



**HAL**  
open science

# Les carcinomes gastriques du chien et de l'homme : étude comparative épidémiologique, clinique et génétique

Ilias Amgaad

► **To cite this version:**

Ilias Amgaad. Les carcinomes gastriques du chien et de l'homme : étude comparative épidémiologique, clinique et génétique. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04416979

**HAL Id: dumas-04416979**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04416979v1>**

Submitted on 25 Jan 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

Année 2023

**LES CARCINOMES GASTRIQUES DU CHIEN ET DE  
L'HOMME : ÉTUDE COMPARATIVE ÉPIDÉMIOLOGIQUE,  
CLINIQUE ET GÉNÉTIQUE**

**THÈSE**

pour obtenir le diplôme d'État de

**DOCTEUR VÉTÉRAIRE**

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 21 décembre 2023

par

**Ilias AMGAAD**

sous la direction de

**Nathalie CORDONNIER-LEFORT**

**JURY**

<b>Président du jury :</b>	<b>M. Laurent TIRET</b>	Professeur à l'EnvA
<b>Directrice de thèse :</b>	<b>Mme Nathalie CORDONNIER-LEFORT</b>	Maître de Conférences à l'EnvA
<b>Examinatrice :</b>	<b>Mme Ghita BENCHEKROUN</b>	Maître de Conférences à l'EnvA
<b>Membre invité :</b>	<b>Mme Valérie FREICHE</b>	Praticienne Hospitalière (CHUVA)
<b>Membre invité :</b>	<b>Mme Catherine ANDRÉ</b>	Directrice de recherche (CNRS Rennes)



Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



version décembre 2023

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP	1
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC	2
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP	3
Mme	Benckekroun	Ghita	Maître de conférences HDR	DEPEC	4
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP	5
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC	6
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP	7
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC	8
Mme	Chastant	Sylvie	Professeur	DPASP	9
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP	10
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC	11
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP	12
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP	13
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC	14
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP	15
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP	16
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP	17
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC	18
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP	19
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC	20
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP	21
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC	22
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP	23
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP	24
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP	25
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP	26
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP	27
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP	28
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC	29
Mme	Maurey-Guéneq	Christelle	Professeur	DEPEC	30
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP	31
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP	32
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP	33
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP	34
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP	35
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP	36
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP	37
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC	38
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC	39

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP	1
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP	2
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	3
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC	5
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC	7
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP	8
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC	9
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP	10
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	11
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP	12
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP	13
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP	14
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP	15
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP	16
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP	17
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP	18
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP	19
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP	20
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	21
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	22
Mme	Lagré	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP	23
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP	24
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP	25
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP	26
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC	27
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP	28
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	29
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	31
Mme	Mespoules-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	32
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP	33
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC	34
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC	35
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	36
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP	37
Mme	Quéré	Émilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC	38
Mme	Ravary-Plumioën	Bérangère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP	39
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP	40
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP	41
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC	42



# Remerciements

**Au Président du Jury de cette thèse, M. Laurent Tiret, Professeur à l'EnvA,**

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Remerciements respectueux.

**À Mme Nathalie Cordonnier, Maître de conférences à l'EnvA,**

Pour avoir accepté d'encadrer et de corriger cette thèse. Sincères remerciements.

**À Mme Ghita Benchekroun, Maître de conférences à l'EnvA,**

Pour avoir accepté de corriger ce travail. Sincères remerciements.

**À Mme Valérie Freiche, Praticienne hospitalière au CHUVA,**

Qui m'a fait l'honneur de m'intégrer dans ce projet. Pour votre patience, votre disponibilité et vos conseils précieux. Ma sincère reconnaissance.

**À Mme Catherine André, Directrice de recherche au CNRS de Rennes,**

Pour m'avoir accueilli dans votre équipe de recherche et avoir eu la bienveillance et la pédagogie nécessaire pour encadrer mon travail. Sincères remerciements.



# Table des matières

---

Liste des figures.....	5
Liste des tableaux .....	7
Liste des annexes .....	9
Liste des abréviations .....	11
Introduction .....	12
<b>1. Classification, épidémiologie et présentation clinique des carcinomes gastriques du chien et de l'Homme.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1. Classification des carcinomes gastriques .....</b>	<b>15</b>
1.1.1. Chez l'Homme .....	15
1.1.1.1. Classification de Lauren.....	15
1.1.1.1.1. Histologie comparée du sous-type intestinal et diffus .....	15
1.1.1.1.2. Étiologie et physiopathologie comparée .....	16
1.1.1.2. Classification OMS de 2010 (Organisation Mondiale de la Santé) ...	16
1.1.1.2.1. Sous-type tubulaire .....	16
1.1.1.2.2. Sous-type papillaire.....	17
1.1.1.2.3. Sous-type mucineux.....	18
1.1.1.2.4. Sous-type à cellules en bague à chaton et sous-types indéterminés.....	18
1.1.1.3. Classification clinique et histopathologique TNM.....	19
1.1.1.3.1. T : Description de la tumeur primaire.....	19
1.1.1.3.2. N : Métastases localisées dans les noeux lymphatiques.....	23
1.1.1.3.3. M : Métastases distantes .....	23
1.1.1.4. Classification génomique .....	24
1.1.1.4.1. Classification publiée par le Cancer genome Atlas Research Network (2014) .....	25
1.1.1.4.2. Classification proposée par l'université de médecine de Zhejiang. (2021) .....	26
1.1.1.5. Correspondances entre les classifications.....	27
1.1.2. Chez le chien .....	28
<b>1.2. Épidémiologie .....</b>	<b>30</b>

1.2.1.	Chez l'Homme .....	30
1.2.1.1.	Signalement .....	30
1.2.1.1.1.	Âge .....	30
1.2.1.1.2.	Sexe.....	30
1.2.1.1.3.	Variabilité géographique .....	31
1.2.1.2.	Facteurs de risque .....	31
1.2.1.2.1.	Prédispositions génétiques.....	32
1.2.1.2.2.	Helicobacter Pylori.....	32
1.2.1.2.3.	Virus Epstein-Barr.....	34
1.2.1.2.4.	Autres facteurs de risques : alimentation, tabac, alcool .....	34
1.2.2.	Chez le Chien .....	34
1.2.2.1.	Signalement .....	34
1.2.2.1.1.	Âge .....	34
1.2.2.1.2.	Sexe.....	35
1.2.2.1.3.	Prédispositions raciales .....	35
1.2.2.2.	Facteurs de risque .....	36
<b>1.3.</b>	<b>Tableau clinique et paraclinique. ....</b>	<b>38</b>
1.3.1.	Présentation clinique .....	38
1.3.2.	Biologie et hématologie. ....	38
<b>2.</b>	<b>Méthode diagnostique, bilan d'extension et modalités thérapeutiques.....</b>	<b>41</b>
<b>2.1.</b>	<b>Outils diagnostiques .....</b>	<b>41</b>
2.1.1.	Radiographie .....	41
2.1.2.	Échographie .....	44
2.1.3.	Examens d'imagerie avancée .....	46
2.1.4.	Endoscopie digestive.....	47
2.1.4.1.	Endoscopie standard .....	47
2.1.4.2.	Echo-endoscopie .....	49
2.1.5.	Anatomie-pathologie.....	49
2.1.5.1.	Histologie' .....	49
2.1.5.2.	Cytologie .....	50
<b>2.2.</b>	<b>Bilan d'extension et stadification tumorale .....</b>	<b>50</b>
<b>2.3.</b>	<b>Modalités thérapeutiques et pronostic.....</b>	<b>51</b>

2.3.1. Chez l'Homme .....	51
2.3.1.1. Consensus thérapeutique .....	51
2.3.1.2. Thérapies ciblées .....	52
2.3.1.3. Pronostic .....	54
2.3.2. Chez le Chien .....	55
2.3.2.1. Exérèse chirurgicale. ....	56
2.3.2.2. Chimiothérapie adjuvante .....	57
2.3.2.3. Pronostic .....	59
<b>3. Mécanisme de la carcinogenèse et caractérisation génétique chez l'Homme et le chien .....</b>	<b>63</b>
<b>3.1. Les étapes de la carcinogénèse : histologie et morphologie.....</b>	<b>63</b>
3.1.1. Atrophie gastrique .....	63
3.1.2. Métaplasie intestinale et dysplasie gastrique .....	64
3.1.3. Adénome/polype gastrique .....	66
<b>3.2. Caractérisation génétique chez L'Homme .....</b>	<b>67</b>
3.2.1. Mutations germinales .....	67
3.2.2. Mutations somatiques.....	67
<b>3.3. Caractérisation génétique chez le Chien.....</b>	<b>69</b>
3.3.1. Mutations germinales .....	69
3.3.2. Mutations somatiques.....	70
<b>Conclusion.....</b>	<b>73</b>
<b>Liste des références bibliographiques .....</b>	<b>75</b>
<b>Annexe .....</b>	<b>81</b>



# Liste des figures

---

Figure 1 : Schéma de l'anatomie de l'estomac canin ("WASHINGTON STATE UNIVERSITY," 2022) .....	12
Figure 2 : Histologie de la paroi stomacale normale ("NATIONAL UNIVERSITY OF SINGAPORE," 2018) .....	12
Figure 3 : Aspect histologique typique du sous-type tubulaire (HU, B., EL HAJJ, N., SITTLER, S., et al. (2012)).....	17
Figure 4 : Aspect histologique typique du sous-type papillaire (HU, B., EL HAJJ, N., SITTLER, S., et al. (2012)).....	17
Figure 5 : Aspect histologique d'un sous type à cellule en bague à chaton HU, B., EL HAJJ, N., SITTLER, S., et al. (2012).....	19
Figure 6 : Portions anatomiques de l'estomac JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION (2011) .....	20
Figure 7 : Subdivision circonférentielle (Japanese Gastric Cancer Association, 2011) .....	20
Figure 8 : Types morphologiques (Japanese Gastric Cancer Association, 2011) .....	21
Figure 9 : Pattern d'infiltration INF (Japanese Gastric Cancer Association, 2011) .....	22
Figure 10 : Stade du cancer d'après les paramètres T,N,M (Japanese Gastric Cancer Association, 2011).....	24
Figure 11 : Caractéristiques principales des 4 sous-types de carcinome gastrique proposés par le Cancer Genome Atlas Research Network ("Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma," 2014).....	25
Figure 12 : Caractéristiques principales des 4 sous-types de carcinome gastrique proposée par l'université de médecine de Zhejiang (Wang et al., 2021) .....	27
Figure 13 : Carcinome peu cohésif chez le chien (Amorim et al., 2016).....	29
Figure 14 : Nombre estimés de nouveau cas et de décès liées au cancer gastrique en 2008 par région du monde (Ferlay et al., 2010).....	31
Figure 15 : Facteurs de risque liés au développement de CG chez l'Homme (Machlowska et al., 2020) .....	32
Figure 16 : Illustration schématique des mécanismes de carcinogenèse liée à H.Pylori (Wang et al., 2014) .....	33
Figure 17 : Radiographie chez un chien atteint d'un CG (Gualtieri, Monzeglio, et al., 1999) .....	41
Figure 18 : Radiographie chez un chien atteint d'un CG (Lee et al., 2014) .....	42
Figure 19 : Radiographie de contraste (transit baryté, incidence latérale droite) chez un chien atteint d'un CG (A) et examen post mortem de la lésion (B) (Rossella Terragni et al., 2014).....	43
Figure 20 : Radiographie de transit baryté chez un chien atteint d'un CG (Gualtieri, Monzeglio, et al., 1999).....	44
Figure 21 : Images échographiques d'un CG localisé au niveau de l'antre pylorique (R. Terragni et al., 2014) .....	45

Figure 22 : Image tomодensitométrique chez un chien atteint d'une tumeur gastrique (von Babo et al., 2012).....	47
Figure 23 : Image endoscopique d'une tumeur gastrique de chien (Candido et al., 2018).....	48
Figure 24 : Image endoscopique d'un carcinome gastrique (confirmé à l'histologie) chez un Berger belge tervueren femelle de 9 ans (Candido et al., 2018).....	49
Figure 25 : Algorithme thérapeutique simplifié pour le traitement du CG chez l'Homme (d'après "Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition)," 2021).....	51
Figure 26 : Méthode d'évaluation du statut HER2 des CG humains. (d'après Gullo et al., 2020).....	53
Figure 27 : Courbe de survie à 5 ans selon la profondeur d'infiltration histologique (statut T) (Sano et al., 2017)).....	54
Figure 28 : Courbe de survie à 5 ans selon la présence de métastases ganglionnaires loco-régionales (statut N) (d'après Sano et al., 2017).....	54
Figure 29 Courbe de survie à 5 ans selon le stade TNM (n =10,601) (d'après Edge et al., 2010).....	55
Figure 30 : Techniques de gastrectomie (d'après Araújo et al., 2022).....	56
Figure 31 Courbe Kaplan-Meier de survie selon l'utilisation ou non de chimiothérapie adjuvante et selon l'occurrence de complication per/post-opératoire chez 40 chiens atteints de CG. Le jour 0 correspond au jour de l'opération chirurgicale (Abrams et al., 2019).....	60
Figure 32 : Images endoscopique et histologique d'un teckel MC de 9 ans montrant une métaplasie intestinale. a : Endoscopie en lumière blanche ; b/c : histologie de la lésion (Candido et al., 2018).....	64
Figure 33 : Images endoscopique et histologique d'une femelle Berger belge Tervueren de 9 ans montrant une dysplasie gastrique. a : Chromoendoscopie ; b : Narrow Band imaging (NBI) ; c : CE et NBI combinées ; d/e : histologie de la lésion (Candido et al., 2018).....	65

---

# Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Catégories d'infiltration (T) de la tumeur (Japanese Gastric Cancer Association, 2011).....	22
Tableau 2 : Niveau d'embolisation tumorale lymphatique (Ly) ou veineuse (V) (Japanese Gastric Cancer Association, 2011).....	23
Tableau 3 : Classification du statut de métastase aux NL régionaux (Japanese Gastric Cancer Association, 2011).....	23
Tableau 4 : Correspondances entre les systèmes de classification histologique de l'adénocarcinome gastrique humain (Mariette et al., 2019) .....	28
Tableau 5 : Tableau de correspondance entre les système de classification des carcinomes gastriques (Amorim et al., 2016).....	29
Tableau 6 : Races prédisposées au CG dans l'étude de Seim-Wiske et al. (2013)...	35
Tableau 7 : Races prédisposées au CG dans l'étude de Koterbay et al. (2020) .....	36
Tableau 8 : Principaux protocoles de chimiothérapie adjuvante rapportés dans la littérature scientifique vétérinaire .....	58
Tableau 9 : Principaux biomarqueurs génétiques dans la carcinogénèse gastrique chez l'Homme (Machlowska et al., 2020).....	68



# Liste des annexes

---

Annexe 1 : Différents types de curetage des nœuds lymphatiques (d'après ("Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition)," 2021)).....	81
--	----



# Liste des abréviations

---

**CG** : Carcinome gastrique

**GIST** : Gastrointestinal stromal tumor – Tumeurs stromales gastro-intestinales

**NL** : Nœud lymphatique

**HP** : *Helicobacter pylori*

**NBPH** : Non *Helicobacter pylori Helicobacter*

**TMB** : Tumor Mutation Burden

**EBV** : virus Epstein-Barr

**HDGC** : Cancer gastrique diffus héréditaire

**EBVaGC** : Carcinome gastrique associés au virus Epstein-Barr

**EUS** : Endoscopic ultrasound - Écho-endoscopie

**IHC** : Immunohistochimie

**FISH** : Fluorescence et hybridation *in situ*

**IV** : Intra-veineux

**CE** : Chromo-endoscopie

**NBI** : Narrow Band Imaging

**GIST** : Tumeurs gastro-intestinales stromales

**SNP** : Single Nucleotide Polymorphism

**CFA** : Chromosome canin – *Canis familiaris*

**VD** : Ventrodorsal

**DV** : Dorsoventral

**LD** : Latéral droit

**LG** : Latéral gauche

# Introduction

L'estomac joue un rôle essentiel dans la digestion chez les espèces monogastriques et revêt un double rôle mécanique (trituration et brassage des aliments) et chimique (digestion enzymatique). Cet organe est délimité par deux sphincters (le cardia et le pylore) et est divisé en plusieurs segments : le cardia, le fundus gastrique, le corps de l'estomac et l'antrum pylorique.

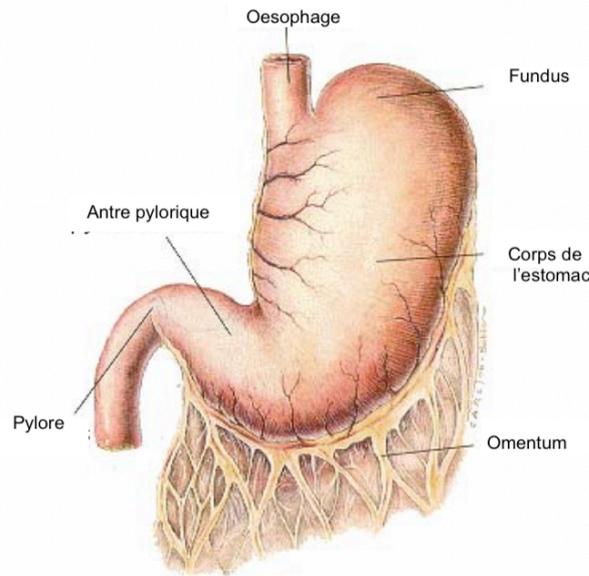


Figure 1 : Schéma de l'anatomie de l'estomac du chien (WASHINGTON STATE UNIVERSITY (2022))

L'estomac est composé histologiquement d'une muqueuse comprenant un épithélium glandulaire et un chorion très épais et riche en collagène, reposant sur une musculaire-muqueuse chez le chien, une sous-muqueuse, une musculuse et une séreuse.

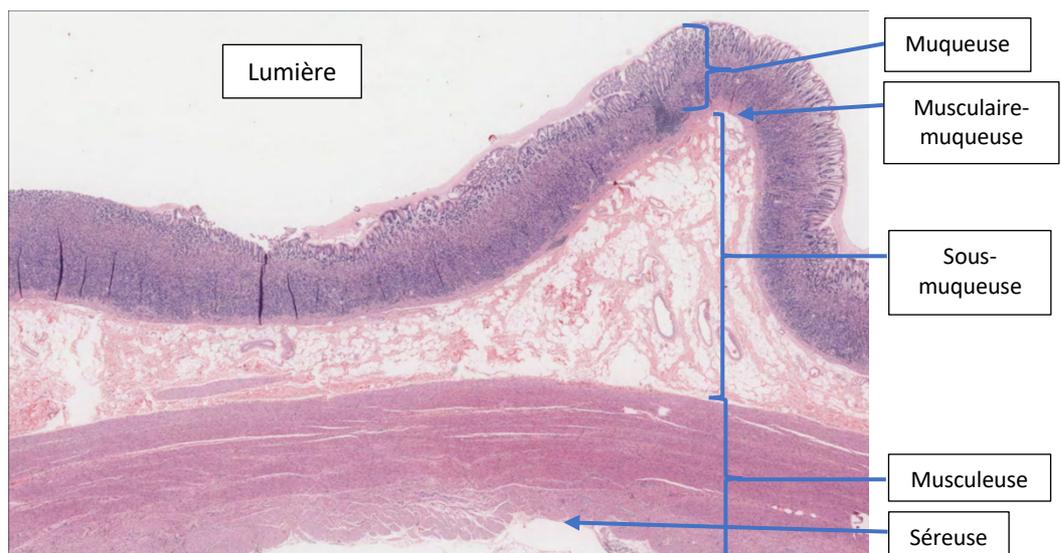


Figure 2 : Coupe histologique de la paroi stomacale saine du chien (NATIONAL UNIVERSITY OF SINGAPORE (2018))

Chaque couche de la paroi stomacale peut être le siège de processus néoplasiques intéressant plusieurs types cellulaires. On peut les subdiviser en deux grandes familles : les **tumeurs épithéliales** et les **tumeurs mésenchymateuses/conjonctives**. Les tumeurs mésenchymateuses/conjonctives comprennent :

- **Les léiomyomes gastriques** : tumeurs bénignes des muscles lisses fréquentes chez les chiens et rares chez les autres espèces domestiques. Elles sont en majorité situées au niveau du cardia et sont rarement multiples. Souvent de découverte fortuite à l'examen nécropsique, elles causent rarement des signes cliniques du vivant de l'animal sauf si leur localisation induit une gêne mécanique à l'entrée de l'estomac ou si elles sont proches du pylore. Ce sont des tumeurs non encapsulées, bien délimitées et non infiltrantes dans les tissus voisins. Le traitement de choix est l'exérèse chirurgicale. (Swann and Holt, 2002)
- **Les léiomyosarcomes gastriques** : tumeurs malignes des muscles lisses. Contrairement aux précédents, les léiomyosarcomes peuvent infiltrer la paroi stomacale de façon diffuse. Les leiomyosarcomes gastriques surviennent principalement chez les chiens mâles (82 %) avec un âge moyen de 11 ans (8-17 ans). Ces lésions représentent 8% des néoplasies gastriques du chien. (Swann and Holt, 2002)
- **Les tumeurs gastrointestinales stromales (GIST : Gastrointestinal stromal tumors)** : Jusqu'à récemment, la distinction entre le léiomyosarcome et la tumeur stromale gastro-intestinale n'était pas claire et les GIST étaient généralement classées comme des tumeurs des muscles lisses sur la base de critères histologiques. Cependant, on pense aujourd'hui qu'elles proviennent en fait des cellules interstitielles de Cajal (les cellules pacemaker du tractus gastro-intestinal). Cette lésion naît de mutations activatrices du gène c-kit, un proto-oncogène, au sein de ces cellules. Ainsi, la différenciation des deux types tumoraux se base notamment sur l'identification ou non de la surexpression de KIT par immunohistochimie au sein des cellules tumorales (Skinner, 2020). Chez l'Homme, on observe les GIST dans l'ensemble du tube digestif mais ils sont plus fréquemment (60%) retrouvés dans l'estomac. (Miettinen and Lasota, 2006). A l'inverse, dans l'espèce canine, les GIST concernent plus souvent le gros intestin (48%) que l'estomac (19%). (Frost et al., 2003)
- **Les lymphomes gastriques**. Ils représentent environ 9% des néoplasies gastriques du chien. Ils peuvent être la tumeur primaire ou faire partie d'un processus tumoral multicentrique. (Amorim et al., 2016).

Les tumeurs épithéliales comprennent :

- **Les adénomes gastriques** : Tumeurs bénignes peu décrites dans la littérature vétérinaire. Cependant, il est possible que leur prévalence soit sous-estimée, car chez l'Homme, ces néoplasies peuvent être une étape préliminaire au développement d'une tumeur maligne. Selon certains auteurs, il est possible que les adénomes soient fréquents chez les carnivores domestiques mais qu'ils ne soient diagnostiqués que lorsqu'ils se transforment en tumeurs malignes et provoquent des signes cliniques. (Skinner, 2020)
- **Les carcinomes gastriques (CG)** : Tumeurs malignes de l'épithélium glandulaire de l'estomac. Chez le chien, ce type tumoral est le plus fréquent parmi les néoplasies gastriques (50-90%)(Swann and Holt, 2002). Ce type de tumeur est l'objet de ce travail.

Localisé préférentiellement dans la petite courbure de l'estomac et la région antro-pylorique, le CG touche généralement des chiens âgés de **8 à 10 ans**, avec une surreprésentation chez les individus **mâles** (1,5 : 1.). (Skinner, 2020)

Le carcinome gastrique est la deuxième cause de mortalité liée au cancer chez l'Homme (de Martel et al., 2013) et est de ce fait une maladie très étudiée. Encore partiellement incomprise, les similitudes notables dans la présentation clinique, le diagnostic, l'histologie et le pronostic de cette affection dans l'espèce canine et humaine en font un modèle remarquable dans l'étude des CG humains.

Ce travail établit une synthèse de l'état des connaissances actuelles en matière de classification, d'étiologie, de présentation clinique et paraclinique, de diagnostic, de modalité thérapeutique et de pronostic du CG chez le chien et l'Homme. Dans un dernier temps, les facteurs génétiques impliqués dans son développement seront présentés.

# 1. Classification, épidémiologie et présentation clinique des carcinomes gastriques du chien et de l'Homme

## 1.1. Classification des carcinomes gastriques

Le carcinome gastrique est un cancer très **polymorphe** sur le plan histologique et morphologique. Plusieurs classifications des carcinomes gastriques ont été publiées chez l'Homme et les carnivores domestiques pour les discriminer.

Le rôle de l'anatomie pathologique est fondamental dans le diagnostic et le pronostic de ces cancers (examen des prélèvements biopsiques et analyse du degré d'extension tumorale). En effet, la reconnaissance des sous-types cancéreux par le biais de l'analyse histologique des tissus biopsiés ou réséqués permet de donner des éléments pronostiques et d'orienter les choix thérapeutiques.

Historiquement, ces classifications étaient uniquement basées sur des critères histologiques et morphologiques. L'essor des techniques d'analyse biologique ont permis la mise en place, chez l'Homme, de classifications moléculaires plus précises et plus fiables d'un point de vue pronostique et thérapeutique.

### 1.1.1. Chez l'Homme

#### 1.1.1.1. Classification de Lauren

En 1965, Lauren propose une dichotomie histologique entre deux sous types majeurs d'adénocarcinomes gastriques : le type **intestinal** et le type **diffus** (Lauren, 1965). Cette classification a été largement utilisée ces 50 dernières années et le reste encore aujourd'hui car elle constitue une approche simple et utile de cette néoplasie. En effet, les deux sous-types de carcinomes gastriques selon les critères de Lauren présentent de nombreuses différences au plan pathologique, épidémiologique et étiologique. (MA et al., 2016).

Leurs fréquences relatives chez l'Homme sont de 54% pour le sous-type intestinal et de 32% pour le sous type diffus. Quinze pour cent des carcinomes gastriques ne peuvent être classés dans l'un ou l'autre des sous types et sont de type « indéterminé ». (Hu et al., 2012)

##### 1.1.1.1.1. Histologie comparée du sous-type intestinal et diffus

Les carcinomes gastriques **de type intestinal** sont caractérisés par un arrangement cellulaire de type glandulaire ou tubulaire et sont souvent associés à une métaplasie intestinale (cf section 3.1.2). Principalement diagnostiqués chez des individus de sexe masculin et âgés, ils forment fréquemment des métastases distantes dans l'organisme par voie hématogène ou lymphatique. Le foyer cancéreux primaire est souvent situé au niveau de l'antrum et évolue de façon relativement lente.

