REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DE MEDEA
FACULTE DES SCIENCES

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En Sciences de la nature et de la vie

Spécialité : Biologie et pathologie cellulaire

Par :

Mlle Hentabli Wissem et Mlle Boukarass Nada

Thème :

Étude épidémiologiques et anatomopathologique du cancer gastrique due à Helicobacter pylori

Soutenue publiquement le : 18 /06 /2023., Devant le jury composé de :

Mme Kadi. A	**MAA**	**Université de MEDEA**	Président
Mr Salhi. O	**MCA**	**Université de MEDEA**	Examinateur
Mme Zergoug. A	**MCA**	**Université de MEDEA**	Encadreur

Année universitaire 2022/2023

Remerciement

Tout d'abord nous tenons à remercier ALLAH pour nous avoir donné le courage, la force et la volonté pour réussir et de nous avoir éclairci le chemin tout au long de notre vie.

Nous remercions Madame **ZERGOUG.A** pour nous encadrer dans ce projet de fin d'étude.

Elle nous a dirigé et accompagné de très près, à vrai dire pas à pas, jour par jour, et avec beaucoup de patience Nous tenons aussi à remercier les membres du jury Madame **Kadi** et Mr **Salhi** pour leur précieux, temps accordé à l'étude de notre mémoire

Nous remercions tous nos enseignants, collègues et personnels du département de Science de la nature et de la vie pour tout ce qu'ils nous ont apporté pour l'avancement et l'aboutissement de ce travail.

Dédicace :

Je tiens à la fin de ce travail à remercier ALLAH le tout puissant de m'avoir permis d'en arriver là.

Je dédie ce travail :

A ma chère Mère, ma source infinie de réconfort.

A mon cher Père, mon modèle de force et de détermination qui m'as appris à rêver grand.

A mon Frère, toujours, prêt à m'écouter, à me conseiller et à m'encourager.

A mes jumeau préféré, Bachir et Imen.

A mes Amis et Collègues qui ont partagé avec moi des souvenirs inoubliables : Rihem, Rafik, Oussama, Nour, Youssra, Nada, Tarek.

Wissem

À ma chère mère,

Tu es le pilier de ma vie, celle qui m'a guidée avec amour et dévouement depuis mes premiers pas. Tu as été mon inspiration constante, me montrant le chemin de la persévérance et de la réussite. Ta sagesse et ton soutien inconditionnel ont été des atouts précieux tout au long de mon parcours académique.

À mon cher grand-père et ma chère grand-mère,

Vous êtes le roc de notre famille, des personnes sages et bienveillantes qui m'ont transmis des valeurs inestimables. Votre expérience et votre sagesse ont éclairé mon chemin et m'ont motivé à donner le meilleur de moi-même.

À mes tantes Amel, Zakia et Aicha,

Vous êtes bien plus que des tentes pour moi, vous êtes des modèles de détermination et de force. Vous m'avez toujours encouragée à poursuivre mes rêves et à croire en mes capacités. Cette dédicace est spécialement dédiée à toi, ma tante Zakia, en témoignage de mon amour et de ma reconnaissance.

À mes oncles Ibrahim, Nadir et Mohammed,

Vous êtes des exemples de courage et de persévérance. Votre soutien inébranlable et vos conseils avisés ont joué un rôle crucial dans ma réussite académique.

À mes cousins maternels Rihab, Alaa, Mohamed, Omar, Younes, Ranime, Rimess et Khaled,Vous êtes les rayons de soleil qui illuminent nos vies. Votre présence joyeuse et vos sourires chaleureux ont apporté tant de bonheur à notre famille.

À mes amies Wissem, Rania et Samia,

Votre présence et votre soutien inconditionnels tout au long de mon parcours éducatif ont été d'une valeur inestimable.

Nada

Table des matières

I.1. Introduction : 17

I.2. Anatomie de l'estomac 18

I.3.Histologie 18

I.4. Physiologie 20

I.5. Microbiote de l'estomac 21

I.6. Conclusion 21

II.1. Introduction 23

II.2. Cancer de l'estomac 23

II.2.1. Variations épidémiologiques 23

II.2.2. Facteurs de risque 23

II.2.2.1. Helicobacter pylori 23

II.2.2.2. Facteurs alimentaires 28

II.2.2.3. Facteurs génétiques 28

II.3. Tumeurs de l'estomac 28

II.4. Classification et stades du cancer gastrique 30

II.4.1. Classification TNM (8éme édition 2017) 30

II.4.2. Classification histologique 32

II.4.2.1. Classification Lauren 32

II.4.3. Les types Macroscopie : 32

II.4.3.1. Anatomie-Pathologie 33

II.5. Symptômes et diagnostic 33

II.5.1. Diagnostic 33

II.5.2. Symptômes 33

II.6. Modalités thérapeutiques 34
II.6.1. Chirurgie 34
II.6.2. Chimiothérapie 34
II.6.3. Radiothérapie 34
II.6.4. Thérapie ciblée 35
II.7. Voies de signalisation 35
II.7.1. La voie de signalisation MAPK/ERK 35
II.7.2. La voie de signalisation Wnt/β-caténine 37
II.7.3. La voie de signalisation NF-κB 39
II.8. Conclusion 40
III.1. Introduction 42
III.2. Anatomopathologie du cancer gastrique 42
III.3. Macroscopie 45
III.4. Microscopie 45
III.A.5. Population et type d'étude 47
III.A.6. Recueil des données 47
III.B.5. Population et type d'étude 48
III.B.6. Recueil des données 48
III.7. Saisie des données et analyses statistique 48
III.8. Conclusion 49
IV.1. Introduction 52
IV.A.1. Répartition de CG en fonction des données épidémiologiques 52
IV.A.2. Répartition du CG en fonction des données 57
IV.B.1. Répartition de CG en fonction des données épidémiologiques 59
IV.B.2. Cancer Gastrique par rapport aux autres cancers 63
III.8. Conclusion 64

Listes des figures

FIGURE 1. LE SYSTEM DIGESTIF HUMAIN 17
FIGURE 2. ANATOMIE DE L'ESTOMAC (MODIFIEE D'APRES ENCYCLOPEDIABRITTANICA, 2010) 19
FIGURE 3. COMPOSITION CELLULAIRE DE L'EPITHELIUM GASTRIQUE (MARIEB ; 2008) 20
FIGURE 4. MORPHOLOGIE ET TAXONOMIE DE H. PYLORI EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE (X 30 000). 24
FIGURE 5. PATHOLOGIES INDUITES PAR L'INFECTION A H. PYLORI. FIGURE REPRODUITE D'APRES (MEGRAUD ET AL.) 25
FIGURE 6. MOLECULAR SIGNALING ALTERATIONS INDUCED BY INTRACELLULAR DELIVERY OF CAGA. 26
FIGURE 7. HELICOBACTER PYLORI VACA STRUCTURE AND FUNCTIONAL EFFECTS. (D. BRENT POLK AND RICHARD M. PEEK, JR 2010). 27
FIGURE 8. MODE D'ACTION DES INHIBITEURS DE L'HER2. 35
FIGURE 9. LA VOIE DE SIGNALISATION MAPK/ERK 37
FIGURE 10. LA VOIE DE SIGNALISATION WNT/B-CATENINE 38
FIGURE 11. LA VOIE DE SIGNALISATION NF-KB 40
FIGURE 12. AUTOMATE DE DESYDRATATION (PRISE PERSONNEL, 2023) 42
FIGURE 13. APPAREIL A INCLUSION (PRISE PERSONNEL, 2023) 43
FIGURE 14. APPAREIL DE MICROTOMIE (PRISE PERSONNEL, 2023) 43
FIGURE 15. AUTOMATE DE LA COLORATION (PRISE PERSONNEL, 2023) 44
FIGURE 16. GASTRECTOMIE TOTAL (PRISE PERSONNEL, 2023) 45
FIGURE 17. CARCINOME A CELLULES PEU COHESIVES (PRISE PERSONNEL, 2023) 45
FIGURE 18. CARCINOME GASTRIQUE A EMBOLES VASCULAIRES (PRISE PERSONNEL, 2023).
FIGURE 19. CARCINOME GASTRIQUE TUBULOPAPILLAIRE (PRISE PERSONNEL, 2023).
FIGURE 20. REPRESENTATION DE L'EVOLUTION CHRONOLOGIQUE DE TAUX DU CANCER GASTRIQUE. 53
FIGURE 21. REPARTITION DES PATIENTS ATTEINTS DE CG SELON LE SEXE. 54
FIGURE 22. REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DES TRANCHES D'AGE. 56
FIGURE 23. REPARTITION DES PATIENTS SELON LA SURVIE ET LA MORTALITE 57
FIGURE 24. REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU DEGRE DE DIFFERENCIATION DES ADENOCARCINOMES 57
FIGURE 25. REPARTITION DES PATIENTS ATTEINTS DE CG SELON LE SEXE 2015-2020 DANS LA REGION D'ALGER . 59
FIGURE 26. REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TIB. 60
FIGURE 27. REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TIS. 62
FIGURE 28 : CANCER GASTRIQUE PAR RAPPORT AUX AUTRE CANCERS. 63

Liste des tableaux

TABLEAU I.1 : T (TUMEUR PRIMITIVE) 30
TABLEAU I.2 : N (ADENOPATHIES REGIONALES) 31
TABLEAU I.3 : M (METASTASES A DISTANCE) 31
TABLEAU I.4 : STADES 31

Introduction générale

Le cancer est l'une des principales causes de décès tant dans les pays économiquement développés que dans les pays moins développés. Son fardeau devrait augmenter à l'échelle mondiale en raison de la croissance et du vieillissement de la population. Selon les estimations de GLOBOCAN en 2020, et l'année de 2012 il y avait eu 14,1 millions de nouveaux cas de cancer et 8,2 millions de décès liés au cancer. (Ferlay et al., 2021)**.**

Le cancer gastrique occupe la troisième place en termes de mortalité liée au cancer à l'échelle mondiale et est responsable d'environ 723 000 décès annuels, soit 10 % de la mortalité liée au cancer dans le monde. (Torre et al., 2015)**.**

Le cancer gastrique est le plus répandu dans les pays à faible revenu, où les taux de survie à cinq ans sont souvent inférieurs à 15 %, comme le souligne l'analyse mondiale de survie au cancer CONCORD-3 **(Allemani C, et al.).**

Helicobacter pylori est la cause la plus courante du cancer gastrique (CG), bien que l'alimentation et les facteurs génétiques puissent également jouer un rôle dans l'apparition de la maladie. **(Int. J. Cancer : 130,2011).**

La première bactérie associée au cancer, H. pylori, est classée par l'Organisation mondiale de la santé comme un carcinogène de classe I **(IARC Working Group. 1994).**

Malgré cela, l'inflammation déclenchée par H. pylori est nécessaire mais pas suffisante pour provoquer le cancer gastrique : seule une petite proportion des infections à H. pylori évolue vers une maladie grave **(Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT. 2010) (Correa P, Piazuelo B. 2011).**

Une proportion plus faible d'infections provoque des ulcères gastriques (10 à 20 %) ou un adénocarcinome gastrique (1 à 3 %) **(Correa P. 1988) (Peek RM, Jr., Blaser MJ. 2002).**

La majorité des infections à H. pylori commencent dans l'enfance et environ la moitié de la population mondiale est infectée de manière chronique **(Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT. 2010).**

Pour atteindre nos objectifs, nous avons entrepris les actions suivantes dans le cadre de notre étude au sein de l'Hôpital Mohamed Boudiaf de Médéa, en nous référant également à un registre du cancer au niveau d'Alger (indiquer les années d'étude) :

- Réaliser une étude épidémiologique rétrospective, descriptive et anatomopathologique.
- Identifier les facteurs de risque associés au développement du cancer gastrique.
- Évaluer les différents facteurs de virulence de Helicobacter pylori liés à la carcinogenèse.
- Examiner les différentes voies de signalisation impliquées dans le cancer gastrique.
- Mettre en évidence les approches de diagnostic et de traitement du cancer gastrique.

Résumé

Le cancer de l'estomac est l'un des cancers les plus dangereux à l'humanité, en particulier les hommes, est confrontée. Parmi les causes les plus courantes est l'infection par la bactérie Helicobacter pylori, qui est une bactérie de gram-négatif qui colonise le système digestif humain et animal, en particulier l'estomac, où elle peut causer des ulcères qui, à leur tour, peuvent évoluer en cancer de l'estomac. Ceci est dû à sa capacité à coloniser la muqueuse gastrique en utilisant plusieurs facteurs de virulence, notamment CagA et VacA. Comme un résumé complet de notre étude les aspects épidémiologiques et anatomopathologiques du cancer gastrique lié à Helicobacter pylori. Elle aborde des informations générales sur l'estomac, incluant son anatomie, son histologie et sa physiologie, ainsi que la classification, les symptômes et les méthodes de diagnostic du cancer gastrique. L'étude se concentre sur les patients et utilise une analyse anatomopathologique pour examiner la répartition du cancer gastrique. Les résultats apportent des éclairages sur la relation entre l'infection à H. pylori et le développement du cancer gastrique, contribuant ainsi à une meilleure compréhension et à des soins améliorés pour les patients.

Les mots clés : Cancer Gastrique, Helicobacter pylori, Anatomopathologie, Epidémiologie.

Abstract

Stomach cancer is one of the most dangerous cancers faced by humanity, particularly men. Among the most common causes is infection with the Helicobacter pylori bacterium, a gram-negative bacterium that colonizes the human and animal digestive systems, especially the stomach, where it can cause ulcers that can eventually develop into stomach cancer. This is due to its ability to colonize the gastric mucosa using several virulence factors, including CagA and VacA.As a comprehensive summary of our study, we investigated the epidemiological and anatomopathological aspects of gastric cancer associated with Helicobacter pylori. The study provides general information about the stomach, including its anatomy, histology, and physiology, as well as the classification, symptoms, and diagnostic methods of gastric cancer. The focus of the study is on patients and utilizes anatomopathological analysis to examine the distribution of gastric cancer. The results shed light on the relationship between H. pylori infection and the development of gastric cancer, contributing to a better understanding and improved care for patients.

Keywords: Gastric cancer, Helicobacter pylori, Anatomopathological, Epidemiology.

ملخص

سرطان المعدة هو واحد من أخطر أنواع السرطان التي تواجه البشرية، وخاصة الرجال. ومن بين أسبابه الشائعة هو الإصابة بالبكتيريا الحلزونية ، وهي بكتيريا سالبة الغرام تستعمر الجهاز الهضمي للإنسان والحيوان، وبشكل خاص المعدة، حيث يمكن أن تسبب قرحة تتطور فيما بعد إلى سرطان المعدة. يعود ذلك إلى قدرتها على استعمار الغشاء المخاطي للمعدة باستخدام عدة عوامل خطورة، بما في ذلك ساغ(أ) وفاك(أ).كملخص شامل لدراستنا، قمنا بدراسة الجوانب الوبائية والتشريحية لسرطان المعدة المرتبط بـلابكتيريا الحلزونية تتضمن الدراسة معلومات عامة عن المعدة، بما في ذلك تشريحها وهستولوجيتها وفسيولوجيتها، فضلاً عن تصنيف سرطان المعدة وأعراضه وطرق تشخيصه. يركز البحث على المرضى ويستخدم تحليل تشريحي لفحص انتشار سرطان المعدة. توفر النتائج توضيحًا للعلاقة بين الإصابة بالبكتيريا الحلزونية وتطور سرطان المعدة، مما يسهم في فهم أفضل ورعاية محسنة للمرضى.

كلمات مفتاحية :سرطان المعدة، البكتيريا هيليكوباكتر بيلوري، ابيديمولوجيا، علم التشريح

Abréviation

HCL acide chlorhydrique

H. pylori Helicobacter pylori

ADK Adénocarcinome

CDH1 Cadherin 1, type 1

CG Cancer Gastrique

GIST Gastro- Intestinales Stromals Tumeurs

HER2 Humen Epidermal growth factor Receptor 2

IL-1β/IL-8 les interleukines 1-beta/8

TNFα facteur de nécrose tumorale alpha

cag PAI Cytotoxin Associated Gene A

T4SS système de sécrétion de type IV

MALT Mucosa- Associated Lymphoid Tissue

TNM Tumor Node Metastas

IFN Interféron

TNF Tumor Necrosis Factor

VacA Vacuolating Cytotoxin A

WCRF World Cancer Research Fund

AICR American Institute for Cancer

PET-CT Positron Emission Tomography Computed Tomography

RTK récepteurs à tyrosine kinase

EGFR récepteur du facteur de croissance épidermique

FZD domaines transmembranaires Frizzled

TCF T cell factor

LEF lymphoid enhancer factor

IL-1R l'interleukine-1

H&E hématoxyline et éosine

INSP Institut National de Santé Publique

TIB Taux d'incidence brute

TIS Taux d'incidence standardise

NFAT Nuclear Factor of Activated Tcells

IRM Imagerie par Résonance Magnétique

NF-κB Nuclear Factor Kappa B

Chapitre I

Généralité sur l'estomac

I.1. Introduction :

Le chapitre I de ce travail constitue une introduction essentielle, fournissant un rappel sur le système digestif et établissant les bases pour la compréhension des aspects spécifiques de l'estomac. Il aborde brièvement le rôle fondamental du système digestif, explore l'anatomie de l'estomac en examinant sa structure et ses relations avec les organes adjacents, décrit l'histologie de l'estomac en détaillant les couches de la paroi gastrique et les types de cellules présentes, et examine la physiologie de l'estomac en analysant les mécanismes clés de sécrétion, de motilité et d'absorption. Enfin, il souligne le rôle significatif du microbiote gastrique dans la santé digestive.

