



HAL
open science

Place des marqueurs sériques dans le dépistage précoce du cancer gastrique

Yoann Molinard

► **To cite this version:**

Yoann Molinard. Place des marqueurs sériques dans le dépistage précoce du cancer gastrique. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04513189

HAL Id: dumas-04513189

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04513189>

Submitted on 20 Mar 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.



THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Place des marqueurs sériques dans le dépistage précoce du cancer gastrique

Présentée par
Yoann MOLINARD

Soutenue publiquement le 22 décembre 2023
devant le jury composé de

M Michel BOULOUARD	Professeur des Universités	Président du jury
MME Sophie KRIEGER	Maître de conférence des Universités- Praticien Hospitalier (MCU-PH)- UFR Santé - Pharmacien Biologiste, Centre F. Baclesse	Directeur de Thèse
MME Marie-Pierre GALAIS	Praticien Hospitalier - Oncologue - Centre F. Baclesse	Examineur

Thèse dirigée par Sophie KRIEGER

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directrice de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Assesseurs

Professeur MALZERT-FREON Aurélie
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe
Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
BRIERE Joséphine	Biostatistique
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
DUBOST Emmanuelle	Chimie organique
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie

LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale,
Biochimie clinique	
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie
analytiques	
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition,
Education thérapeutique du patient	
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SAINT-LORANT Guillaume (Praticien hospitalier)	Pharmacie clinique
SINCE Marc– HDR	Chimie analytique
THEAULT BRYERE Joséphine	Biostatistiques
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des
cancers	

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais
----------------------------	---------

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
SEGONZAC Virginie	Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Tout d'abord, je voudrais remercier l'ensemble du jury, et particulièrement Docteur Sophie KRIEGER, pour sa disponibilité, ses conseils, son suivi, et son expertise biologique précieuse.

Je remercie également Docteur Marie-Pierre GALAIS pour son expertise clinique ainsi que Professeur Michel BOULOUARD pour avoir accepté avec bienveillance d'être Président du jury.

Je tiens à remercier chaleureusement ma compagne, Maya, de m'avoir aidé dans ma réflexion et d'avoir été à mes côtés.

J'aimerais également exprimer ma gratitude envers mes parents qui ont toujours soutenu mes ambitions et mon projet professionnel, malgré les difficultés de la distance.

Merci à mon ami et camarade de faculté Thomas, pour nos aventures durant cette période décisive.

Enfin, je voudrais rendre hommage à mes grands-pères, Charles MOLINARD et Alain AUBRY, emportés par le cancer.

Sommaire

Table des matières

<i>Liste des abréviations</i>	3
<i>Liste des Figures</i>	6
<i>Liste des Tableaux</i>	8
<i>Introduction</i>	10
I. Le cancer gastrique	12
I.A. Généralités	12
I.A.1. Etymologie	12
I.A.2. Définition	12
I.A.3. Cancérogénèse.....	12
I.A.4. Hétérogénéité	15
I.A.5. Cancers de l'estomac.....	15
I.A.6. Epidémiologie du cancer de l'estomac.....	15
I.B. Etiologie	16
I.B.1. La gastrite atrophique à HP	17
I.B.2. La gastrite atrophique liée à la maladie de Biermer	19
I.B.3. Syndrome de Lynch.....	19
I.B.4. Cancers gastriques diffus héréditaires	20
I.C. Classification	20
I.C.1. Stade précoce.....	20
I.C.2. Stade avancé.....	23
I.C.3. Classification histologique	23
I.D. Diagnostic	24
I.D.1. Recommandations françaises	24
I.D.2. Bilan pré-thérapeutique	27
I.E. Traitements	29
I.E.1. Recommandations françaises.....	29
I.E.2. Recommandations européennes.....	33
II. Les biomarqueurs sanguins innovants à usage diagnostique dans le CG	36
II.A. Biomarqueurs sanguins innovants et leurs performances	36
II.A.1. Méthodologie	37
II.A.2. La courbe ROC (receiver operating characteristics)	38
II.A.3. Biomarqueurs sanguins innovants	42
II.B. Evolution des biomarqueurs potentiels dans le CG précoce	53
II.B.1. Recherche de nouvelles études entre 2020 et 2023 sur les BM circulants innovants à usage diagnostique sélectionnés dans l'étude Nacula et al en 2019 (54).....	53
II.C. Autres biomarqueurs sanguins innovants récents	56
III. Limites et avancées des biomarqueurs sanguins innovants à usage diagnostique dans le cancer gastrique.	62
III.A. Limites	62

III.A.1. Un manque de spécificité des BM sanguins pour le diagnostic de CG	62
III.A.2. Une détection tardive des CG par les BM sanguins	63
III.A.3. Application en pratique clinique.....	63
III.A.4. Manque de données de reproductibilité	64
III.A.5. Evaluation médico-économique	64
III.B. Ouvertures	65
III.B.1. Développement de tests sanguins	65
III.B.2. Développement de dispositifs analytiques	66
III.B.3. Traitement de données à grande échelle	67
III.B.4. Les biomarqueurs tissulaires	67
III.B.5. Un intérêt grandissant	68
Conclusion	70
BIBLIOGRAPHIE	72
ANNEXES	84