Les carcinomes gastriques **de type diffus** sont caractérisés quant à eux par une perte partielle ou totale d'adhérence entre les cellules cancéreuses. Ce type de tumeur ne forme donc pas d'amas glandulaires de cellule cancéreuses mais infiltre le stroma de façon diffuse, par petits groupes de cellules ou même par des cellules individuelles. Touchant initialement le corps de l'estomac, il évolue plus rapidement et est de **moins bon pronostic que le sous-type intestinal**.

#### 1.1.1.1.2. Étiologie et physiopathologie comparée

Outre ces différences histologiques, ces deux sous-types présentent une origine différente : le carcinome gastrique de type intestinal est associé chez l'Homme à des infections à *Helicobacter pylori* (HP), combinées à des facteurs de risque alimentaires et environnementaux (cf 1.2.1.2 Facteurs de risque). Le processus de carcinogénèse implique **plusieurs étapes**, débutant par une gastrite atrophique, une métaplasie et dysplasie intestinale, aboutissant *in fine* au stade de carcinome gastrique (cf 3.1. Les étapes de la carcinogénèse : histologie et morphologie). (Hu et al., 2012)

Le carcinome gastrique diffus trouve son origine dans la muqueuse gastrique et est fréquemment associé à une gastrite. Le facteur environnemental est *a priori* moins déterminant dans le processus de carcinogénèse que chez le sous-type intestinal. Il émerge dans un contexte **inflammatoire actif chronique** et n'est pas précédé par toutes les étapes de modifications histologiques préalable à l'apparition du carcinome de type intestinal. Néanmoins, l'infection à HP pourrait tout de même jouer un rôle dans le développement de CG diffus. (Hu et al., 2012)

#### 1.1.1.2. Classification OMS de 2010 (Organisation Mondiale de la Santé)

La classification de l'OMS de 2010 décrit **quatre sous-types histologiques** majeurs de carcinome gastrique : **tubulaire, papillaire, mucineux, et à cellules peu cohésives** (incluant les carcinomes à cellule en « bague à chaton »). Outre ces sous-types principaux, de nombreuses variantes moins prévalentes sont décrites dans la classification. Bien que plusieurs aspects histologiques puissent coexister au sein d'une même tumeur, la classification prend en compte le **sous-type prédominant**.

##### 1.1.1.2.1. Sous-type tubulaire

Le CG de sous-type tubulaire est le sous-type histologique le plus **commun** dans les stades précoces. Il forme macroscopiquement des masses polypôides ou bourgeonnantes. Histologiquement, on observe des tubules irrégulièrement distendus, fusionnés ou ramifiés de différente taille. Dans la lumière de ces tubules s'accumulent du mucus, des débris nucléaires et inflammatoires. (cf figure 3 ci-dessous)(Hu et al., 2012)

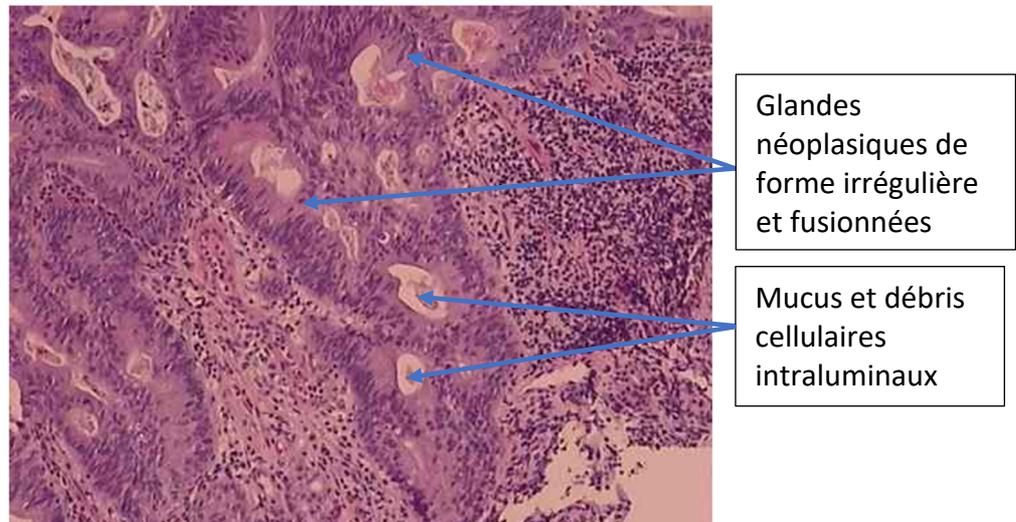


Figure 3 : Aspect histologique typique du sous-type tubulaire (Hu et al., 2012)

#### 1.1.1.2.2. Sous-type papillaire

Autre variante histologique fréquente, le sous-type papillaire est également observé dans des stades précoces. Il intéresse généralement l'estomac proximal et est fréquemment associé à des **métastases hépatiques et ganglionnaires**. Histologiquement, il se caractérise par des projections épithéliales centrées sur un axe fibrovasculaire. (Hu et al., 2012)

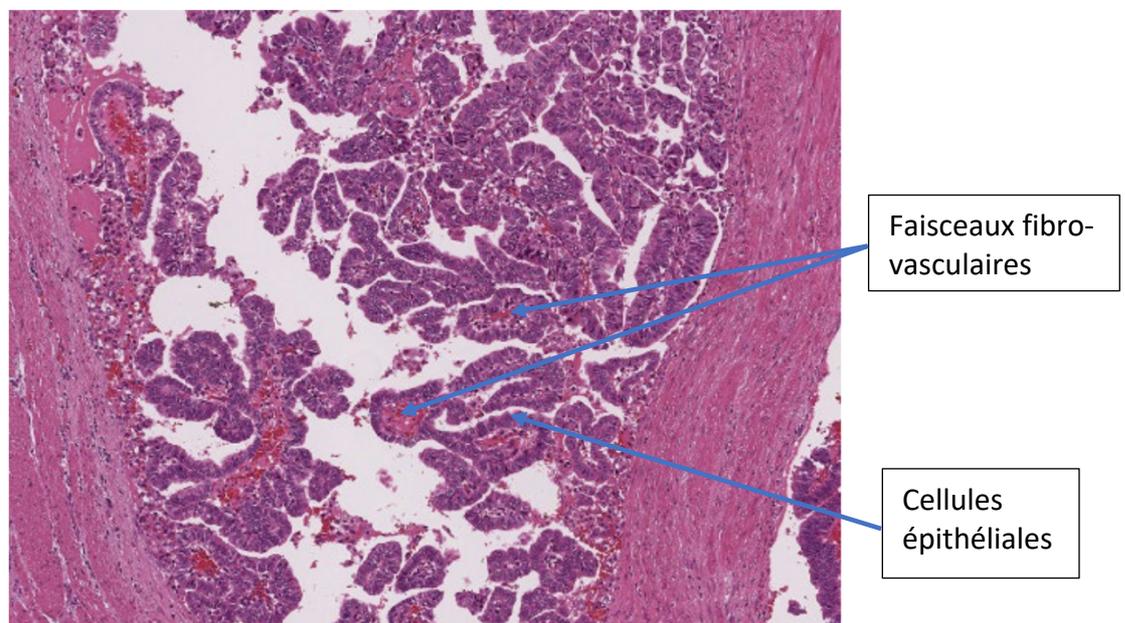


Figure 4 : Aspect histologique typique du sous-type papillaire (Hu et al., 2012)

#### 1.1.1.2.3. Sous-type mucineux

Chez l'Homme, le sous-type mucineux représente 10% des présentations histologique du carcinome gastrique. Il se caractérise à l'histologie par des accumulations mucineuses extra-cellulaires représentant au moins 50% du volume tumoral. Les cellules néoplasiques peuvent adopter une architecture glandulaire et/ou sont en amas cellulaires irréguliers. Des cellules en bague à chaton peuvent être distinguées au sein des plages mucineuses.

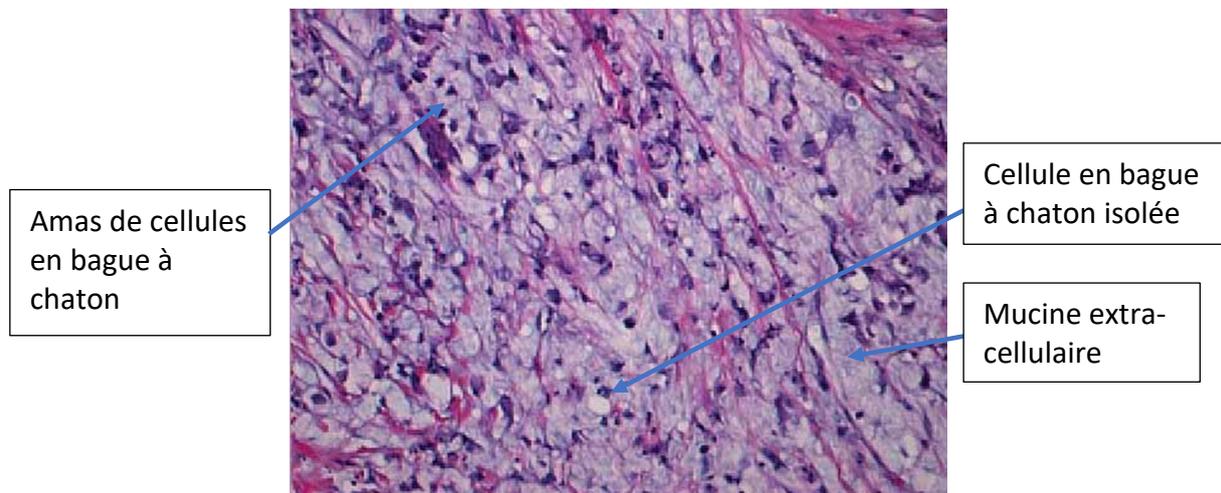


Figure 5 : Aspect histologique typique du sous-type mucineux (Hu et al., 2012)

#### 1.1.1.2.4. Sous-type à cellules en bague à chaton et sous-types indéterminés.

Les carcinomes de sous-type indéterminé sont composés d'une association de cellules en bague à chaton et d'autres types cellulaires peu cohésifs. Ces dernières peuvent avoir une morphologie semblable aux histiocytes, lymphocytes ou plasmocytes.

Elles forment histologiquement des micro-travées ou des glandes aveugles et sont souvent à l'origine d'une desmoplasie marquée avec des pertes de substance et/ou des ulcérations.

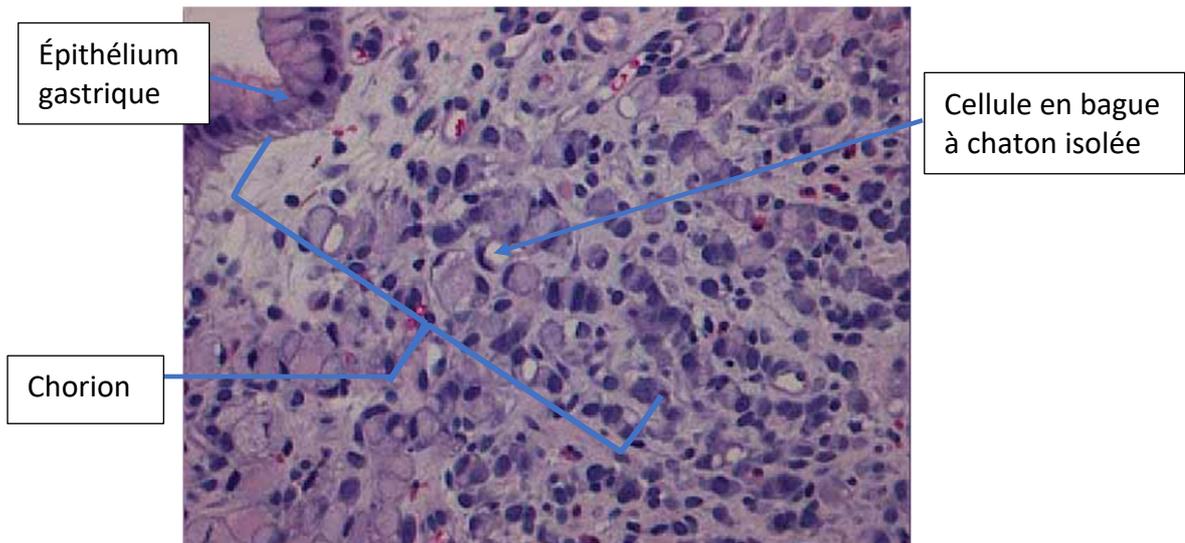


Figure 6 : Aspect histologique d'un sous type à cellule en bague à chaton (Hu et al., 2012)

### 1.1.1.3. Classification clinique et histopathologique TNM

La classification TNM est un système international de classement des cancers selon leur niveau d'extension anatomique. La classification du CG se fait sur deux axes : une classification **clinique** (examen physique, d'imagerie, endoscopique, laparoscopique et chirurgical ; biopsie, cytologie, biochimie) et une classification **histopathologique** (examen histologique de pièces chirurgicales réséquées, cytologie de liquide de rinçage péritonéal).

L'ensemble de ces données cliniques et paracliniques permettent d'attribuer un stade pour les trois catégories suivantes :

- **T** : La description de la tumeur primaire ou des récives (si une chirurgie d'exérèse a déjà été exercée) : localisation anatomique, type macroscopique, type histologique, profondeur de l'infiltration, le volume, le degré d'infiltration et la présence d'emboles
- **N** : La présence métastases dans les nœuds lymphatiques loco-régionaux
- **M** : La présences de métastases à distance (péritonéales, hépatiques, surrénaliennes etc ...)

Pour chaque paramètre, le niveau d'extension de la maladie est exprimé par un chiffre suivant la lettre (T3, M1 par exemple). En médecine humaine, l'établissement du stade TNM de la tumeur permet **d'éclairer le choix thérapeutique**, la pertinence des traitements adjuvants et fournit des éléments pronostiques.

#### 1.1.1.3.1. T : Description de la tumeur primaire.

La description de la tumeur primaire comprend tout d'abord sa **localisation**. La classification définit trois divisions anatomiques de l'estomac (cf. figure 7 ci-dessous).

U (Upper) : Tiers supérieur  
M (Medium) : Tiers moyen  
L (Lower) : Tiers inférieur  
E : Œsophage  
D : Duodénum

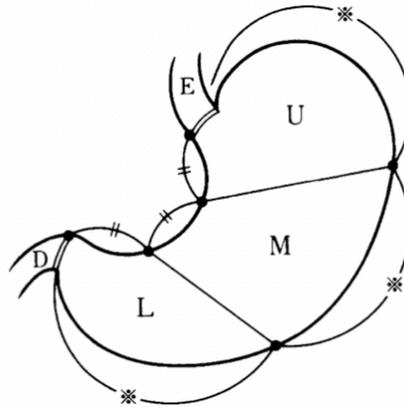


Figure 7 : Portions anatomiques de l'estomac (JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION (2011))

À celle-ci s'ajoute une subdivision en quatre catégories selon la **localisation circonférentielle** : Petite courbure, grande courbure, paroi antérieure et paroi postérieure (cf. figure 8 ci-dessous).

Gre : Grande courbure  
Less : Petite courbure  
Ant : Paroi antérieure  
Post : Paroi postérieure

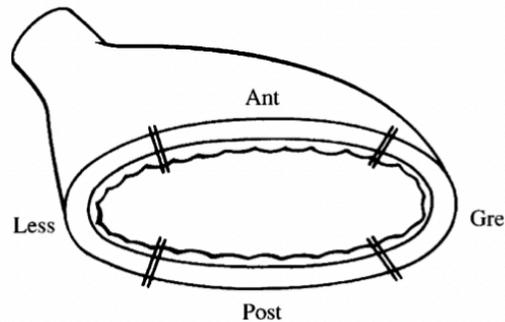


Figure 8 : Subdivision circonférentielle de l'estomac (JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION (2011))

- Type morphologique :

La description du type morphologique se base sur une numérotation de 0 à 5. Le type 1 est une tumeur bien délimitée et polypoïde, le type 2 une tumeur ulcéreuse à marges surélevées bien définies, le type 3 une tumeur infiltrante à marges mal définies et le type 4 correspond à une tumeur mal délimitée, sans ulcération ou marges surélevées, épaississant et indurant la paroi gastrique de façon diffuse. Les types morphologiques qui ne rentrent dans aucun de ces critères sont de type 5. (cf figure 8 ci-dessous).

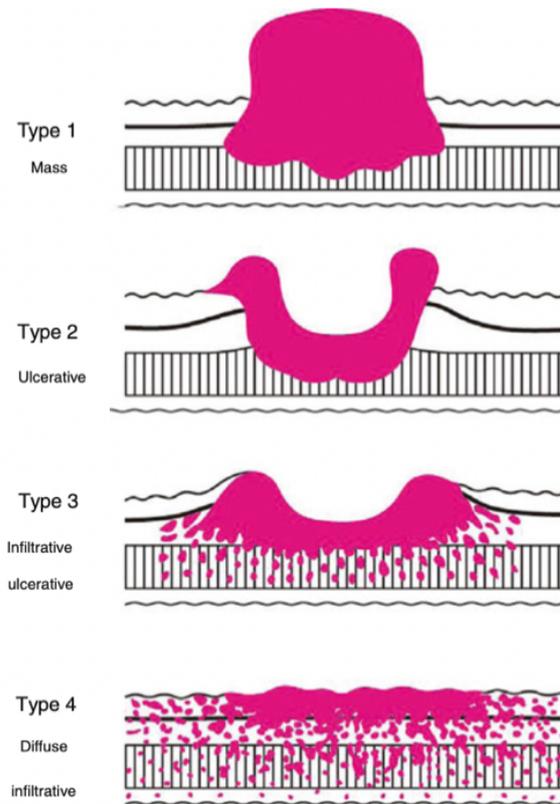


Figure 9 : Types morphologiques de carcinomes gastriques chez l'homme (JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION (2011))

- Classification histologique :

La classification histologique des CG reprend les critères de classification de l'OMS en ajoutant certaines subdivisions :

- Adénocarcinome papillaire,
- Adénocarcinome tubulaire : différencié ou modérément différencié,
- Adénocarcinome mucineux,
- Adénocarcinome à cellules en bague à chaton
- Adénocarcinome indifférencié : type « solide » ou « non solide ».

Elle comprend d'autres types plus rares, également décrits dans le système de classification de l'OMS.

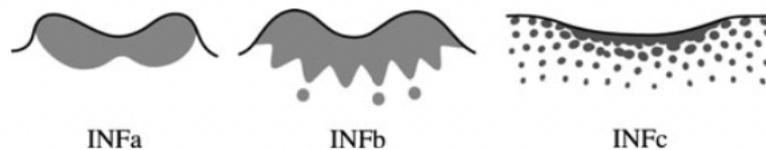
- Profondeur de l'infiltration :

La profondeur de l'infiltration de la tumeur (catégorie T) prend en compte le nombre de couches stomacales atteintes et l'atteinte éventuelle des tissus adjacents (cf. tableau 1 ci-dessous).

Catégorie T	Niveau d'infiltration de la tumeur
TX	Niveau inconnu
T0	Absence de signe de tumeur primaire
T1	Tumeur limitée à la muqueuse ou à la sous muqueuse : -T1a Tumeur limitée à la muqueuse -T1b Tumeur limitée à la sous-muqueuse
T2	Tumeur infiltrant la musculature
T3	Tumeur infiltrant la séreuse
T4	Tumeur contiguë à la séreuse ou atteignant des structures/organes adjacentes : -T4a Infiltration tumorale contiguë à la séreuse ou au contact de la cavité péritonéale -T4b Infiltration tumorale de structures adjacentes

Tableau 1 : Catégories d'infiltration (T) de la tumeur (JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION (2011))

- Pattern d'infiltration (INF) pour les tumeurs de catégories T1b et plus (cf. figure 10 ci-dessous) :



INFa : Croissance avec bords bien délimités  
 INFb : Pattern d'infiltration intermédiaire entre INFa et INFc  
 INFc : Pattern infiltrant avec bords mal délimités par rapport au tissu

Figure 10 : Pattern d'infiltration INF (JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION (2011))

- Emboles capillaires :

La présence d'emboles capillaires (lymphatiques ou veineuses) est échelonnée de 0 à 3 selon le niveau d'invasion. (cf Tableau 2 ci-dessous).

Emboles lymphatiques	Emboles veineuses
Ly0 : aucune embole lymphatique	V0 : aucune embole veineuse
Ly1 : peu d'emboles lymphatiques	V1 : : peu d'emboles veineuses
Ly2 : présence modérée d'emboles lymphatiques	V2 : présence modérée d'emboles veineuses
Ly3 : présence marquée d'emboles lymphatiques	V3 : présence marquée d'emboles veineuses

*Tableau 2 : Niveau d'embolisation tumorale lymphatique (Ly) ou veineuse (V) (JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION (2011))*

1.1.1.3.2. **N : Métastases localisées dans les nœuds lymphatiques**

L'ensemble des nœuds lymphatiques (NL) péri-gastriques et du hiatus œsophagien sont répertoriés et numérotés de 1 à 16. Un examen exhaustif de l'ensemble de ces NL régionaux est conseillé afin **d'établir le niveau de métastases régionales**, gradé de 0 à 3 (cf. Tableau 3 ci-dessous) :

Statut de métastases dans les NL régionaux (N)	Nombre de NL métastatiques
NX	Évaluation des NL non réalisé/réalisable
N1	1 à 2
N2	3 à 6
N3	>7
N3a	7-15
N3b	16 ou plus

*Tableau 3 : Classification du statut de métastases aux NL régionaux (JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION (2011))*

1.1.1.3.3. **M : Métastases distantes**

La mise en évidence de métastases à d'autres sites que les NL régionaux classe le cancer en M1. Sinon, la néoplasie est dite « M0 ». En cas de statut inconnu, le cancer est classé « MX » par défaut.

En outre, les sites de métastases péritonéales (P), dans le liquide de lavage péritonéal (CY), hépatique (H) peuvent être précisés avec une dichotomie 0/1 (P1 si présence de métastase péritonéale par exemple).

Le stade du cancer est déterminé à l'aide des éléments de classification précédents (cf figure 11.)

	N0	N1	N2	N3
T1a (M), T1b (SM)	IA	IB	IIA	IIB
T2 (MP)	IB	IIA	IIB	IIIA
T3 (SS)	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T4a (SE)	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4b (SI)	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC
M1 (Any T, Any N)	IV			

Figure 11 : Stade du cancer d'après les paramètres T,N,M (JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION (2011))

Une identification précise du stade de la maladie permet la planification d'un traitement adapté à chaque patient, en guidant la décision clinique concernant le recours à la chirurgie, à la chimiothérapie, à la radiothérapie ou à une combinaison de ces approches. (cf section 2.3.1.1 Consensus thérapeutique). Pour les stades précoces, la stadification TNM permet de déterminer la faisabilité d'une résection chirurgicale complète, tandis que pour les stades avancés, elle oriente les choix de traitement palliatif visant à améliorer la qualité de vie et à prolonger la survie. De plus, la stadification TNM fournit des informations pronostiques importantes qui aident à prédire la réponse au traitement et à estimer **les perspectives de survie à long terme**. En tant qu'outil essentiel dans l'évaluation de la gravité de la maladie, la stadification TNM contribue de manière significative à la **personnalisation des soins**, en permettant une approche thérapeutique plus ciblée et en optimisant les résultats chez les patients atteints de CG.

A l'heure actuelle, cette méthode est peu utilisée en médecine vétérinaire en raison de **l'incertitude entourant ses implications thérapeutiques et pronostiques** dans l'espèce canine. Des travaux de recherche plus détaillés sont nécessaires pour envisager une adaptation de la classification TNM humaine qui puisse fournir des informations pronostiques et thérapeutiques utiles dans la prise en charge du CG chez le chien.

#### 1.1.1.4. Classification génomique

Le développement de techniques de séquençage moléculaire de l'ADN a permis d'étudier plus précisément des mécanismes étiologiques de la carcinogenèse au niveau moléculaire chez l'Homme. La comparaison des séquences nucléotidiques de régions d'intérêt des cellules cancéreuses avec celles de cellules somatiques des patients permet de mettre en exergue des **anomalies moléculaires communes** aux lésions néoplasiques. Ces découvertes sont fondamentales à l'évolution de la recherche dans le domaine car elles ouvrent la voie à de nouvelles modalités

thérapeutiques ciblées et permettent d'espérer des taux de survie plus importants à l'avenir.