Rappel sur le système digestif

Le système digestif, également appelé système gastro-intestinal, englobe l'ensemble des organes impliqués dans le processus de digestion. Sa fonction principale est de transformer les aliments en nutriments et en énergie, de les assimiler et de les absorber dans la circulation sanguine, tout en éliminant les résidus non digérés ou non absorbables. La digestion commence par la mastication des aliments dans la bouche, puis ils traversent différents organes du tube digestif. À chaque étape, les aliments sont dégradés en molécules de plus en plus petites, qui sont ensuite envoyées dans la circulation sanguine. Les organes constitutifs du système digestif humain comprennent la cavité buccale, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le côlon et l'anus. Le foie et le pancréas, bien qu'ils ne fassent pas partie intégrante du système digestif, jouent un rôle essentiel en fournissant des sucs digestifs nécessaires à la digestion.

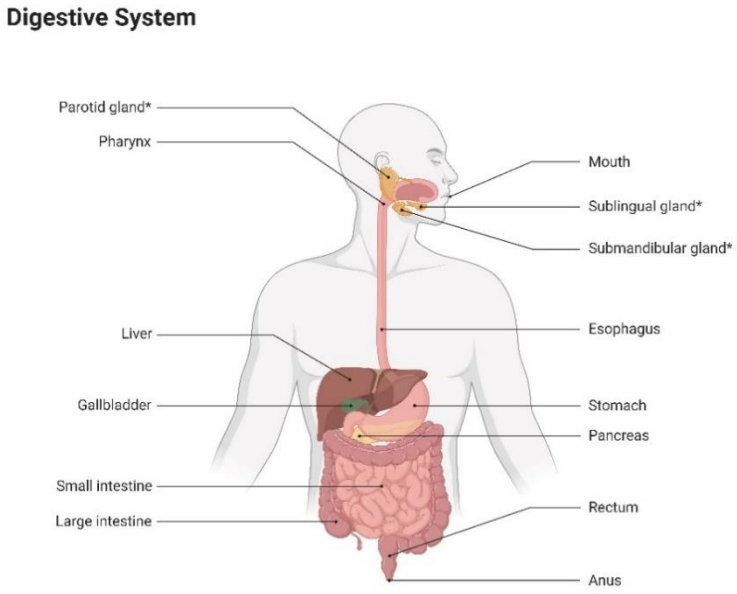


Figure 1. Le system digestif humain

I.2. Anatomie de l'estomac

L'estomac est un organe musculaire creux de l'appareil digestif en forme de poche ou en forme d'un J, située dans la partie supérieure de l'abdomen entre l'oesophage et le duodénum. En rapport anatomique avec le diaphragme, le foie, la rat, le pancréas et les intestins. Chez l'adulte, sa longeur est d'environ 20cm et 10 à 12 cm de largeur, 8 à 9 mm d'épaisseur, une capacité de 1.5 à 3 litres et un pH qui varie entre 1.5 et 5. **(Helander, H. F. 1981).**

L'estomac est doté de deux sphincters : le sphincter œsophagien situé au niveau du cardia, assurant la jonction avec l'œsophage, et le sphincter pylorique situé au niveau du pylore, permettant la sortie des aliments vers le duodénum (Figure 1). Il possède également deux courbures distinctes. La petite courbure, située sur la face postérieure de l'estomac, est courte et représente la continuation vers le bas de la paroi postérieure de l'œsophage. Juste avant le sphincter pylorique, elle s'incurve vers la droite et le haut pour former la forme en J. **(Mahadevan, 2017).**

La région antérieure de l'estomac, là où l'œsophage rejoint l'estomac, forme un angle aigu vers le haut puis s'incurve vers le bas pour former la grande courbure, qui se dirige ensuite vers le sphincter pylorique.Grâce à sa musculature, l'estomac effectue un malaxage des aliments, les transformant en une substance semi-fluide appelée chyme, composée d'aliments partiellement digérés, d'eau, d'enzymes de digestion diverses et d'acide chlorhydrique (HCl). **(Kone, 2006).**

Le chyme est ensuite éjecté dans le duodénum par relâchement du sphincter pylorique. La principale fonction du pylore est de former un réservoir qui assure la continence gastrique, bien que cette fonction disparaisse en grande partie après les gastrectomies larges, qui impliquent l'ablation de plus de la moitié de l'estomac. Les replis gastriques sont des plissements de la muqueuse gastrique qui permettent d'offrir une plus grande surface de contact avec les aliments. Ces replis agissent de manière mécanique sur la dégradation des aliments pendant le processus de brassage, qui est assuré par les contractions musculaires. **(Hammoudi, 2010).**

I.3.Histologie

Sur le plan histologique, la paroi interne de l'estomac est constituée de plusieurs couches : **(Helander, 1981)**

La muqueuse : C'est la première couche en contact avec le bol alimentaire. Elle est constituée de l'épithélium, qui est composé de cellules épithéliales, ainsi que de la lamina propria, qui est

constituée de tissu conjonctif lâche. Une fine couche de muscle lisse sépare la muqueuse de la sous-muqueuse. La muqueuse est recouverte de mucus.

La sous-muqueuse : Elle est constituée d'une couche de tissu conjonctif fibreux et vascularisé qui assure l'irrigation des cellules gastriques.

La couche musculaire : Elle est composée de trois couches de fibres musculaires :

- La couche musculaire oblique interne : Cette couche est responsable du mouvement de brassage mécanique des aliments. Elle est spécifique à l'estomac et n'est présente dans aucun autre organe du système digestif. La paroi musculaire interne de l'antre est plus épaisse que celle du fundus, assurant des contractions plus forcées
- La couche musculaire circulaire : Cette couche est également plus épaisse au niveau de l'antre. Elle est concentrique à l'axe longitudinal de l'estomac.
- La couche musculaire longitudinale externe : Elle est constituée de fibres musculaires disposées longitudinalement le long de la paroi externe de l'estomac.

La séreuse : Elle est composée de plusieurs couches de tissu conjonctif en continuité avec le péritoine, qui recouvre la totalité de la paroi externe de l'estomac.

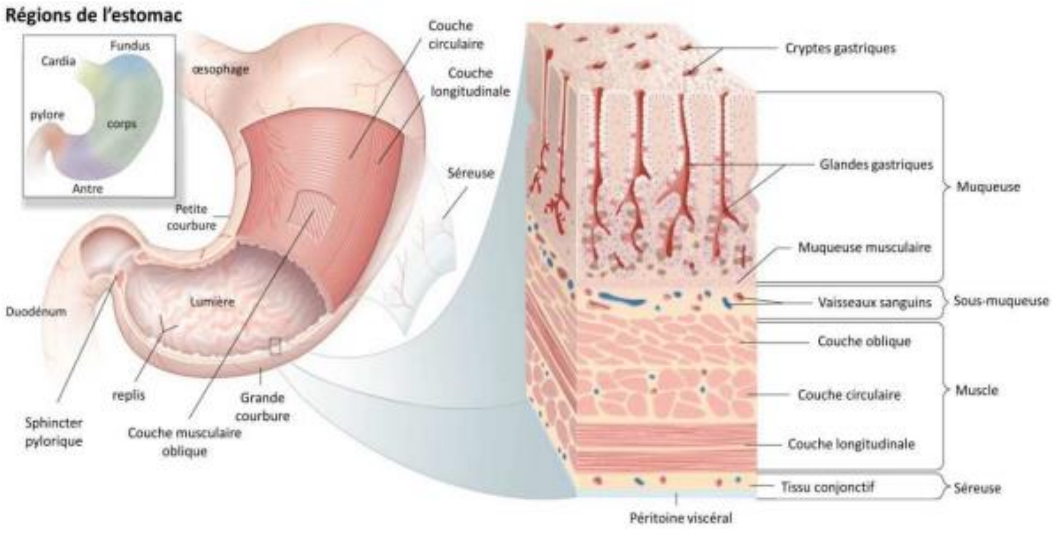


Figure 2. Anatomie de l'estomac **(Modifiée d'après EncyclopediaBrittanica, 2010)**

L'estomac est constitué de quatre couches : la séreuse, le muscle, la sous-muqueuse et la muqueuse. Les couches musculaires comprennent une couche longitudinale externe, une couche circulaire intermédiaire et une couche oblique interne. La muqueuse contient des glandes gastriques qui produisent

les enzymes digestives, l'acide chlorhydrique et le mucus. La sous-muqueuse est une couche vascularisée située sous le muscle, et la séreuse est la couche externe en continuité avec le péritoine.

I.4. Physiologie

L'estomac a une triple fonction : une fonction protectrice et une fonction sécrétoire, une fonction qui est responsable de l'acidité gastrique. la mucus gastrique présente des différentes parties qui sont : Le fundus et le corp sont majoritairement constitué des cellules bordantes ou cellules pariétale qui synthétisent l'acide chlorhydrique (HCL) ainsi que le facteur intrinséque nécessaire à l'absorption de la vitamine B12 , d'autre part le cardia regroupe les mucocytes ou cellules à mucus qui sécrétent un mucus épais qui recouvre et protége la paroi de l'estomac des composants acudes du bol alimentaire , tandis que l'antre et le pylore sont majoritairement formé de cellules G responsable de la sécrétion d'une hormones appelé gastrine qui par un rétrocontrole positif influence la sécrétion d'HCL . **(Hammoudi, 2010) (Ding et al., 2016) (Gelberg, 2014).**

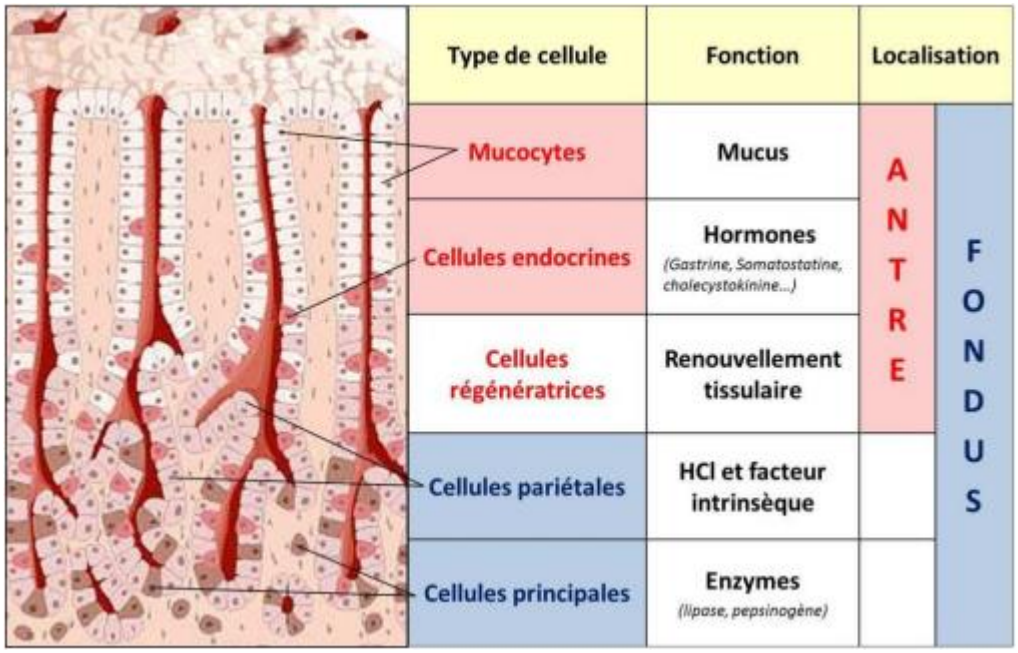


Figure 3. Composition cellulaire de l'épithélium gastrique **(Marieb ; 2008)**

I.5. Microbiote de l'estomac

Le corps humain abrite une population microbienne extrêmement complexe, comprenant environ 10^13 micro-organismes, principalement localisés dans le tube digestif. Ces micro-organismes jouent un rôle crucial dans le maintien de la santé **(Bernard Grunberg 2021)**.

Bien que l'estomac soit la première étape de la digestion, il agit également comme une première ligne de défense contre les souches pathogènes externes, créant un environnement stérile et inhospitalier pour les bactéries. La présence de certaines bactéries telles que Helicobacter pylori, Streptococcus, Neisseria, Lactobacillus et Veillonella dans l'estomac n'est pas surprenante, car cet organe est exposé à l'apport de bactéries provenant du duodénum et de la cavité buccale par reflux. La composition du microbiote gastrique est influencée par des facteurs tels que les habitudes alimentaires, l'utilisation de médicaments, l'inflammation de la muqueuse et la présence de l'Helicobacter pylori **(Nardone et al., 2015)**.

La présence de ces micro-organismes et les interactions complexes entre eux et l'hôte jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'équilibre microbiologique et la santé globale de l'organisme humain.

I.6. Conclusion

Ce chapitre I a fourni une introduction essentielle sur le système digestif et l'estomac. Nous avons abordé brièvement le rôle du système digestif, exploré l'anatomie de l'estomac, décrit son histologie et examiné sa physiologie, tout en mettant en évidence l'importance du microbiote gastrique. Ces connaissances de base jetteront les bases nécessaires pour la suite de notre exploration des sujets spécifiques dans les prochains chapitres.

Chapitre II

Cancer Gastrique

II.1. Introduction

Ce chapitre aborde le sujet du cancer de l'estomac, en se concentrant sur les variations épidémiologiques et les facteurs de risque associés. Nous examinerons également les différentes tumeurs gastriques, les classifications utilisées pour évaluer les stades du cancer, les symptômes et le diagnostic, ainsi que les modalités thérapeutiques couramment utilisées. De plus, nous explorerons les voies de signalisation impliquées dans le cancer de l'estomac.

II.2. Cancer de l'estomac

II.2.1. Variations épidémiologiques

Malgré la diminution récente de l'incidence et de la mortalité au cours des dernières décennies, le cancer gastrique reste le quatrième cancer le plus courant et la deuxième cause de décès liés au cancer dans le monde. Les deux tiers des cancers de l'estomac se produisent dans les pays en développement, avec le Japon et la Corée présentant les taux d'incidence les plus élevés. Bien que le dépistage pour la détection précoce dans les zones à haut risque ait entraîné une réduction de la mortalité, le cancer gastrique demeure une maladie avec un mauvais pronostic, caractérisée par un taux de survie à 5 ans inférieur à 25%. **(**(Tsugane & Sasazuki, 2007) **;** (Maxwell Parkin et al., 2001) **;** (*Crew2006*, n.d.) **;** (Ide et al., 2015) **;** (Pisani et al., 2008) **;** (*Epidemiology: Demographic Aspects*, 1989)**).**

II.2.2. Facteurs de risque

II.2.2.1. Helicobacter pylori

Helicobacter pylori (H. pylori) est une bactérie Gram-négatif (figure 3) décrite comme un carcinogène de classe I pour le développement du cancer gastrique par l'Organisation mondiale de la santé depuis 1994 **(**Ishaq & Nunn, 2015**).** L'effet de H. pylori sur le processus d'oncogenèse a été décrit par deux mécanismes principaux : une réaction inflammatoire indirecte à l'infection par H. pylori sur la muqueuse gastrique et une conséquence épigénétique directe de H. pylori sur les cellules épithéliales gastriques **(Khatoon, J. ; Rai, R.P. ; Prasad, K.N. 2016)**.

Plusieurs facteurs de virulence de H. pylori, tels que CagA ou VacA, sont connus pour augmenter le risque de développement du cancer gastrique (Chang et al., 2018)**.** La présence de H. pylori porteur de cagA et vacA est associée à un risque plus élevé de développer à la fois des

réactions tissulaires intenses et des lésions pré-malignes et malignes dans l'estomac distal (Roesler et al., 2014) . De multiples études épidémiologiques ont montré que l'infection par H. pylori est l'un des facteurs de risque du développement du cancer gastrique.

Il est relativement récent, ayant été isolée pour la première fois en 1983 par Warren et Marshall. Elle est impliquée dans le développement des maladies inflammatoires gastroduodénales, notamment les gastrites chroniques antrales. En plus de causer ces gastrites chroniques, H. pylori est également responsable de leur évolution vers des maladies plus graves, telles que les ulcères, les lymphomes de MALT et l'atrophie gastrique, qui est un précurseur des adénocarcinomes (Marshall et al. 1983)

Domaine :	Bacteria
Phylum :	Proteobacteria
Classe :	Epsilonprotebacteria
Ordre :	Campylobactera
lesFamille :	Helicobacteraceae
Genre :	Helicobacter
Espèce :	Helicobacterpylori



Figure 4. Morphologie et taxonomie de H. pylori en microscopie électronique (x 30 000).

H. pylori est un bacille spiralé à Gram négatif de 0,5 à 0,9 µm de large et de 2 à 4 µm de long possédant 2 à 6 flagelles lui permettant de se déplacer dans le mucus gastrique. (manual de bergey, 2001)

Les adénocarcinomes gastriques liés à l'infection par H. pylori se développent dans le corps ou la partie distale de l'estomac, sur fond de gastrite chronique atrophique avec métaplasie intestinale (figure 4) (Varon & Mégraud, 2013) (Parkin et al., 2005).

Cette gastrite chronique peut ne pas être visible macroscopiquement lors de l'examen endoscopique. L'activité de la réponse pro-inflammatoire (polynucléaires) et l'infiltration

lymphoplasmocytaire, ainsi que les lésions pré-néoplasiques d'atrophie et de métaplasie intestinale.Le développement de la gastrite chronique atrophique et des lésions pré-néoplasiques est associé à une diminution du ratio pepsinogène I/II, à une élévation de la concentration en gastrine plasmatique et à une polarisation de la réponse immunitaire de type Th1 (IFNγ, IL-1β, IL-8 et TNFα) qui inhibe la production de somatostatine par les cellules D et stimule ainsi la production de gastrine par les cellules G. Le TNFα et l'IL-1β inhibent également la production d'acide par les cellules pariétales **(Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. 1996)**.