Liste des abréviations

AC : Adénocarcinome

ACG : Adénocarcinome gastrique

ADNtc : AND tumoral circulant

AGNC : Adénocarcinome gastrique non cardiaque

AGO : protéine argonaute

ARNm : ARN messenger

ARNr : ARN ribosomique

ARNt : ARN de transfert

AUC : *Area Under the Curve* ; Aire sous la courbe

BM : Biomarqueur

CA125 : *Carbohydrate antigen 125*

CA15-3 : *Cancer antigen 15-3*

CA19-9 : *Cancer antigen 19-9*

CA72-4 : *Cancer antigen 72-4*

CCR : Cancer colorectal

CD44 : *Cluster of Differentiation 44*

CDH1 : *Cadherin 1*

CEA : *Carcinoembryonic antigen*

CG : Cancer gastrique

CGA : Cancer gastrique avancé

CGD : Cancer gastrique diffus

CGP : Cancer gastrique précoce

circARN : ARN circulaire

CTLA-4 : *Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*

CTNNA1 : *Catenin alpha 1*

dMMR : *Deficient Mismatch Repair*

EpCAM : *epithelial cell adhesion molecule*

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

GA : Gastrite atrophique

GAPPS : syndrome d'adénocarcinome et polypose proximale

G-17 : Gastrine 17 ; petite gastrine (17 acides aminés)

HAS : Haute Autorité de Santé

HER2 : *Human Epidermal growth factor Receptor 2*

HIAT1 : *Hippocampus Abundant Transcript 1*

HP : *Helicobacter pylori*

ICI : Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

IGCLC : *International Gastric Cancer Linkage Consortium*

IL6 : Interleukine 6

IL8 : Interleukine 8

IUGS : *indirect upper gastrointestinal series*

miARN : micro-ARN

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

MSI : *Microsatellite Instability*

MSI-H : *MSI-high*

PD-1 : *Programmed cell Death protein 1*

PD-L1 : *Programmed cell Death Ligand 1*

PGI : Pepsinogène de type I

PGII : Pepsinogène de type II

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RISC : *RNA-induced silencing complex*

ROC : *Receiver operating curve*

S+ : Test positif

S- : Test négatif

Se : Sensibilité

Sp : Spécificité

SL : Syndrome de Lynch

SNHG11 : *Small Nucleolar RNA Host Gene 11*

TCGA : *The Cancer Genome Atlas program*

TFF3 : *Trefoil Factor 3*

TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive

TNM : *Tumor Node Metastasis*

TP53 : *Tumor Protein 53*

VP : Vrai positif

VPP : Valeur prédictive positive

VPN : Valeur prédictive négative

VN : Vrai négatif

Liste des Figures

Figure 1- Hallmarks of Cancer - Hanahan 2022 _____	13
Figure 2 – Modèle actuel de la carcinogénèse gastrique de type intestinal - Steven F. Moss, 2016 _____	14
Figure 3 - Coupes histologiques de tissu gastrique normal ; Dr Geneviève Belleannée, Pr Antoine de Mascarel (CHU de Bordeaux) _____	18
Figure 4 - Coupes histologiques de tissu gastrique avec infiltrat de cellules inflammatoires; Dr Geneviève Belleannée, Pr Antoine de Mascarel (CHU de Bordeaux) _____	19
Figure 5 - Couches cellulaires de la paroi gastrique – The histology guide, University of Leeds, UK (38) _____	21
Figure 6 - Classification endoscopique de Paris des lésions superficielles du tube digestif appliquée aux lésions gastriques - Lecomte 2017 (40) _____	22
Figure 7 - Images représentatives de la classification endoscopique de Paris (rangée supérieure : lumière blanche uniquement, rangée inférieure : mêmes lésions sous chromoendoscopie). Fujiyoshi, Mary Raina Angeli, et al., 2021 _____	22
Figure 8 - Schéma récapitulatif du bilan pré-thérapeutique dans le CG - Thésaurus de la SNFGE 2023 (10) _____	29
Figure 9 - Arbre décisionnel thérapeutique dans la prise en charge de l'ACG métastatique patient OMS≤2- fmcgastro.org (27) _____	32
Figure 10 - Algorithme de traitement du CG localisé – ESMO Clinical Guidelines 2022 (50) _____	35
Figure 11 - Schéma de méthodologie, analyse bibliographique _____	37
Figure 12 - Caractéristiques des BM incluses (cochées en vert) et exclues (croix rouge) _____	38
Figure 13- Plusieurs courbes ROC, la courbe A est sans intérêt diagnostique, la courbe B serait celle d'un mauvais test diagnostique, la C est meilleure que la B et D est un bon test diagnostique - Gilbert Saporta, 2012 _____	41
Figure 14 - Les îlots CpG non méthylés (en haut) ou hyperméthylés (en bas), la méthylation étant corrélée à une structure de chromatine fermée, ici, dans le cancer colorectal. Lao, Victoria, Grady, William, 2011 _____	46
Figure 15 - miRNA biogenesis pathway. RISC: RNA-induced silencing complex; Ago: Argonaute family proteins. (73) _____	49