#### 1.1.1.4.1. Classification publiée par le Cancer genome Atlas Research Network (2014)

En 2014, une publication majeure est communiquée dans le journal *Nature*. Elle propose une classification basée sur des critères génomiques grâce à une analyse génétique exhaustive sur 290 prélèvements de patients atteints d'adénocarcinomes gastriques. Les chercheurs sont parvenus à distinguer **4 types majeurs de CG** sur la base de ces échantillons (THE CANCER GENOME ATLAS NETWORK (2014)) :

1. Tumeurs infectées par l'EBV (Epstein-Barr Virus) :
2. Tumeurs MSI (Micro-Satellite Instability) :
3. Tumeurs à génome stable :
4. Tumeurs à chromosomes instables :

Chaque sous-type néoplasique est caractérisé par des mutations de gènes codants causant *in fine* un **dérèglement** dans certaines fonctions cellulaires (mitose, présentation aux cellules immunitaires, adhérence cellulaire). Ces dysfonctions moléculaires communes facilitent la compréhension des présentations histologiques et morphologiques de chaque sous-type. (cf figure 11 ci-dessous)

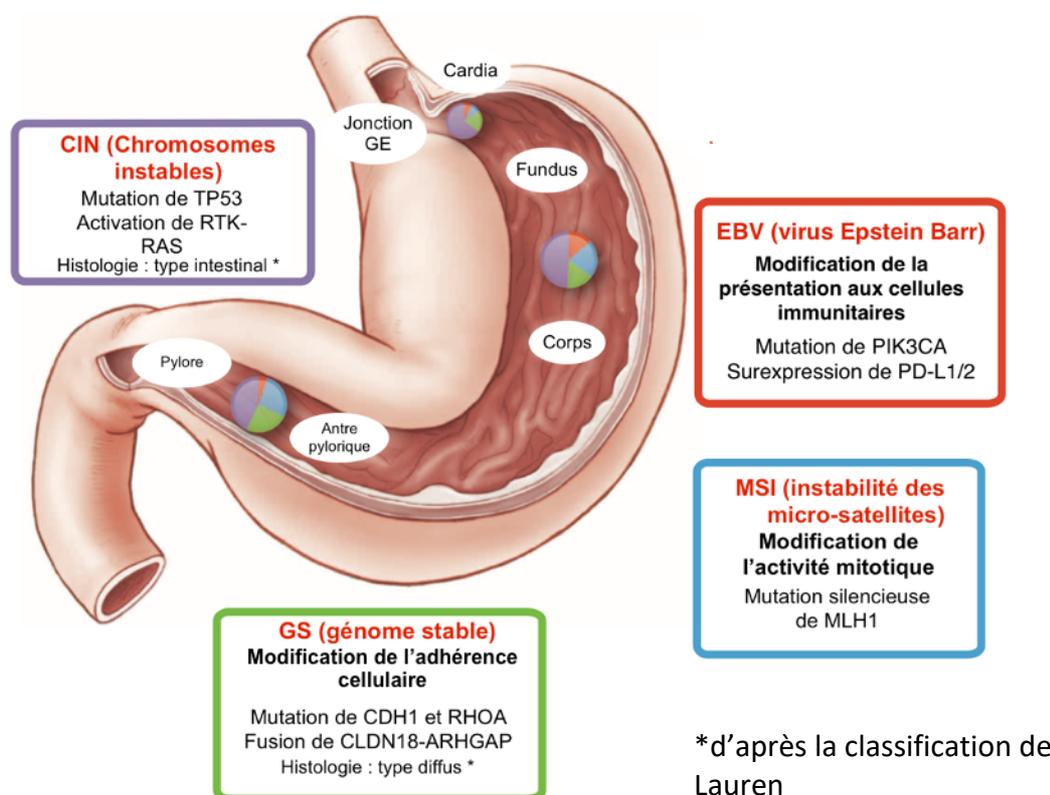


Figure 12 : Caractéristiques principales des quatre sous-types de carcinome gastrique proposés par le Cancer Genome Atlas Research Network (THE CANCER GENOME ATLAS NETWORK (2014))

#### 1.1.1.4.2. Classification proposée par l'université de médecine de Zhejiang. (2021)

En 2021, un nouveau type de classification a été proposé par une équipe de chercheurs chinois de l'université de médecine de Zhejiang. Cette étude se base sur des prélèvements d'une cohorte de 70 patients chinois atteints de carcinome gastrique. Utilisant des techniques du **séquençage d'exome** (séquençage des parties codantes du génome), elle a identifié 32 gènes significativement mutés lors de carcinome gastriques. **Quatre sous-types moléculaires** ont été définis (WANG et al. (2021)) :

- Sous type 1 : Ce sous-type réunit les tumeurs qui présentent des mutations récurrentes du gène **TP53** et une amplification du gène **ERBB2**. Elles présentent également haute charge mutationnelle (TMB : Tumor Mutation Burden) et haute charge néoantigénique (TNB : Tumor Neoantigen Burden). Ce sous-type tumoral présente une hétérogénéité génétique élevée et une tendance aux métastases hépatiques. Il correspond histologiquement au sous-type intestinal dans la classification de Lauren.
- Sous-type 2 : Ce sous-type réunit les tumeurs qui présentent fréquemment des mutations de **TP53** et **SYNE1**. Le TMB et TNP sont également élevés. Ce sous type est de mauvais pronostic et atteint les **patients âgés** en majorité.
- Sous-type 3 et 4 : Ces sous types correspondent à des tumeurs plus stables sur le plan génomique et histologiquement au sous-type diffus/mixte dans la classification de Lauren. Ces sous-types ont une tendance à provoquer des métastases péritonéales. Le pronostic du sous type 4 est meilleur que celui du sous-type 3.

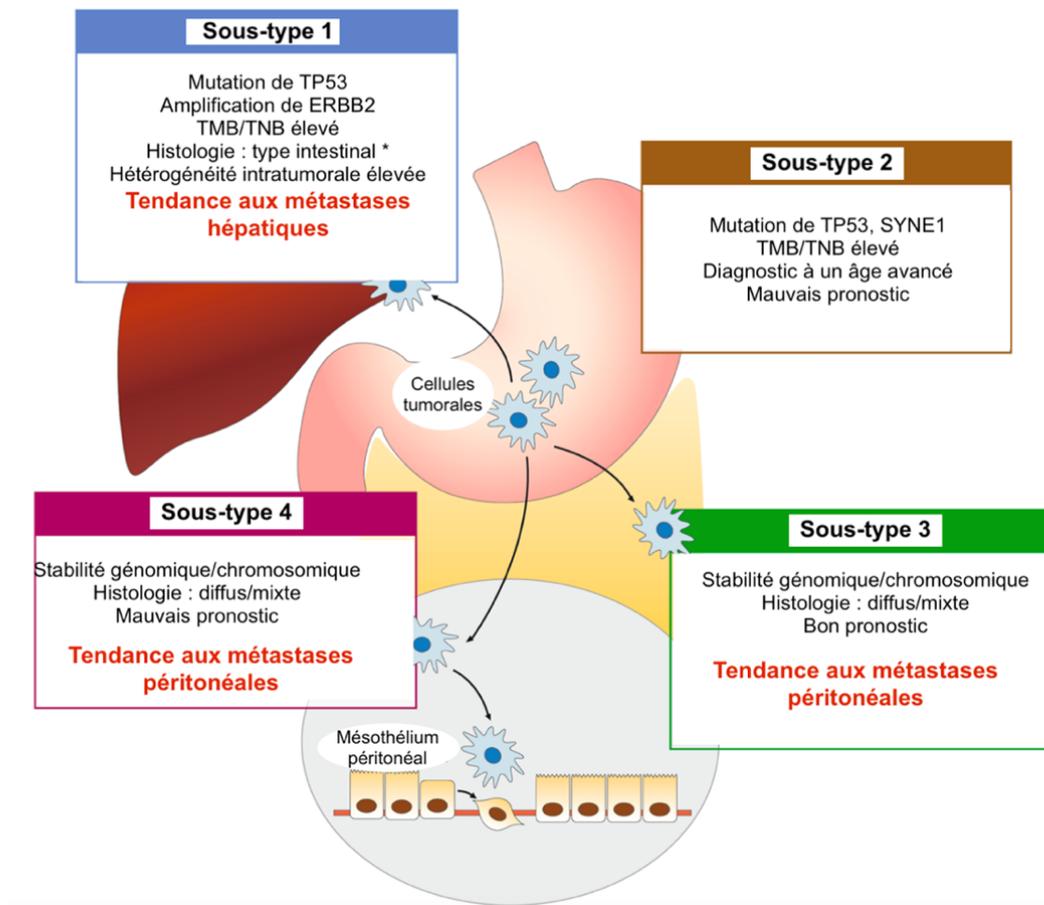


Figure 13 : Caractéristiques principales des quatre sous-types de carcinome gastrique proposée par l'université de médecine de Zhejiang (WANG, H, DING, Y., CHEN, Y., et al. (2021))

#### 1.1.1.5. Correspondances entre les classifications

Le tableau 4 reprend les correspondances entre les différents systèmes de classification histologique et moléculaire en médecine humaine.

Classification de Lauren (1965)	Classification de l'OMS (2010)	Classification du Cancer genome Atlas Research Network (2014)	Classification de l'université de médecine de Zhejiang. (2021)
<b>Intestinal</b>	Type commun : Papillaire / tubulaire	CIN (chromosome instable)	Sous-type 1/2
<b>Intestinal/diffus</b>	Type commun : Mucineux		
<b>Diffus</b>	Type commun : - A cellules peu cohésives, phénotype en cellule en bague à chaton - Peu cohésif, autres types cellulaires	GS (génom stable)	Sous-type 3/4
<b>Mixte</b>	Type commun : Mixte		Sous-type 3/4
<b>Indéterminé</b>	Type commun : Carcinome tubulaire peu différencié Type spécial : Carcinome indifférencié	EBV (Epstein Barr virus) MSI (instabilité des microsatellites)	

Tableau 4 : Correspondances entre les systèmes de classification histologique de l'adénocarcinome gastrique humain (Mariette et al., 2019)

### 1.1.2. Chez le chien

Chez le chien, l'analyse histologique des tissus biopsiés ou excisés chirurgicalement peut se faire **selon les classifications de l'OMS et de Lauren**. La classification de l'OMS pour les animaux domestique décrit les mêmes sous-types principaux que chez l'Homme (adénocarcinome tubulaire, papillaire, mucineux et à cellules en bague à chaton). (Head, 2003)

Le lien de correspondance entre les différents systèmes de classification est détaillé dans le tableau 5 ci-dessous.

Classification de Lauren (1965)	Classification OMS humaine (2010)	Classification OMS des tumeurs du tractus alimentaire des animaux domestiques (2003)
Intestinal	Adénocarcinome papillaire /Tubulaire	Adénocarcinome papillaire /Tubulaire
Diffus	Adénocarcinome à cellule en bague à chaton/ types peu cohésifs	Adénocarcinome à cellule en bague à chaton/ types peu cohésifs
Indéterminé	Adénocarcinome tubulaire peu différencié	Adénocarcinome tubulaire peu différencié
Intestinal/Diffus	Adénocarcinome mucineux	Adénocarcinome mucineux
	Adénocarcinome à cellules squameuses	Carcinome épidermoïde
		Carcinomes hépatoïdes, Carcinosarcomes, Tumeurs rhabdoïdes malignes, carcinome muco-épidermoïde ...

Tableau 5 : Tableau de correspondance entre les système de classification des carcinomes gastriques (Amorim et al., 2016)

Bien que les sous-types plus rares décrits dans la classification de l'OMS humaine (carcinome à cellules peu cohésives, carcinome mixte) ne soient pas reconnus dans la classification OMS des animaux domestiques, certaines présentations histologiques semblent pouvoir correspondre à leur description chez le chien (Amorim et al., 2016) (cf. figure 13 ci-dessous).

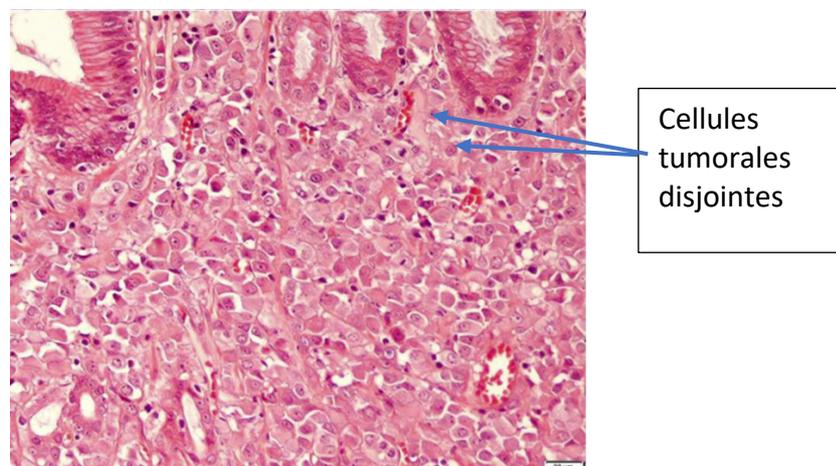


Figure 14 : Carcinome peu cohésif chez le chien (Amorim et al., 2016)

## Bilan section 1.1. :

En médecine humaine, une variété de systèmes de classification est employée pour la caractérisation du carcinome gastrique : cela inclut des classifications basées sur l'histologie telles que celles de Lauren et de l'OMS, des classifications qui combinent des critères cliniques et histopathologiques comme le système TNM, ainsi que des classifications plus récentes fondées sur les caractéristiques moléculaires de la tumeur.

La classification des carcinomes gastriques chez le chien ne suit pas exactement les mêmes protocoles que ceux utilisés pour les humains, mais des systèmes analogues existent pour décrire la maladie en médecine vétérinaire.

### 1.2. Épidémiologie

#### 1.2.1. Chez l'Homme

Chez l'Homme, les cancers gastriques représentent un **problème de santé publique** majeur : près d'un million de nouveaux cas sont recensés chaque année. Des estimations à l'échelle mondiale placent cette maladie au quatrième rang des cancers les plus fréquents (7,8% des cancer totaux), derrière le cancer des poumons, du sein et le cancer colorectal (Ferlay et al., 2010). Du fait de son caractère **agressif** et de son **mauvais pronostic**, il constitue **la deuxième cause de mortalité** liée au cancer à l'échelle mondiale. (Ferlay et al., 2010) La médiane de survie est de moins de 12 mois lors de diagnostic à un stade avancé. (Zhang and Zhang, 2017)

Le cancer gastrique est une maladie multifactorielle et de nombreux facteurs environnementaux semblent être impliqués dans son développement : on estime qu'ils en sont la cause directe dans **50% des cas** chez l'Homme. (Ferlay et al., 2010)

##### 1.2.1.1. Signalement

###### 1.2.1.1.1. Âge

L'incidence des cancers gastrique augmente progressivement avec l'âge, avec un âge médian au diagnostic de 70 ans. Dix pour cent des CG sont diagnostiqués avant l'âge de 45 ans. (Machlowska et al., 2020)

###### 1.2.1.1.2. Sexe

Le CG touche davantage les **individus masculins** : les études épidémiologiques sur les bases de données de nombreux pays rendent compte d'un rapport de 3 à 2 entre l'incidence chez l'homme et la femme. (Ferlay et al., 2010)

### 1.2.1.1.3. Variabilité géographique

Les données montrent une très forte **disparité géographique** de cette tumeur avec une incidence majorée dans les pays en voie de développement (qui constituent plus de 70% des cas mondiaux) (Ferlay et al., 2010). Les zones géographiques les plus touchées sont l'Amérique centrale, l'Amérique du sud, l'Europe de l'Est et l'Asie de l'Est (Chine, Japon). Les zones à plus faible risque sont l'Amérique du nord, l'Afrique du nord et de l'ouest, l'Océanie, l'Asie du sud. (cf figure 14 ci-dessous)

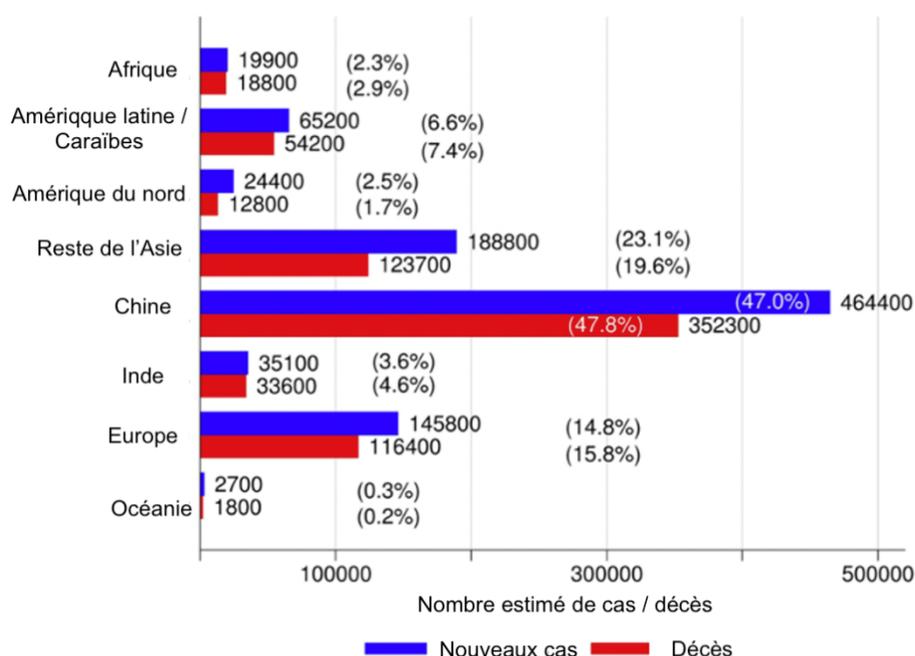


Figure 15 : Nombre estimés de nouveau cas et de décès liés au cancer gastrique en 2008 par région du monde (Ferlay et al., 2010)

### 1.2.1.2. Facteurs de risque

De nombreux facteurs de risque ayant un impact significatif dans l'apparition de la maladie ont été mis en évidence chez l'Homme incluant des **antécédents familiaux**, la consommation d'**alcool** et/ou de **tabac**, l'alimentation ainsi que certains agents infectieux (bactérie (*Helicobacter pylori*) ou virus (virus Epstein-Barr)).

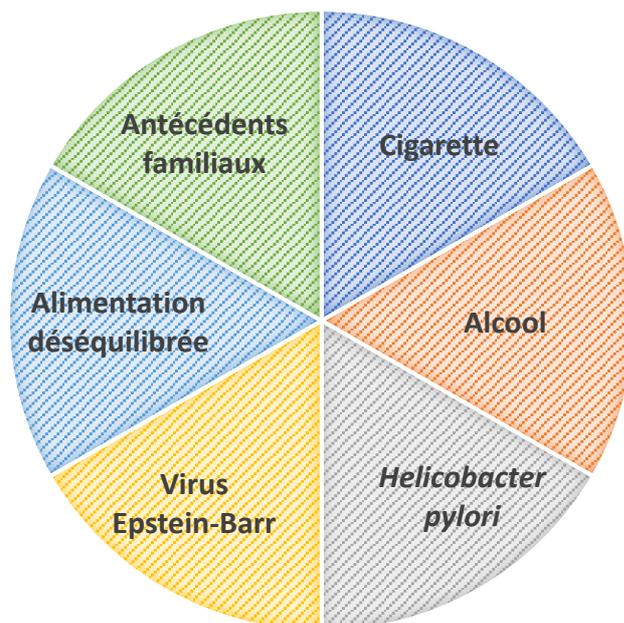


Figure 16 : Facteurs de risque liés au développement de CG chez l'Homme (Machlowska et al., 2020)

#### 1.2.1.2.1. Prédipositions génétiques

Bien que la plupart des cancers gastriques soient sporadiques, des cas familiaux sont observés chez près de 10 % des patients. Parmi eux, les cas héréditaires, liés à des syndromes connus de susceptibilité au cancer et/ou à des causes génétiques, représenteraient 1 à 3 % de l'ensemble des cancers gastriques (Pinheiro et al., 2014).

Le cancer gastrique diffus héréditaire (HDGC : Hereditary diffuse gastric cancer) est le plus documenté parmi eux. (cf section 3.2.2 Mutations germinales)

#### 1.2.1.2.2. Helicobacter pylori

*H.pylori* est une bactérie à GRAM négatif qui peut coloniser l'estomac de l'Homme. Bien que la plupart des infections par ce germe soient asymptomatiques, elle apparaît être le facteur environnemental le plus impliqué dans l'apparition de CG.

On pense que cette bactérie était autrefois ubiquitaire dans l'espèce humaine. Néanmoins, sa prévalence a nettement diminuée dans de nombreuses populations humaines et est maintenant rare en Europe de l'ouest, en Amérique du nord, en Océanie et au Japon. (de Martel et al., 2013)

Le risque d'infection par HP étant corrélé avec un statut socio-économique défavorisé et des mauvaises conditions sanitaires, il est alors probable que la diminution progressive de sa prévalence chez ces populations soit liée au développement économique de ces régions.

En 1994, un groupe d'experts de l'agence internationale pour la recherche sur le cancer (IARC International Agency for Research on Cancer) a classé l'infection par cette bactérie comme **cancérogène de 1<sup>ère</sup> classe** sur la base de son association significative avec l'apparition de CG en partie distale de l'estomac. (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (1994)).

Malgré un lien causal entre la bactérie et le CG largement admis dans la littérature scientifique, les mécanismes précis par lesquelles HP favorise l'apparition de CG restent **mal définis à l'heure actuelle** : ils semblent dépendre de la souche bactérienne, du génotype, du microbiote de l'hôte ainsi que de facteurs alimentaires.

Selon certaines études, HP ciblerait différentes protéines cellulaires ce qui modifierait la réponse inflammatoire de l'hôte, entraînant dans un premier temps une gastrite chronique et des ulcérations. Dans un second temps, l'infection par cette bactérie engendrerait une altération du cycle cellulaire des cellules épithéliales (augmentation de l'apoptose et de la prolifération cellulaire) préfigurant au long terme l'apparition de tumeurs malignes (CG, lymphome...)(cf. Figure 16 ci-dessous). (Wang et al., 2014)

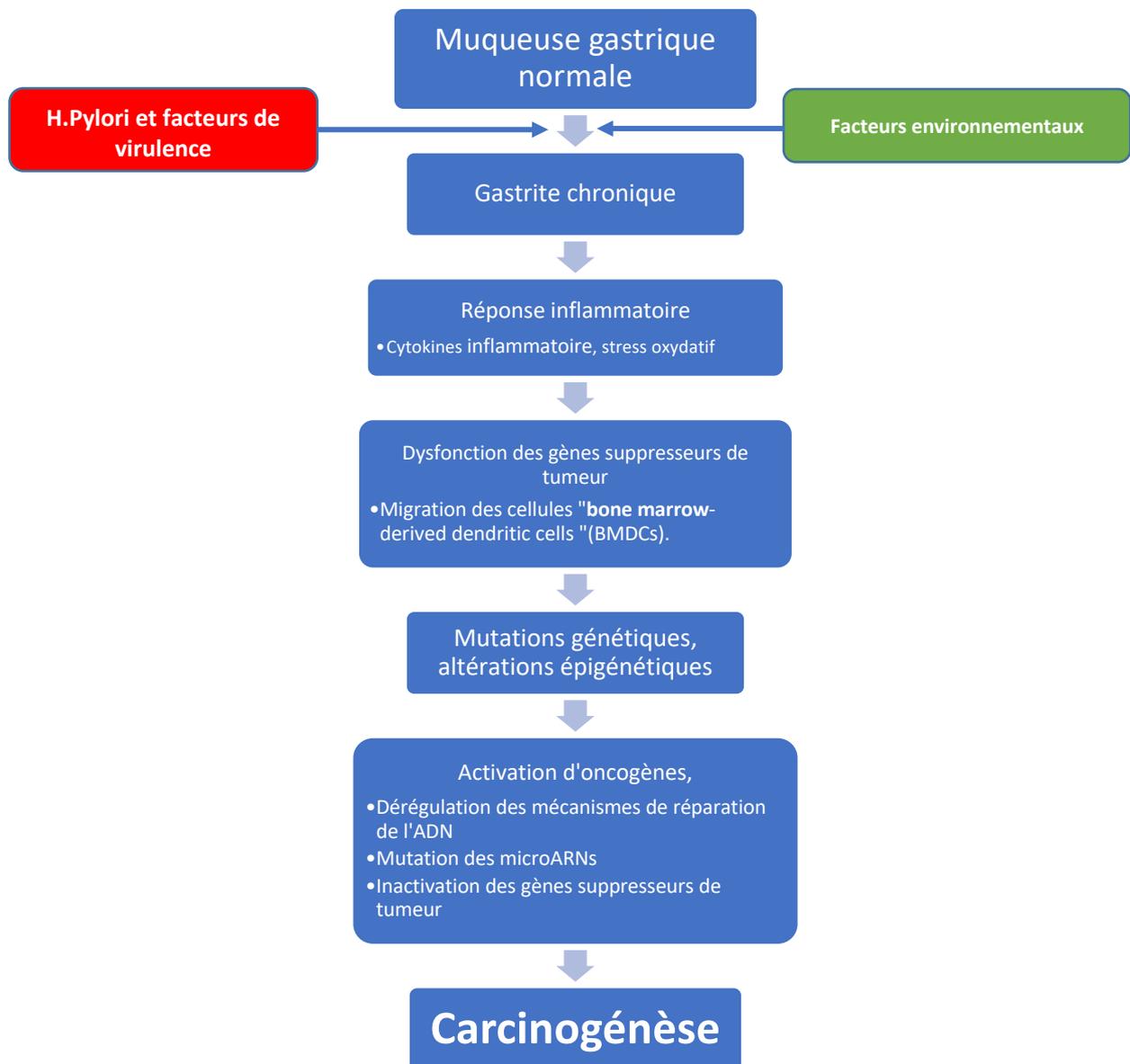


Figure 17 : Illustration schématisée des mécanismes de carcinogénèse liés à H.Pylori (Wang et al., 2014)

#### 1.2.1.2.3. Virus Epstein-Barr

Le virus Epstein-Barr (EBV), aussi appelé Herpes humain de type 4, est un virus à ADN présent chez 90% des adultes. Il pénètre dans l'organisme via les cellules épithéliales de l'oropharynx et se propage aux tissus lymphoïdes (notamment gastriques) où il infecte les lymphocytes B. Ce portage viral est latent et se poursuit tout au long de la vie de l'hôte.

Les CG associés au virus Epstein-Barr (EBVaGC) comprennent près de **10% des cancer gastrique chez l'Homme**. Comme pour HP, de nombreux mécanismes contribuent à la carcinogénèse (Naseem et al., 2018) :

- Hyperméthylation des gènes suppresseurs de tumeur
- Inflammation de la muqueuse gastrique
- Infiltration de cellules immunitaires
- Changement dans le cycle cellulaire : l'EBV cause l'expression de gènes qui affectent le cycle cellulaire de l'hôte

Des facteurs environnementaux pourraient prédisposer à l'apparition d'EBVaGC selon une étude récente (Bae and Kim, 2016). Le risque de le développer varie selon la localisation géographique, avec des risques majorés en Asie de l'est, où une grande incidence de CG est constatée.

D'autres facteurs seraient à l'origine d'une augmentation de ce risque : certaines co-infections (virus du SIDA, HP), l'inhalation de fumée de tabac (qui a été démontré comme favorisant la réactivation du virus dans les cellules gastriques), des antécédents d'ulcère gastrique ... (Bae and Kim, 2016).

Les EBVaGC ont une localisation préférentielle dans l'estomac proximal (11,6% dans le cardia, 9,5% dans le corps de l'estomac) (Park et al., 2016).

#### 1.2.1.2.4. Autres facteurs de risques : alimentation, tabac, alcool ...

Des facteurs prédisposants au CG liés au mode de vie ont été mis en évidence. Une méta-analyse a identifié des risques majorés liés à une faible consommation de fruits et légumes ainsi qu'à une consommation de tabac et d'alcool. (Nagel et al., 2007) Néanmoins, leur influence semble moins importante que celle liée aux agents infectieux ou aux antécédents familiaux.

### 1.2.2. Chez le Chien

#### 1.2.2.1. Signalement

##### 1.2.2.1.1. Âge

Le CG touche des chiens dans un large intervalle d'âge (3 à 16 ans). Néanmoins, comme chez l'Homme, il concerne majoritairement les individus d'âge moyen à avancé (moyenne de 8 à 9,5 ans) ((Swann et al., 2002),(Seim-Wikse et al., 2013),(Fonda et al., 1989; Gualtieri et al., 1999)

### 1.2.2.1.2. Sexe

Les études révèlent une incidence plus élevée chez les individus mâles par rapport aux femelles, tout comme chez l'Homme, avec un rapport estimé entre 1,2:1 (Seim-Wikse et al., 2013) et 1,5:1 (Gualtieri et al., 1999). Cependant, en raison du nombre limité de cas inclus dans ces études (respectivement n=31 et n=42), cette différence de prévalence n'est pas estimée avec une grande précision.