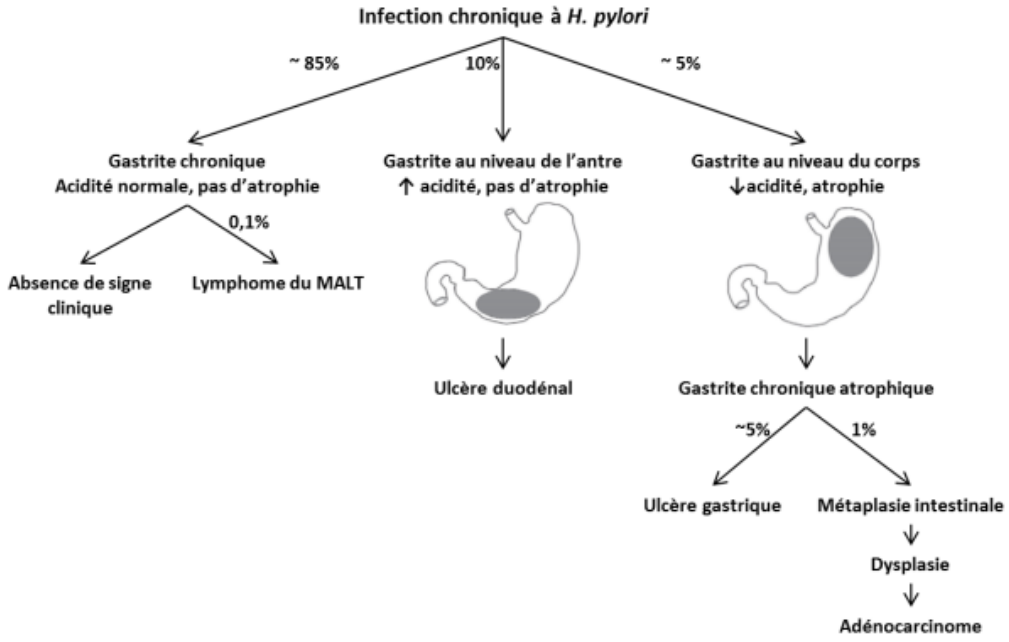


Figure 5. Pathologies induites par l'infection à H. pylori. Figure reproduite d'après (Varon & Mégraud, 2013)

I.4.2.1.1. Factreurs de virulence

A. L'îlo de pathogénicité cag (cag PAI)

Le PAI cag est une région d'ADN de 40 kb qui contient le gène CagA et des éléments fonctionnels d'un système de sécrétion de type IV (T4SS). La protéine CagA est introduite dans les cellules épithéliales gastriques par le biais du T4SS. Une fois à l'intérieur de ces cellules, la protéine CagA phosphorylée par des kinases de la famille Src et Abl. Les molécules de CagA phosphorylées interagissent avec diverses protéines de signalisation pour dysréguler les voies de signalisation cellulaires, conduisant à l'élongation et la dispersion des cellules épithéliales en

interagissant avec SHP2.Le CagA non phosphorylé exerce également des effets à l'intérieur de la cellule, tels que l'activation aberrante de la β-caténine et la perturbation des complexes apico-jonctionnels : des altérations qui jouent un rôle dans la carcinogenèse **(Hayashi T, Senda M, Morohashi H, Higashi H, Horio M, Kashiba Y, et al. 2012.)**

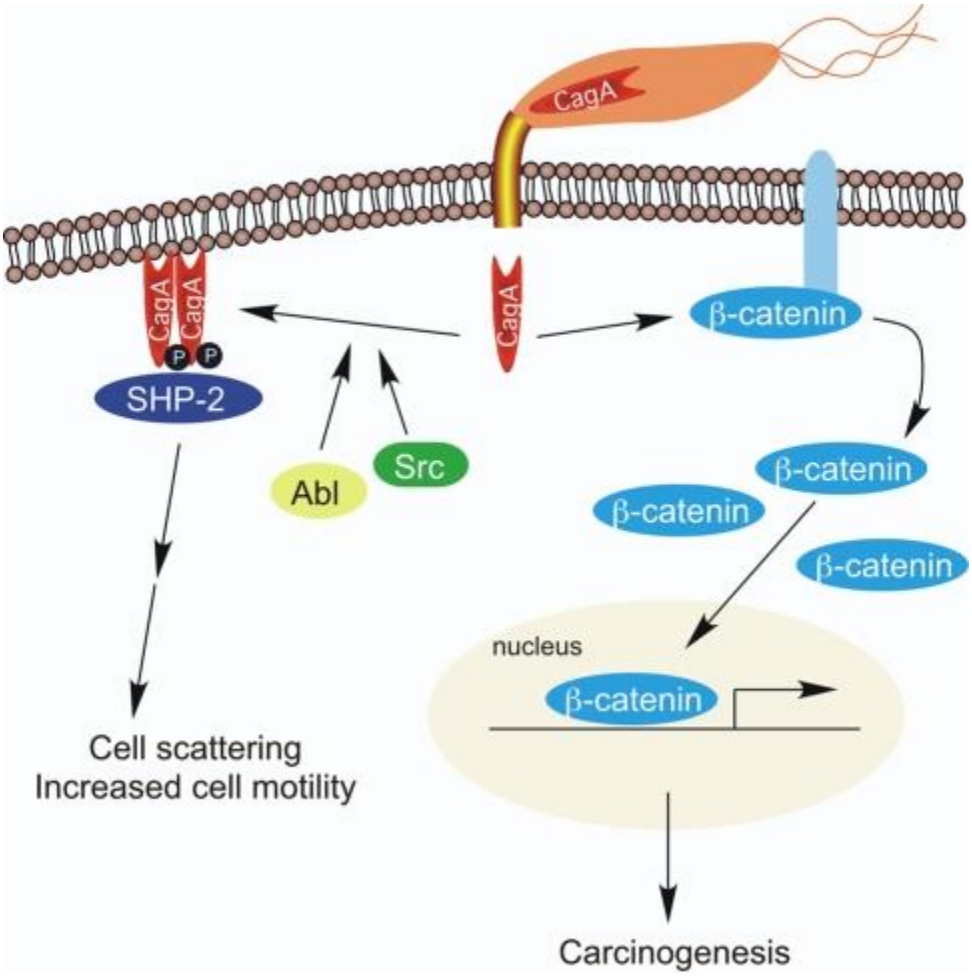


Figure 6. Molecular signaling alterations induced by intracellular delivery of CagA.

Après l'attachement bactérien, le système de sécrétion cag transporte CagA vers les cellules épithéliales de l'hôte. À l'intérieur de ces cellules, CagA interagit avec SHP-2. Cela provoque des changements morphologiques similaires à une stimulation excessive par des facteurs de croissance. De plus, le CagA, même sans phosphorylation, active la protéine β-caténine, ce qui conduit à une régulation positive de gènes associés à la carcinogenèse. (Peek, 2008).

B. La cytotoxine VacA

VacA est un gène polymorphe mosaïque qui code pour une protéine présente chez certaines bactéries. Cette protéine est sécrétée sous forme d'une protéine de 96 kDa, puis clivée en un domaine de 10 kDa et une protéine mature de 88 kDa. La protéine VacA interagit avec les cellules épithéliales en se liant à des récepteurs spécifiques. Une fois liée, elle forme des oligomères qui pénètrent dans les cellules et provoquent la formation de vacuoles dans les compartiments internes de la cellule. **(Peek, 2008)**.

Les effets biologiques de la vacuolisation ne sont pas entièrement connus, mais la protéine VacA peut également induire l'apoptose en formant des pores dans les membranes mitochondriales. Elle se lie également à l'intégrine β2 présente sur les cellules T, inhibant ainsi la sécrétion d'interleukine-2 et bloquant l'activation et la prolifération des cellules T.

Enfin, VacA est un gène qui code pour une protéine ayant divers effets sur les cellules, notamment la formation de vacuoles et l'induction de l'apoptose. Elle interagit également avec les cellules T, affectant leur fonctionnement et leur prolifération. **(Peek, 2008; Polk & Peek, 2010a)**.

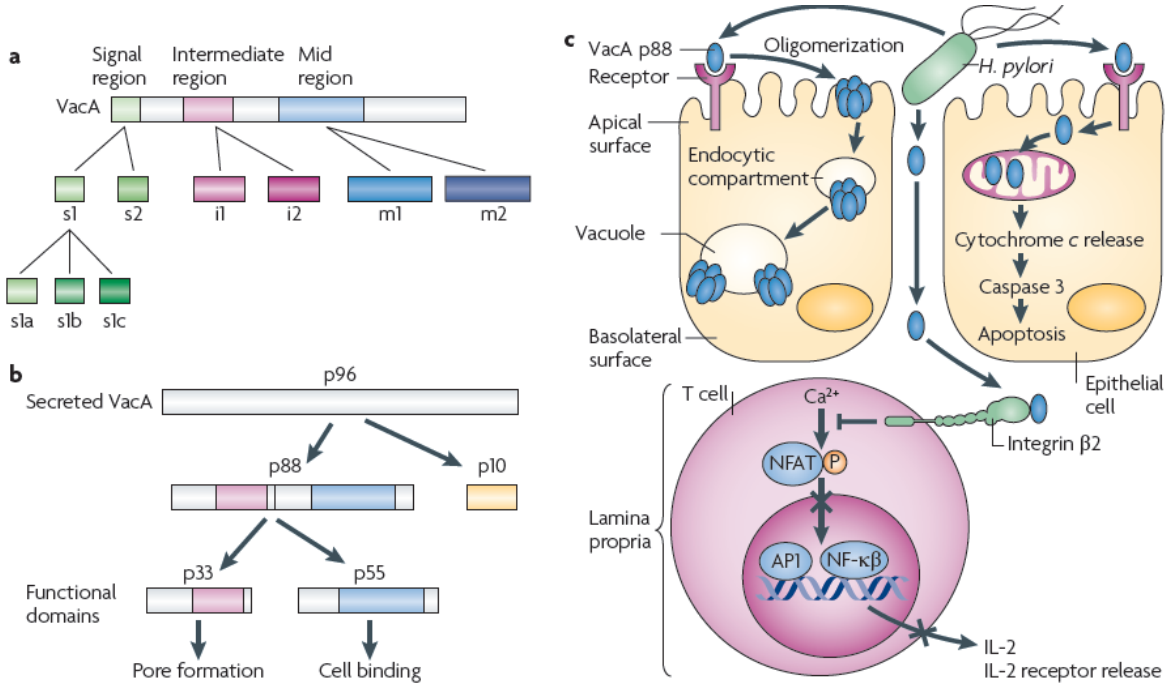


Figure 7. Helicobacter pylori Vaca structure and functional effects. **(Polk & Peek, 2010b)**.

II.2.2.2. Facteurs alimentaires

La corrélation entre les facteurs alimentaires et le risque de développement de cancer gastrique a été largement étudiée. Le World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) a résumé que les fruits et les légumes protègent contre le développement du cancer gastrique, tandis que les viandes animales grillées, les aliments salés et les aliments fumés favorisent probablement la progression du cancer gastrique **(Kim et al., 2014)**. Les agents cancérigènes alimentaires peuvent interagir avec les cellules épithéliales gastriques et provoquer des changements dans les gènes et leur expression. De manière intéressante, une consommation élevée de chlorure de sodium a été décrite comme dévastatrice pour la muqueuse gastrique, favorisant la mort cellulaire et la prolifération régénérative des cellules dans des modèles animaux **(Zhang & Zhang, 2011)**. Le rôle alimentaire ou endogène des composés N-nitrosés a été démontré pour augmenter significativement le risque de cancer gastro-intestinal, surtout pour les cancers gastriques non cardiaques **(Keszei et al., 2013)**.

II.2.2.3. Facteurs génétiques

Au niveau génétique, des associations ont été établies entre certains polymorphismes et un risque accru de développer un cancer gastrique distal. Ces polymorphismes concernent principalement les gènes impliqués dans la réponse inflammatoire et immunitaire. Ainsi, certains allèles de l'interleukine 1B ou de son récepteur, du TNFa (facteur de nécrose tumorale alpha) ou de l'interleukine 10 peuvent influencer le développement de ce type de cancers **(Munir El-Omar, n.d.).** Des études ont également démontré que certains polymorphismes peuvent constituer un facteur de risque de développer un lymphome gastrique du MALT.

II.3. Tumeurs de l’estomac

Le cancer de l'estomac est une tumeur maligne qui a une croissance lente. Les principaux types de tumeurs malignes de l'estomac sont les suivants : en premier lieu, l'ADK gastrique, qui est une tumeur épithéliale maligne se développant à partir de la muqueuse gastrique. Elle est la troisième tumeur maligne la plus courante dans le tube digestif, après le cancer colorectal et le cancer pancréatique. Elle se situe principalement sur la petite courbure gastrique (60 % des cas), soit au cardia soit au dernier tiers de l'antre gastrique. **(Ahn et al., 2009).**

Le deuxième type est le lymphome du MALT, qui se caractérise par une infiltration massive de cellules lymphoïdes dans la lamina propria, entraînant une destruction des glandes gastriques et la formation de lésions lympho-épithéliales. **(Capelle et al., 2008).**

Troisièmement, les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif, principalement localisées dans l'estomac, le corps et l'antre, et beaucoup plus rares au niveau du cardia. **(Mignon et al., 2000).**

Ensuite, le cancer superficiel de l'estomac est un cancer limité à la muqueuse avec une extension possible dans la sous-muqueuse avec ou sans métastases ganglionnaires. Il se manifeste souvent pendant plusieurs années sous une forme pseudo-ulcéreuse sensible au traitement anti-sécrétoire. À l'endoscopie, il se manifeste sous la forme d'un ulcère superficiel étendu, entouré d'une masse légèrement boursouflée. Le traitement chirurgical est le plus souvent efficace, avec une survie de 5 ans supérieure à 90%. **(Karamoko, 2008).**

En outre, les CG héréditaires diffuses sont le résultat de la perte de fonction de la protéine d'adhésion cellulaire E-cadhérine, liée à des mutations germinales du gène CDH1 de transmission autosomique dominante, ce qui provoque l'apparition de CG de type diffus avec une très forte pénétrance. **(Karamoko, 2008).**

Cependant, cette mutation constitutionnelle est rare et ne concerne que moins de 3 % des CG. Lorsqu'elle est présente, un conseil génétique et la discussion d'une gastrectomie prophylactique sont nécessaires. **(Svrcek, 2011).**

Enfin, la linite plastique est la forme la plus typique du CG infiltrant. Elle représente 5 à 10 % des CG et survient chez des sujets plus jeunes, avec une prédominance féminine. Lors de l'endoscopie, on peut observer que la paroi de l'estomac est épaissie, rigide et a souvent une apparence cartonnée. Cette infiltration carcinomateuse peut être diffuse dans tout l'estomac ou se limiter au fundus ou à l'antrum, ce qui peut entraîner un effacement ou une épaissement des plis de la muqueuse gastrique. **(Karamoko, 2008).**

II.4. Classification et stades du cancer gastrique

II.4.1. Classification TNM (8éme édition 2017)

(OncoBFC, NEON 27 décembre 2021.).

Tableau I.1 : T (Tumeur Primitive)

Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur
T0	Pas de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ : tumeur intra-épithéliale sans invasion de la lamina propria (dysplasie de haut grade)
T1	Tumeur envahissant la lamina propria, la muscularis mucosae ou la sous-muqueuse
T1a	La tumeur envahit la lamina propria ou la muscularis mucosae
T1b	La tumeur envahit la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la muscularis propria
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse, le tissu conjonctif sans envahissement des structures adjacentes ou du péritoine viscéra
T4	Tumeur perforant la séreuse (péritoine viscéral) ou les structures adjacentes
T4a	La tumeur perfore la séreuse (péritoine viscéral)
T4b	La tumeur envahit les structures adjacentes

Tableau I.2 : N (Adénopathies régionales)

Nx	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques Régionaux
N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Envahissement de 1 à 2 ganglions lymphatiques régionaux
N2	Envahissement de 3 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
N3	Envahissement de 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
N3a	Envahissement de 7 à 15 ganglions lymphatiques régionaux
N3b	Envahissement de 16 ou plus ganglions lymphatiques régionaux

Tableau I.3 : M (Métastases à distance)

Mx	Renseignements insuffisants pour classer la (les) métastase(s) à distance
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Tableau I.4 : Stades

Stade 0	Tis N0 M0
Stade IA	T1 N0 M0
Stade IB	T1 N1 M0 ; T2 N0 M0
Stade IIA	T1 N2 M0 ; T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
Stade IIB	T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T4a N0 M0
Stade IIIA	T2 N3a M0 ; T4a N1, N2 M0 ; T4b N0 M0
Stade IIIB	T1, T2 N3b M0 ; T3, T4a N3a M0 ; T4b N1, N2 M0
Stade IIIC	T3, T4a N3a M0 ; T4b N3a, N3b M0
Stade IV	Tous T ; Tous N ; M1

II.4.2. Classification histologique

II.4.2.1. Classification Lauren

Cette classification, utilisée depuis 1965, est la plus ancienne et se base à la fois sur des critères histologiques et architecturaux, et sur des critères de mode d'extension60. Elle distingue trois types histologiques différents **(Afchain et al., 2010) (Hunt et al.,2015).** :

- La forme intestinale qui présente une structure d'adénocarcinome tubulé ou papillaire bien différencié, à architecture compacte, bien limitée en périphérie.
- La forme diffuse caractérisées par des cellules isolées mucosécrétantes, mal limitées en périphérie.
- La forme mixte, regroupant les tumeurs inclassables situées entre les deux formes précédentes.

