac.  
*Traitement médical, endoscopique et chirurgical des malades du tube digestif. édition 2004, chapitre 12 ; 165-167.*
85. **SIEWERT JR, STEIN HJ.**  
Carcinoma of the gastroesophageal junction-classification, pathology and extent of resection.  
*Dis Esophagus 1996 ; 9 :173-82.*
86. **KENNETH EL MC COLL.**  
Cancer of the gastric cardia.  
*Best Practice and Research clinical Gastroenterology 2006, 4(20):687-696.*

87. **DOUGLAS A CORLEY, ALI KUBO.**  
Influence of site classification on cancer incidence rates: an analysis of gastric cardia carcinomas.  
*Journal of the national cancer* 2004, 8(96): 1383-1387.
88. **P ZERBIB, A KHOURY-HELOU, F CHIO, F VANDENBROUKE, J-P CHAMBON AND P LOZAC.**  
Adénocarcinome sur moignon gastrique.  
*Annale de chirurgie* 2003, 8(128) : 521-525.
89. **C SINNIG, N SCHAEFER, J STANDOP, A HIRNER, M WOLFF.**  
Gastric stump carcinoma - Epidemiology and Current concepts in pathogenesis and treatment.  
*The Journal of Cancer Surgery* 2007, 33:133-139.
90. **THORBAN S, BOTTCHEK K, ETTER M, RODER JD, BUSCH R, SIEWERT JR.**  
Prognostic factors in gastric stump carcinoma.  
*Ann Surg* 2000 ; 231(2) :188-94.
91. **PHILIPPE LASSER**  
Curages ganglionnaires dans le cancer de l'estomac.  
*Hépatogastro*, 2004 5(11) : 353-362.
92. **S MSIKA AND R KIANMANESH.**  
Le traitement du cancer gastrique. Service de chirurgie générale et digestive, centre hospitalo-universitaire Louis-Mourier, 178, rue des Renouillers, 92700 Colombes, France.  
*Chirurgie* 1999, 5(124) : 560-567.
93. **D MUTTER, J MARESCAUX.**  
Gastrectomie pour cancer.  
*EMC techniques chirurgicales - Appareil digestif* 2001 40-330-B, 16 p.
94. **VENOOK ET AL.**  
Practice guidelines for gastric cancer.  
*Cancer Scientific American* 1996; 2-3(Suppl A):45-52.
95. **ARCHIE V, KAUH J, V JONES JR D, CRUZ V.**  
Gastric cancer: Standards for the 21 st century.  
*Critical Reviews in Oncology / Hematology* 2006, (57) 123-131.

96. **GOUZI JL, HUGUIER M, FAGNIEZ PL, LAUNOIS B, FLAMANT Y.**  
Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum.  
A French prospective controlled study.  
*Ann Surg 1989; 209: 162-166.*
97. **BOZZETTI F, MARUBINI E, BONFANTI G ET AL**  
Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: Five year survival rates in  
a multicenter randomized Italian trial.  
*Ann Surg 1999 ; 230 : 170-8.*
98. **BUHL K, SCHLAG P, HERFARTH C.**  
Quality of life and functional results following different types of resection for  
gastric carcinoma.  
*Eur J Surg Oncol. 1990 ; 16 :404-409.*
99. **GRIFFITH ET AL**  
Preservation of the spleen improves survival after radical surgery for gastric  
cancer.  
*Gut 1995 ; 36 :684-90.*
100. **HARRISSON JD, FIELDING GWL.**  
Prognostic factors for gastric cancer influencing clinical practice.  
*World J Surg 1995 ; 19 : 496-500.*
101. **HERMANEK P, ALTENDORF-HOFMANN A, MANSMANN U, DWORAK O.**  
Improvements in staging of gastric carcinoma from using the new edition of  
TNM classification.  
*Eur J Surg Oncol 1998 ; 24 : 536-41.*
102. **JOHN C LAYKE AND PETER P LOPEZ.**  
Gastric cancer: Diagnosis and treatment options.  
*American family physician 2004; 69: 1133-40.*
103. **ANDREW WAN AND WILLIAM H ALLUM.**  
Gastric cancer.  
*Surgery 2006; 24:105-109.*
104. **CHARLES S FUCHS AND ROBERT J MAYER.**  
Gastric carcinoma.  
*The New England Journal Of Medicine 1995; 333: 32-40.*

105. **PIERRE MICHEL, FREDERIC DI FIORE.**  
Le traitement adjuvant du cancer de l'estomac.  
*Hépto-Gastro 2005 ; 12 :135-141.*
106. **JEAN CHRISTOPHE SAURIN.**  
Traitement endoscopique des cancers superficiels du tube digestif.  
*Gastroenterol Clin Biol 2002 ; 24 :128-133.*
107. **L PERROT AND G CHAMPAULT.**  
Quoi de neuf dans le cancer de l'estomac ?  
*J Chir 1998 ; 135 :148-154.*
108. **HIROAKI SAITO, TOMOHIRO OSAKI, DAIKI MURAKAMI, TERUHISA SAKAMOTO**  
Macroscopic tumor size as a simple prognostic indicator in patients with gastric cancer.  
*The American Journal Of Surgery 2006; 192: 296-300.*
109. **V COTTET, C BONITHON KOPP, J FAIVRE**  
Prévention primaire des cancers du tube digestif.  
*EMC-Chirurgie 2004 ; 1 :32-46.*