### 1.2.2.1.3. Prédipositions raciales

Bien que des prédispositions raciales au CG aient longtemps été suspectées, de nombreuses études vétérinaires ont échoué à les mettre en évidence du fait d'un nombre souvent trop faibles de cas. (Lingeman et al., 1971). Plus récemment, une étude sur une large base de donnée du registre norvégien des cancer canins (n=19 715 avec 31 cas confirmés de CG) a réussi à identifier une prédisposition statistiquement significative pour le CG dans les races suivantes (Seim-Wikse et al., 2013) :

Race à risque	Proportional morbidity ratio (PMR)	Intervalle de confiance à 95%
<b>Berger belge Tervueren</b>	56,1	24,7-127
<b>Bouvier des Flandres</b>	36,5	5,3-253
<b>Berger Belge Groenendael</b>	34,5	10,8-110
<b>Colley</b>	26,1	6,4-106
<b>Caniche</b>	7,6	2,3-25
<b>Norwegian Lundehund</b>	6,1	1,5-25

Tableau 6 : Races prédisposées au CG dans l'étude de Seim-Wiske et al. (2013)

Une seconde étude récente basée sur les données des école vétérinaires nord-américaines (*veterinary medicine database (VMDB)* (n=932 172)) a recensé 568 cas confirmés de CG et a identifié des prédispositions significatives pour le CG dans les races suivantes (Koterbay et al., 2020) :

Race à risque	Odds ratio	Intervalle de confiance à 95%
<b>Chow-Chow</b>	14	11-18%
<b>Scottish terrier</b>	13	9-19%
<b>Bergers belges (toutes variétés)</b>	12	6,8-23%
<b>Bouvier des Flandres</b>	11	6,6-19%
<b>Spitz loup</b>	7,4	4,2-13%
<b>Norwegian Lundehund</b>	6,9	3,4-14%
<b>Setter irlandais</b>	5,1	3,3-8,1%
<b>Caniche</b>	4,0	2,6-6,1%
<b>Basset Hound</b>	3,6	2,2-5,9%
<b>West Highland White terrier</b>	3,4	1,9-6,1%
<b>Cairn terrier</b>	3,1	1,4-6,9%
<b>Samoyède</b>	2,4	1,2-4,6%

*Tableau 7 : Races prédisposées au CG dans l'étude de Koterbay et al. (2020)*

Ces deux études, portant sur un nombre important de cas, s'accordent pour identifier certaines races à risques dont les bergers belges, le bouvier des Flandres, le Norwegian Lundehund et le caniche. Parmi ces races prédisposées, les chefs de file sont les bergers belges (variété Tervueren et Groenendael) qui présentent un risque majoré de développer un CG de respectivement 56 et 35 par rapport aux chiens non prédisposés.

Les études divergent pour certaines races comme le chow-chow et le scottish terrier, probablement parce que ces races sont sous-représentées dans la population source norvégienne. Une variabilité génétique de ces races en fonction de la zone géographique peut également être en cause.

Enfin, des études plus anciennes fondées sur des bases de données moins larges rapportent également une prédisposition probable chez le Staffordshire bull terrier (Sullivan et al., 1987)

#### *1.2.2.2. Facteurs de risque*

Les facteurs de risque impliqués dans le développement de CG chez les chiens sont encore largement méconnus. Toutefois, les prédispositions raciales importantes relevées indiquent l'implication de facteurs génétiques dans l'apparition de la maladie.

Certaines études ont établi un lien de causalité entre certaines maladies gastriques et le développement de CG. Parmi elles, la maladie de Ménétrier (ou gastrite hypertrophique) est une entité rare qui semble être à l'origine du développement de CG chez certains individus. La maladie touche particulièrement les races de type terriers ce qui expliquerait la prédisposition au CG dans ces races, observée dans l'étude de Koterbay et al. en 2020 (cf tableau 7).

Chez le Norwegian Lundehund, la gastrite atrophique pourrait conduire au développement de CG. Chez les chiens atteints, l'atrophie gastrique entraîne une

augmentation de la gastrinémie, ce qui pourrait jouer un rôle important dans la carcinogenèse selon l'étude de Kolbjørnsen et al. (1994).

Contrairement à chez l'Homme, la bactérie *Helicobacter pylori* est rarement retrouvée dans l'estomac des chiens. Les espèces du genre *Helicobacter* plus couramment décrites chez les chiens sont *H. felis*, *H. bizzozeronii* et *H. heilmanni* sensu stricto, qui se localisent généralement sur les cellules pariétales ou les glandes gastriques, contrairement à *H. pylori* qui se trouve principalement dans l'épithélium de surface. Ainsi, les conséquences pathologiques caractéristiques de l'infection à *H. pylori* chez l'Homme, telles que l'infiltration neutrophile fovéolaire et la formation d'abcès de fosse, ne sont généralement pas observées lors d'une infection à des souches d'*Helicobacter* non-*H. pylori* dans l'estomac des chiens, comme l'ont constaté Amorim et al. (2014). De plus, une étude récente de Takemura et al. (2012) ne rapporte aucune modification de la prolifération épithéliale ni de l'expression de l'E-cadhérine dans la muqueuse gastrique des chiens infectés par ces espèces d'*Helicobacter*.

Ces données, combinées à l'absence fréquente de signes cliniques associés à l'infection par des *Helicobacter* non-*H. pylori*, suggèrent que ces microorganismes seraient plus susceptibles d'être des commensaux que des agents pathogènes. Ainsi, il semble que le facteur de risque bactérien lié à *Helicobacter* dans l'apparition du CG chez l'Homme ne soit pas applicable à l'espèce canine.

## Bilan section 1.2. :

Chez l'Homme, Le CG constitue un problème majeur de santé publique internationale, étant la seconde cause de mortalité liée au cancer chez l'homme. Son incidence augmente avec l'âge et est plus marquée chez les individus masculins. Les causes du CG sont multiples, avec près de la moitié des cas liés à des facteurs environnementaux (EBV, HP...). En outre, la composante génétique joue un rôle important, certains patients présentant une susceptibilité héréditaire à la maladie (HDGC).

Chez le chien, le CG est nettement moins répandu mais présente des caractéristiques épidémiologiques similaires concernant la distribution selon l'âge et le sexe. Des études récentes, s'appuyant sur d'importantes bases de données, ont démontré une susceptibilité spécifique de certaines races canines au développement de cette affection. (Bergers belges Tervueren et Groenendael, Bouvier des Flandres...)

### 1.3. Tableau clinique et paraclinique.

#### 1.3.1. Présentation clinique

Chez l'Homme et chez le chien, le développement de CG est souvent asymptomatique aux premiers stades de la maladie. Les signes cliniques apparaissent généralement de manière **chronique** aux stades avancés, avec une durée médiane de deux mois avant le diagnostic (Gualtieri et al., 1999). Cependant, chez certains chiens, la maladie peut évoluer de manière **aiguë** et présenter des symptômes similaires à ceux d'une obstruction gastro-intestinale. (Gualtieri et al., 1999)

Les signes cliniques sont généralement **frustes et non spécifiques**. Ils comprennent fréquemment des vomissements (38-100% des cas), une dysorexie (38-52%), une perte de poids (31%), de la léthargie (25-28%), un inconfort abdominal (14%), des épisodes d'hématémèse (13%) et du ptyalisme (9,5%). (Seim-Wikse et al., 2013) (Swann and Holt, 2002) (von Babo et al., 2012)

Les vomissements sont souvent persistants et de fréquence croissante au fil de l'évolution de la maladie. Ils peuvent ne pas être liés à la prise alimentaire et contenir du sang, de la salive et du mucus. L'intensité et la fréquence des vomissements ne permettent pas de prédire l'étendue de l'infiltration tumorale. En effet, des lésions gastriques minimales peuvent provoquer des vomissements très marqués. (Swann and Holt, 2002)

D'un point de vue physiopathologique, l'amaigrissement s'explique par une dysorexie souvent très marquée chez ces animaux, par les pertes sanguines et protéiques liées aux ulcérations, ainsi qu'au processus néoplasique en lui-même (**cachexie cancéreuse généralisée**). (R. Terragni et al., 2014)

#### 1.3.2. Biologie et hématologie.

L'évaluation des paramètres biochimiques et hématologiques est peu informative dans le diagnostic du CG. Chez certains patients, on peut observer les désordres suivants (von Babo et al., 2012) (Skinner, 2020) :

- Anémie (24%)
- Hypoprotéinémie (16%) en lien avec une hypoalbuminémie
- Thrombocytopénie ou thrombocytose
- Prolongation des temps de coagulation (8%).
- Augmentation des paramètres hépatiques (PAL, ALAT, etc.) lors de métastases hépatiques.

Chez l'Homme, le dosage de la gastrine, une protéine produite par certaines cellules gastriques, est utilisé comme examen biochimique d'orientation. En effet, il a été démontré que les patients atteints de cancer gastrique présentaient une gastrinémie significativement plus élevée que les individus sains (Rakic and Milicevic, 1991). Vingt-cinq à 50% des CG humains surexpriment cette protéine, et celle-ci est associée à des temps de survie significativement plus courts. (Stephens et al., 2007)

Une étude récente menée par Seim-Wiske et al. en 2014 a évalué l'intérêt de ce marqueur chez les chiens atteints de CG. Les résultats de cette étude n'ont pas montré d'élévation significative de la gastrinémie chez les chiens atteints de CG par rapport aux chiens sains. (Seim-Wikse et al., 2014). Par ailleurs, le dosage sérique de la gastrine n'est pas disponible en routine dans cette espèce.

### **Bilan section 1.3. :**

La progression du CG chez l'Homme et le chien présente une latence symptomatique initiale : les manifestations cliniques précoces sont souvent insidieuses, évoluant progressivement vers une symptomatologie plus évidente caractérisée par des vomissements persistants, une anorexie, un amaigrissement, et des signes généraux d'abattement. La corrélation entre l'intensité des vomissements et le degré d'invasion tumorale est inconstante.

Les paramètres biochimiques et hématologiques sont peu spécifiques. Des anomalies telles que l'anémie, l'hypoprotéinémie associée à une hypoalbuminémie, des anomalies plaquettaires, ainsi qu'une élévation des paramètres hépatiques secondaire à des disséminations métastatiques peuvent être constatés.



## 2. Méthode diagnostique, bilan d'extension et modalités thérapeutiques

### 2.1. Outils diagnostiques

Lors de suspicion de CG chez un chien, différents outils diagnostiques sont à la disposition du clinicien. Les examens d'imagerie présentent un intérêt majeur car ils permettent d'apprécier l'étendue des lésions gastriques associées et de les caractériser de façon non-invasive, mais avec une sensibilité variable.

#### 2.1.1. Radiographie

La radiographie est un examen d'imagerie intéressant en première intention dans le diagnostic du CG. L'examen radiographique de l'estomac peut être réalisé sur quatre décubitus : ventrodorsal (VD), dorsoventral (DV), latéral gauche (LG) et latéral droit (LD). Ces différentes projections permettent différentes répartitions du gaz à l'intérieur de l'estomac afin de visualiser correctement toutes ses régions. Des projections obliques supplémentaires peuvent être utilisées pour isoler des zones spécifiques de l'estomac.

La paroi gastrique normale apparaît lisse et uniforme et a une épaisseur de quelques millimètres lorsqu'elle est complètement distendue. A l'inverse, lorsque l'estomac n'est pas distendu, les plis de l'estomac donnent un aspect épaissi à la paroi gastrique.

Le CG peut se manifester radiographiquement par un effet de masse dans l'abdomen crânial, une perte de contraste abdominale (26%) ou un épaississement de la paroi gastrique (40%). (von Babo et al., 2012). Néanmoins, il constitue seulement un examen d'orientation du fait de sa faible sensibilité et spécificité vis-à-vis du CG. En effet, **30 à 37% des chiens atteints de CG ne présentent aucune anomalie radiographique.** (Swann and Holt, 2002; von Babo et al., 2012)

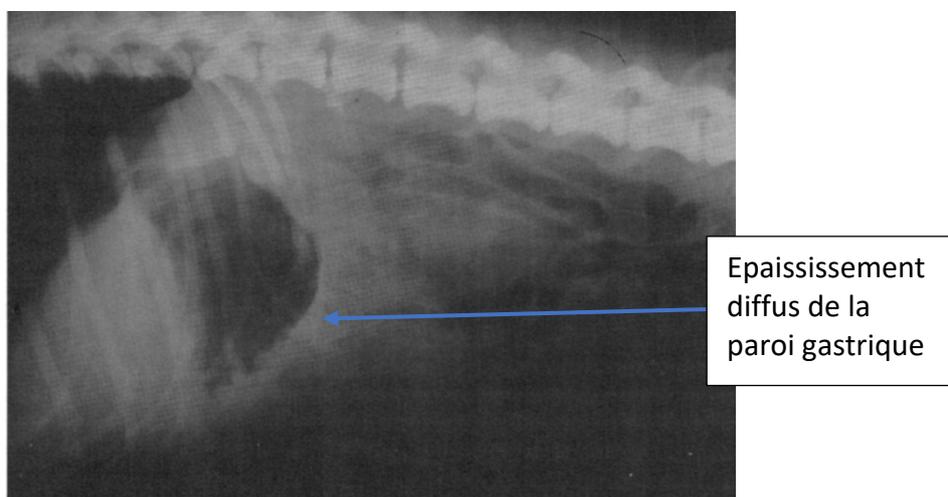


Figure 18 : Radiographie chez un chien atteint d'un CG (Gualtieri, Monzeglio, et al., 1999)

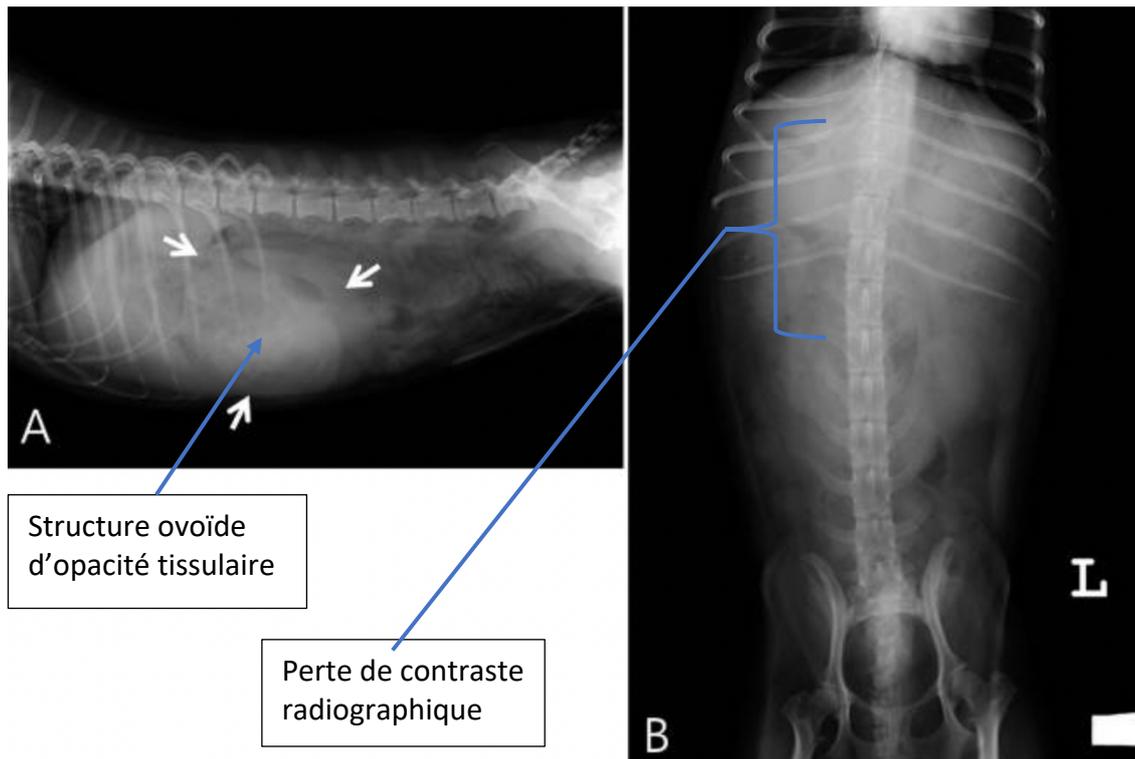


Figure 19 : Radiographie chez un chien atteint d'un CG (Lee et al., 2014). A : incidence LD ; B incidence VD

Une radiographie de contraste peut être réalisée afin de mieux apprécier la morphologie de l'estomac. Diverses techniques radiographiques sont décrites, telles que la **gastrographie à contraste positif**, utilisant du baryum ou un produit de contraste iodé, la **pneumogastrographie**, utilisant de l'air ou un autre gaz et la **gastrographie à double contraste**, utilisant un produit contraste positif suivi d'un gaz. (R. Terragni et al., 2014)

Le recours à des produits de contraste permet de mettre en évidence des lésions **difficilement détectables** sur des radiographies sans préparation.

Elle permet notamment de mettre en évidence certains ulcères lorsqu'ils sont de taille suffisante : l'accumulation de baryte dans les zones ulcérées produit des images radiographiques caractéristiques. (cf. figure 20 ci-dessous)

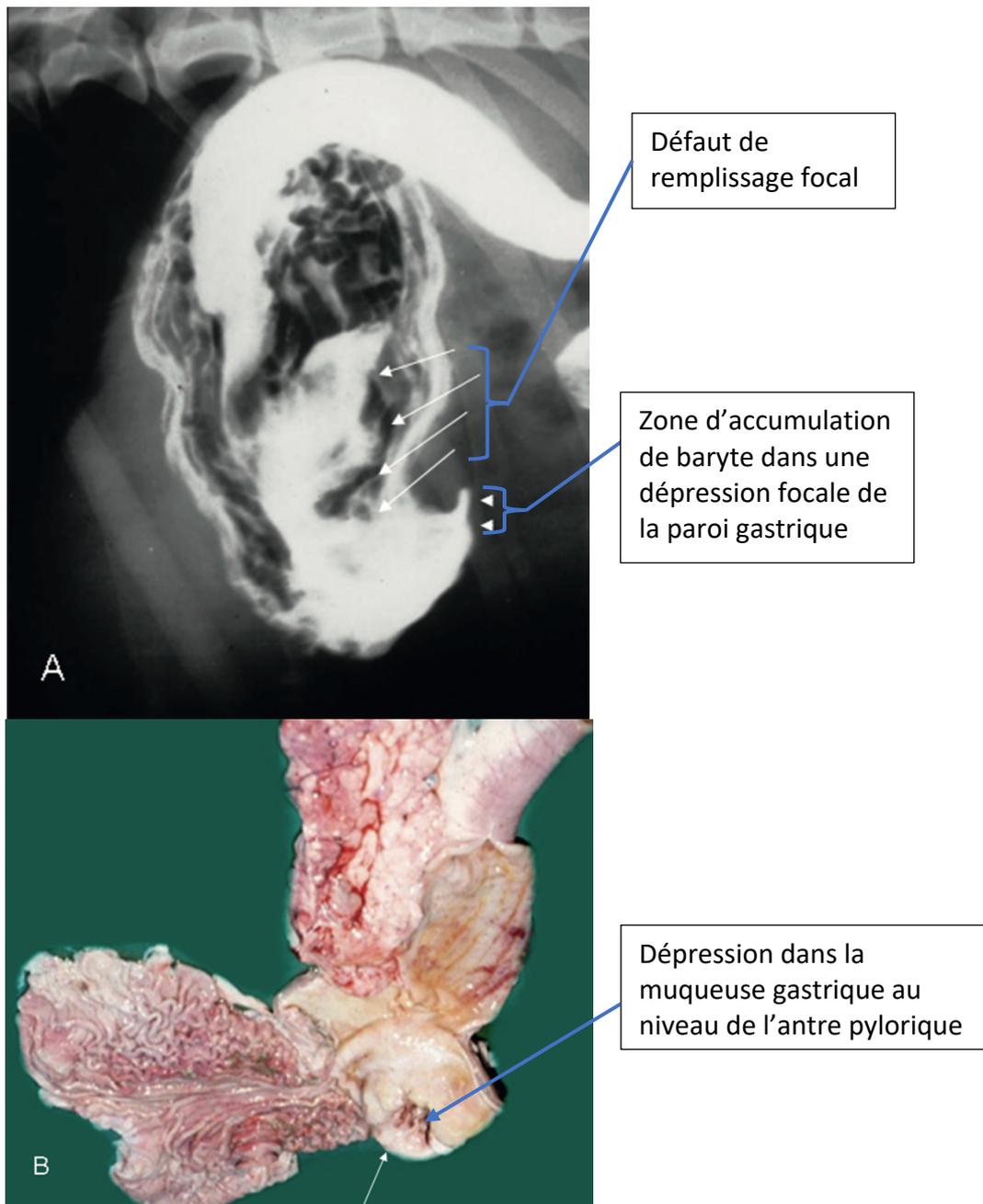


Figure 20 : Radiographie de contraste (transit baryté, LD) chez un chien atteint d'un CG (A) et examen post mortem de la lésion (B) (TERRAGNI, R., VIGNOLI, M., VAN BREE, H.J., et al. (2014))

En outre, un suivi radiographique de la vidange gastrique peut permettre d'identifier un éventuel retard de vidange ou un défaut de remplissage de l'estomac. Celui-ci peut être réalisé selon le protocole suivant :

Dans un premier temps, des radiographies abdominales sans contraste sont réalisées sur l'animal à jeun (sans sédation). Ensuite, une solution de sulfate de baryum est administrée soit par sonde orogastrique, soit par voie orale à la seringue. Les quantités recommandées de baryum sont de **8 à 12 ml/kg** pour les races de petit et moyen format et **de 5 à 7 ml/kg** pour les grands chiens (Morgan and Miyabayashi, 1984). Les différentes incidences radiographiques (VD et/ou DV ; LG et/ou LD) sont répétées à t<sub>0</sub>, t+15 et t+30 minutes, ainsi qu'à t+1, t+2 et t+3 heures après

l'administration du baryum. (R. Terragni et al., 2014). Le temps de vidange gastrique normal d'un produit de contraste est de 30 à 120 minutes.

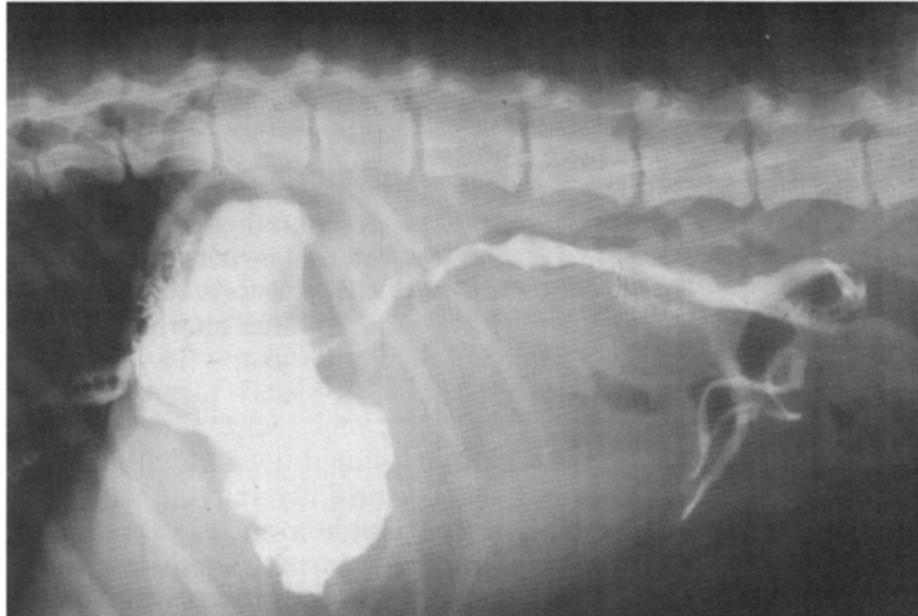


Figure 21 : Radiographie de transit baryté chez un chien atteint d'un CG (Gualtieri, Monzeglio, et al., 1999)

Si une perforation gastrique est suspectée, un produit de contraste iodé hydrosoluble doit être préféré aux solutés barytés en raison de la toxicité de ces derniers pour le péritoine.

La réalisation d'un transit baryté est généralement déconseillée chez des patients présentant des vomissements marqués du fait du risque de passage accidentel du marqueur dans les voies aériennes (fausse déglutition), à l'origine de complications graves. Ce type d'investigation peut exceptionnellement être envisagé dans les cas où une échographie abdominale n'est pas accessible.

### 2.1.2. Échographie

L'échographie abdominale est la modalité d'imagerie de choix pour l'examen de l'abdomen en médecine vétérinaire. En 1989, Penninck et al. ont décrit pour la première fois l'aspect échographique normal de l'estomac canin. Visualisable caudalement au foie, il présente des plis caractéristiques. L'échostructure de la paroi se caractérise par une **alternance de couche hyper- et hypoéchogènes** correspondant à la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et et la séreuse. L'activité péristaltique est identifiable. (Penninck et al., 1989)

L'examen échographique de l'estomac se fait idéalement à l'aide de deux ou trois sondes différentes. Une sonde microconvexe avec une fréquence comprise entre 5 et 10 MHz peut être employée chez les chiens de tout format et permet la visualisation complète de l'estomac. Pour les chiens de grande race et de race géante, l'utilisation d'une sonde à fréquence plus basse (3,5 – 5 MHz) peut s'avérer bénéfique pour l'évaluation de la partie la plus profonde de l'estomac. Une sonde linéaire à haute fréquence (7-15 MHz) peut être utile chez les races de petit format, ainsi que pour évaluer l'aspect ventral superficiel et l'aspect latéral gauche de l'estomac pour toutes les races. Il est important que l'animal soit à jeun depuis plus de 12 heures de sorte

que son estomac soit vide ou contienne uniquement du gaz ou du liquide. (R. Terragni et al., 2014)

L'examen échographique permet d'apprécier des éventuelles modifications d'épaisseur ou de structure de la paroi gastrique, des nœuds lymphatiques abdominaux ou d'autres sites fréquents de métastase (foie, rate ...). Cette technique est d'un grand apport car elle permet une exploration non invasive de l'abdomen et ne nécessite généralement pas d'anesthésie ou de sédation. Cependant, la présence de gaz ou de contenu alimentaire peut créer **des artefacts échographiques** qui nuisent à la visualisation de certaines lésions.