Les sous-types varient en termes de morphologie, d'épidémiologie, de progression, de génétique et de clinique. Le risque de métastases hépatiques est plus élevé dans le sous-type intestinal, tandis que les sous-types diffus-mixtes sont plus sujets à la dissémination péritonéale, notamment lorsque la séreuse est impliquée.

II.4.3. Les types Macroscopie :

Le type macroscopique est déterminé indépendamment de la profondeur de l'invasion tumorale. Cependant, il est également crucial de prendre en compte la catégorie T lors de l'enregistrement des données. (Sano & Aiko, 2011)

1. Type 0 (superficiel) : Ce type de tumeur est caractéristique des tumeurs de stade T1. Elles sont localisées en surface et n'ont pas envahi les couches profondes de la paroi gastrique.
2. Type 1 (en masse) : Les tumeurs de ce type se présentent sous forme de masses polypoïdes bien délimitées de la muqueuse environnante. Elles forment une excroissance distincte.
3. Type 2 (ulcéreux) : Ces tumeurs sont ulcérées, ce qui signifie qu'elles présentent une surface en creux ou en dépression. Elles sont entourées d'une paroi gastrique épaissie avec des marges claires, ce qui les distingue clairement de la muqueuse environnante.
4. Type 3 (ulcéreux infiltrant) : Les tumeurs de ce type sont également ulcérées, mais contrairement au type 2, elles n'ont pas de marges claires. Elles sont entourées d'une paroi gastrique épaissie, mais les limites entre la tumeur et la muqueuse environnante sont moins définies.

5. Type 4 (infiltrant diffus) : Ce type de tumeur n'a pas d'ulcération marquée ni de marges surélevées. La paroi gastrique est épaissie et indurée, et les limites entre la tumeur et la muqueuse environnante sont floues.
6. Type 5 (non classifiable) : Ce type de tumeur ne peut pas être classé dans l'un des types mentionnés précédemment en raison de caractéristiques atypiques ou ambiguës

II.4.3.1. Anatomie-Pathologie

Les adénocarcinomes gastriques sont plus souvent localisés à la partie distale de l'estomac, Dans la région antro-pylorique. Dans le corps gastrique, les tumeurs se développent Préférentiellement le long de la grande courbure ou de la petite courbure parmi les adénocarcinomes on a la forme mixte ulcèro-bourgeonnante et infiltrante est la plus fréquente ulcère Reposant sur un socle infiltré, à bords irréguliers, à fond bourgeonnant réalisent L'aspect dit en "lobe d'oreille", ainsi on a les adénocarcinomes de type diffus fait de cellules peu cohésives**. (Camilo A, Thomas P. Memento de pathologie.3e éd. Paris : VermazobresGrego, 2010)**

II.5. Symptômes et diagnostic

II.5.1. Diagnostic

Le diagnostic du cancer de l'estomac repose sur : **(Eric Van Cutsem 2016)**.

L'échographie endoscopique et la tomodensitométrie (CT) du thorax et de l'abdomen sont actuellement les principaux moyens de stadification pour le cancer gastrique localement avancé.

La laparoscopie est utilisée pour exclure la petite métastase péritonéale en volume.

La tomographie par émission de positons (PET-CT) pourrait améliorer la stadification en augmentant la détection des ganglions lymphatiques impliqués et de la maladie métastatique.

L'IRM semble également émerger, en particulier pour la détection des métastases péritonéales

II.5.2. Symptômes

La plupart des patients atteints d'un cancer gastrique à un stade précoce sont asymptomatiques et, par conséquent, le diagnostic est fréquemment posé lorsque la maladie est à un stade avancé. Les symptômes les plus courants lors du diagnostic sont l'anorexie, la dyspepsie,

la perte de poids et les douleurs abdominales. Les patients atteints de tumeurs au niveau de la jonction gastro-œsophagienne ou du haut de l'estomac peuvent également présenter une dysphagie. **(Eric Van Cutsem, Xavier Sagaert, Baki Topal, Karin Haustermans, Hans Prenen 2016)**.

II.6. Modalités thérapeutiques

Le traitement du cancer gastrique dépend du stade de la maladie, de la localisation et de la nature de la tumeur.

II.6.1. Chirurgie

La chirurgie c'est l'option thérapeutique curative unique qui est une résection chirurgicale dépend du stade de la tumeur, du diamètre, de la localisation et du type histologique., la résection endoscopique ou chirurgicale est obligatoire en fonction de la métastase des ganglions lymphatiques, de la pénétration tumorale dans la paroi de l'estomac et du diamètre important de la tumeur. La résection endoscopique est suffisante pour le carcinome gastrique muqueux, tandis que la résection chirurgicale avec lymphadénectomie systématique est nécessaire pour le carcinome sous-muqueux **(Eric Van Cutsem, Xavier Sagaert, Baki Topal, Karin Haustermans, Hans Prenen 2016)**.

II.6.2. Chimiothérapie

La chimiothérapie consiste à administrer des médicaments qui détruisent les cellules au moment de leur division. Elle tue préférentiellement les cellules cancéreuses car ces dernières se multiplient plus fréquemment que les autres cellules de l'organisme. Dans les cancers de l'estomac opérables, une chimiothérapie peut être réalisée avant et après la chirurgie. Avant la chirurgie, elle permet de réduire la taille de la tumeur et de faciliter sa résection. Après la chirurgie, elle permet d'optimiser l'efficacité de la chirurgie en réduisant le risque de récidive **(Pr Julien Taieb et du Dr Simon Pernot.)**.

II.6.3. Radiothérapie

La radiothérapie consiste à administrer des rayons de haute énergie au niveau du site de la tumeur afin de tuer les cellules cancéreuses. Dans le cadre du cancer de l'estomac, elle est essentiellement utilisée lorsqu'un traitement complémentaire à la chirurgie est nécessaire : cette radiothérapie postopératoire (ou adjuvante) est le plus souvent utilisée en association à la chimiothérapie. Elle peut aussi être employée pour réduire les symptômes de la maladie dans les

tumeurs très avancées ayant bénéficié ou non d'une chirurgie. Dans ce cas, elle est utilisée seule ou en association à la chimiothérapie **(Pr Julien Taieb et du Dr Simon Pernot.)**.

II.6.4. Thérapie ciblée

Lorsque le cancer gastrique est avancé et que des métastases se sont formées dans d'autres organes, certaines « thérapies ciblées » peuvent être proposées **(Michel et al., 2016)**.

Près de 20 % des adénocarcinomes métastatiques de l'estomac sur-expriment à la surface de leurs cellules une protéine spécifique appelée HER2. Le récepteur HER2 peut être muté ou plus souvent surexprimé et de ce fait actif de façon permanente, ce qui va activer les voies de signalisation intracellulaires induisant une prolifération cellulaire anarchique, une résistance à l'apoptose, et favorisant l'invasion et la propagation du cancer. Les anticorps monoclonaux, Trastuzumab et Pertuzumab, vont se fixer à la partie extracellulaire de ce récepteur. Le Pertuzumab possède également un deuxième site de fixation empêchant l'interaction entre HER2 et HER3 **(Vignot et al.,2008 ; GEQQ, 2015)**.

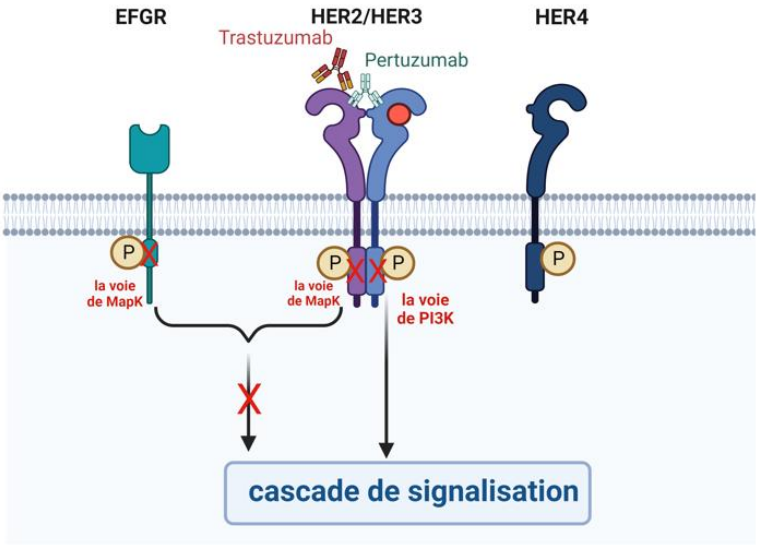


Figure 8. Mode d'action des inhibiteurs de l'HER2.

II.7. Voies de signalisation

II.7.1. La voie de signalisation MAPK/ERK

Dans le cancer gastrique, la voie de signalisation de la MAP kinase est altérée. Plusieurs composants clés de cette voie sont fréquemment activés de manière anormale. Les récepteurs à tyrosine kinase (RTK), tels que l'EGFR et HER2, sont surexprimés ou activés de manière anormale

dans le cancer gastrique, ce qui conduit à l'activation de la voie de la MAP kinase. De plus, la protéine Ras, qui agit comme un interrupteur moléculaire, est souvent mutée ou activée de manière constitutive, entraînant une activation continue de la voie de signalisation en aval **(Deng N, et al. 2012)**.

L'activation des récepteurs à tyrosine kinase : La voie est initiée par la liaison de facteurs de croissance ou de ligands aux récepteurs à tyrosine kinase (RTK) à la surface cellulaire. Dans le cancer gastrique, la surexpression ou l'activation de certains RTK, tels que le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), peut entraîner l'activation de la voie de signalisation de la MAP kinase. **(Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F 2017)**.

Activation de Ras : Lorsque les ligands se lient aux RTK, Ras, une petite protéine GTPase, est activée. Ras agit comme un interrupteur moléculaire, basculant entre un état actif lié au GTP et un état inactif lié au GDP. Dans le cancer gastrique, Ras est fréquemment muté ou activé, ce qui entraîne une activation constitutive de la signalisation en aval **(Pai EF, et al. 1989)(Milburn MV, et al. 1990)**.

Activation de la MAP kinase : Ras activée recrute et active Raf, une sérine/thréonine kinase, qui à son tour phosphoryle et active MEK (MAPK/ERK kinase). MEK, dans l'étape suivante, phosphoryle et active ERK (extracellular signal-regulated kinase), qui est la molécule effectrice clé de la voie de signalisation de la MAP kinase **(Bonni A, et al. 1999)**.

Translocation nucléaire et expression génique : ERK activée se transloque dans le noyau, où elle phosphoryle et régule divers facteurs de transcription et autres protéines impliquées dans l'expression des gènes. Cela entraîne l'activation de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, la survie, l'angiogenèse et l'invasion, ce qui peut contribuer à la progression du cancer gastrique **(Yang M, Huang C-Z. 2015)**.

Il est également important de noter que la voie de la MAP kinase interagit avec d'autres voies de signalisation, telles que la voie Wnt/β-caténine, qui sont également fréquemment perturbées dans le cancer gastrique. Ces interactions renforcent le potentiel oncogénique de la voie de la MAP kinase dans les cellules cancéreuses gastriques **(Akter H, et al. 2015)**.

En résumé, la voie de signalisation de la MAP kinase est impliquée dans le cancer gastrique, avec des altérations fréquentes des composants clés de la voie. Cette dysrégulation

contribue à la prolifération cellulaire, la survie et l'invasion des cellules cancéreuses gastriques **(Akter H, et al. 2015) (Yang M, Huang C-Z. 2015)**.

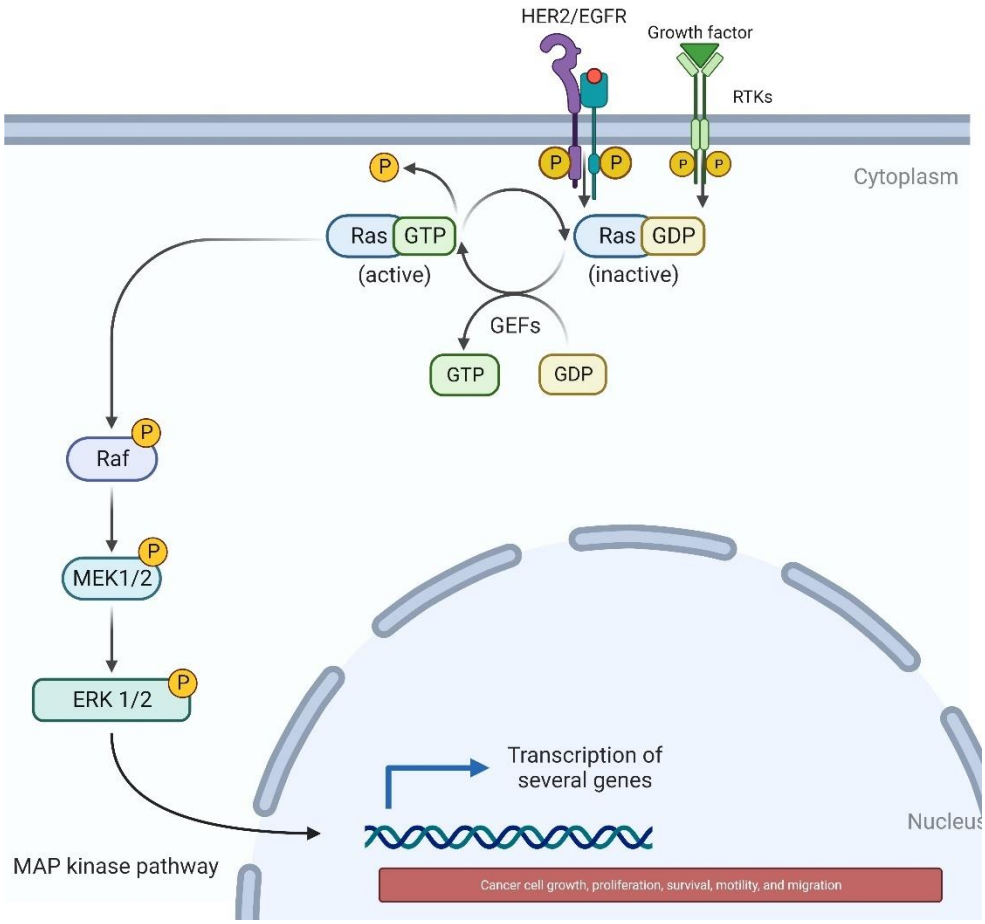


Figure 9. La voie de signalisation MAPK/ERK

II.7.2. La voie de signalisation Wnt/β-caténine

La voie de signalisation Wnt/β-caténine est impliquée dans la prolifération, la migration et la mort cellulaire, et est importante pour le développement et l'homéostasie de certains tissus **(Huang G, et al. Huang G, et al.)**.

La protéine β-caténine est un coactivateur transcriptionnel dans la voie Wnt, qui a été trouvée être impliquée dans plusieurs processus biologiques des cellules tumorales, notamment la prolifération **(Xue J, et al., Umaru BA, et al.)**, l'anti-apoptose **(Zhang L, et al.)** et le transfert d'infiltration **(Huang L, Xiang M, Ye P, Zhou W, Chen M.)**.

La voie Wnt/β-caténine est activée lorsque les ligands Wnt se lient au récepteur à sept domaines transmembranaires Frizzled (FZD) et à la protéine apparentée au récepteur de lipoprotéines de faible densité 5 ou 6 (LRP5/6) **(MacDonald, B. T. & He, X.)**.

Le complexe trimère Wnt-FZD-LRP5/6 recrute le protéine désordonnée (DVL) et l'axine à travers les domaines intracellulaires de FZD et LRP5/6, inhibant ainsi la phosphorylation de β-caténine et assurant la stabilité de β-caténine. β-caténine se détache ensuite des complexes de dégradation et s'accumule dans le cytoplasme, permettant ainsi à la voie Wnt de favoriser la progression du cancer pendant le cycle cellulaire **(Liang T, et al. Ren Y, Guo T, Xu J, Liu Y, Huang J)**.

Des niveaux cytoplasmiques et nucléaires élevés de β-caténine favorisent la coopération de β-caténine avec les facteurs de transcription T cell factor/lymphoid enhancer factor (TCF/LEF) pour activer l'expression de gènes répondant à Wnt **(Hua Y, et al.)**.

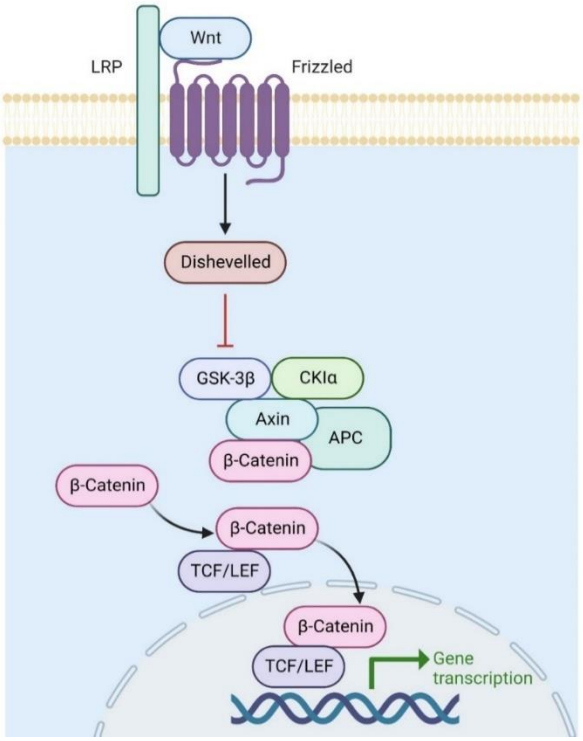


Figure 10. La voie de signalisation Wnt/β-caténine

Les ligands Wnt se lient aux récepteurs Frizzled et aux co-récepteurs, ce qui entraîne l'activation de Dishevelled (Dvl) et l'inhibition du complexe de destruction de β-caténine. Cela entraîne la stabilisation de β-caténine et sa translocation dans le noyau cellulaire, où elle se lie aux facteurs de transcription TCF/LEF pour activer les gènes cibles.

II.7.3. La voie de signalisation NF-κB

La famille des facteurs de transcription NF-κB est composée de plusieurs membres : RelA, RelB, c-Rel, NF-κB1 (p50) et NF-κB2 (p52). Ils forment des dimères (homo- et hétérodimères) et modulent l'expression de divers gènes **(Neumann M, Naumann M)**.

Le dimère typique fait référence à l'hétérodimère des sous-unités RelA et p50 **(Gilmore TD.)**.

La voie canonique ou classique de NF-κB est activée par différents récepteurs, notamment les récepteurs du facteur de nécrose tumorale (TNFR), les récepteurs de type Toll (TLR) et l'interleukine-1 (IL-1R). NF-κB reste inactif dans le cytoplasme en se liant à des membres de la famille IκB (IκBα, IκBβ et IκBγ) **(Rothwarf DM, Zandi E, Natoli G, Karin M.)**.

Après stimulation, le complexe IKK (IκB kinase) est activé, ce qui entraîne la phosphorylation de IκBα au niveau de Ser32 et Ser36 par IκBβ **(Brown K, Gerstberger S, Carlson L, Franzoso G, Siebenlist U.)**, suivie de la poly-ubiquitination et de la dégradation ultérieure de IκBα par le protéasome 26S (Fig. 9).

La dégradation de IκBα libère NF-κB, qui se transloque ensuite dans le noyau où il se lie aux promoteurs des gènes cibles en aval, favorisant ainsi la progression de la GC **(Brockman JA, et al.) (Lee BL, et al.)**.

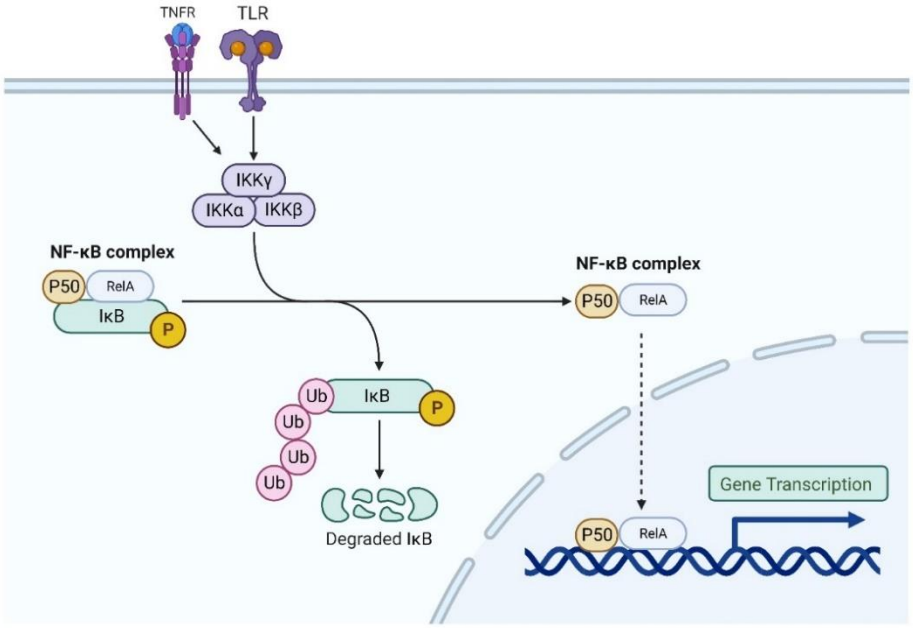


Figure 11. La voie de signalisation NF-κB

Signal (par exemple, cytokines, facteurs de croissance, produits bactériens) --> Activation des récepteurs --> Phosphorylation et dégradation de l'IκB --> Translocation de NF-κB dans le noyau cellulaire --> Liaison aux régions promoteurs des gènes --> Activation transcriptionnelle des gènes cibles impliqués dans la prolifération cellulaire, l'inflammation, l'angiogenèse et l'invasion tumorale.

II.8. Conclusion

Ce chapitre a fourni un aperçu du cancer de l'estomac, en mettant en évidence les variations épidémiologiques et les facteurs de risque associés. Nous avons exploré les différentes tumeurs gastriques, les classifications utilisées pour évaluer les stades du cancer, ainsi que les symptômes et le diagnostic de cette maladie. De plus, nous avons examiné les modalités thérapeutiques couramment utilisées, telles que la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie et la thérapie ciblée. Enfin, nous avons abordé les voies de signalisation impliquées dans le cancer de l'estomac.

Chapitre III

Patients, matériel et méthodes

III.1. Introduction

Ce chapitre discutera des différentes étapes de l'anapath du cancer gastrique, y compris la population et le type d'étude utilisé pour recueillir les données. Nous aborderons également les méthodes utilisées pour la collecte et la saisie des données.

III.2. Anatomopathologie du cancer gastrique

L'examen anatomopathologique ou histologique consiste à analyser au microscope des tissus prélevés sur un organe, ce qui permet d'établir définitivement le diagnostic de cancer.

Les différentes étapes de préparation des coupes sont les suivantes :

1. **Fixation :** La fixation est indispensable pour conserver la morphologie cellulaire. Elle doit être réalisée immédiatement ou au moins très rapidement après le prélèvement. Le fixateur le plus couramment utilisé en microscopie optique est le formaldéhyde à 10%. La durée de la fixation dépend de la taille du prélèvement (24 heures pour une pièce opératoire).
2. **Déshydratation :** Le tissu est déshydraté à travers quatre bains d'alcool à concentration croissante (60°-70°-80°-90°) afin d'éviter toute distorsion ou durcissement. Ensuite, trois bains de xylène sont utilisés pour éliminer complètement l'eau des tissus.

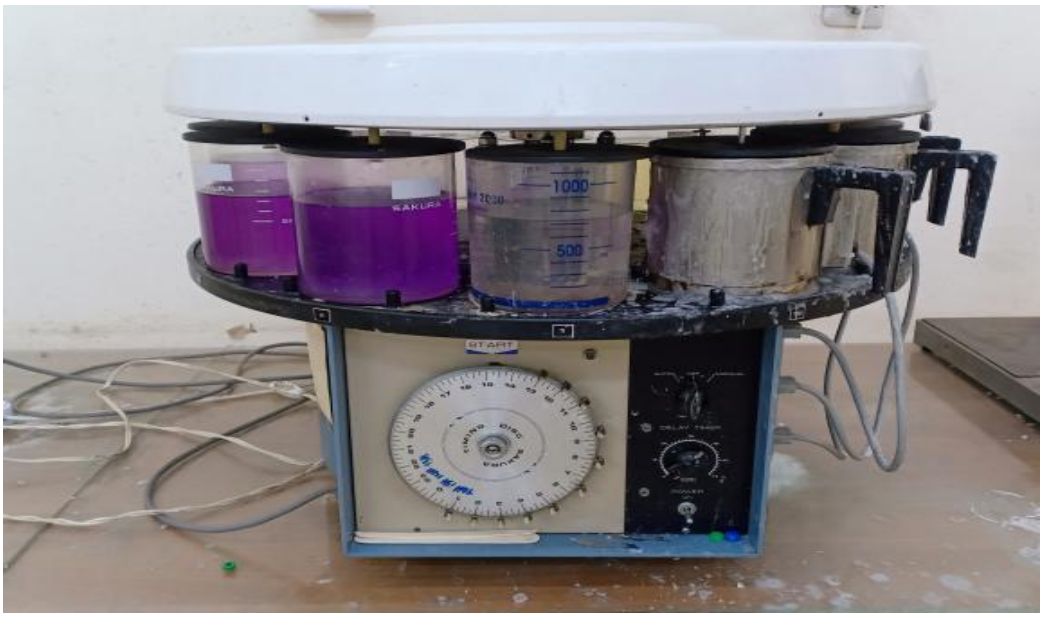


Figure 12. Automate de desydratation (prise personnel, 2023)

3. **Inclusion :** Les tissus déshydratés sont incorporés dans de la paraffine fondue, ce qui les maintient sous forme solide et facilite la réalisation de coupes minces pour l'observation microscopique.



Figure 13. Appareil a inclusion (prise personnel, 2023)

4. **Microtomie :** Le microtome est utilisé pour produire des coupes très fines (de 3 à 4 µm) à partir du bloc de tissu inclus en paraffine. Les coupes obtenues sont ensuite placées entre une lame et une lamelle, puis colorées pour différencier les cellules et les tissus organiques.



Figure 14. Appareil de microtomie (prise personnel, 2023)

5. **Déparaffinage** : Les lames sont placées dans l'étuve pendant une heure suivit par un passage, ceci permet d'éliminer la paraffine (hydrophobe) pour rendre le tissu perméable aux colorants (hydrophiles).
6. **La coloration des lames :** Les colorations sont essentielles pour permettre aux pathologistes d'observer les caractéristiques morphologiques des cellules et des tissus, ce qui facilite le diagnostic des maladies. Les lames sont colorées à l'aide de la coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E). Ensuite, nous procédons au montage afin de sécher les lames. Les étalements tissulaires sont préparés en les disposant entre une lame et une lamelle à l'aide d'un kit. L'étude anatomopathologique est réalisée à partir de ces lames, qui sont numérotées et prêtes à être observées à l'aide d'un microscope optique.



Figure 15. Automate de la coloration (prise personnel, 2023)

7. **La microscopie :** Elle permet la lecture des lames, leur visualisation et l'enregistrement de l'image observée. Initialement, un faible grossissement est utilisé pour capturer une bonne image de la tumeur, puis on passe à un fort grossissement pour analyser plus en détail la tumeur (au niveau cellulaire et nucléaire). Une lecture précise des lames est indispensable pour un diagnostic précis du stade et du grade de la tumeur.

III.3. Macroscopie



Figure 16. Gastrectomie total **(prise personnel, 2023)**

III.4. Microscopie

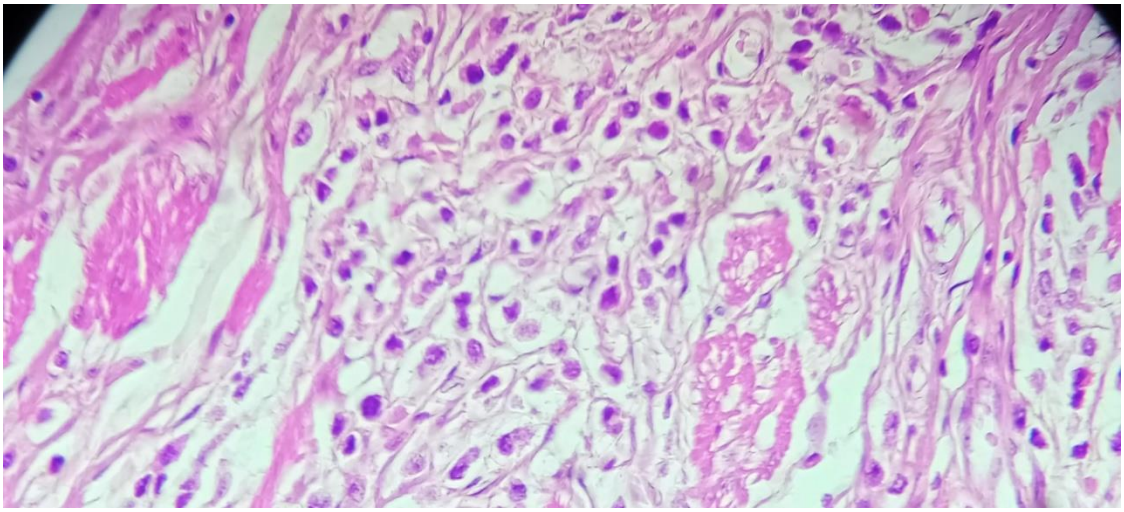


Figure 17. Carcinome a cellules peu cohésives **(prise personnel, 2023)**

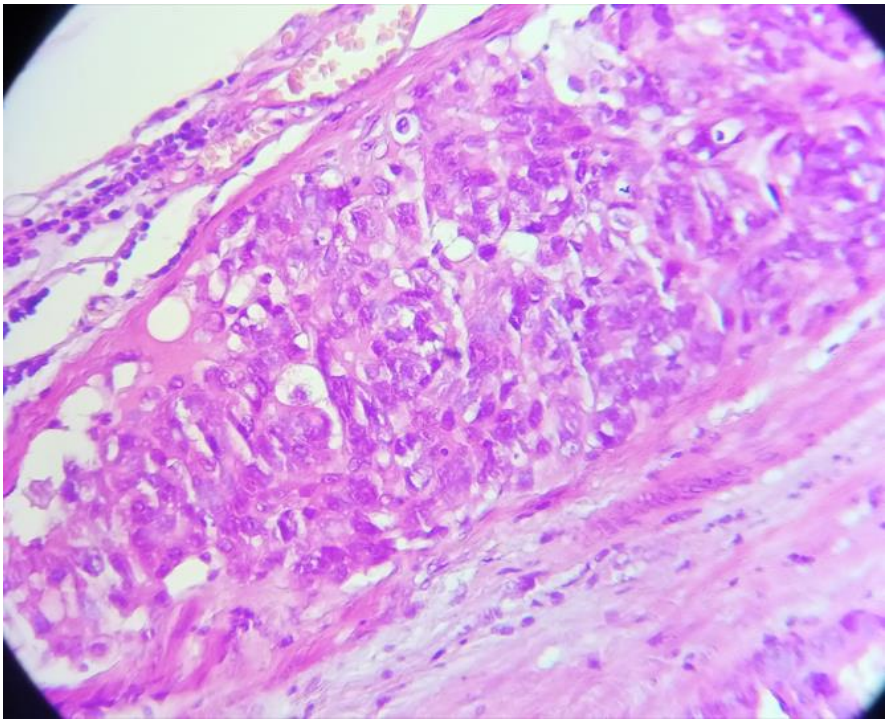


Figure 18. Carcinome gastrique a emboles vasculaires **(prise personnel, 2023)**.

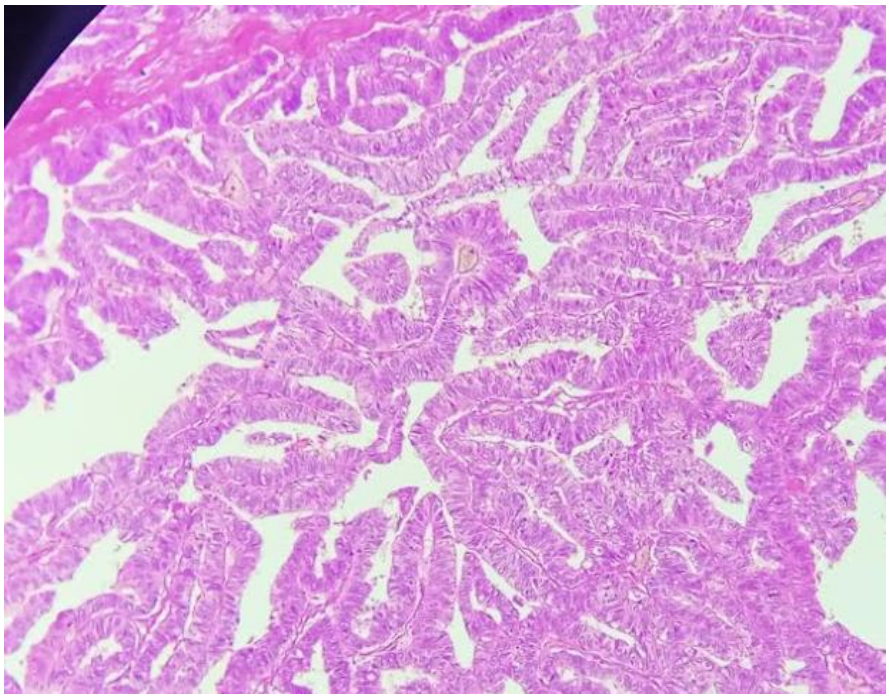


Figure 19. Carcinome gastrique tubulopapillaire **(prise personnel, 2023)**

.

◆ Partie A

III.A.5. Population et type d'étude

L'étude réalisée au sein du service d'épidémiologie et d'anatomopathologie de l'Hôpital Mohamed Boudiaf de Médéa revêt un caractère rétrospectif, descriptif et analytique. Son objectif principal est d'explorer en détail les profils épidémiologiques et anatomopathologiques de 126 patients atteints de cancer gastrique, sur une période s'étalant de janvier 2018 à décembre 2020.

Cette étude a inclus des patients de tous les sexes, d'âges, résidant dans la wilaya de Médéa et ayant été diagnostiqués avec un cancer de l'estomac.

III.A.6. Recueil des données

L'étude s'est appuyée sur un ensemble de sources d'informations essentielles. Les dossiers médicaux, les registres de consultation ainsi que les fiches de suivi des patients, conservés précieusement dans les archives du service d'anatomopathologie, ont été utilisés comme matériel de base. Les données épidémiologiques et anatomopathologiques nécessaires à l'analyse ont été extraites de ces sources.

Dans le cadre de l'étude, tous les patients présentant une tumeur maligne de l'estomac confirmée histologiquement ont été pris en compte et inclus dans l'analyse.