Plusieurs études ont évalué l'apparence échographique des CG chez le chien. (von Babo et al., 2012) (Lamb and Grierson, 1999) Les résultats montrent principalement :

- Un **épaississement de la paroi gastrique** (53% à 100%), localisé (83%) ou diffus (17%)
- Une hypoéchogénéicité généralisée du parenchyme (75%). Les lésions affectent en majorité toutes les couches de la paroi (92%) et rarement la muqueuse seulement (8%).
- Une perte de la structure en couches est observée dans 24% des cas.
- Des signes d'ulcérations sont mis en évidence dans 42% des cas ; des signes d'infiltration au-delà de la séreuse dans 42% des cas ; une lymphadénomégalie périphérique est observés dans 33% des cas

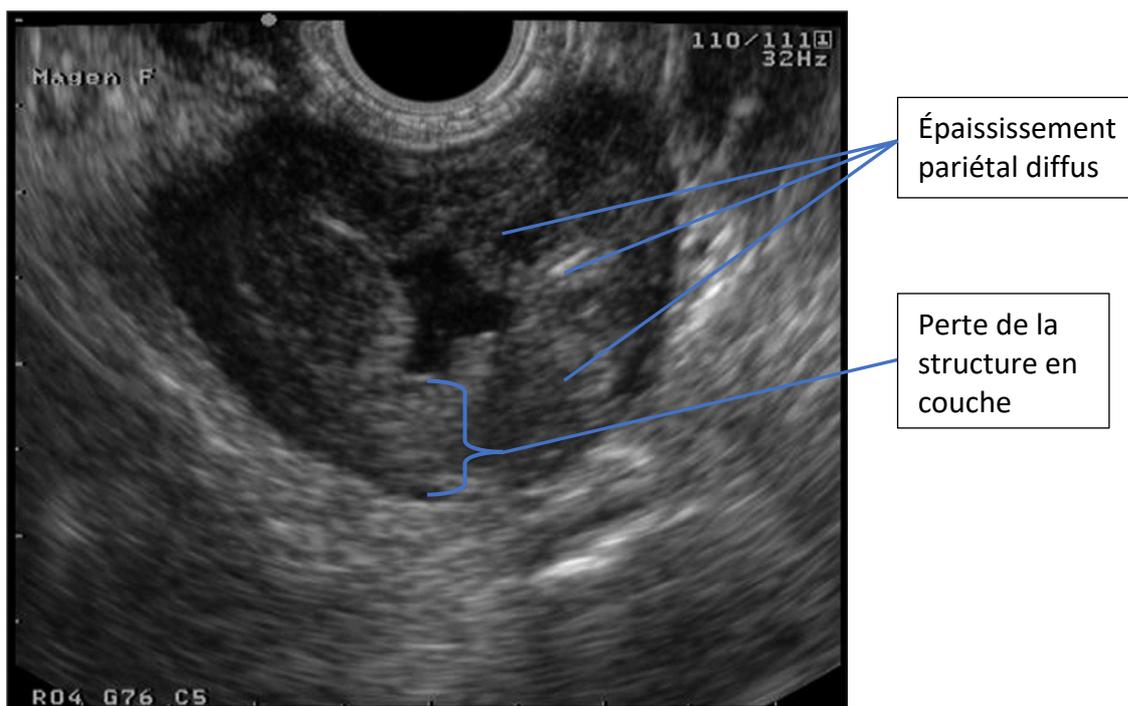


Figure 22 : Images échographiques d'un CG localisé au niveau de l'antra pylorique (R. Terragni et al., 2014)

Les conclusions de l'examen échographiques doivent être pondérées : ces lésions sont peu spécifiques du CG et peuvent être retrouvées dans d'autres types de cancer gastrique comme les léiomyomes, les léiomyosarcomes, les lymphomes voire certaines lésions de nature inflammatoire. Aucun lien statistiquement significatif n'a été mis en évidence entre l'importance de l'épaississement pariétal, la présence de

lymphadénopathies ou d'ulcération et le type de tumeur en cause. En outre, les trois types tumoraux majeurs sont tous caractérisés par des images majoritairement **hypoéchogènes**. (von Babo et al., 2012)

Les conclusions de l'examen échographique et celles basées sur l'examen direct par endoscopie/chirurgie/examen post mortem sont concordantes dans 62% des cas pour les ulcérations gastriques et 67 % pour les adénopathies ce qui suggère une sensibilité relative pour ces lésions. (von Babo et al., 2012)

Dans l'étude de Marolf et al. de 2015 portant sur 22 cas, seulement 50 % des tumeurs gastriques ont pu être mises en évidence par échographie. Une autre étude, plus ancienne, indique quant à elle une sensibilité variant de 43% à 81% et une spécificité rapportée de 64% à 71%, selon l'expérience de l'opérateur. (Easton, 2001) Les auteurs préconisent de changer plusieurs fois la position de l'animal afin de permettre un mouvement du contenu alimentaire ou des gaz, permettant ainsi d'évaluer des zones précédemment masquées par des artefacts échographiques. (Marolf et al., 2015)

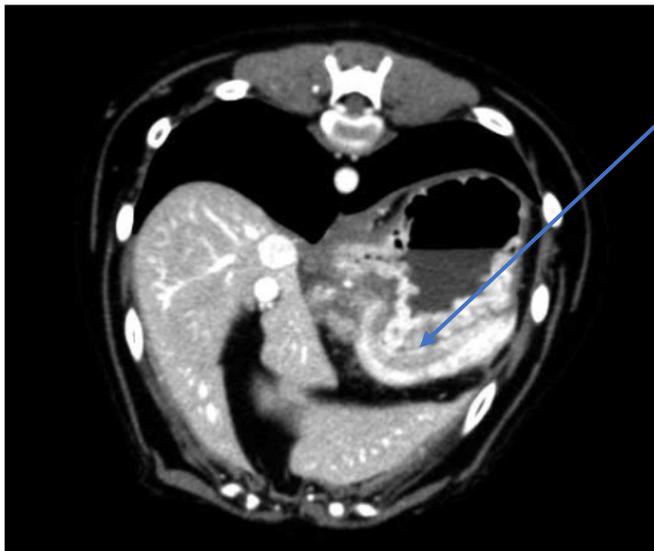
Le remplissage préalable de l'estomac avec un fluide administré par voie orale est une technique décrite dans la littérature scientifique humaine permettant d'accroître la sensibilité de l'examen. Une sensibilité de 82% pour la détermination des lésions de la muqueuse gastrique est atteinte dans des conditions optimales (remplissage de l'estomac par des fluides, hypomotilité induite médicalement, changements de position du patient...) (Worlicek et al., 1989). Néanmoins, cette méthode est difficilement applicable en médecine vétérinaire chez un animal vigile, d'autant plus si celui-ci présente un tableau clinique comprenant des vomissements et des nausées.

Lorsque les examens d'imagerie de première intention sont non conclusifs malgré une forte suspicion clinique, des examens plus avancés (endoscopie par voie haute, examen tomodensitométrique) peuvent être proposés.

### 2.1.3. Examens d'imagerie avancée

Chez l'Homme, la tomodensitométrie et l'imagerie à résonance magnétique sont utilisées en routine pour le diagnostic et la détermination du stade des CG.

L'examen tomodensitométrique constitue en effet une excellente technique pour évaluer la paroi gastrique, les nœuds lymphatiques régionaux et les sites fréquents de métastases. Il permet ainsi d'établir le bilan d'extension en cas de confirmation de la suspicion de CG. En médecine vétérinaire, les principales limites de cet examen sont sa disponibilité et son coût relativement élevé. Par ailleurs, le recours à une **anesthésie générale** en médecine vétérinaire est systématique.



Épaississement gastrique  
diffus en région ventrale

Figure 23 : Image tomodensitométrique chez un chien atteint d'une tumeur gastrique (von Babo et al., 2012)

Des difficultés dans l'interprétation de la morphologie de la paroi stomacale peuvent être rencontrées, le plus souvent en raison d'artefacts gazeux ou d'une distension incomplète de l'estomac. Comme pour l'échographie, l'administration préalable d'eau par voie orale (technique dite d'« *Helical Hydro-computed tomography* ») est recommandée afin d'accroître le contraste et la distension stomacale. Couplée à une injection de produit de contraste intraveineux, cette technique permet d'accroître significativement la précision de l'examen, notamment pour l'établissement du stade de la tumeur. (86% de précision contre 70% pour l'examen tomodensitométrique conventionnel) (Wei et al., 2005)

Une étude récente a montré l'intérêt et la faisabilité de cette technique chez l'animal (Terragni et al., 2012). Dans cette étude, l'utilisation de 30 ml d'eau/kg de poids corporel a permis une évaluation complète et adéquate de toutes les zones de l'estomac chez les chiens étudiés.

#### 2.1.4. Endoscopie digestive

##### 2.1.4.1. Endoscopie standard

En complément des examens d'imagerie, une exploration plus détaillée des lésions suspectées dans l'estomac ainsi qu'un diagnostic plus précis sont possibles au moyen d'un examen endoscopique par voie haute. Cette procédure, peu invasive, est associée à un taux de complications et de décès très faible. (Carr, 2007) Néanmoins, comme pour l'examen tomodensitométrique, cet examen ne peut s'envisager que sur des animaux dont l'état clinique est permissif à la réalisation d'une anesthésie générale.

Comme pour l'échographie, l'animal doit être mis à jeun au moins 12 heures avant la procédure. Cet examen doit être évité dans les 24h suivant la réalisation d'un transit baryté afin de visualiser correctement les lésions et de ne pas endommager le matériel d'endoscopie. (Hall, 2008)

Il est conseillé d'utiliser un endoscope souple équipé d'un tube d'insertion d'une longueur de 1 mètre et d'une extrémité dont le diamètre se situe entre 7 et 9 mm (inférieur à 9,5 mm). Il doit également être pourvu d'un canal d'irrigation et d'insufflation, indispensable à la visualisation de toutes les parties de l'estomac. Il est préférable d'utiliser une source de lumière au xénon pour garantir un éclairage optimal. En outre, un système d'aspiration est nécessaire pour éliminer les sécrétions qui peuvent gêner l'inspection de la muqueuse gastrique. (Hall, 2008)

L'animal est placé en décubitus latéral gauche car cette position facilite la visualisation du pylore. Enfin, l'extrémité de l'endoscope est lubrifiée avant son insertion dans l'œsophage.

**L'endoscopie constitue la méthode diagnostique de choix pour le CG car l'origine cellulaire de ce cancer est épithéliale : cette technique permet une visualisation directe de la muqueuse et sa sensibilité est excellente (95%) dans l'identification des tumeurs gastriques.** (Marolf et al., 2015). La taille, la localisation et la morphologie de la tumeur ainsi que d'autres anomalies de la muqueuse sont évaluées (dysplasie, métaplasie, ulcération...).

A l'endoscopie, les tumeurs malignes gastriques peuvent se présenter sous formes de lésions polypoïdes, d'ulcérations ou d'épaississement diffus. Conformément à la classification utilisée pour les examens endoscopiques en médecine humaine, les CG sont classés en : ulcératifs, infiltrants, polypoïde, exophytiques et inclassables. Chez le chien, le type ulcératif est le plus fréquent (62%). Les formes infiltrantes et inclassables sont moins fréquentes (12%). Les formes polypoïdes et exophytiques ne sont que rarement observées (3%). (Gualtieri et al., 1999)

Les lésions endoscopiques caractéristiques du CG incluent une modification de la coloration de la muqueuse (passant du rose au violet), des foyers d'ulcération, une perte des repères usuels, une modification de l'aspect des plis gastriques (paroi rigide et épaissie). (Candido et al., 2018)

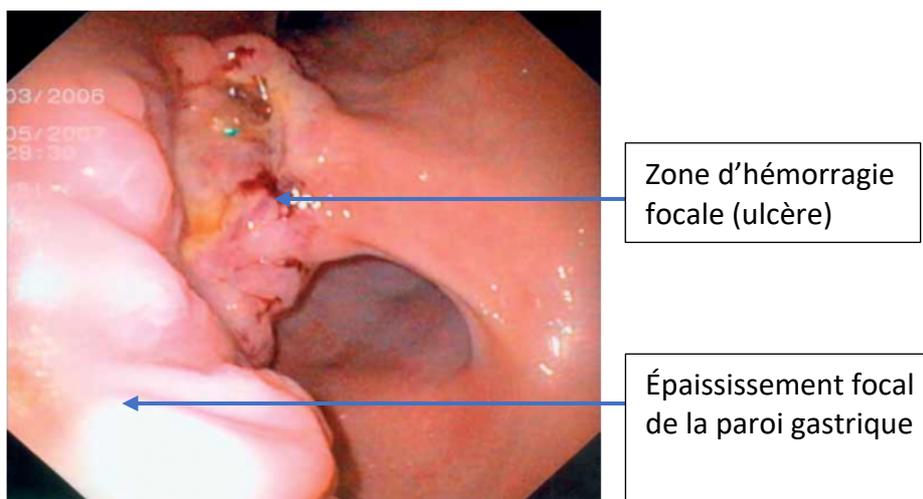
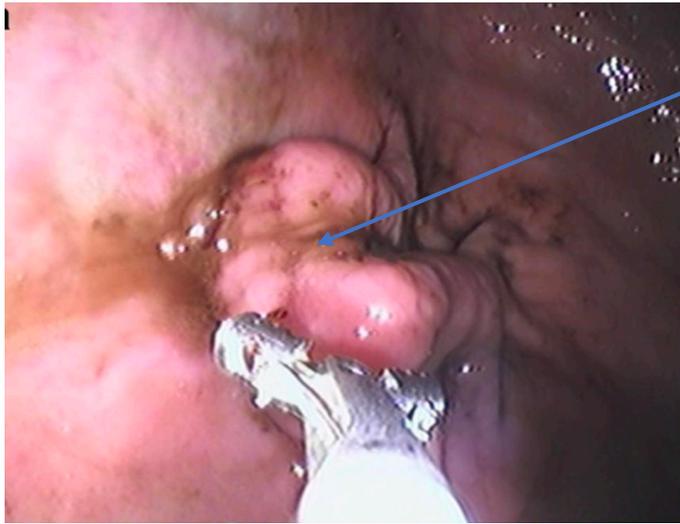


Figure 24 : Image endoscopique d'une tumeur gastrique de chien (Candido et al., 2018)



Lésion néoplasique  
exophytique

Figure 25 : Image endoscopique d'un CG (confirmé à l'histologie) chez un Berger belge tervueren femelle de 9 ans (Candido et al., 2018)

En présence de lésions évocatrices, la réalisation de biopsies per-endoscopiques est nécessaire afin d'établir un diagnostic de certitude par histologie. L'obtention d'échantillons non diagnostiques est fréquente : il est essentiel de réaliser *a minima* 10 biopsies localement afin d'optimiser la sensibilité de la procédure.

#### 2.1.4.2. Echo-endoscopie

L'écho-endoscopie (EUS) est une procédure médicale qui couple l'endoscopie et une sonde à ultrasons afin d'obtenir des images échographiques de la paroi stomacale et des structures adjacentes : pancréas, foie, nœuds lymphatiques péri-gastriques... L'utilisation combinée du doppler permet également de visualiser les vaisseaux artériels et veineux d'intérêt.

D'un point de vue technique, l'échoendoscope ressemble à un endoscope conventionnel mais est équipé d'une sonde échographique haute fréquence à son extrémité. Celle-ci peut être positionnée en contact direct avec la muqueuse afin d'observer l'échostructure de la paroi gastrique localement. Une extension locale du processus tumoral peut également être mise en évidence en évaluant l'aspect échographique des nœuds lymphatiques péri-gastriques. (R. Terragni et al., 2014)

Cette technique, encore peu utilisée dans le domaine vétérinaire pour des raisons de disponibilité et de coût, permet une évaluation plus précise de l'architecture et du niveau d'infiltration des lésions observées.

Néanmoins, jusqu'à présent, aucune étude n'a évalué avec précision l'efficacité de l'EUS dans le diagnostic des affections gastriques chez le chien.

#### 2.1.5. Anatomie pathologique

##### 2.1.5.1. Histologie

L'histologie est considérée comme la référence absolue pour le diagnostic du CG, car elle permet d'observer l'architecture du tissu tumoral ainsi que les types cellulaires impliqués. Cela permet de déterminer le type spécifique de CG en se basant sur les différentes classifications existantes (classification de Lauren, classification de l'OMS, etc. - voir section 1.1.).

### 2.1.5.2. Cytologie

La cytologie permet une analyse rapide des échantillons prélevés, réduisant ainsi le délai de diagnostic par rapport à l'histologie qui nécessite plusieurs jours à plusieurs semaines. Elle permet d'initier plus rapidement une prise en charge thérapeutique chez les animaux atteints de CG. Cependant, la cytologie basée sur des échantillons obtenus par cytoponction à l'aiguille fine présente souvent des limites en termes de diagnostic en raison de la faible quantité de cellules dans les échantillons recueillis par ce biais.

Une étude vétérinaire a exploré l'apport de la cytologie par écrasement (*squash preparation cytology*) dans le diagnostic du CG. Cette technique consiste en l'écrasement d'échantillons de biopsies gastriques sur lame et lecture au microscope optique après coloration rapide. L'identification cytologique de signes de pléomorphisme cellulaire (anisocaryose, anisocytose), la présence de cellules en bague à chaton et/ou de microvacuolisations cytoplasmiques offre un niveau élevé de fiabilité dans le diagnostic du CG, avec une sensibilité et une spécificité de 94% (Riondato et al., 2014). Cette méthode constitue une approche utile pour accélérer le processus de diagnostic du CG, mais ne peut néanmoins se substituer à la réalisation d'une analyse histologique conventionnelle.

## Bilan section 2.1. :

Pour confirmer ou infirmer une suspicion clinique de CG, il est possible de recourir à différentes techniques d'imageries, qui présentent chacune leurs avantages et leurs limites.

L'endoscopie, l'échographie abdominale et l'examen tomodensitométrique sont les techniques de choix pour caractériser la maladie de façon exhaustive et doivent être utilisées conjointement. L'endoscopie est l'examen clé pour le diagnostic si les biopsies sont multiples sur le site lésé.

Le diagnostic de certitude est établi par analyse histologique de prélèvements.

## 2.2. Bilan d'extension et stadification tumorale

Une fois le diagnostic de CG confirmé, il est essentiel d'effectuer une évaluation approfondie de l'étendue de la maladie afin de guider les décisions thérapeutiques. Cela implique de rechercher méticuleusement la présence de métastases dans les nœuds lymphatiques et d'autres organes, ainsi que d'évaluer les caractéristiques de la tumeur primaire telles que sa taille et son degré d'infiltration. Idéalement, un examen tomodensitométrique de l'abdomen et du thorax est recommandé pour réaliser cette évaluation complète bien que les métastases pulmonaires soient rares dans le cas du CG.

Comme cela a été évoqué, les premiers stades de la maladie se traduisent par des signes cliniques très peu spécifiques, ce qui rend le diagnostic clinique difficile.

Par conséquent, chez le chien, il est fréquent que des métastases soient déjà présentes au moment du diagnostic (70-90%). (Swann et Holt, 2002) (Sullivan et al., 1987)

## 2.3. Modalités thérapeutiques et pronostic

### 2.3.1. Chez l'Homme

#### 2.3.1.1. Consensus thérapeutique

Le protocole TNM occupe une place centrale dans la gestion thérapeutique du CG chez l'Homme.

Une détermination rigoureuse du stade de la maladie est fondamentale (cf section 1.1.1.3.) car le choix thérapeutique repose sur des algorithmes décisionnels précis qui détaillent les stratégies thérapeutiques à adopter en fonction des nombreux paramètres évalués lors de la stadification TNM (cf figure 25). Le consensus thérapeutique est régulièrement mis à jour en fonction des nouvelles données de la littérature scientifique dans le domaine.

L'utilisation d'une telle méthode permet une personnalisation optimale du traitement pour chaque patient.

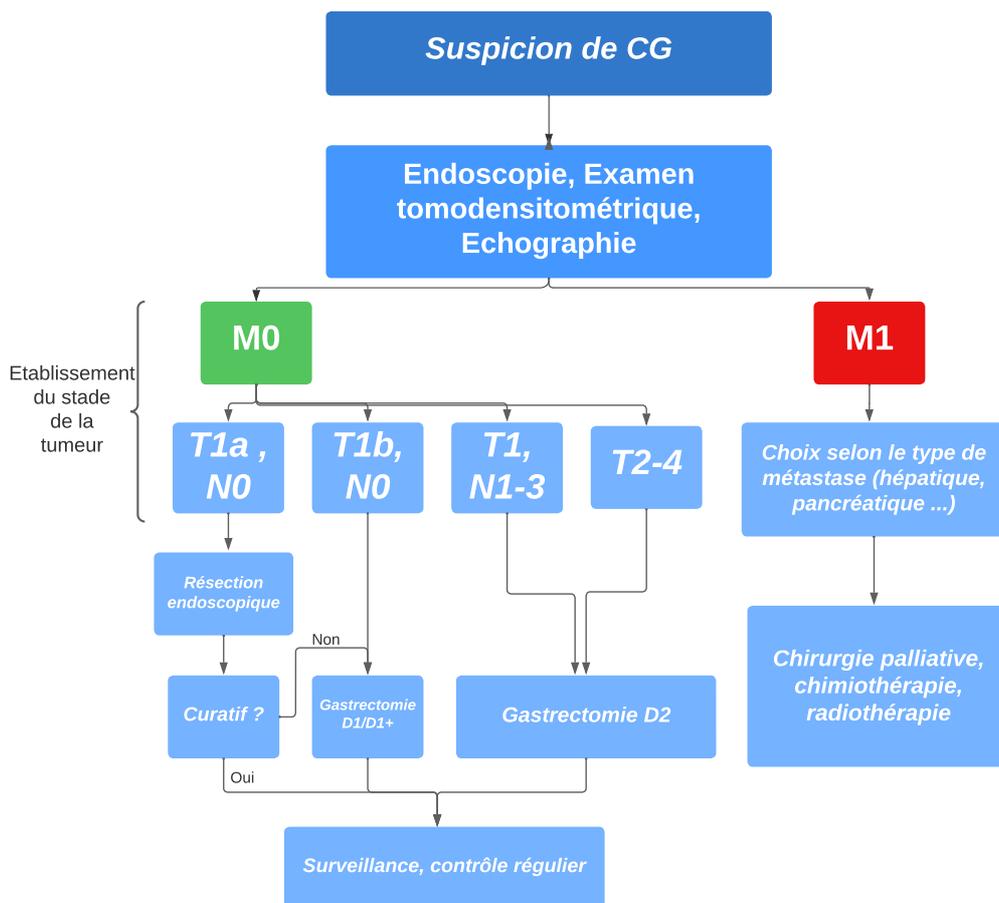


Figure 26 : Algorithme thérapeutique simplifié pour le traitement du CG chez l'Homme (d'après JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION (2020))

Il existe une grande différence d'approche thérapeutique entre les patients avec un statut M0 et ceux avec un statut M1 (i.e les patients qui présentent ou non des métastases distantes). Cette dichotomie entre les patients M0 et M1 souligne l'importance de la détection précoce des métastases et de l'évaluation précise du stade de la maladie, afin d'élaborer un plan de traitement spécifique.

Les patients avec un statut M0 bénéficient en première intention d'une prise en charge chirurgicale à visée curative. La modalité chirurgicale de choix dépend alors du statut T et N :

- Absence de métastases ganglionnaire (N0) et infiltration limitée à la muqueuse (T1a) : résection par voie endoscopique.
- Absence de métastases ganglionnaire (N0) et infiltration étendue à la sous-muqueuse (T1b) : gastrectomie standard avec curetage ganglionnaire D1/1+ (cf Annexe 1 : Différents types de curetage des nœuds lymphatiques. (d'après JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION (2020))
- Présence de métastase ganglionnaire (N1-3) et/ou infiltration étendue à la musculuse (T2-4) : gastrectomie standard avec curetage ganglionnaire D2.

Le type de gastrectomie (partielle, totale) dépend de la localisation de la tumeur primaire et du niveau d'infiltration des tissus adjacents.

En cas de CG avec métastase distante (M1, partie droite de l'arbre décisionnel) la procédure conseillée varie énormément selon le type d'infiltration constatée (liquide péritonéal (CY1), métastase hépatique (H1) etc...). Le consensus fournit des questions utiles que le clinicien doit se poser pour orienter la décision thérapeutique. De mauvais pronostic, la prise en charge de ces patients implique souvent le recours à des procédures de chimiothérapie, radiothérapie ou de chirurgie palliative. Dans ses dernières éditions, le consensus intègre l'utilisation de nouvelles modalités thérapeutiques : les thérapies ciblées.

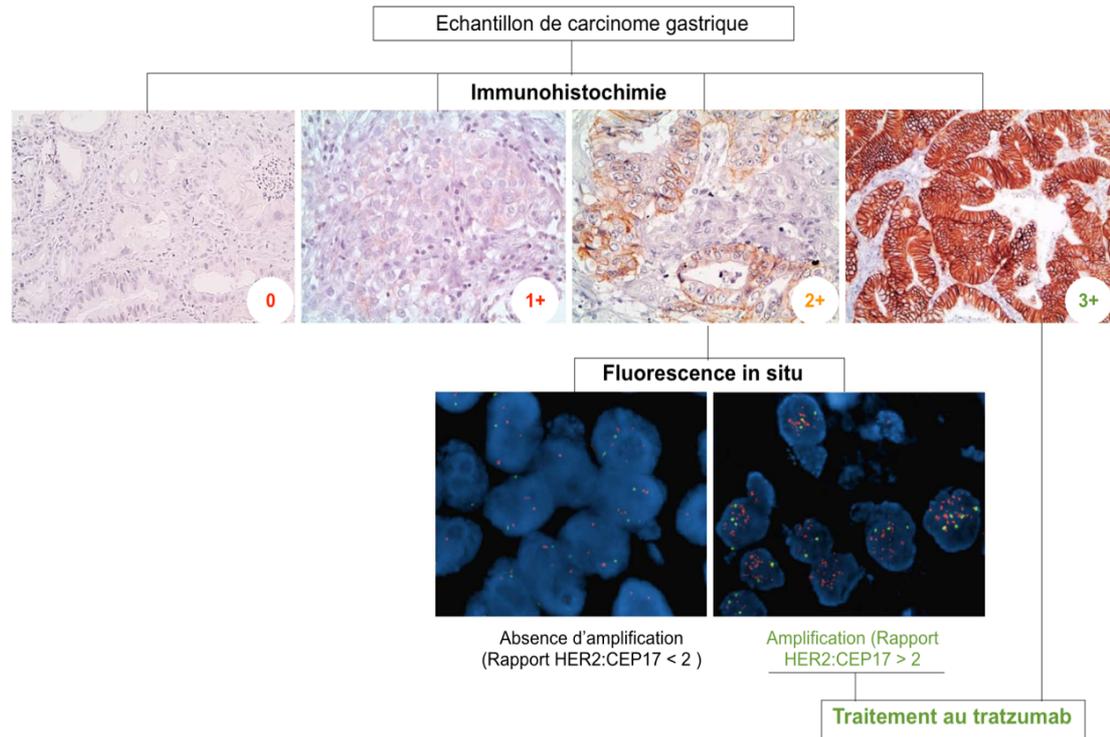
#### *2.3.1.2. Thérapies ciblées*

Comme mentionné dans la section 1.1.1.4 Classification génomique, les récentes classifications moléculaires ont apporté de nouvelles informations permettant de caractériser les différents sous-types de cancer en identifiant des motifs génétiques distincts.