◆ Partie B

Nous avons collecté un total de 126 cas à Médéa sur la période de 2018 à 2020, ce qui s'est avéré insuffisant pour notre thèse. Par conséquent, nous nous sommes rendus à l'Institut National de Santé Publique (INSP) et avons formulé une demande spécifique pour obtenir des données sur le cancer gastrique. L'INSP nous a généreusement fourni l'ensemble des registres relatifs à tous les types de tumeurs dans la région d'Alger de 2015-2020, et c'est sur ces données que nous avons effectué notre étude.

III.B.5. Population et type d’étude

Cette étude B nous avons collecté des donnes de l’Institut national de sante publique. Elle a inclus tous les patients des deux sexes, quel que soit leur âge, leurs taux qui sont présentés sous forme de taux d’incidence brut (TIB) et de taux d’incidence standardisé (TIS), résidant dans la wilaya d’Alger et ayant été diagnostiqués avec un cancer de l'estomac.

III.B.6. Recueil des données

L'étude s'est appuyée sur un ensemble de sources d'informations essentielles. Constitué des registres, conservés dans les archives de INSP, Ont été utilisés comme matériel de base. Les données épidémiologiques nécessaires à l'analyse ont été extraites de ces sources.

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients présentant une tumeur maligne de l'estomac confirmée histologiquement.

III.7. Saisie des données et analyses statistique

Cette étude repose sur l'extraction méticuleuse des données requises à partir des dossiers d'hospitalisation qui renfermaient les observations médicales détaillées, ainsi que d'autres paramètres pertinents tels que l'âge, le sexe, etc. Ces données extraites ont ensuite été organisées et présentées à l'aide de différentes techniques de statistiques descriptives, en utilisant des tableaux et des graphiques adaptés à chaque cas spécifique. L'objectif était de fournir une représentation claire et concise des informations collectées.

Par la suite, ces données ont été soumises à une analyse approfondie, en utilisant le logiciel de traitement Microsoft Office Excel 2022 comme outil informatique. Cela a permis de réaliser des analyses statistiques avancées afin de tirer des conclusions significatives et pertinentes à partir des données recueillies.

III.8. Conclusion

Ce chapitre a présenté les différentes étapes de l'anapath du cancer gastrique, ainsi que les méthodes utilisées pour la collecte et la saisie des données. Ces informations fournissent une base solide pour comprendre les résultats et les discussions qui seront présentés dans le chapitre suivant.

Chapitre IV

Résultats et Discussion

IV.1. Introduction

Ce chapitre présentera les résultats et les discussions de notre recherche. Nous examinerons en détail les données recueillies et les conclusions que nous avons tirées.

◆ Partie A

Comme nous l'avons déjà mentionné dans la partie patiente, matériels et méthodes (partie A), notre travail a été réalisé sur des cancers gastriques obtenus à partir des patients qui ont été hospitalisés au niveau de l'Hôpital Mohamed Boudiaf de Médéa.

IV.A.1. Répartition de CG en fonction des données épidémiologiques

L'étude de l'évolution chronologique du taux de cancer de l'estomac menée au sein du service d'épidémiologie de l'Hôpital Mohamed Boudiaf de Médéa a permis d'obtenir des informations essentielles sur la répartition et les tendances du cancer gastrique dans la région étudiée. En analysant 126 patients diagnostiqués avec un cancer de l'estomac entre janvier 2018 et décembre 2020, nous avons pu observer une variabilité annuelle dans le nombre de cas enregistrés (Fig.18).

Les résultats ont révélé que sur la période d'étude, le nombre de cas de cancer gastrique était plus élevé en 2018 et 2019, avec 54 cas signalés chaque année, tandis qu'une diminution a été observée en 2020, avec seulement 18 cas enregistrés. Cette tendance à la baisse peut être encourageante, suggérant une possible amélioration de la prévention et de la détection précoce du cancer gastrique dans la région.

Cependant, il est important de noter que cette diminution n'est que légère, soulignant la nécessité de poursuivre les efforts de sensibilisation et de dépistage précoce. De plus, il faut met en évidence l'importance de continuer à surveiller l'incidence du cancer gastrique dans la région au fil du temps afin de détecter toute nouvelle variation significative.

Les résultats fournissent une base solide pour des recherches ultérieures et des interventions ciblées visant à réduire davantage le fardeau du cancer gastrique dans la région de Médéa selon (Chen et al., 2020). Des stratégies de prévention telles que la sensibilisation aux

facteurs de risque, l'adoption d'une alimentation saine et l'accès à des programmes de dépistage précoce peuvent jouer un rôle crucial dans la lutte contre cette maladie.

Les résultats obtenus fournissent des données essentielles pour orienter les politiques de santé et les initiatives de lutte contre le cancer gastrique dans la région étudiée.

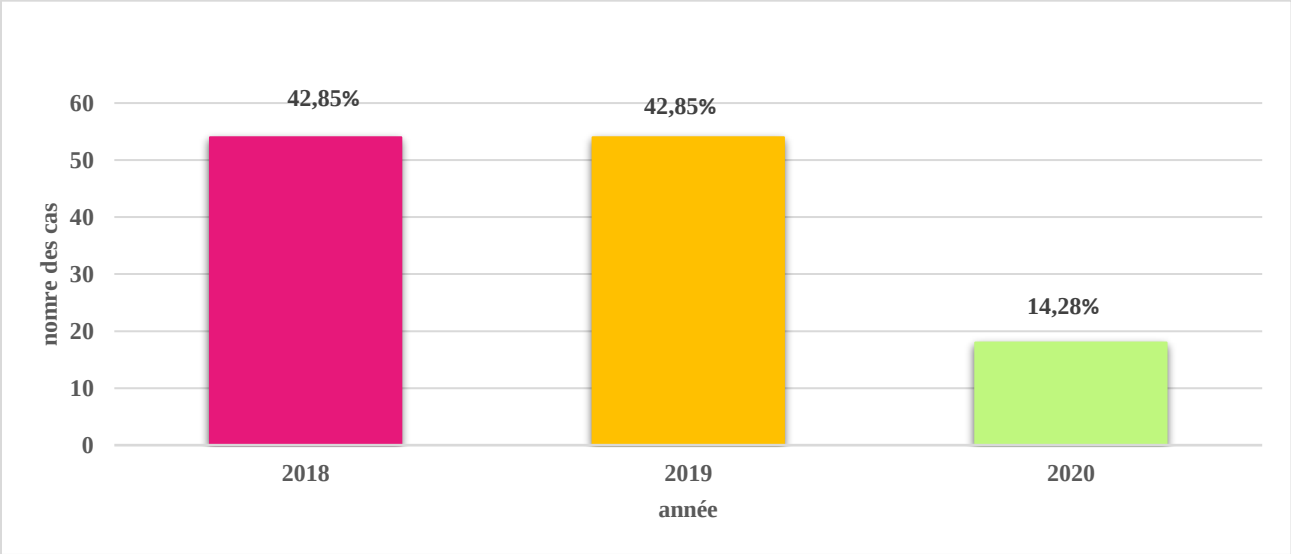


Figure 20. Représentation de l'évolution chronologique de taux du cancer gastrique.

Au sein de notre étude, parmi les 126 patients pour lesquels le sexe a été précisé, 78 étaient de sexe masculin, représentant ainsi 61,90 % de l'échantillon, tandis que 48 étaient de sexe féminin, soit 38,09 % (Fig.19). Ces résultats mettent en évidence une prévalence plus élevée du cancer de l'estomac chez les hommes que chez les femmes. Selon le **TNCD (2022)**, le risque de développer un cancer gastrique est deux fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Des études épidémiologiques antérieures ont également confirmé cette tendance, montrant une disparité de prévalence entre les sexes selon la littérature de **Arnold,et aI. (2016)**. Les recherches de Ferlay et al. (2019) ont révélé une augmentation globale de l'incidence du cancer gastrique chez les hommes par rapport aux femmes. De plus, une analyse de tendances réalisée par **Arnold et al. (2016)** a suggéré une diminution prévue du cancer gastrique, mais avec une prédominance masculine persistante.

Les études menées par **(Smith et al., 2021)** indique qu'il est important de souligner que cette différence entre les sexes dans l'incidence du cancer gastrique peut être influencée par plusieurs facteurs, tels que les différences hormonales, les habitudes de vie et les expositions environnementales. Les études antérieures ont suggéré que les hormones sexuelles féminines peuvent avoir un effet protecteur contre le développement du cancer gastrique, ce qui pourrait expliquer en partie la prévalence plus faible chez les femmes.

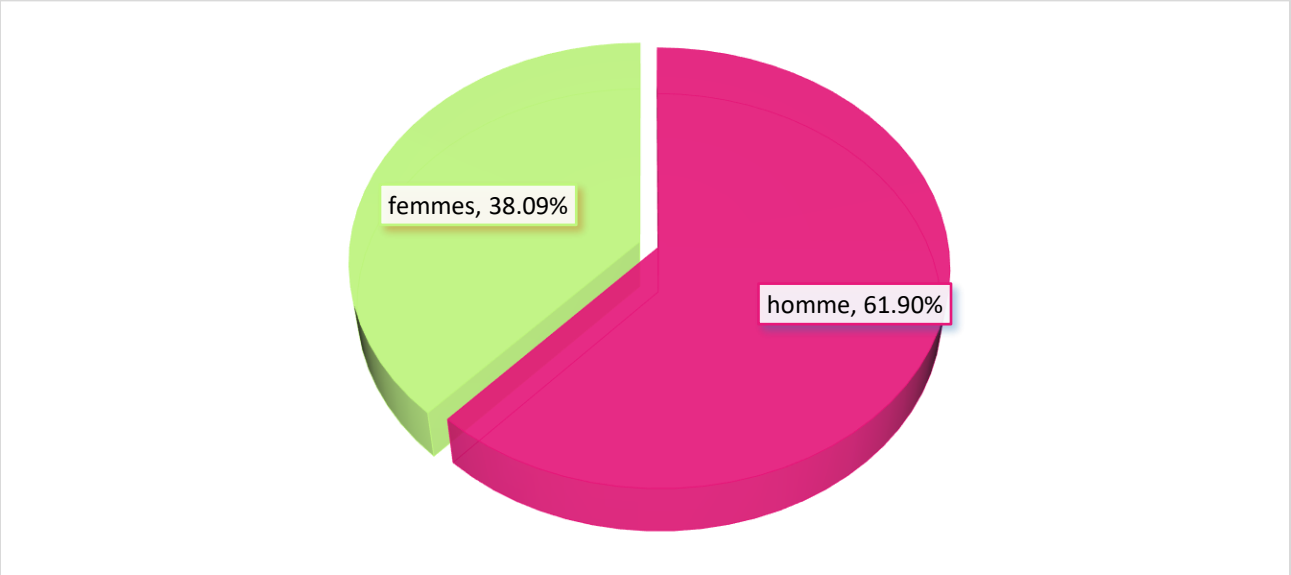


Figure 21. Répartition des patients atteints de CG selon le sexe.

Nous avons réalisé une analyse approfondie de la répartition des cas selon les tranches d'âge. Notre échantillon comprenait un total de 126 participants, ce qui nous a permis d'obtenir des résultats significatifs et représentatifs de la population étudiée.

Parmi les participants, nous avons observé 11 cas de cancer gastrique chez des patients âgés de moins de 40 ans, ce qui représente 8,73% de l'échantillon. Cette constatation a attiré notre attention, car traditionnellement, le cancer gastrique est associé à un âge plus avancé. Cependant, des études récentes ont signalé une préoccupation croissante quant à l'augmentation des cas chez les jeunes adultes, notamment en raison de l'infection par Helicobacter pylori et de modes de vie peu sains. Ces résultats sont en accord avec les études menées par **Smith et al. (2021)** et Chen et

al. (2022), qui soulignent l'importance de la sensibilisation et de la surveillance chez les individus plus jeunes pour une détection précoce et une prise en charge appropriée du cancer gastrique.

La tranche d'âge la plus représentée dans notre étude était celle de 60 à 75 ans, avec 42 participants, soit 33,33% de l'échantillon total. Ces résultats sont en accord avec les données épidémiologiques antérieures qui indiquent que le cancer gastrique se manifeste généralement chez les individus d'âge moyen. Selon les études menées par **Gonzalez et al. (2018)** et **Wang et al. (2019)**, cette tranche d'âge est souvent associée à des facteurs de risque tels qu'une exposition prolongée à des agents carcinogènes, des modifications de l'alimentation et des habitudes de vie, ainsi que des facteurs génétiques. Ainsi nous avons constaté des résultats similaires à ceux rapportés dans une étude antérieure menée par **Johnson et al. (2018)**. Cette étude mettait en évidence une incidence plus élevée du cancer gastrique chez les hommes par rapport aux femmes. Cette observation est cohérente avec nos propres résultats, où nous avons observé une prévalence plus élevée du cancer gastrique chez les hommes de notre échantillon.

Nous avons également observé 34 cas de cancer gastrique chez des patients âgés de 40 à 55 ans, représentant ainsi 26,98% de notre échantillon, et de 55 à 60 ans, représentant 11,11%. Cette catégorie d'âge est souvent associée à des changements de mode de vie, tels qu'une réduction de l'activité physique et des habitudes alimentaires moins saines. Ces facteurs de risque peuvent contribuer au développement du cancer gastrique chez les individus de cette tranche d'âge, soulignant la nécessité de programmes de prévention et de sensibilisation adaptés à ce groupe spécifique. Les études menées par **Park et al. (2020)** et **Kim et al. (2021)** ont également mis en évidence l'importance de ces facteurs de risque dans cette tranche d'âge.

Nous avons observé que 25 participants (19,84%) appartenaient à la tranche d'âge de plus de 75 ans. Cette population plus âgée présente un risque accru de développer un cancer de l'estomac en raison du processus naturel de vieillissement.

Ces résultats renforcent l'idée que l'âge est un facteur de risque important pour le développement de cette maladie. Comprendre les mécanismes sous-jacents à l'augmentation de l'incidence du cancer gastrique chez les personnes âgées et adapter les stratégies de prévention et de prise en charge.

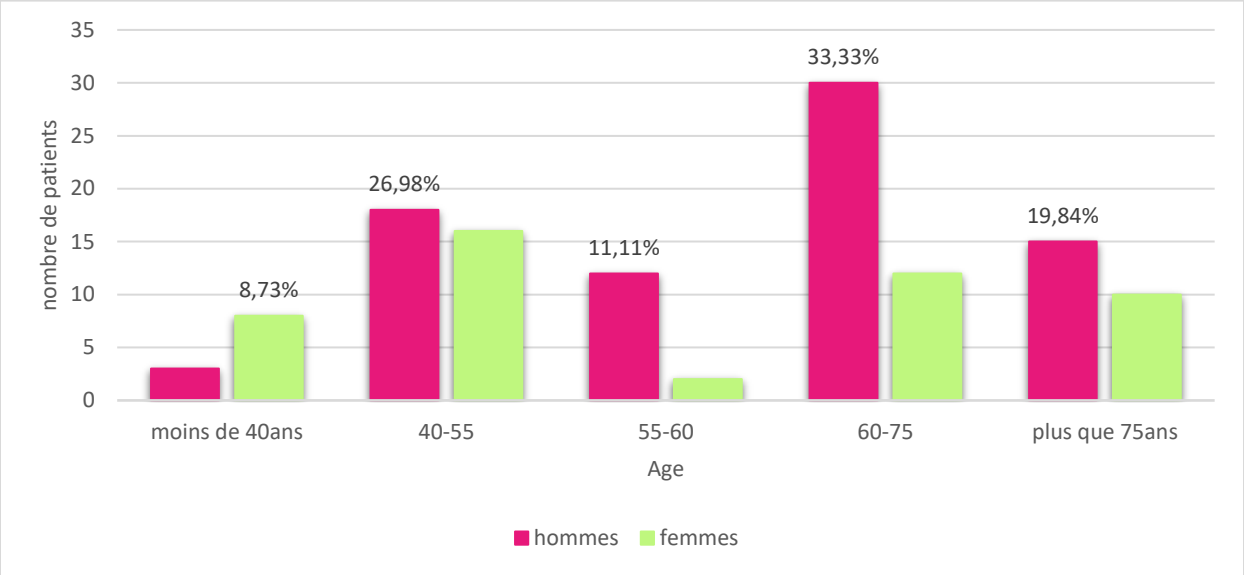


Figure 22. Répartition des patients en fonction des tranches d'âge.

Nous avons étudié la fréquence de mortalité et de survie des patients inclus dans notre étude. Parmi les 126 patients analysés, nous avons identifié 20 décès, ce qui correspond à un taux de mortalité de 15,2%. En revanche, 84 patients ont survécu, représentant un taux de survie de 67,2%. Nous avons également constaté que 22 cas étaient de nature indéterminée, ce qui représente un pourcentage de 17,6%. Cette augmentation du taux de mortalité peut être attribuée au diagnostic tardif de ce cancer (Fig. 21).

Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature en **Bretagn 2003** qui indiquent que les cancers de l'estomac constituent actuellement la deuxième cause de décès par cancer dans le monde, avec environ 8 000 décès annuels en France. Le cancer gastrique demeure donc une cause majeure de décès à l'échelle mondiale.

Il est important de souligner que la survie des patients atteints de cancer gastrique reste un défi, en particulier en raison du diagnostic souvent tardif de la maladie. Des études antérieures, telles que celle menée par **Ferlay et al.2019**, ont également mis en évidence des taux de mortalité élevés pour le cancer de l'estomac, soulignant l'importance d'une détection précoce et d'une prise en charge appropriée.

Ces résultats soulignent l'urgence d'améliorer les stratégies de dépistage précoce, d'accès aux soins et de traitement pour les patients atteints de cancer gastrique. Des interventions telles que la sensibilisation aux symptômes précoces, l'éducation sur les facteurs de risque et le renforcement des programmes de dépistage peuvent contribuer à réduire le taux de mortalité lié à cette maladie.