Le ciblage de ces oncogènes les plus fréquemment mutés représente une avancée majeure dans le domaine de la médecine humaine, complétant ainsi l'arsenal thérapeutique du clinicien, en particulier dans les stades avancés du cancer (statut M1). Cependant, des examens de laboratoire supplémentaires doivent être entrepris afin de déterminer les caractéristiques génétiques spécifiques d'une néoplasie donnée, permettant ainsi d'adapter le traitement de manière individuelle.

Parmi les cibles thérapeutiques actuelles, on trouve par exemple HER2. Il s'agit d'un oncogène codant pour un récepteur tyrosine kinase qui favorise la prolifération cellulaire et inhibe l'apoptose. Les cellules sur-exprimant HER2 présentent un pouvoir métastatique accru en raison d'une augmentation de la motilité cellulaire. Par ailleurs, elles sécrètent des facteurs de croissance endothéliaux vasculaires qui soutiennent la croissance métastatique.(Johnston and Beckman, 2019)

Ce gène est surexprimé dans environ 13 à 22 % des CG de l'Homme (Johnston and Beckman, 2019). La surexpression de HER2 peut être évaluée initialement par des techniques d'immunohistochimie (IHC) sur des échantillons de tissus tumoraux prélevés par biopsie. Le niveau d'expression est coté de 0 (aucune surexpression) à 3+ (forte surexpression). En cas de surexpression intermédiaire (2+), des techniques d'hybridation *in situ* (FISH) permettent de décider si une thérapie ciblée est indiquée ou non. (cf. figure 26 ci-dessous)



\*CEP17 : autre oncogène situé sur le bras long du chromosome 17

Figure 27 : Méthode d'évaluation du statut HER2 des CG humains. (Gullo et al., 2020)

En cas de résultat fortement positif (3+ en IHC / 2+ en IHC et amplification à la FISH), il est intéressant d'utiliser un médicament spécifique pour bloquer l'action de HER2 : le **trastuzumab**. Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant qui cible spécifiquement le domaine extracellulaire de HER2. Il se lie avec une grande affinité à HER2 et perturbe les voies de signalisation cellulaires dépendantes de cette tyrosine kinase. De plus, il présente une toxicité pour les cellules tumorales qui surexpriment HER2. Son utilisation, conjointe à une chimiothérapie, a montré des résultats satisfaisant en augmentant la médiane de survie moyenne par rapport aux patients traités avec une chimiothérapie seule (13,8 mois contre 11,1 mois respectivement). (Patel and Cecchini, 2020)

D'autres traitements ciblés ont prouvé leur efficacité, notamment en visant spécifiquement le VEGFR2, un oncogène impliqué dans le processus d'angiogenèse, via l'utilisation du **ramucirumab**. Cet autre anticorps monoclonal a démontré des résultats encourageants dans la réduction de la croissance tumorale en entravant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins nécessaires à la prolifération des cellules cancéreuses. (Machlowska et al., 2020)

Toutefois, l'administration de ces nouveaux traitements requiert une surveillance étroite en raison de leurs potentiels effets secondaires (cardiotoxicité, réaction d'hypersensibilité...), et leur utilisation doit s'inscrire dans un plan de traitement personnalisé supervisé par des oncologues expérimentés.

### 2.3.1.3. Pronostic

En médecine humaine, le pronostic du CG est largement dépendant du stade TNM d'un patient donné. Les progrès des techniques chirurgicales et médicales (radiothérapie, chimiothérapie, thérapies ciblées) permettent aujourd'hui d'atteindre un taux de survie à cinq ans très satisfaisant (95%) pour les stades précoces de CG (statut M0 T1a *i.e* sans métastase distante et sans infiltration de la sous muqueuse). (Song et al., 2017). Cependant, le diagnostic a un stade plus avancé (T1b et plus, N+, M1) est fréquent. Dans ces situations, le pronostic est d'autant plus sombre que les statuts T, N et M sont élevés. (cf figures 28 et 29 ci-dessous).

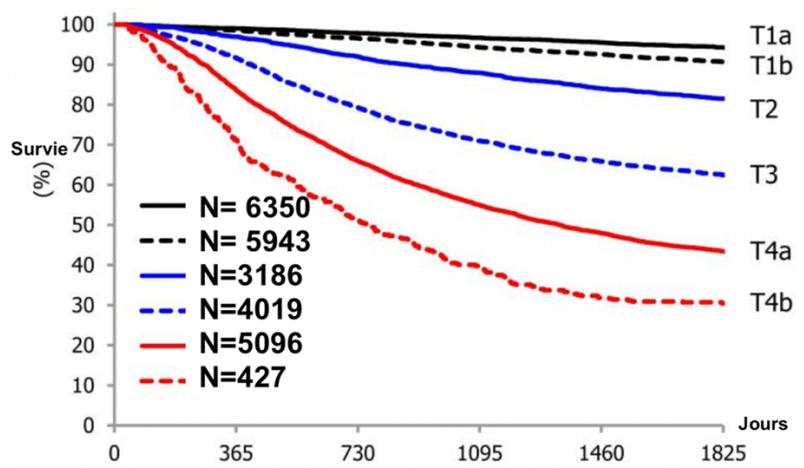


Figure 28 : Courbe de survie à 5 ans selon la profondeur d'infiltration histologique (statut T) (Sano et al., 2017)

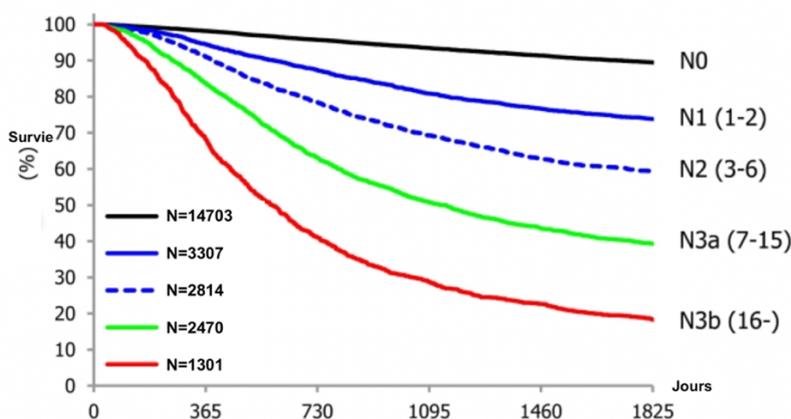


Figure 29 : Courbe de survie à 5 ans selon la présence de métastases ganglionnaires loco-régionales (statut N) (d'après Sano et al., 2017)

Ces données expliquent les faibles taux de survie observés dans les stades avancés de CG. (cf figure 29 ci-dessous)

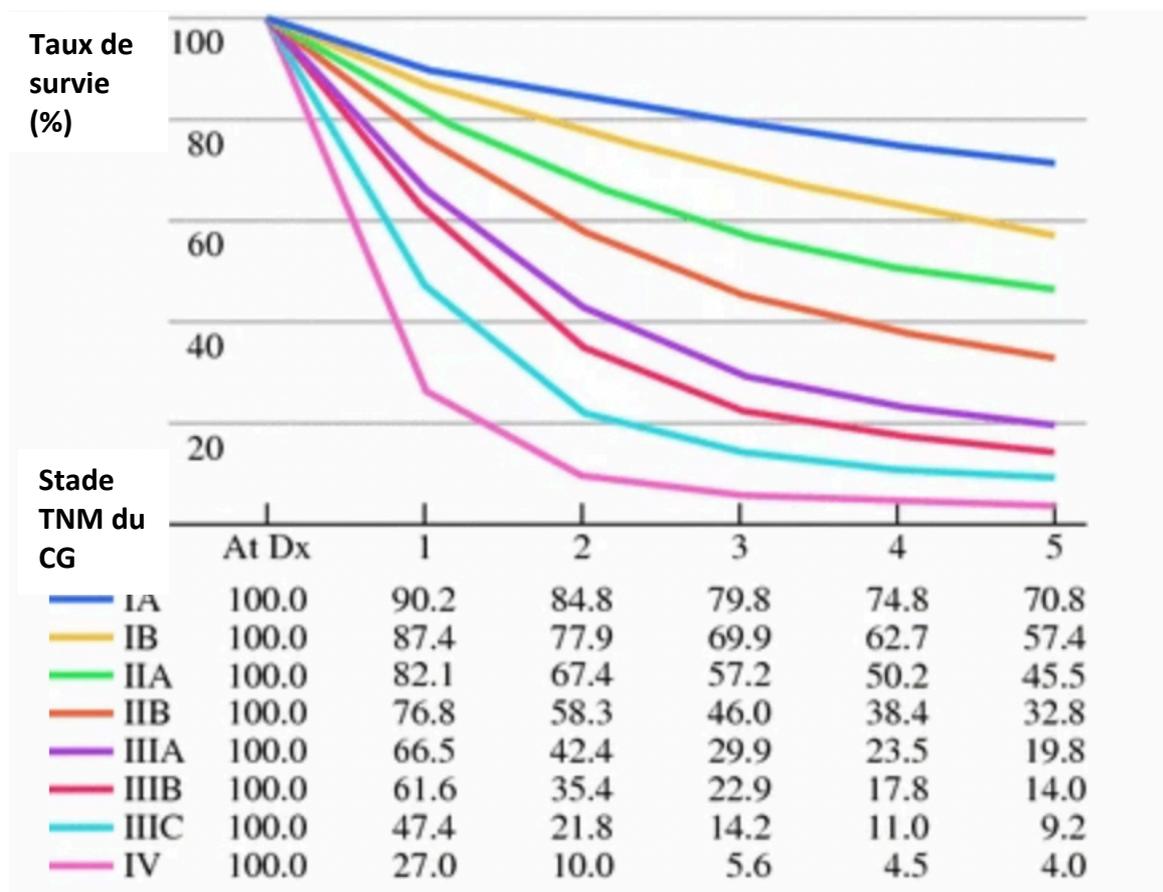


Figure 30 Courbe de survie à 5 ans selon le stade TNM (n =10,601) (d'après Edge et al., 2010)

La présence de métastase distante (qui définit le stade IV, quel que soit le statut N ou T cf. figure 10) est de très mauvais pronostic, avec un taux de survie à 5 ans fortement abaissé par rapport aux autres stades (4%).

### 2.3.2. Chez le Chien

La prise en charge du cancer chez les animaux de compagnie doit être fondée sur une discussion éclairée avec le propriétaire sur les risques potentiels, les avantages et l'engagement financier et psychologique qu'elle représente.

Contrairement à la pratique chez l'Homme, la classification TNM n'est pas encore appliquée en médecine vétérinaire, et il n'y a pas de consensus clair sur le traitement de cette affection chez cette espèce. Par conséquent, le choix de la méthode thérapeutique est à la discrétion du clinicien, en prenant en compte les éléments de l'anamnèse, du tableau clinique et des résultats d'examens complémentaires à sa disposition.

La présence de métastases au moment du diagnostic (70-90%) motive l'euthanasie de nombreux animaux. (Swann et Holt, 2002) (Sullivan et al., 1987).

Cependant, une approche thérapeutique, à visée curative ou palliative, peut être proposée. Idéalement, cette approche thérapeutique est multimodale et associe une exérèse chirurgicale à une chimiothérapie.

### 2.3.2.1. Exérèse chirurgicale

Chez le chien, l'option thérapeutique la plus appliquée est la résection chirurgicale par gastrectomie partielle ou totale. La littérature scientifique humaine recommande la réalisation de marges large, de 5 cm pour les CG de type intestinaux et 10 cm pour les CG de type diffus selon la classification de Lauren. Chez le chien, les recommandations actuelles en matière de marge sont de 1 à 2 cm de tissu apparemment sain autour de la tumeur quel que soit son type histologique. (Araújo et al., 2022). Néanmoins, dans de nombreux cas, l'obtention de telles marges est difficile, en particulier lors de localisation au sein de la petite courbure de l'estomac.

Selon la localisation de la tumeur, différentes techniques chirurgicales sont décrites (cf figure 31 ci-dessous) :

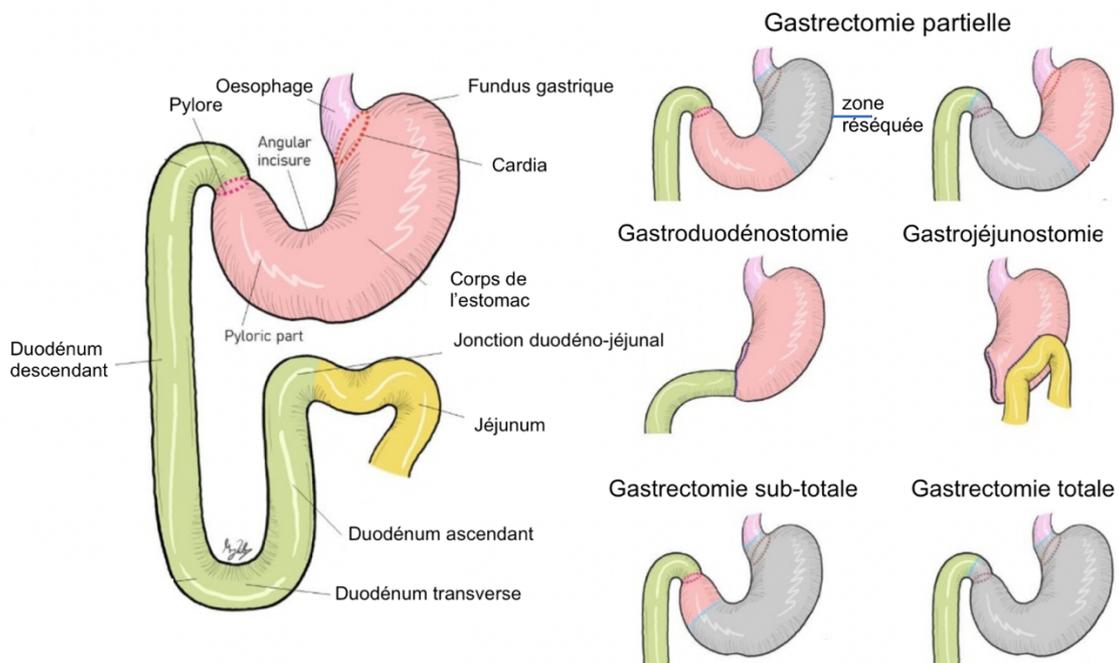


Figure 31 : Techniques de gastrectomie (Araújo et al., 2022)

Les tumeurs incluant la région de l'antra pylorique constituent des indications de **gastrectomie partielle avec gastro-duodénostomie**. La littérature vétérinaire rend compte de quelques cas de gastrectomie totale chez des individus atteints de CG de stade avancé mais la mauvaise qualité de vie post-opératoire et le mauvais pronostic en cas de métastases remettent grandement en question cette stratégie chirurgicale. (Sellon et al., 1996) ; (Hugen et al., 2017).

Une lymphadénectomie concomitante des NL périphériques est recommandée afin d'y évaluer la présence de métastases par histologie et ainsi mieux caractériser l'étendue du processus métastatique.

La chirurgie d'exérèse de tumeur gastrique doit suivre rigoureusement les principes de la chirurgie oncologique afin de **minimiser le risque d'essaimage** des cellules

tumorales dans la cavité abdominale ou dans d'autres zones. Une laparotomie large doit assurer un accès facile à la tumeur et aux métastases potentielles, permettant ainsi un traumatisme minimal des tissus d'intérêt. Il est en effet impératif de manipuler le moins possible les tissus tumoraux car un traumatisme iatrogène excessif peut provoquer l'exfoliation des cellules tumorales dans la cavité abdominale ou leur embolisation dans la circulation systémique. Une ligature vasculaire précoce (surtout veineuse) doit être réalisée pour diminuer la libération d'embolies tumorales dans la circulation systémique. La nécessité d'un lavage stérile du site de chirurgie et de la cavité abdominale est controversée, bien qu'elle soit généralement conseillée. (Hugen et al., 2017).

Les complications per/post-opératoires sont courantes : péritonite septique (par déhiscence de suture et fuite de contenu gastrique dans le péritoine), pancréatite aiguë (liée à la manipulation de l'organe ou à des hypotensions per-anesthésiques), vomissements et/ou diarrhées persistantes, inconfort abdominal, dysorexie ou anorexie, coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD), troubles du rythme cardiaque (arythmie ventriculaire, bloc atrio-ventriculaires du 2<sup>ème</sup> degré), hémorragies etc...(Araújo et al., 2022)

Le suivi clinique et paraclinique de ces animaux doit ainsi être particulièrement rigoureux en post-opératoire immédiat et sur le long terme afin de diagnostiquer et traiter au plus tôt ces complications.

Une étude de Abrams et al. a mis en évidence une association statistiquement significative entre la survenue de complications péri- et/ou post-opératoires et une réduction de la durée de survie post chirurgicale ( $p = 0,003$ ,  $RR = 6,1 [1,8-21]_{IC95\%}$ ). (Abrams et al., 2019)

### *2.3.2.2. Chimiothérapie adjuvante*

La rémanence de cellules cancéreuses après la chirurgie est fréquente, y compris lors de l'obtention de marges saines dans des stades débutants de CG. Ainsi, le recours à une chimiothérapie post opératoire est particulièrement pertinent pour optimiser la prise en charge de l'animal.

La chimiothérapie est utilisée pour réduire ou empêcher la propagation de la tumeur, mais elle présente des risques importants et peut être à l'origine d'effets secondaires délétères, voire mortels. Un suivi rigoureux des paramètres biochimiques et hématologiques est nécessaire afin d'évaluer l'aptitude de l'animal à supporter cette thérapie.

Les protocoles de chimiothérapie adjuvante utilisés dans ce cadre sont inspirés de la médecine humaine et font appel à plusieurs molécules (cf. tableau page suivante)

Molécule(s)	Protocole	Effets secondaires principaux	Référence
Carboplatine	Injection initiale à la dose de 250 mg/m <sup>2</sup> par voie intraveineuse (IV) puis injections 200 mg/m <sup>2</sup> tous les 21 jours (4 cycles)	Nausées/troubles digestifs (vomissements, diarrhée) Myélosuppression (leucopénie, anémie) Néphrotoxicité	(Lee et al., 2014)
Doxorubicine	Injection à la dose de 25-30 mg/m <sup>2</sup> (IV) tous les 21 jours	Cardiotoxicité Myélosuppression Troubles digestifs Réaction d'hypersensibilité	(von Babo et al., 2012)
5-Fluoro-Uracile Doxorubicine Cyclophosphamide	<b>Protocole « FAC » :</b> <u>Semaine 1 :</u> Doxorubicine 25 mg/m <sup>2</sup> (IV) Cyclophosphamide 75 mg/m <sup>2</sup> (PO) Sur 4 jours <u>Semaine 2-3</u> 5-Fluoro-Uracile 150 mg/m <sup>2</sup> (IV) (8 cycles)	Myélosuppression Troubles digestifs Neurotoxicité Cardiotoxicité Réaction d'hypersensibilité	(Swann and Holt, 2002)
Tocéranib	Administration à la dose de 1,5-3 mg/kg (PO) 3 jours par semaine (Lundi-Mercredi-Vendredi)	Troubles digestifs, amaigrissement	(Abrams et al., 2019)

Tableau 8 : Principaux protocoles de chimiothérapie adjuvante rapportés dans la littérature scientifique vétérinaire

La plupart des recherches concernant l'utilisation de molécules de chimiothérapie pour traiter le CG sont **rétrospectives** et se basent sur un **nombre limité de cas** (en raison de la rareté de cette affection chez les chiens). En conséquence, l'efficacité de chaque protocole de chimiothérapie ne peut être rigoureusement analysée en raison de variations significatives dans le choix des

molécules, des doses, du nombre de cycles et de la fréquence d'administration selon les études. Ainsi, en oncologie vétérinaire, **aucun protocole spécifique n'a encore été accepté consensuellement.**

### 2.3.2.3. *Pronostic*

En l'absence de traitement, les chiens atteints présentent généralement un temps de survie inférieur à trois mois après l'apparition des signes cliniques. (Swann and Holt, 2002) La simple résection chirurgicale sans thérapies complémentaires a montré des résultats mitigés, avec des médianes de survie allant de 72 à 172 jours. (Abrams et al., 2019; Gualtieri et al., 1999; von Babo et al., 2012)

Pour les traitements combinant une approche chirurgicale et une chimiothérapie, les durées de survie rapportées varient de 81 jours (von Babo et al., 2012) à 114 jours (Nielsen and Anderson, 2005), mais ces données concernent des cas isolés. Une autre étude portant sur trois cas rapporte des durées de survie allant de 63 jours à 225 jours. (Swann et Holt, 2002)

Jusqu'à récemment, la littérature vétérinaire comportait peu de données statistiques fiables concernant les bénéfices de l'utilisation de chimiothérapies adjuvante dans le traitement des CG canins. En 2019, une étude menée sur une cohorte de 40 chiens atteints de CG a démontré une association statistiquement significative entre l'administration d'une chimiothérapie adjuvante et une augmentation de la durée de survie ( $p = 0,02$ , RR [risque relatif] = 0,3 [0,1-0,9]<sub>IC95%</sub>)(Abrams et al., 2019). Les protocoles de chimiothérapie employés dans cette étude comprennent le carboplatine, le 5-Fluoro-uracile, la doxorubicine et le tocéranib, conformément aux protocoles listés dans le tableau 8.

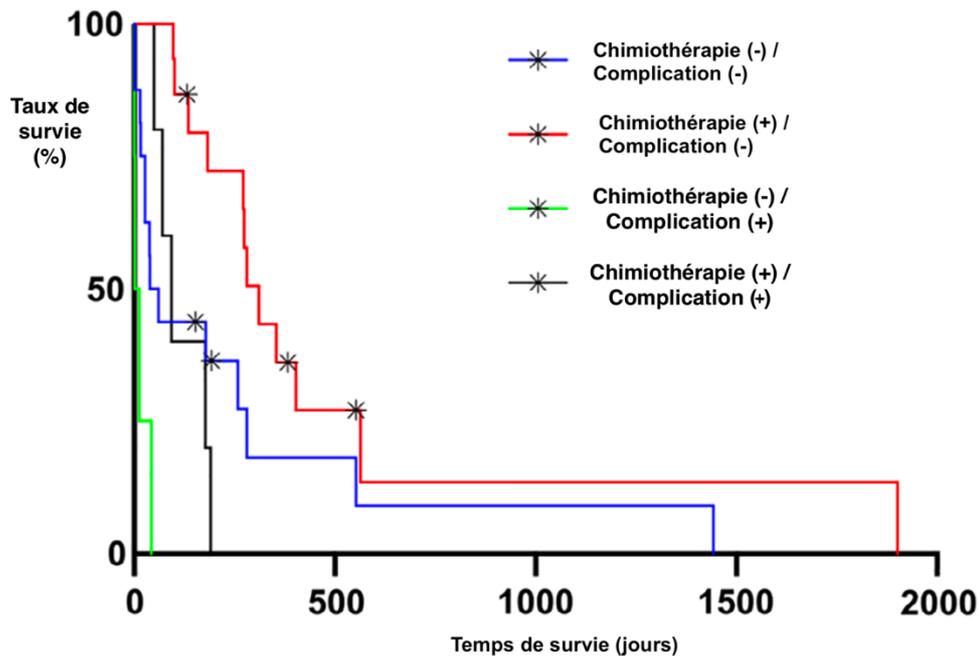


Figure 32 Courbe Kaplan-Meier de survie selon l'utilisation ou non de chimiothérapie adjuvante et selon l'occurrence de complication per/post-opératoire chez 40 chiens atteints de CG. Le jour 0 correspond au jour de l'opération chirurgicale (Abrams et al. 2019).

Ces données doivent toutefois être pondérées, car elles proviennent principalement d'études rétrospectives et les traitements analysés n'étaient pas randomisés. Par conséquent, les résultats présentés peuvent avoir été influencés par un biais de sélection pouvant exister dans le choix de la thérapie ou par le moment de l'euthanasie.

## Bilan section 2.3. :

Le traitement du carcinome gastrique chez l'Homme s'appuie sur le système de stadification TNM, qui permet de définir des stratégies thérapeutiques individualisées. Les patients sans métastases distantes (M0) sont traités principalement chirurgicalement, avec des techniques variant selon le degré d'infiltration de la tumeur et la présence de métastases ganglionnaires. Pour les cas avancés avec métastases distantes (M1), la prise en charge inclut chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie palliative, avec l'intégration récente de thérapies ciblées. Le pronostic du patient dépend grandement du stade TNM de la maladie.

Chez le chien, l'absence de protocole standardisé dans le traitement de cette affection rend plus complexe la prise de décision thérapeutique. L'approche actuellement recommandée associe une chirurgie d'exérèse (avec marges larges) et une chimiothérapie adjuvante. Différents protocoles existent mais les données restent limitées et issues d'études rétrospectives.





# 3. Mécanisme de la carcinogénèse et caractérisation génétique chez l'Homme et le chien

## 3.1. Les étapes de la carcinogénèse : histologie et morphologie

La carcinogénèse est un processus complexe qui se déroule en plusieurs étapes, Chez l'Homme, il se manifeste par une série de modifications microscopiques et macroscopiques de l'architecture des tissus atteints. Bien que ces modifications soient similaires entre les deux espèces, elles peuvent varier en fonction des agents responsables (HP, EBVaGC, HDGC ...)

En général, la carcinogénèse implique une progression de la muqueuse normale vers la dysplasie et finalement vers le carcinome, en passant par des étapes telles que la gastrite chronique (inflammation chronique de la muqueuse gastrique), l'atrophie de la muqueuse et la métaplasie intestinale. Cette séquence d'événements peut s'étendre sur plusieurs années. Dans ce modèle, il est suggéré que l'inflammation chronique soit le principal facteur favorisant le développement du cancer (Gullo et al., 2020). Ce schéma pathologique, connu sous le nom de **cascade de Correa** en médecine humaine, est soupçonné et très probablement applicable chez le chien.

Une étude menée par Kurihara en 1998 a suivi les différentes étapes d'apparition du cancer gastrique chez des chiens. Cette étude a utilisé une substance cancérigène, le N-éthyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (ENNG), administrée dans l'eau de boisson d'une cohorte de 38 chiens (beagles et croisés). Le suivi du processus de carcinogénèse a été réalisé à l'aide de différentes techniques d'imagerie (échographie, radiographie, endoscopie) et a révélé l'implication des mêmes étapes que celles observées chez l'homme. (Kurihara, 1998). Cependant, les phases de carcinogénèse relevées dans cette étude pourraient différer de celles observées lors de l'évolution naturelle de la maladie chez le chien car l'induction du cancer est réalisée par le biais d'une substance hautement toxique.

Les étapes de la cascade de Correa sont exposées dans les sous-sections suivantes dans un ordre séquentiel. Lorsque des données sont disponibles, les similitudes physiopathologiques avec le chien sont précisées.

### 3.1.1. Atrophie gastrique

L'atrophie est identifiée comme l'une des premières étapes du processus de carcinogénèse chez l'Homme, se caractérisant par un amincissement de la muqueuse gastrique et une altération de la structure glandulaire. Cette condition est généralement liée à une inflammation chronique de la muqueuse gastrique (Yang et al., 2021). Chez le Norwegian Lundehund, cette étape a été observée comme un prélude à l'apparition du CG (Kolbjørnsen et al., 1994). Ce mécanisme est néanmoins considéré comme une maladie rare spécifique à cette race et ne peut être extrapolé à l'ensemble des cas de CG canin.

Chez l'Homme, différents systèmes de classification des stades d'atrophie gastrique existent et fournissent une base pour évaluer le risque de développement d'un CG en fonction du degré d'atrophie, ce qui permet d'orienter la surveillance clinique des patients atteints (Pimentel-Nunes et al., 2019)

### 3.1.2. Métaplasie intestinale et dysplasie gastrique

La métaplasie intestinale représente la deuxième phase de la cascade de Correa dans la carcinogénèse. Elle implique le remplacement de l'épithélium de type gastrique par un épithélium de type intestinal. Cette transformation est couramment observée dans les CG de type intestinal selon classification de Lauren (Spechler et al., 2017). Une surveillance accrue est recommandée pour les patients présentant cette affection.

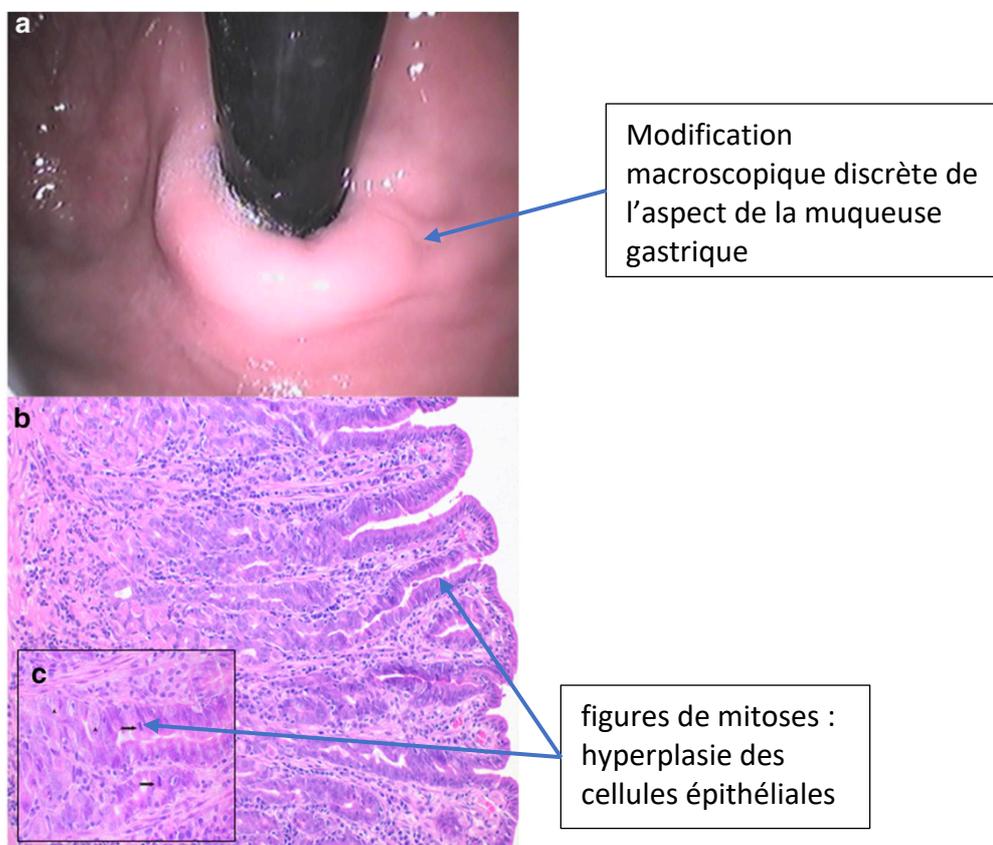


Figure 32 : Images endoscopique et histologique d'un teckel MC de 9 ans montrant une métaplasie intestinale. a : Endoscopie en lumière blanche ; b/c : histologie de la lésion (Candido et al., 2018)

La dysplasie gastrique fait suite à la métaplasie dans la cascade pathologique : elle se caractérise par des changements néoplasiques dans l'épithélium, sans infiltration de la lamina propria. Les critères diagnostiques reposent sur la présence **d'atypies cellulaires**, d'une **différenciation anormale**, d'une désorganisation architecturale et d'une **augmentation de l'activité mitotique**. Lors d'une endoscopie, la dysplasie gastrique peut se présenter sous forme de lésions sessiles, polypoïdes ou ulcératives. Chez l'Homme, la dysplasie gastrique est classée en grade bas ou haut en fonction de l'intensité des modifications cellulaires observées. La dysplasie de haut

grade est caractérisée par une architecture glandulaire complexe, une atypie cytologique marquée avec de gros noyaux et des nucléoles proéminents, une perte de polarité cellulaire et une présence fréquente de figures mitotiques.

La métaplasie et la dysplasie peuvent se présenter sous la forme de **changements macroscopiques subtils** qui sont facilement ignorés et par conséquent sous-diagnostiqués par les vétérinaires non expérimentés. En outre, l'endoscopie standard en lumière blanche offre une sensibilité limitée pour identifier ces lésions. L'utilisation de techniques de **chromoendoscopie** (CE) (projection de colorant sur la surface de la muqueuse) ou de **narrow band imaging** (NBI) (faisant appel à un colorant virtuel) apportent un réel bénéfice en permettant une **visualisation plus précise de la topographie** de la muqueuse gastrique. En médecine humaine, l'utilisation de ces techniques est conseillée lors de l'examen endoscopique de patients à risque de développement de CG. (Subramanian et al., 2011)

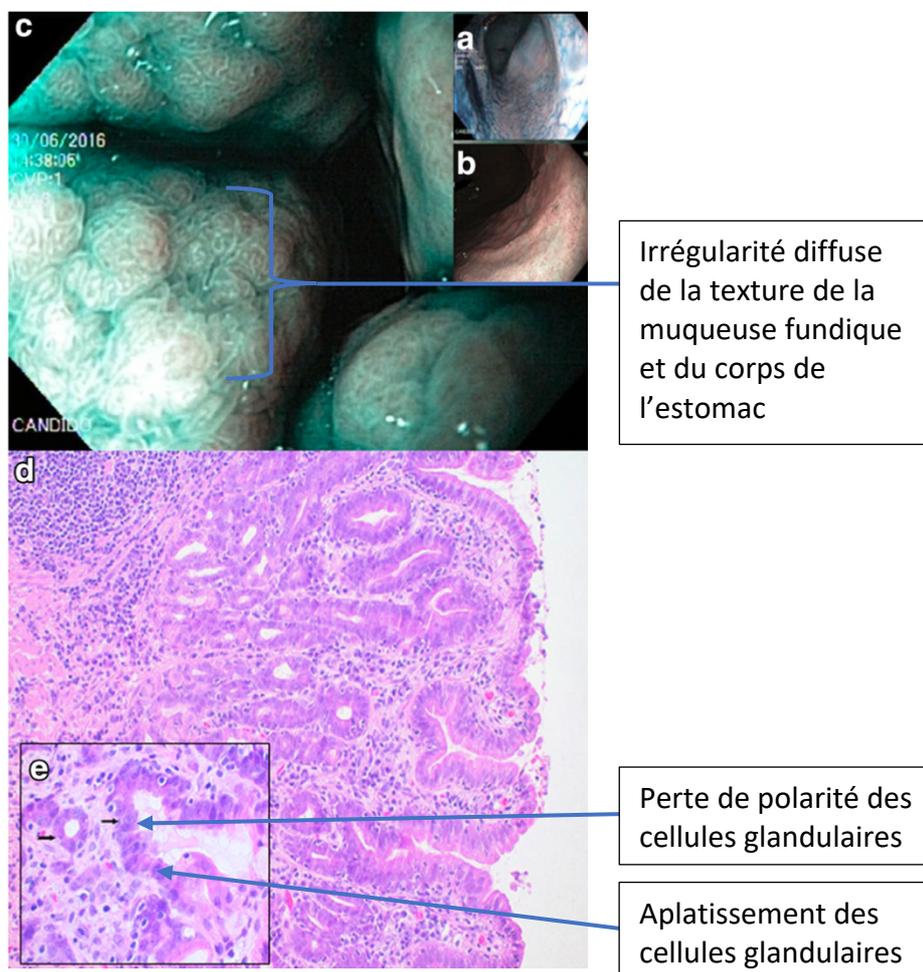


Figure 33 : Images endoscopique et histologique d'une femelle Berger belge Tervueren de 9 ans montrant une dysplasie gastrique. a : Chromoendoscopie ; b : Narrow Band imaging (NBI) ; c : CE et NBI combinées ; d/e : histologie de la lésion (Candido et al., 2018)

Peu d'études se sont penchées sur l'évaluation de la prévalence des métaplasies/dysplasies gastriques chez l'espèce canine. Une étude de Candido et al. a démontré une fréquence statistiquement significativement plus élevée de ces lésions chez les Berger belge Tervueren ( $p < 0,0001$ , RR = 7,6 [2,95-19,58], IC à 95%)

(Candido et al., 2018) Ceci suggère que chez les races prédisposées, l'apparition du cancer gastrique pourrait suivre une cascade pathogénique similaire à celle observée chez l'Homme.

Des études complémentaires sont nécessaires pour approfondir les connaissances sur la prévalence de ces modifications morphologiques et histologiques et leur rôle potentiel dans la pathogenèse du CG chez le chien. Si celui-ci est avéré, une identification plus systématique de ces lésions chez les animaux à risque pourrait permettre l'instauration d'une surveillance plus régulière et ainsi un diagnostic plus précoce, comme c'est le cas en médecine humaine.

### 3.1.3. Adénome/polype gastrique

Chez l'Homme, les adénomes/polypes gastriques sont reconnus comme une étape préliminaire à l'apparition du carcinome gastrique. Des études ont montré qu'il existe un risque élevé de développer ultérieurement un carcinome gastrique pour des lésions néoplasiques bénignes de plus de 2 cm (Yang et al., 2021). Bien que la transition vers l'état malin ne soit pas encore complètement comprise, il semble qu'elle implique une série de mutations génétiques et/ou épigénétiques successives (cf partie 3.2. Caractérisation génétique chez l'homme) conduisant au carcinome gastrique.

Chez le chien, il est également supposé que les adénomes gastriques constituent également l'étape précédant le développement d'un carcinome gastrique, bien que cela soit rarement démontré en raison d'un diagnostic souvent tardif à un stade malin.

## Bilan section 3.1. :

Chez l'Homme, le processus de carcinogénèse se déroule en une séquence d'événements identifiables macroscopiquement et histologiquement (cascade de Correa). Ce processus débute par une gastrite chronique et progresse vers l'atrophie de la muqueuse, la métaplasie intestinale, la dysplasie et éventuellement le carcinome.

Bien que ces étapes soient bien établies en médecine humaine, les études sur leur prévalence et leur rôle dans la pathogénèse du CG chez les chiens restent limitées. Des investigations approfondies dans ce domaine pourraient permettre d'améliorer à terme la surveillance et la détection précoce de la maladie, en particulier chez les races canines prédisposées.

## 3.2. Caractérisation génétique chez l'Homme

### 3.2.1. Mutations germinales

Comme précisé dans la section 1.2.1.2.1, une fraction des CG est corrélée à des susceptibilités héréditaires. (HDGC)

La plupart des cas de HDGC sont attribuables à des mutations germinales inactivatrices affectant le gène CDH1, reconnu pour son rôle dans la suppression tumorale. Ce gène est responsable de la synthèse de l'E-cadhérine, une protéine membranaire impliquée dans l'adhérence et la signalisation intercellulaire au sein des tissus épithéliaux. Par ailleurs, des anomalies génétiques concernant l'alpha-caténine (CTNNA1), une autre protéine essentielle au maintien de l'intégrité des jonctions cellulaires, ont été détectées dans un faible pourcentage de cas de HDGC. (Pinheiro et al., 2014)

Le mode de transmission est autosomique dominant et une **gastrectomie prophylactique** est préconisée chez les patients prédisposés. (Pinheiro et al., 2014)

### 3.2.2. Mutations somatiques

Dans le domaine médical humain, un grand nombre de mutations somatiques courantes dans les carcinomes gastriques ont été mises en évidence. Par ailleurs, certaines classifications moléculaires récentes des carcinomes gastriques utilisent des biomarqueurs génétiques spécifiques (voir 1.1.1.4. Classification génomique). Ces derniers offrent des renseignements importants pour établir le pronostic et planifier le traitement des patients concernés (cf 2.3.1.2. Thérapies ciblées). Ces mutations affectent des gènes clés impliqués dans des fonctions telles que l'apoptose, le cycle cellulaire et la signalisation cellulaire. Les principaux gènes d'intérêt sont répertoriés dans le tableau 9 ci-dessous :

Biomarqueur moléculaire	Impact dans la carcinogénèse
<b>HER-2</b>	<p>- Le gène HER-2 code une tyrosine kinase dont les modifications d'expression sont corrélées au pronostic et à la réponse thérapeutique dans de nombreux cancers humains. On observe une amplification et une surexpression de HER2 dans 6 à 30 % des cas de CG.</p> <p>- Les amplifications de HER2 sont particulièrement prévalentes dans les formes de type intestinal selon la classification de Lauren et sont de moins bon pronostic.</p>
<b>p16</b>	<p>Le gène p16 joue un rôle principal en tant que gène suppresseur de tumeur, la délétion du gène p16 est associée au processus de carcinogénèse, ainsi qu'à l'évolution du carcinome gastrique.</p>
<b>MDM2</b>	<p>Le niveau d'expression du gène MDM2 augmente considérablement dans la métaplasie intestinale et les carcinomes gastriques par rapport à la métaplasie intestinale simple et à la gastrite chronique.</p>
<b>Rb (retinoblastoma) &amp; CCDN1</b>	<p>L'expression du gène Rb et de la cycline D1 pourrait être importante aux premiers stades de la carcinogénèse gastrique, avec une expression plus élevée de Rb et de cycline D1 parmi les muqueuses « non néoplasiques » i.e. présentant une dysplasie, une métaplasie intestinale, une atrophie ou une inflammation.</p>
<b>MUC</b>	<p>Les gènes MUC codent des mucines, un groupe de protéines extracellulaires de poids moléculaire élevé, fortement glycosylées ; elles possèdent un rôle clé dans la signalisation cellulaire, la création de barrières chimiques entre la lumière et l'épithélium, et la capacité de former un gel et lubrifier la paroi gastrique. La forte expression des mucines, telles que MUC1, MUC2, MUC5AC et MUC6, est associée au processus de carcinogénèse gastrique.</p>
<b>MSI</b>	<p>L'instabilité des microsatellites (MSI) est un indicateur important du défaut des mécanismes de réparation des mésappariements de l'ADN, qui contribue à une accumulation plus élevée de mutations.</p>

Tableau 9 : Principaux biomarqueurs génétiques dans la carcinogénèse gastrique chez l'Homme (Machlowska et al., 2020)

Comme mentionné dans la section 2.3.1.2 Thérapie ciblées, certains biomarqueurs moléculaires comme HER-2 ont une importance thérapeutique majeure car certains médicaments permettent un ciblage moléculaire des cellules qui les surexpriment. L'essor de ces thérapies ciblées constitue un espoir considérable dans l'amélioration du traitement du CG chez l'Homme.

### 3.3. Caractérisation génétique chez le Chien

#### 3.3.1. Mutations germinales

Toutes les races canines peuvent être atteintes de CG, cependant des prédispositions raciales ont longtemps été observées, et sont avérées maintenant (cf 1.2.2.1.3. prédispositions raciales). On suspecte donc l'implication de facteurs de prédisposition génétique, mais à ce jour, aucune mutation consensuelle n'a encore été identifiée. Dans certains pays, tels que les Pays-Bas, les cas sporadiques sont rares et la majorité des cas surviennent chez des chiens apparentés. (Hugen et al., 2017)

Un travail de recherche génétique réalisé à la faculté vétérinaire d'Utrecht a contribué à l'identification de régions chromosomiques (locus de prédisposition), dans le génome canin (M.E Nijland et al., 2017). Cette étude décrit une étude d'association pangénomique (*genome-wide association study*) réalisée chez 96 bergers belges (48 cas de carcinome gastrique et 48 chiens indemnes). Cette analyse, utilisant les mêmes techniques génétiques que chez l'Homme (ici une puce de génotypage de 170 000 SNP canins – Illumina), visait à comparer statistiquement les variations génétiques (SNP) chez des cas et des contrôles pour rechercher la corrélation entre les allèles de certains marqueurs et la maladie. Ce travail a permis d'identifier deux loci significatifs sur les chromosomes (CFA) 11 (entre 10,23 Mb et 18,20 Mb) et 18 (entre 28,30 Mb et 31,84 Mb), comprenant un total de 10 SNP (*single nucleotide polymorphism*) significatifs. Cette étude génétique a été répliquée sur 32 nouveaux cas et 62 contrôles, et ces deux loci sur les chromosomes CFA 11 et 18 ont été **confirmés**.

Le gène RAD50, qui constituait un gène candidat dans la région d'intérêt du CFA 11 et qui pourrait jouer un rôle dans l'apparition du carcinome gastrique chez les bergers belges a été séquencé. Le gène RAD50 code pour une protéine impliquée dans la réparation de l'ADN. Une altération de ce gène pourrait entraîner des défauts de réparation de l'ADN, conduisant à un plus grand nombre de mutations non réparées : des liens ont déjà été établis entre les mutations du RAD50 et le développement de cancers chez l'Homme (Altan et al., 2016). Ce travail préliminaire n'a pas permis d'identifier de mutations dans les 25 exons du gène RAD50, mais des mutations doivent encore être recherchées dans les régions non codantes du gène.

Comme chez l'homme, il est supposé que le carcinome gastrique chez le chien soit une maladie **polygénique**, c'est-à-dire qu'elle implique des mutations sur de nombreux loci et **multifactorielle**, c'est-à-dire qu'elle implique d'autres causes que des causes génétiques. Cette caractéristique rend la recherche étiologique génétique difficile.

### 3.3.2. Mutations somatiques

En plus de la prédisposition génétique, dans le génome constitutionnel, des mutations somatiques acquises au cours de la vie dans le tissu considéré (ici gastrique), contribuent au développement des cancers. Chez le chien, des recherches prometteuses se concentrent notamment sur les gènes EGFR, HER2 et KRAS. Ces mutations somatiques, peuvent être dues à des facteurs environnementaux. Des modifications épigénétiques peuvent être associées à ces altérations génétiques ce qui complexifie d'autant plus la recherche génétique.

HER2 et EGFR sont des récepteurs à activité tyrosine kinase transmembranaires qui peuvent lorsqu'ils sont mutés, favoriser la formation et la progression des tumeurs. KRAS assure la transduction des signaux entre ces récepteurs et le noyau cellulaire. Comme mentionné précédemment (voir tableau 9), la surexpression du gène HER2 est fréquente dans les carcinomes gastriques de type intestinal chez l'Homme et est associée à un mauvais pronostic.

Une étude menée par Terragni et al. (2014) a évalué l'expression d'HER2 par immunohistochimie dans 18 cas de CG canin, en la comparant à celle des muqueuses gastriques saines. Les chercheurs ont observé une **surexpression significative** des tyrosines kinases EGFR et HER2 (respectivement 42% et 61% des cas de carcinome gastrique), par rapport à la muqueuse saine (aucune surexpression), suggérant un rôle de ces récepteurs dans la carcinogenèse, comme chez l'Homme. (Rossella Terragni et al., 2014)

Cependant, des études portant sur des séries de cas plus importantes sont nécessaires pour évaluer le potentiel de ces marqueurs en tant que marqueurs pronostiques et prédictifs de l'évolution du CG chez le chien, et aussi en tant que cibles thérapeutiques. Ces recherches pourraient ouvrir la voie à des essais de thérapie ciblée, similaires à ceux déjà pratiqués en médecine humaine. Ces essais seraient particulièrement pertinents pour évaluer de nouvelles thérapies, basées sur des études génétiques, avant leur application chez l'Homme. Ils pourraient être menés avec le consentement des propriétaires dans des centres spécialisés en oncologie vétérinaire, offrant ainsi des avantages à la fois dans le domaine médical humain et vétérinaire.

## Bilan sections 3.2/3.3 :

De nombreuses mutations somatiques impliquées dans les CG chez l'Homme sont identifiées : parmi ces mutations, on trouve des altérations de gènes clés comme HER-2, p16, MDM2, Rb, CCND1, et MUC qui jouent divers rôles dans la régulation cellulaire, la réparation de l'ADN et la protection de l'épithélium gastrique. Ces mutations permettent de mieux comprendre la pathogénèse de cette affection et aident au développement de nouvelles thérapies ciblées.

Des études sur les mutations somatiques concernant HER2 et EGFR, déjà identifiés comme importants dans le CG humain, sont en cours chez le chien. Ces études ont le potentiel d'améliorer le diagnostic et le traitement du cancer gastrique chez cette espèce et pourraient également être bénéfiques pour la recherche médicale humaine.

Chez l'Homme, en contexte de carcinome gastrique diffus héréditaire (HDGC), l'identification de mutations germinales délétères concernant CDH1 et CTNNA1 justifie l'adoption de mesures préventives de gastrectomie prophylactique. En revanche, à l'heure actuelle, aucune mutation germinale n'a été identifiée chez les races canines considérées comme prédisposées à cette affection.



# Conclusion

---

À l'instar du carcinome gastrique chez l'Homme, le carcinome gastrique canin est une entité pathologique représentant un défi majeur tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. La revue des méthodes de classification, de l'épidémiologie, de la présentation clinique, des méthodes diagnostiques, des options thérapeutiques et des mécanismes de la carcinogenèse met en lumière des similitudes et des différences significatives entre le chien et l'Homme. Il en résulte des perspectives essentielles pour des approches comparatives en oncologie.

Ce travail souligne l'importance de la transposition des connaissances et des avancées thérapeutiques entre les deux espèces : ces données pourraient souligner des aspects jusqu'alors méconnus de la biologie du carcinome gastrique dans l'espèce canine.

L'application de protocoles thérapeutiques précis et systématiques, rendus possibles par la stadification TNM en oncologie humaine, est nécessaire pour améliorer la gestion clinique du carcinome gastrique canin. Bien que des avancées aient été réalisées, les options restent limitées et le pronostic défavorable, soulignant la nécessité d'une approche thérapeutique plus performante.

En médecine humaine, l'exploration génétique du carcinome gastrique a considérablement renforcé notre compréhension des aspects moléculaires de la maladie, bien que les progrès réalisés signalent encore une étendue considérable de connaissances à acquérir. Une compréhension plus poussée des mécanismes génétiques et physiopathologiques qui sous-tendent cette affection chez le chien est encore nécessaire dans le double objectif d'affiner les méthodes de diagnostic et de traitement et de mettre en place des approches prophylactiques chez les races à risque.

La constitution de base de données génomique dédiée au CG canin, analogues au projet Cancer Genome Atlas humain, constituerait une ressource intéressante pour ouvrir la voie au développement de tests de dépistages précoces et de stratégies de sélection génétiques chez les races prédisposées. La progression de la recherche sur le carcinome gastrique nécessite un effort concerté et multidisciplinaire impliquant vétérinaires, généticiens et biochimistes moléculaires, afin de traduire les découvertes scientifiques en stratégies diagnostiques et thérapeutiques innovantes.