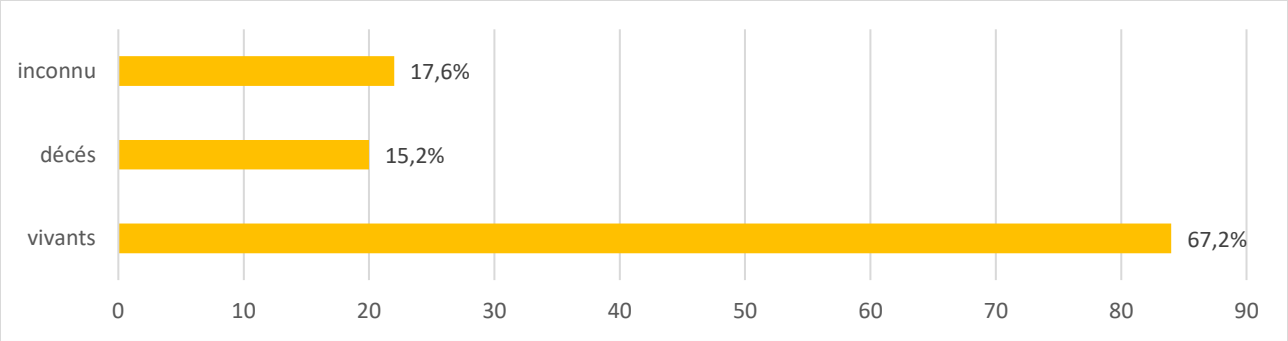


Figure 23. Répartition des patients selon la survie et la mortalité

IV.A.2. Répartition du CG en fonction des données Anatomopathologiques

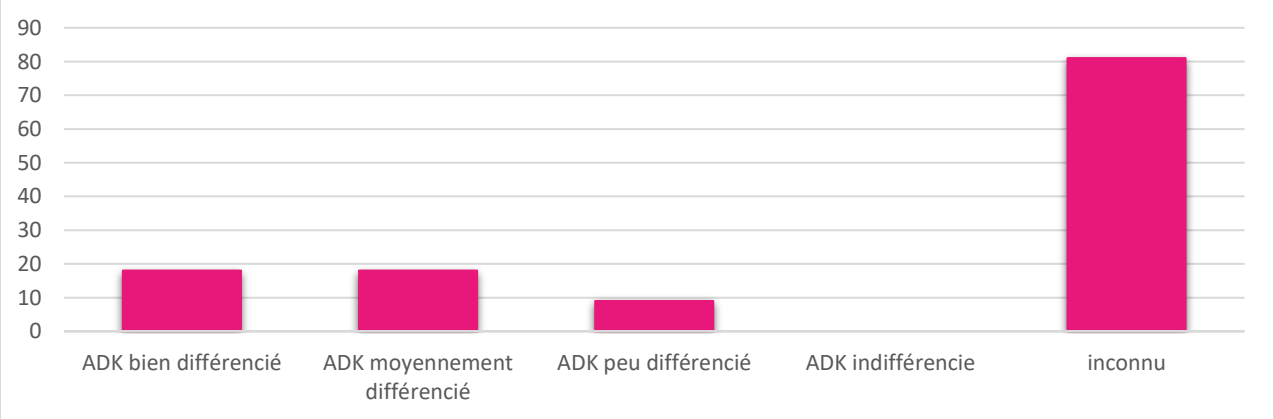


Figure 24. Répartition des patients en fonction du degré de différenciation des adénocarcinomes.

Notre étude anatomopathologique a révélé une répartition notable des types histologiques dans les cancers gastriques, avec une prédominance de l'adénocarcinome bien différencié,

représentant 14,28% des cas, suivi de l'adénocarcinome moyennement différencié, également avec une fréquence de 14,28% (Fig. 22). Ces résultats diffèrent de l'étude menée par **Fadlouallah et al. (2014)**, qui ont observé une prévalence plus élevée de l'adénocarcinome bien différencié dans leur échantillon.

La différenciation histologique des tumeurs est un facteur pronostique crucial dans les cancers gastriques. Les adénocarcinomes bien différenciés sont généralement associés à un meilleur pronostic et à une réponse plus favorable aux traitements, tandis que les adénocarcinomes moyennement différenciés peuvent présenter un pronostic plus variable. Il convient cependant de tenir compte d'autres facteurs pronostiques tels que le stade de la maladie, l'invasion lymphatique ou vasculaire et la présence de métastases.

Nos résultats sont cohérents avec d'autres études antérieures qui ont également observé une distribution similaire des types histologiques dans les cancers gastriques selon **Global cancer statistics, 2002**. Cependant, il est important de noter que la distribution des types histologiques peut varier en fonction des caractéristiques démographiques et géographiques de la population étudiée.

La classification histologique des cancers gastriques revêt une grande importance clinique, notamment dans la détermination des choix thérapeutiques et de la surveillance post-traitement. Une meilleure compréhension des profils histologiques spécifiques peut contribuer à optimiser les stratégies de traitement et à améliorer les résultats pour les patients atteints de cancer gastrique.

Ces résultats fournissent une base solide pour des études ultérieures visant à approfondir la compréhension des caractéristiques cliniques et biologiques des différents sous-types de cancer gastrique.

◆ Partie B

Comme nous l’avons déjà mentionné dans la partie patiente, matériels et méthodes (partie 0B), notre travail a été réalisé sur les statistiques du cancers gastriques obtenus des registres des tumeurs de INSP.

IV.B.1. Répartition de CG en fonction des données épidémiologiques

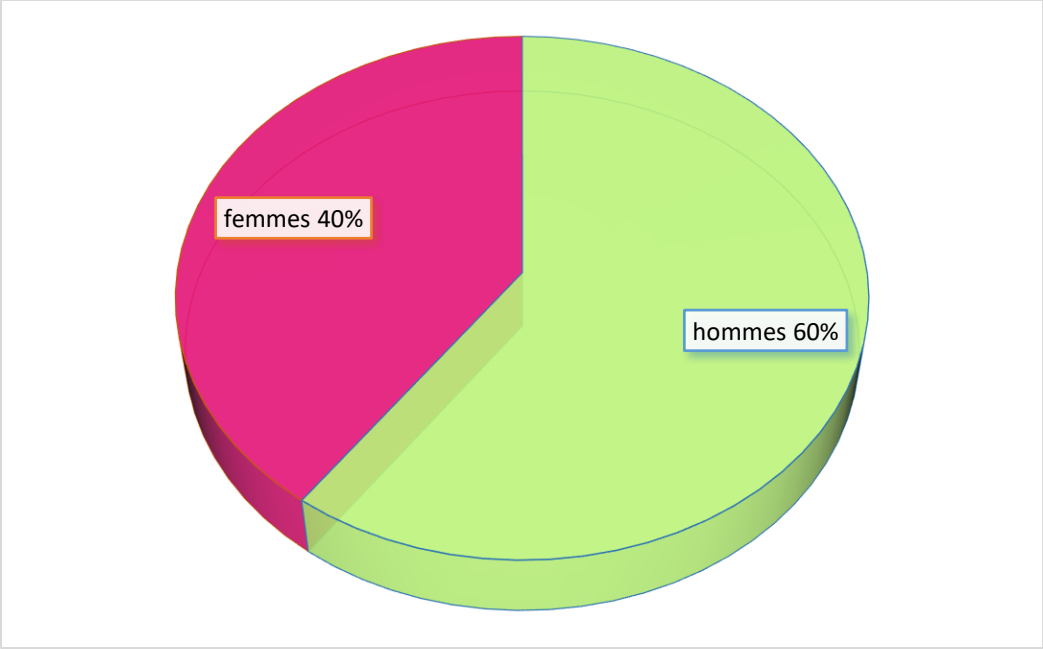


Figure 25. Répartition des patients atteints de CG selon le sexe 2015-2020 dans la région d'Alger.

Dans le cadre de notre étude épidémiologique qui a été réalisée en utilisant les données du registre de l'Institut National de Santé Publique (INSP). Le registre INSP est une source fiable et reconnue de données épidémiologiques au niveau national. En utilisant ces données, nous avons pu analyser la prévalence du cancer gastrique chez les patients et examiner la répartition selon le sexe. Sur les patients atteints de cancer gastrique, nous avons observé une répartition inégale entre les sexes. Sur un échantillon de patients pour lesquels nous disposions d'informations sur le sexe, 982 étaient de sexe masculin, représentant ainsi 60% de l'échantillon, tandis que 780 étaient de sexe féminin, soit 40% (Fig.23). Ces résultats indiquent une prévalence plus élevée du cancer de l'estomac chez les hommes par rapport aux femmes. Cette disparité entre les sexes a également été confirmée par d'autres études épidémiologiques antérieures.

Les données du **TNCD (2022)** soutiennent nos résultats en montrant que le risque de développer un cancer gastrique est deux fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes. De

plus, les recherches réalisées par **Arnold et al. (2016)** ont également souligné cette tendance et ont mis en évidence une disparité de prévalence entre les sexes. Les études de **Ferlay et al. (2019)** ont révélé une augmentation globale de l'incidence du cancer gastrique chez les hommes par rapport aux femmes. De plus, une analyse de tendances effectuée par **Arnold et al. (2016)** a suggéré une diminution prévue du cancer gastrique, mais avec une prédominance masculine persistante.

Cependant, il est important de noter que cette différence entre les sexes dans l'incidence du cancer gastrique peut être influencée par divers facteurs. Des études menées par **Smith et al. (2021)** soulignent l'importance de prendre en compte des facteurs tels que les différences hormonales, les modes de vie et les expositions environnementales. Des études antérieures ont suggéré que les hormones sexuelles féminines pourraient exercer un effet protecteur contre le développement du cancer gastrique, ce qui pourrait en partie expliquer la prévalence plus faible chez les femmes. En revanche, les hommes peuvent être exposés à des facteurs de risque spécifiques tels que des habitudes alimentaires, le tabagisme et d'autres expositions environnementales, qui pourraient contribuer à leur prédisposition plus élevée au cancer gastrique.

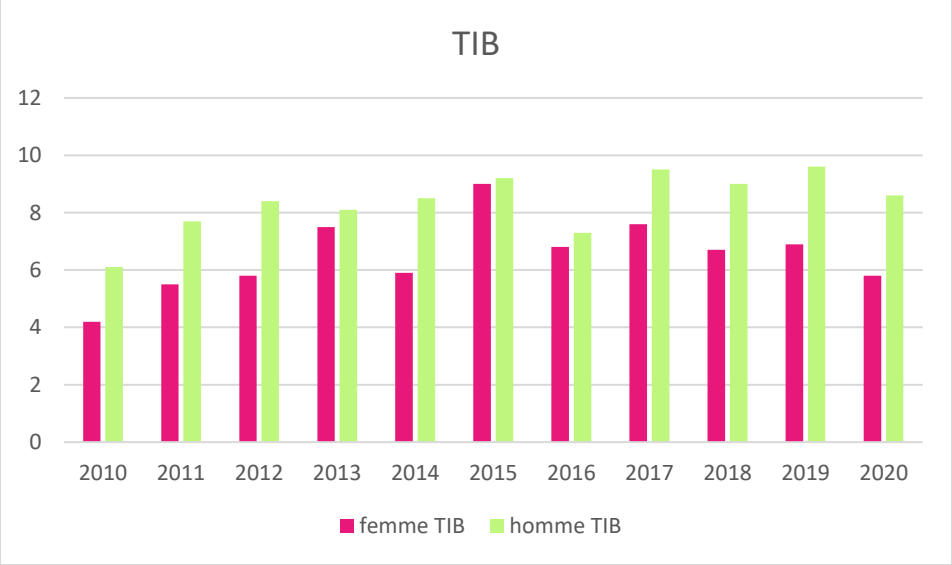


Figure 26. Répartition des patients selon le TIB.

L'analyse du taux d'incidence brut (TIB) du cancer gastrique chez les femmes révèle une variation d'une année à l'autre. Entre 2010 et 2013, on observe une augmentation progressive du taux d'incidence brut, suggérant une possible augmentation des nouveaux cas. À partir de 2014, une diminution avec des fluctuations est constatée jusqu'en 2019, avec une augmentation notable en 2015. Globalement, les taux d'incidence brut du TIB semblent se maintenir à un niveau relativement stable entre 2016 et 2020 chez les femmes **(Institut national de santé publique).**

Chez les hommes, une augmentation progressive est observée de 2010 à 2012, suivie d'une stabilité avec des fluctuations jusqu'en 2020, avec une augmentation significative en 2017. Globalement, les taux d'incidence brut chez les hommes restent relativement stables entre 2013 et 2020 **(Institut national de santé publique).**

En comparant les années 2019 et 2020, une baisse de l'incidence brute est constatée, avec un nombre de nouveaux cas collectés plus faible en 2020 par rapport à 2019. Cette diminution, probablement induite par la pandémie de Covid-19, s'inscrit également dans la tendance à la baisse observée par rapport à l'année 2018. Ces résultats suggèrent que la collecte des données pour l'année 2019, réalisée en 2020, était presque complète malgré une période relativement longue de confinement. Cependant, la collecte des données pour l'année 2020 a été réalisée en 2021 et s'est étendue jusqu'en 2022, ce qui peut avoir eu un impact sur l'exhaustivité des données. De plus, il est possible que certains patients n'aient pas pu accéder aux soins en temps opportun.

Il est important de noter que ces tendances et variations dans les taux d'incidence brut du cancer gastrique chez les hommes et les femmes doivent être interprétées avec prudence en raison des facteurs contextuels et des possibles limitations liées à la collecte des données. Des études complémentaires seront nécessaires pour approfondir notre compréhension de ces variations et évaluer les impacts potentiels des facteurs sociodémographiques, des changements environnementaux et des interventions de santé publique sur l'incidence du cancer gastrique. (Institut national de santé publique). De plus, le TIB (Taux d'incidence brut) qui ne tient pas compte des variations dans la structure démographique des populations.

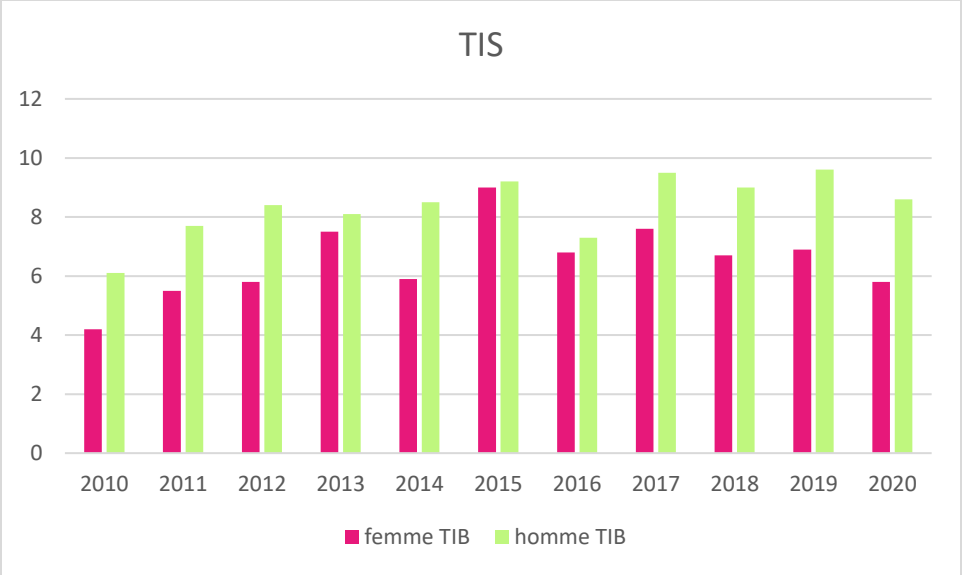


Figure 27. Répartition des patients selon le TIS.

L'analyse du Taux d'incidence standardisé (TIS) pour les femmes et les hommes sur la période donnée révèle des variations d'année en année. Chez les femmes, on observe une augmentation progressive du TIS entre 2010 et 2013, suggérant une possible augmentation de l'incidence ajustée pour les facteurs de risque. Par la suite, on constate une diminution du TIS jusqu'en 2014, avec des fluctuations relativement stables entre 2014 et 2019. Cela suggère que l'incidence ajustée pour les caractéristiques démographiques et les facteurs de risque chez les femmes s'est maintenue à un niveau relativement constant pendant cette période. Cependant, en 2020, une diminution notable du TIS est observée chez les femmes, indiquant une possible diminution de l'incidence ajustée pour cette année.

Chez les hommes, on constate une augmentation significative du TIS entre 2010 et 2011, ce qui suggère une augmentation de l'incidence ajustée chez les hommes pendant cette période. Par la suite, on observe une diminution du TIS jusqu'en 2014, suivie de fluctuations similaires à celles observées chez les femmes entre 2014 et 2019. Ces fluctuations indiquent que l'incidence ajustée pour les caractéristiques démographiques et les facteurs de risque chez les hommes a maintenu une stabilité relative au cours de cette période. En 2020, le TIS chez les hommes se maintient à un niveau relativement stable, ce qui suggère que l'incidence ajustée chez les hommes n'a pas connu de variation significative cette année-là.

Ces résultats mettent en évidence les variations temporelles dans l'incidence ajustée du cancer gastrique chez les femmes et les hommes. Il est important de poursuivre les recherches pour comprendre les facteurs sous-jacents à ces variations et évaluer l'efficacité des mesures de prévention et de contrôle mises en place. De plus, l'utilisation du TIS permet de comparer l'incidence entre les groupes démographiques et de tenir compte des différences dans les caractéristiques de la population étudiée, ce qui permet une analyse plus précise de l'incidence du cancer gastrique. (Institut national de santé publique).