# Liste des références bibliographiques

---

- ALTAN, B., YOKOBORI, T., IDE, M., *et al.* (2016) High Expression of MRE11-RAD50-NBS1 Is Associated with Poor Prognosis and Chemoresistance in Gastric Cancer. *Anticancer Research* vol. 36, n° 10, p. 5237-5247. [<https://doi.org/10.21873/anticancer.11094>]
- AMORIM, I., FREITAS, D.P., MAGALHÃES, A., *et al.* (2014) A comparison of Helicobacter pylori and non-Helicobacter pylori Helicobacter spp. Binding to canine gastric mucosa with defined gastric glycophenotype. *Helicobacter* vol. 19, n° 4, p. 249-259. [<https://doi.org/10.1111/hel.12125>]
- AMORIM, I., TAULESCU, M.A., DAY, M.J., *et al.* (2016) Canine Gastric Pathology: A Review. *Journal of Comparative Pathology* vol. 154, n° 1, p. 9-37. [<https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2015.10.181>]
- ARAÚJO, D., CABRAL, I., VALE, N., *et al.* (2022a) Canine Gastric Cancer: Current Treatment Approaches. *Veterinary Sciences* vol. 9, n° 8, p. 383. [<https://doi.org/10.3390/vetsci9080383>]
- BAE, J.-M., KIM, E.H. (2016) Epstein-Barr Virus and Gastric Cancer Risk: A Meta-analysis With Meta-regression of Case-control Studies. *Journal of Preventive Medicine and Public Health* vol. 49, n° 2, p. 97-107. [<https://doi.org/10.3961/jpmph.15.068>]
- CANDIDO, M.V., SYRJÄ, P., KILPINEN, S., *et al.* (2018) Canine breeds associated with gastric carcinoma, metaplasia and dysplasia diagnosed by histopathology of endoscopic biopsy samples. *Acta Veterinaria Scandinavica* vol. 60, n° 1, p. 37. [<https://doi.org/10.1186/s13028-018-0392-6>]
- CARR, A.P. (2007) Veterinary Endoscopy for the Small Animal Practitioner. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 48, n° 1, p. 62.
- THE CANCER GENOME ATLAS NETWORK (2014) Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* vol. 513, n° 7517, p. 202-209. [<https://doi.org/10.1038/nature13480>]
- DE MARTEL, C., FORMAN, D., PLUMMER, M. (2013) Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Gastroenterology Clinics of North America* vol. 42, n° 2, p. 219-240. [<https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.01.003>]
- EASTON, S. (2001) A retrospective study into the effects of operator experience on the accuracy of ultrasound in the diagnosis of gastric neoplasia in dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* vol. 42, n° 1, p. 47-50. [<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2001.tb00903.x>]
- EDGE, S., BYRD, D., COMPTON, C. (2010) 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. *Annals of Surgical Oncology* vol. 17, n° 12, p. 3077-3079. [<https://doi.org/10.1245/s10434-010-1362-z>]
- FERLAY, J., SHIN, H.-R., BRAY, F., *et al.* (2010) Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer* vol. 127, n° 12, p. 2893-2917. [<https://doi.org/10.1002/ijc.25516>]
- FONDA, D., GUALTIERI, M., SCANZIANI, E. (1989) Gastric carcinoma in the dog: A clinicopathological study of 11 cases. *Journal of Small Animal Practice* vol. 30, n° 6, p. 353-360. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1989.tb01579.x>]
- FROST, D., LASOTA, J., MIETTINEN, M. (2003) Gastrointestinal Stromal Tumors and Leiomyomas in the Dog: A Histopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 50 Cases. *Veterinary Pathology* vol. 40, n° 1, p. 42-54. [<https://doi.org/10.1354/vp.40-1-42>]
- GRILLO, F., FASSAN, M., SAROCCHI, F., *et al.* (2016) HER2 heterogeneity in gastric/gastroesophageal cancers: From benchside to practice. *World Journal of Gastroenterology* vol. 22, n° 26, p. 5879-5887. [<https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i26.5879>]

GUALTIERI, M., MONZEGLIO, M., SCANZIANI, E. (1999) Gastric Neoplasia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 29, n° 2, p. 415-440. [[https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(99\)50029-6](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(99)50029-6)]

GULLO, I., GRILLO, F., MASTRACCI, L., *et al.* (2020) Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes. *Pathologica* vol. 112, n° 3, p. 166-185. [<https://doi.org/10.32074/1591-951X-166>]

HALL, E. (2008) Flexible endoscopy: upper gastrointestinal tract. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Endoscopy and Endosurgery*. Gloucester, British Small Animal Veterinary Association p. 42-72. [<https://doi.org/10.22233/9781910443620.5>]

HEAD, K.W., CULLEN, J.M, DUBIELZIG, R. (2003) Histological classification of tumors of the alimentary system of domestic animals. Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology and the World Health Organization Collaborating Center for Worldwide Reference on Comparative Oncology, Washington, D.C

HU, B., EL HAJJ, N., SITTNER, S., *et al.* (2012) Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *Journal of Gastrointestinal Oncology* vol. 3, n° 3, p. 251-261. [<https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2012.021>]

HUGEN, S., THOMAS, R.E., GERMAN, A.J., *et al.* (2017) Gastric carcinoma in canines and humans, a review. *Veterinary and Comparative Oncology* vol. 15, n° 3, p. 692-705. [<https://doi.org/10.1111/vco.12249>]

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (1994) Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* vol. 61, p. 1-241.

JANKE, L., CARLSON, C.S., ST. HILL, C.A. (2010) The Novel Carbohydrate Tumor Antigen C2-O-sLex Is Upregulated in Canine Gastric Carcinomas. *Veterinary Pathology* vol. 47, n° 3, p. 455-461. [<https://doi.org/10.1177/0300985810363700>]

JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION (2011) Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* vol. 14, n° 2, p. 101-112. [<https://doi.org/10.1007/s10120-011-0041-5>]

JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION (2020) Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition) . *Gastric Cancer* vol. 24, n° 1, p. 1-21. [<https://doi.org/10.1007/s10120-020-01042-y>]

JOHNSTON, F.M., BECKMAN, M. (2019) Updates on Management of Gastric Cancer. *Current Oncology Reports* vol. 21, n° 8, p. 67. [<https://doi.org/10.1007/s11912-019-0820-4>]

KOLBJØRNSEN, O., PRESS, C.M., LANDSVERK, T. (1994) Gastropathies in the Lundehund. I. Gastritis and gastric neoplasia associated with intestinal lymphangiectasia. *Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica* vol. 102, n° 9, p. 647-661. [<https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1994.tb05216.x>]

KOTERBAY, A.M., MUTHUPALANI, S., FOX, J.G., *et al.* (2020) Risk and characteristics of gastric carcinoma in the chow chow dog. *The Canadian Veterinary Journal*. 61, n° 4, p. 396-400.

KUBOTA-AIZAWA, S., OHNO, K., FUKUSHIMA, K., *et al.* (2017) Epidemiological study of gastric Helicobacter spp. In dogs with gastrointestinal disease in Japan and diversity of Helicobacter heilmannii sensu stricto. *Veterinary Journal* vol. 225, p. 56-62. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.04.004>]

KURIHARA, M. (1998) Inducement of canine gastric cancer by N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (ENNG). *Gastric Cancer* vol. 1, n° 2, p. 95-103. [<https://doi.org/10.1007/s101200050002>]

- LAMB, C.R., GRIERSON, J. (1999) Ultrasonographic appearance of primary gastric neoplasia in 21 dogs. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 40, n° 5, p. 211-215. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1999.tb03062.x>]
- LAUREN, P. (1965) The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica* vol. 64, p. 31-49. [<https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.1.31>]
- LEE, H.-C., KIM, J.-H., JEE, C.-H., *et al.* (2014) A case of gastric adenocarcinoma in a Shih Tzu dog: successful treatment of early gastric cancer. *The Journal of Veterinary Medical Science* vol. 76, n° 7, p. 1033-1038. [<https://doi.org/10.1292/jvms.13-0315>]
- LINGEMAN, C.H., GARNER, F.M., TAYLOR, D.O. (1971) Spontaneous gastric adenocarcinomas of dogs: a review. *Journal of the National Cancer Institute* vol. 47, n° 1, p. 137-153.
- MA, J., SHEN, H., KAPESA, L., *et al.* (2016) Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. *Oncology Letters* vol. 11, n° 5, p. 2959-2964. [<https://doi.org/10.3892/ol.2016.4337>]
- MACHLOWSKA, J., BAJ, J., SITARZ, M., *et al.* (2020a) Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 21, n° 11, p. E4012. [<https://doi.org/10.3390/ijms21114012>]
- MARIETTE, C., CARNEIRO, F., GRABSCH, H.I., *et al.* (2019) Consensus on the pathological definition and classification of poorly cohesive gastric carcinoma. *Gastric Cancer* vol. 22, n° 1, p. 1-9. [<https://doi.org/10.1007/s10120-018-0868-0>]
- MAROLF, A.J., BACHAND, A.M., SHARBER, J., *et al.* (2015) Comparison of endoscopy and sonography findings in dogs and cats with histologically confirmed gastric neoplasia. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 56, n° 5, p. 339-344. [<https://doi.org/10.1111/jsap.12324>]
- NIJLAND, M.E., LEEGWATER, P.A.J, HUGEN, S.(2017) The genetic background of gastric carcinoma in the Belgian Shepherd (Tervueren and Groenendael).Thèse de médecine vétérinaire. Utrecht. Faculty of Veterinary Medicine of Utrecht University
- MIETTINEN, M., LASOTA, J. (2006) Gastrointestinal Stromal Tumors: Review on Morphology, Molecular Pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* vol. 130, n° 10, p. 1466-1478. [<https://doi.org/10.5858/2006-130-1466-GSTROM>]
- MORGAN, J., MIYABAYASHI, T. (1984) Gastric emptying in the normal dog. A contrast radiographic technique. *Veterinary Radiology* vol. 25, p. 187-191. [<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1984.tb02143.x>]
- MUNDAY, J.S., ABERDEIN, D., CULLEN, G.D., *et al.* (2012) Ménétrier disease and gastric adenocarcinoma in 3 Cairn terrier littermates. *Veterinary Pathology* vol. 49, n° 6, p. 1028-1031. [<https://doi.org/10.1177/0300985812439076>]
- MUNDAY, J.S., LÖHR, C.V., KIUPEL, M. (2017) 13 Tumors of the alimentary tract. *In* Meuten D.J., *Tumors in domestic animals*, 5<sup>e</sup> ed. Ames; Wiley Blackwell, p. 499-601.
- NAGEL, G., LINSEISEN, J., BOSCHUIZEN, H.C., *et al.* (2007) Socioeconomic position and the risk of gastric and oesophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *International Journal of Epidemiology* vol. 36, n° 1, p. 66-76. [<https://doi.org/10.1093/ije/dyl275>]
- NASEEM, M., BARZI, A., BREZDEN-MASLEY, C., *et al.* (2018) Outlooks on Epstein-Barr virus associated gastric cancer. *Cancer Treatment Reviews* vol. 66, p. 15-22. [<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.03.006>]
- NATIONAL UNIVERSITY OF SINGAPORE (2018) . *In Stomach - Normal Histology*. [<https://medicine.nus.edu.sg/pathweb/normal-histology/stomach/>] (consulté le 24/10/2023).

NIELSEN, C., ANDERSON, G.M. (2005) Metastasis of gastric adenocarcinoma to the abdominal wall following placement of a gastrostomy tube in a dog. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 46, n° 7, p. 641-643.

PARK, J.H., KIM, E.K., KIM, Y.H., *et al.* (2016) Epstein-Barr virus positivity, not mismatch repair-deficiency, is a favorable risk factor for lymph node metastasis in submucosa-invasive early gastric cancer. *Gastric Cancer* vol. 19, n° 4, p. 1041-1051. [<https://doi.org/10.1007/s10120-015-0565-1>]

PATEL, T.H., CECCHINI, M. (2020a) Targeted Therapies in Advanced Gastric Cancer. *Current Treatment Options in Oncology* vol. 21, n° 9, p. 70. [<https://doi.org/10.1007/s11864-020-00774-4>]

PENNINCK, D.G., NYLAND, T.G., FISHER, P.E., *et al.* (1989) Ultrasonography of the normal canine gastrointestinal tract. *Veterinary Radiology* vol. 30, n°6, p. 272-276 [<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1989.tb01799.x>]

PIMENTEL-NUNES, P., LIBÂNIO, D., MARCOS-PINTO, R., *et al.* (2019) Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* vol. 51, n° 4, p. 365-388. [<https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>]

PINHEIRO, H., OLIVEIRA, C., SERUCA, R., *et al.* (2014) Hereditary diffuse gastric cancer - pathophysiology and clinical management. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology* vol. 28, n° 6, p. 1055-1068. [<https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.09.007>]

RAKIC, S., MILICEVIC, M.N. (1991) Serum gastrin levels in patients with intestinal and diffuse type of gastric cancer. *British Journal of Cancer* vol. 64, n° 6, p. 1189. [<https://doi.org/10.1038/bjc.1991.489>]

RIONDATO, F., MINISCALCO, B., BERIO, E., *et al.* (2014) Diagnosis of canine gastric adenocarcinoma using squash preparation cytology. *The Veterinary Journal* vol. 201, n° 3, p. 390-394. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.04.021>]

SANO, T., COIT, D.G., KIM, H.H., *et al.* (2017) Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association Staging Project. *Gastric Cancer* vol. 20, n° 2, p. 217-225. [<https://doi.org/10.1007/s10120-016-0601-9>]

SARRIUGARTE LASARTE, A., GARCÍA ALBERDI, E., MARTÍNEZ INDART, L., *et al.* (2021) From Lauren's diffuse gastric cancer to WHO's poorly cohesive carcinoma. Clinicopathological and prognostic characteristics. *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas* vol. 113, n° 5, p. 324-331. [<https://doi.org/10.17235/reed.2020.7184/2020>]

SEIM-WIKSE, T., JÖRUNDSSON, E., NØDTVEDT, A., *et al.* (2013) Breed predisposition to canine gastric carcinoma--a study based on the Norwegian canine cancer register. *Acta Veterinaria Scandinavica* vol. 55, p. 25. [<https://doi.org/10.1186/1751-0147-55-25>]

SEIM-WIKSE, T., KOLBJØRNSSEN, O., JÖRUNDSSON, E., *et al.* (2014) Tumour gastrin expression and serum gastrin concentrations in dogs with gastric carcinoma are poor diagnostic indicators. *Journal of Comparative Pathology* vol. 151, n° 2-3, p. 207-211. [<https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2014.05.002>]

SELLON, R.K., BISSONNETTE, K., BUNCH, S.E. (1996) Long-term survival after total gastrectomy for gastric adenocarcinoma in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 10, n° 5, p. 333-335. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1996.tb02073.x>]

SETIA, N., CLARK, J.W., DUDA, D.G., *et al.* (2015) Familial Gastric Cancers. *The Oncologist* vol. 20, n° 12, p. 1365-1377. [<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0205>]

SKINNER, O.T. (2020) Section E : Gastric Cancer. In Vail D.M., Thamm D.H., Liptak J.M., *Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology*, 6° ed. St. Louis, Elsevier, p. 452-454.

- SONG, Z., WU, Y., YANG, J., *et al.* (2017) Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biology* vol. 39, n° 7, p. 1010428317714626. [<https://doi.org/10.1177/1010428317714626>]
- SPECHLER, S.J., MERCHANT, J.L., WANG, T.C., *et al.* (2017) A Summary of the 2016 James W. Freston Conference of the American Gastroenterological Association: Intestinal Metaplasia in the Esophagus and Stomach: Origins, Differences, Similarities and Significance. *Gastroenterology* vol. 153, n° 1, p. e6-e13. [<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.050>]
- STEPHENS, M., HOPPER, A., LEWIS, W., *et al.* (2007) Prognostic significance of gastrin expression in patients undergoing R0 gastrectomy for adenocarcinoma. *Gastric Cancer* vol. 10, p. 159-66. [<https://doi.org/10.1007/s10120-007-0429-4>]
- SUBRAMANIAN, V., MANNATH, J., RAGUNATH, K., *et al.* (2011) Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* vol. 33, n° 3, p. 304-312. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04525.x>]
- SULLIVAN, M., LEE, R., FISHER, E.W., *et al.* (1987) A study of 31 cases of gastric carcinoma in dogs. *The Veterinary Record* vol. 120, n° 4, p. 79-83. [<https://doi.org/10.1136/vr.120.4.79>]
- SWANN, H.M., HOLT, D.E. (2002) Canine gastric adenocarcinoma and leiomyosarcoma: a retrospective study of 21 cases (1986-1999) and literature review. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 38, n° 2, p. 157-164. [<https://doi.org/10.5326/0380157>]
- TAKEMURA, L., LOT, R., CAMARGO, P., *et al.* (2012) Helicobacter spp. Infection in dogs is not associated with changes in epithelial proliferation or E-cadherin expression in gastric mucosa. *Semina: Ciências Agrárias* vol. 33, p. 3211-3322. [<https://doi.org/10.5433/1679-0359.2012v33Supl2p3211>]
- TAVAKOLI, A., MONAVARI, S.H., SOLAYMANI MOHAMMADI, F., *et al.* (2020) Association between Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* vol. 20, n° 1, p. 493. [<https://doi.org/10.1186/s12885-020-07013-x>]
- TERRAGNI, R., CASADEI GARDINI, A., SABATTINI, S., *et al.* (2014) EGFR, HER-2 and KRAS in Canine Gastric Epithelial Tumors: A Potential Human Model? *PLoS One* vol. 9, n° 1, p. e85388. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085388>]
- TERRAGNI, R., VIGNOLI, M., ROSSI, F., *et al.* (2012) Stomach wall evaluation using helical hydro-computed tomography. *Veterinary Radiology & Ultrasound* vol. 53, n° 4, p. 402-405. [<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2012.01928.x>]
- TERRAGNI, R., VIGNOLI, M., VAN BREE, H.J., *et al.* (2014) Diagnostic imaging and endoscopic finding in dogs and cats with gastric tumors: a review. *Schweizer Archiv Für Tierheilkunde* vol. 156, n° 12, p. 569-576. [<https://doi.org/10.1024/0036-7281/a000652>]
- VON BABO, V., EBERLE, N., MISCHKE, R., *et al.* (2012) Canine non-hematopoietic gastric neoplasia. Epidemiologic and diagnostic characteristics in 38 dogs with post-surgical outcome of five cases. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere* vol. 40, n° 4, p. 243-249.
- WALDUM, H.L., FOSSMARK, R. (2018) Types of Gastric Carcinomas. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 19, n° 12, p. E4109. [<https://doi.org/10.3390/ijms19124109>]
- WANG, F., MENG, W., WANG, B., *et al.* (2014) Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Letters* vol. 345, n° 2, p. 196-202. [<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.08.016>]
- WANG, H, DING, Y., CHEN, Y., *et al.* (2021) A novel genomic classification system of gastric cancer via integrating multidimensional genomic characteristics. *Gastric Cancer* vol. 24, n° 6, p. 1227-1241. [<https://doi.org/10.1007/s10120-021-01201-9>]

WASHINGTON STATE UNIVERSITY (2022) .*In Digestive System of the Dog*.  
[<https://hospital.vetmed.wsu.edu/2022/03/10/digestive-system-of-the-dog/>] (consulté le 15/10/2023).

WEI, W.-Z., YU, J.-P., LI, J., *et al.* (2005) Evaluation of contrast-enhanced helical hydro-CT in staging gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology* vol. 11, n° 29, p. 4592-4595.  
[<https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i29.4592>]

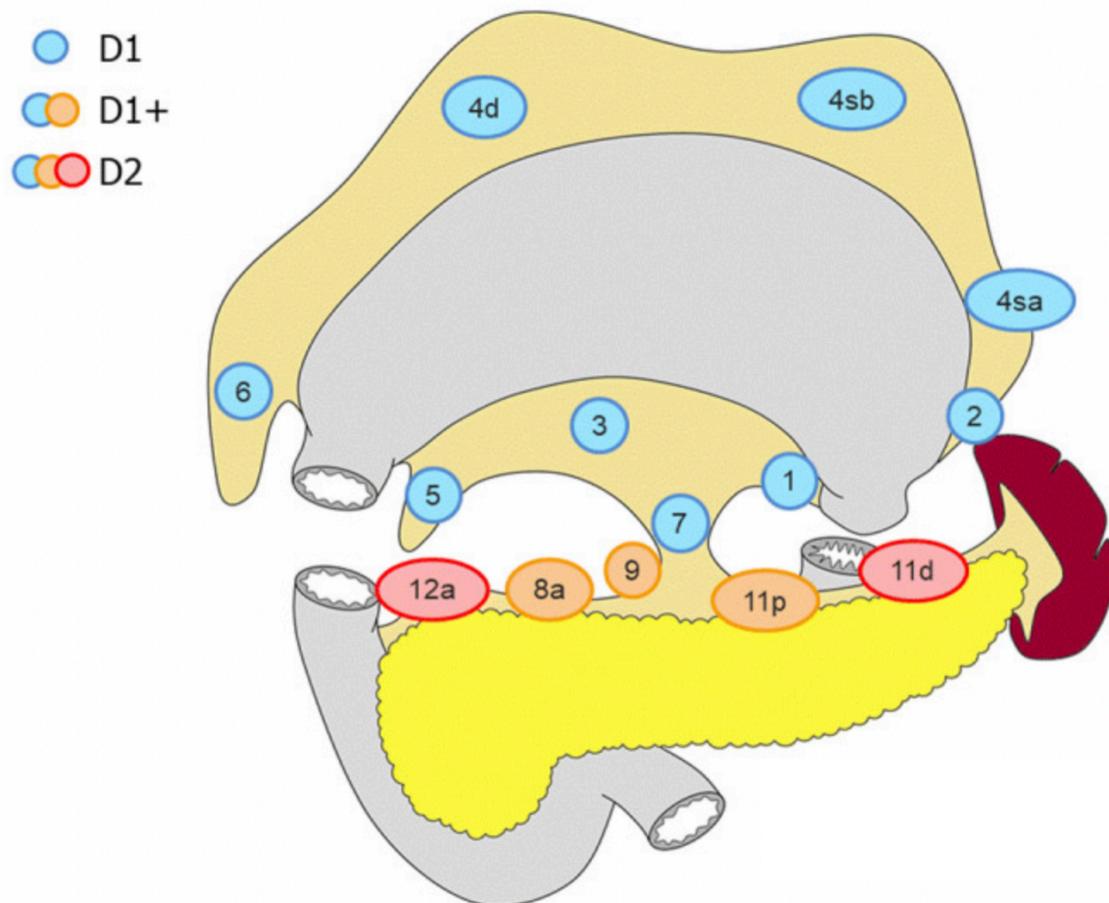
WORLICEK, H., DUNZ, D., ENGELHARD, K. (1989) Ultrasonic examination of the wall of the fluid-filled stomach. *Journal of Clinical Ultrasound* vol. 17, n° 1, p. 5-14.  
[<https://doi.org/10.1002/jcu.1870170103>]

YANG, K., LU, L., LIU, H., *et al.* (2021) A comprehensive update on early gastric cancer: defining terms, etiology, and alarming risk factors. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* vol. 15, n° 3, p. 255-273. [<https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1845140>]

ZHANG, X.-Y., ZHANG, P.-Y. (2017) Gastric cancer: somatic genetics as a guide to therapy. *Journal of Medical Genetics* vol. 54, n° 5, p. 305-312. [<https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104171>]

# Annexe

---



Les nœuds lymphatiques de couleur bleue doivent être pris en compte lors du curetage D1, ceux de couleur orange lors de la curetage D1+, et ceux de couleur rouge pour le curetage D2.

*Annexe: Différents types de curetage des nœuds lymphatiques (d'après JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION (2020))*



# **LES CARCINOMES GASTRIQUES DU CHIEN ET DE L'HOMME : ÉTUDE COMPARATIVE ÉPIDÉMIOLOGIQUE, CLINIQUE ET GÉNÉTIQUE**

---

**AUTEUR : Ilias AMGAAD**

## **RÉSUMÉ :**

Le carcinome gastrique représente un défi clinique de premier plan en médecine humaine, se classant au quatrième rang des cancers les plus fréquents et constituant la deuxième cause de mortalité liée au cancer à l'échelle mondiale. Bien que moins prévalent à l'échelle de l'espèce canine (moins de 1% de l'ensemble des cancers), certaines races y apparaissent prédisposées (Berger Belge, Bouvier des Flandres, Colley...). La rareté relative de ce type de cancer chez le chien explique le manque d'études vétérinaires approfondies sur le sujet. Cependant, tout comme chez l'Homme, la gestion thérapeutique du carcinome gastrique chez le chien se heurte à des défis, avec des médianes de survie rapportées très brèves.

Cette thèse entreprend une analyse comparative des données scientifiques relatives au carcinome gastrique chez le chien et l'Homme, en se concentrant particulièrement sur l'épidémiologie, les différentes méthodes de classification ainsi que les modalités diagnostiques et thérapeutiques actuelles. Cette approche d'oncologie comparée vise à identifier les similitudes et les différences de cette affection chez ces deux espèces.

Ce travail expose également l'état d'avancement des connaissances au sujet des mécanismes physiopathologiques et des aspects génétiques contribuant au développement de la maladie. L'intégration de la biologie moléculaire dans l'étude du carcinome gastrique représente une avancée majeure, promettant des avancées significatives dans la gestion de cette maladie complexe, à la fois chez l'Homme et le chien.

## **MOTS CLÉS :**

CARCINOME GASTRIQUE ; DIAGNOSTIC ; PRÉDISPOSITION RACIALE ;  
HOMME ; CHIEN ; ÉPIDÉMIOLOGIE ; CHIMIOTHÉRAPIE ; CHIRURGIE ;  
GÉNÉTIQUE ; ONCOLOGIE

## **JURY :**

Président : Pr Laurent TIRET

Directrice de thèse : Dr Nathalie CORDONNIER-LEFORT

Examinatrice : Dr Ghita BENCHEKROUN

Invitées : Dr Valérie FREICHE, Mme Catherine ANDRÉ

# **GASTRIC CARCINOMA IN DOGS AND HUMANS: A COMPARATIVE EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND GENETIC STUDY**

---

**AUTHOR:** Ilias AMGAAD

## **SUMMARY:**

Gastric carcinoma represents a major clinical challenge in human medicine, ranking as the fourth most common cancer and the second leading cause of cancer-related mortality worldwide. Although less prevalent in the canine species (less than 1% of all cancers), certain breeds (Belgian Shepherd, Flanders Cattle Dog, Collie, etc.) appear to be predisposed. The relative rarity of this type of cancer in dogs explains the lack of in-depth veterinary studies on the subject. However, as in humans, the therapeutic management of gastric carcinoma in dogs is challenging, with very short reported survival times.

This thesis undertakes a comparative analysis of the scientific data relating to gastric carcinoma in dogs and humans, focusing particularly on epidemiology, different methods of classification, and current diagnostic and therapeutic modalities. This comparative oncology approach aims to identify the similarities and differences of this condition in these two species.

This work also outlines the current state of knowledge concerning the pathophysiological mechanisms and genetic aspects contributing to the development of the disease. The recent integration of molecular biology into the study of gastric carcinoma represents a major breakthrough, promising significant advances in the management of this complex disease in both humans and dogs.

## **KEYWORDS:**

**GASTRIC CARCINOMA ; DIAGNOSIS ; RACIAL PREDISPOSITION ; HUMANS ; DOGS ; EPIDEMIOLOGY ; CHEMOTHERAPY ; SURGERY ; GENETICS ; ONCOLOGY**

## **JURY:**

Chairperson: Pr Laurent TIRET

Thesis Director: Dr Nathalie CORDONNIER-LEFORT

Reviewer: Dr Ghita BENCHEKROUN

Guests: Dr Valérie FREICHE ; Catherine ANDRÉ