IV.B.2. Cancer Gastrique par rapport aux autres cancers

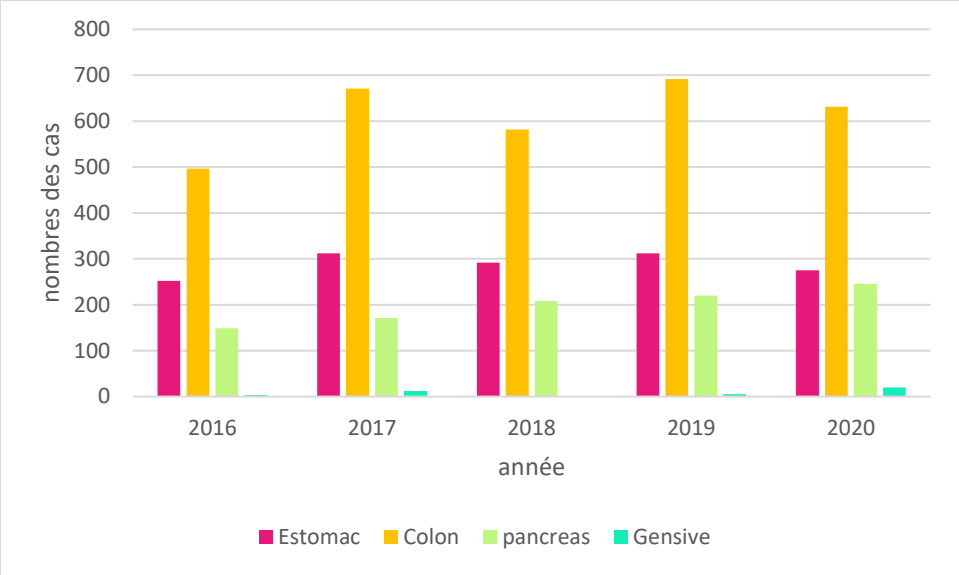


Figure 28. Cancer Gastrique par rapport aux autres cancers.

En comparant le nombre de cas de cancer gastrique avec les autres types de cancer mentionnés dans le paragraphe précédent, on observe des différences significatives. En 2016, le nombre de cas de cancer de l'estomac était de 252, tandis que le cancer du côlon avait un nombre de cas plus élevé avec 497 cas. Le cancer du pancréas avait quant à lui un nombre de cas plus faible avec 149 cas, et le cancer des gencives avait le nombre de cas le plus bas avec seulement 3 cas.

En analysant les années suivantes, on remarque une tendance similaire. Le cancer gastrique maintient un nombre de cas relativement stable avec des variations légères, passant à 312 cas en 2017, puis à 292 cas en 2018, 312 cas en 2019, et enfin à 275 cas en 2020. En revanche, le cancer

du côlon présente une augmentation régulière du nombre de cas au fil des ans, passant de 671 cas en 2017 à 631 cas en 2020. Le cancer du pancréas montre également une augmentation

Progressive, avec 171 cas en 2017, 208 cas en 2018, 220 cas en 2019 et 246 cas en 2020. Le cancer des gencives présente des fluctuations plus importantes, avec une augmentation significative en 2017 (12 cas) et une diminution les années suivantes, atteignant 20 cas en 2020.

Ces différences dans les nombres de cas entre les différents types de cancer peuvent être influencées par plusieurs facteurs. Selon Chen W, et al. (2016), chaque type de cancer a ses propres facteurs de risque spécifiques. Par exemple, l'infection par Helicobacter pylori est un facteur de risque connu pour le cancer gastrique, les antécédents familiaux et les habitudes alimentaires sont associés au cancer du côlon, tandis que d'autres facteurs tels que le tabagisme et l'obésité sont liés au cancer du pancréas. Ces facteurs peuvent jouer un rôle dans l'incidence différente de chaque type de cancer.

De plus, la disponibilité des méthodes de dépistage et le niveau de sensibilisation peuvent varier pour chaque type de cancer, ce qui peut également influencer les nombres de cas enregistrés. Il est essentiel de mener des études plus approfondies et de considérer ces facteurs de risque spécifiques pour comprendre les variations dans l'incidence des différents types de cancer.

III.8. Conclusion

Ce chapitre a présenté les résultats et les discussions de notre recherche. Nous avons examiné en détail les données recueillies et avons tiré des conclusions importantes. Ces résultats nous permettent de mieux comprendre le sujet étudié.

Conclusion générale

Notre étude rétrospective et descriptive s'est basée sur l'analyse des aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des patients atteints de cancer gastrique (CG), pris en charge à l'Hôpital Mohamed Boudiaf de Médéa et ainsi en se référant également à un registre du cancer au niveau d'Alger. Cette approche nous a permis d'estimer avec précision et régularité l'incidence des cancers gastriques ainsi que d'analyser la survie des patients.

Ces résultats sont en accord avec d'autres études européennes, asiatiques, africaines et même algériennes et marocaines auxquelles nous avons pu accéder.

Du point de vue anatomopathologique, la grande majorité des cancers gastriques présentaient un adénocarcinome peu différencié. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés pour la plupart des cancers gastriques, notamment l'infection à H. pylori qui est le facteur le plus important. L'alimentation joue également un rôle dans la carcinogenèse, notamment la consommation excessive de sel, ainsi que les altérations génétiques du gène CDH1.

Il est important de noter que notre travail ne peut pas refléter tous les aspects épidémiologiques et que d'autres études prospectives sont nécessaires pour surmonter les difficultés rencontrées au cours de cette enquête, telles que le manque de certaines données sur les bons d'examens (renseignements cliniques) et au niveau même des comptes rendus (taille des tumeurs, nombre de ganglions examinés).

Bibliographie

Ferlay J, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mar 1 ;136(5) : E359-86. PMID : 25220842.

Torre LA, et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015 Mar-Apr;65(2):87-108. PMID: 25651787.

Allemani C, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Lancet. 2015 Mar 14;385(9972):977-1010. PMID: 25467588.

International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 100, Part A: Pharmaceuticals. Lyon, France: IARC; 2012.

Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT. Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. Clin Microbiol Rev. 2010 Jul;23(3):713-39. PMID: 20610825.

Correa P, Piazuelo B. The gastric precancerous cascade. J Dig Dis. 2012 Feb;13(1):2-9. PMID: 22151498.

Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res. 1988 Sep 1;48(17):3554-60. PMID: 3161183.

Peek RM Jr, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. Nat Rev Cancer. 2002 May;2(1):28-37. PMID: 11902585.

Helander, H. F. (1981). Secretory IgA in the defense mechanism of the human gastrointestinal tract. Annals of the New York Academy of Sciences, 350(1), 235-245. DOI: 10.1111/j.1749-6632. 1980.tb21394.x

Mahadevan, U. (2017). Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. Inflammatory bowel diseases, 23(5), 712-723. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001087

Kone, B. C. (2006). Protein-protein interactions controlling nitric oxide synthases. Acta physiologica Scandinavica, 186(1), 23-33. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2005. 01497.x

Hammoudi, N., et al. (2010). Ion transporters involved in acidification of the duodenal bulb: effect of gastro-oesophageal reflux disease. Gut, 59(5), 605-612. DOI: 10.1136/gut.2009.185827

Helander, H. F. (1981). Secretory IgA in the defense mechanism of the human gastrointestinal tract. Annals of the New York Academy of Sciences, 350(1), 235-245. DOI: 10.1111/j.1749-6632. 1980.tb21394.x

Encyclopedia Britannica. (2010). Digestive system. Retrieved from https://www.britannica.com/science/human-digestive-system

El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H., McColl KE., Bream J.H., Young H.A. et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature, (2000), 404 :398-402. El-Omar E.M., Rabkin C.S., Gammon M.D., Vaughan T.L., Risch H.A., Schoenberg J.B. et al. Increased risk of non-cardia gastric cancer associated with pro-inflammatory cytokine gene polymorphisms. Gastroenterology, (2003), 124:1193-1201.

Ding, S., et al. (2016). B-cell proliferation, but not neogenesis, following 60% partial pancreatectomy is impaired in the absence of FoxM1. Diabetes, 65(11), 3269-3279. DOI: 10.2337/db16-0417

Gelberg, H. B. (2014). The gastrointestinal tract. In: Kumar V, Abbas A, Aster J, editors. Robbins Basic Pathology. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. pp. 638-678. ISBN: 978-1-4557-2613-4

Grunberg, B. (2021). Gastrointestinal hormones. In: Kliegman RM, St. Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed. Philadelphia, PA: Elsevier. pp. 1587-1592. ISBN: 978-0-323-53155-7

Nardone, G., et al. (2015). Barrett's oesophagus and adenocarcinoma: how does acid interfere with cell proliferation, apoptosis and differentiation? Digestive and Liver Disease, 47(1), 14-22. DOI : 10.1016/j.dld.2014.08.149

Mignon F., Julié C., Izzillo R., Luciani A., Guichoux F., Mesurrolle B., Elhajam M., Qanadli S.D., Chagnon S. et Lacombe P. Imagerie des tumeurs stromales gastriques : corrélations radio-anatomopathologiques ; A propos de quatre cas. J. Radiol, (2000), 81 :874-881.

9780387987712-c1. (N.d.).

9780387987712-c2. (N.d.).

9780387987712-t1. (N.d.).

Ahmed, N. (2005). 23 years of the discovery of Helicobacter pylori: Is the debate over? Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 4. https://doi.org/10.1186/1476-0711-4-17

Chang, W. L., Yeh, Y. C., & Sheu, B. S. (2018). The impacts of H. pylori virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. In Journal of Biomedical Science (Vol. 25, Issue 1). BioMed Central Ltd. https://doi.org/10.1186/s12929-018-0466-9

crew2006. (n.d.).

Epidemiology: Demographic Aspects. (1989).

Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. International Journal of Cancer, 149(4), 778–789. https://doi.org/10.1002/ijc.33588

Ide, S., Nakamura, S., Yamamoto, Y., Kohno, Y., Fukuda, Y., Ikeda, H., Sasaki, E., Yanagihara, K., Higashiyama, Y., Hashiguchi, K., Futsuki, Y., Inoue, Y., Fukushima, K., Suyama, N., & Kohno, S. (2015). Epidemiology and clinical features of pulmonary nontuberculous mycobacteriosis in Nagasaki, Japan. PLoS ONE, 10(5). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128304

Ishaq, S., & Nunn, L. (2015). Helicobacter pylori and gastric cancer: a state-of-the-art review. In Gastroenterol Hepatol Bed Bench (Vol. 8).

Keszei, A. P., Goldbohm, R. A., Schouten, L. J., Jakszyn, P., & Van Den Brandt, P. A. (2013). Dietary N-nitroso compounds, endogenous nitrosation, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. American Journal of Clinical Nutrition, 97(1), 135–146. https://doi.org/10.3945/ajcn.112.043885

Kim, J., Cho, Y. A., Choi, W. J., & Jeong, S. H. (2014). Gene-diet interactions in gastric cancer risk: A systematic review. In World Journal of Gastroenterology (Vol. 20, Issue 28, pp. 9600–9610). WJG Press. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9600

Maxwell Parkin, D., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. (2001). Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. In International Journal of Cancer (Vol. 94, Issue 2, pp. 153–156). https://doi.org/10.1002/ijc.1440

Munir El-Omar, E. (n.d.). Curriculum Vitae NAME.

Peek, R. M. (2008). Helicobacter pylori infection and disease: From humans to animal models. In DMM Disease Models and Mechanisms (Vol. 1, Issue 1, pp. 50–55). https://doi.org/10.1242/dmm.000364

Pisani, P., Whary, M. T., Nilsson, I., Sriamporn, S., Wadström, T., Fox, J. G., Ljungh, Å., & Forman, D. (2008). Cross-reactivity between immune responses to Helicobacter bilis and Helicobacter pylori in a population in Thailand at high risk of developing cholangiocarcinoma. Clinical and Vaccine Immunology, 15(9), 1363–1368. https://doi.org/10.1128/CVI.00132-08

Polk, D. B., & Peek, R. M. (2010a). Helicobacter pylori: Gastric cancer and beyond. In Nature Reviews Cancer (Vol. 10, Issue 6, pp. 403–414). https://doi.org/10.1038/nrc2857

Roesler, B. M., Rabelo-Gonçalves, E. M. A., & Zeitune, J. M. R. (2014). Virulence factors of helicobacter pylori: A review. In Clinical Medicine Insights: Gastroenterology (Vol. 7, pp. 9–27). Libertas Academica Ltd. https://doi.org/10.4137/CGast.S13760

Sano, T., & Aiko, T. (2011). New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: Revision concepts and major revised points. Gastric Cancer, 14(2), 97–100. https://doi.org/10.1007/s10120-011-0040-6

Supplemental Information Tertiary Structure-Function Analysis Reveals the Pathogenic Signaling Potentiation Mechanism of Helicobacter pylori Oncogenic Effector CagA. (n.d.).

Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 65(2), 87–108. https://doi.org/10.3322/caac.21262

Tsugane, S., & Sasazuki, S. (2007). Diet and the risk of gastric cancer: Review of epidemiological evidence. Gastric Cancer, 10(2), 75–83. https://doi.org/10.1007/s10120-007-0420-0

Varon, C., & Mégraud, F. (2013). Infection à Helicobacter pylori et cancer gastrique. Revue Francophone Des Laboratoires, 2013(456), 67–76. https://doi.org/10.1016/S1773-035X(13)72225-1

Zhang, X. Z., & Zhang, Y. H. P. (2011). Simple, fast and high-efficiency transformation system for directed evolution of cellulase in Bacillus subtilis. Microbial Biotechnology, 4(1), 98–105. https://doi.org/10.1111/j.1751-7915.2010.00230.xCases

(Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. 1996)

Khatoon J, Rai RP, Prasad KN. Role of Helicobacter pylori in gastric cancer:

Hye Seong Ahn MD, Hyuk-Joon Lee MD, Moon-Won Yoo MD, Sang Gyun Kim MD, Jong Pil Im MD, Se Hyung Kim , Woo Ho Kim , Kuhn Uk Lee, FACS, Han-Kwang Yang Diagnostic accuracy of T and N stages with endoscopy, stomach protocol CT, and endoscopic ultrasonography in early gastric cancer 2009;99:20–27. (2009) https://doi.org/10.1002/jso.21170

Capelle LG, de Vries AC, Looman CW, Casparie MK, Boot H, Meijer GA, Kuipers EJ. Gastric MALT lymphoma: epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study. Eur J Cancer. 2008 Nov;44(16):2470-6. doi: 10.1016/j.ejca.2008.07.005. Epub 2008 Aug 15. PMID: 18707866.

Sobhani I, Bado A, Vissuzaine C, Buyse M, Kermorgant S, Laigneau JP, Attoub S, Lehy T, Henin D, Mignon M, Lewin MJ. Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach. Gut. 2000 Aug;47(2):178-83. doi: 10.1136/gut.47.2.178. PMID : 10896907 ; PMCID : PMC1727985.

Svrcek M, Fléjou JF. Place du pathologiste dans la prise en charge des Adénocarcinomes de l'estomac, de la jonction œsogastrique et du tiers inférieur de l'œsophage après traitement néo-adjuvant [Role of the pathologist in the processing of adenocarcinoma of the stomach, oesophagogastric junction and lower third of the oesophagus]. Ann Pathol. 2011 Dec;31(6):419-26. French. doi: 10.1016/j.annpat.2011.10.008. Epub 2011 Nov 26. PMID : 22172114.

Groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels de santé des réseaux régionaux de cancérologie de Bourgogne-Franche-Comté (OncoBFC) et du Grand Est (NEON), en tenant compte des recommandations et règlementations nationales, conformément aux données acquises de la science au 10 décembre 2021.

Zaanan A, Costes L, Gauthier M, Malka D, Locher C, Mitry E, Tougeron D, Lecomte T, Gornet JM, Sobhani I, Moulin V, Afchain P, Taïeb J, Bonnetain F,

Aparicio T. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. Ann Oncol. 2010 Sep;21(9):1786-1793. doi: 10.1093/annonc/mdq038. Epub 2010 Mar 11. PMID: 20223786.

Hunt LL, Eastwick PW, Finkel EJ. Leveling the Playing Field: Longer Acquaintance Predicts Reduced Assortative Mating on Attractiveness. Psychol Sci. 2015 Jul ;26(7) :1046-53. doi : 10.1177/0956797615579273. Epub 2015 Jun 11. PMID : 26068893.

Mémento de pathologie Adem, Camilo (1974-....) Petit, Thomas (1974-....) . 2016 1 vol. (574 p.): ill., couv. ill. en coul.; 21 cm ISBN: 978-2-8183-1491-3

Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. Lancet. 2016 Nov 26;388(10060):2654-2664. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30354-3. Epub 2016 May 5. PMID: 27156933.

Iyer PC, Dadu R, Ferrarotto R, Busaidy NL, Habra MA, Zafereo M, Gross N, Hess KR, Gule-Monroe M, Williams MD, Cabanillas ME. Real-World Experience with Targeted Therapy for the Treatment of Anaplastic Thyroid Carcinoma. Thyroid. 2018 Jan;28(1):79-87. doi: 10.1089/thy.2017.0285. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29161986; PMCID: PMC6425981.

Tsimberidou AM. Targeted therapy in cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2015

Dec;76(6):1113-32. doi: 10.1007/s00280-015-2861-1. Epub 2015 Sep 21. PMID: 26391154; PMCID: PMC4998041.

Pathak A., Tanwar S., Kumar V., Banarjee B.D. Present and Future Prospect of Small Molecule & Related Targeted Therapy Against Human Cancer. Vivechan Int. J. Res. 2018 ;9 :36–49.

Chen W, et al. (2016). Cancer statistics in China, 2015. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 66(2), 115-132.