Figure 16 - Vue d'ensemble de l'ADN libre circulant dans la détection précoce de la maladie de GC par biopsie liquide – Adapté de Huang 2021 (11) _____ 59

Liste des Tableaux

Tableau 1 - Principales causes des gastrites « non-aiguës », à partir du site Formation Medicale Continue en Hépatogastro-Entérologie (27) *MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin.....	17
Tableau 2 - Contingence d'un échantillon de N sujets classés en fonction de leur état de santé selon une méthode de référence (M+/M-) et le test étudié (S+/S-). (53)	40
Tableau 3 - Activation d'oncogènes et inactivation de gènes suppresseurs de tumeur selon le type de CG (68).....	46
Tableau 4 - AUC, Sp et Se des miARN ou combinaisons de miARN qui constituent des marqueurs potentiels de CG. Adapté de Necula L (2019) (52).....	50
Tableau 5 - AUC, Se et Sp des circARNs sériques/plasmatiques et candidat potentiel pour le dépistage précoce du CG. Adapté de Necula L 2019 (52).....	52

Introduction

À l'échelle mondiale, le cancer gastrique (CG) se classe au quatrième rang en termes d'incidence chez les hommes et au septième rang chez les femmes. Il représente la quatrième cause de décès liés au cancer chez les hommes et la cinquième chez les femmes (1). En France, il semble que la baisse du nombre de nouveaux cas de CG depuis 15 ans ait atteint un plateau, car il y en avait 6 550 en 2012 et 6 557 en 2018 (2). Le taux d'incidence standardisé du CG (à l'exclusion de la jonction œsogastrique) diminue régulièrement d'environ 1,8 % par an. Cette diminution peut s'expliquer par une meilleure maîtrise des facteurs de risque, en particulier l'éradication de l'*Helicobacter pylori* (HP), qui réduit de moitié le risque de CG (3). D'autres facteurs de risque de l'adénocarcinome gastrique (ACG) incluent la gastrite atrophique (GA) auto-immune (maladie de Biermer), les antécédents familiaux, l'origine ethnique, la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, l'infection par le virus Epstein-Barr, une alimentation riche en sel et un historique personnel de gastrectomie partielle remontant à plus de 10 ans (4).

Les patients atteints de CG présentent une série de caractéristiques qui peuvent être décrites comme les "trois hauts et trois bas". En effet, l'incidence de cette maladie, le taux de métastases, et le taux de mortalité sont élevés. En revanche, le taux de diagnostic précoce, le taux de résection, et le taux de survie à 5 ans sont relativement faibles (5). En raison de l'absence de symptômes distinctifs aux stades précoces et de programmes efficaces de dépistage de masse dans le monde, la majorité des cas de CG sont généralement détectés à des stades avancés, avec un taux de survie à 5 ans estimé à moins de 30% et une survie médiane de 12 mois (6,7). En revanche, lorsque la prise en charge intervient à un stade précoce, le taux de survie à 5 ans atteint approximativement 90% (8).

Des programmes de surveillance dans la population ont démontré leur efficacité dans la réduction de la morbidité et de la mortalité liées au CG au Japon et en Corée (9). Cela démontre l'efficacité du dépistage de masse mais serait difficilement acceptable en Occident (10). Aujourd'hui, quatre méthodes de dépistage ont été instaurées en pratique clinique : la sérologie à HP, le test au pepsinogène (PG) sérique, l'IUGS (*indirect upper gastrointestinal series*) qui est un examen radiographique aux rayons

X, et l'endoscopie. En général, l'endoscopie a la meilleure sensibilité (Se) et le meilleur rapport coût-bénéfice pour le dépistage du cancer gastrique précoce (CGP).

Ainsi, il existe un besoin urgent de nouveaux tests moins invasifs pour le dépistage précoce du CG (11,12).

Cette thèse a pour objectif de faire le point sur les avancées dans la détection précoce du CG à l'aide d'une méthode moins invasive que les méthodes de routine, qu'est la détection de biomarqueurs diagnostiques sériques ou plasmatiques. La première partie sera dédiée au CG, de sa définition jusqu'aux recommandations de traitement. Dans la seconde partie nous décrirons les marqueurs sanguins circulants, déjà utilisés et en développement. Enfin, nous chercherons à identifier leurs limites et les ouvertures que suggèrent ces avancées.

I. Le cancer gastrique

I.A. Généralités

I.A.1. Etymologie

Le mot cancer tire son origine du mot latin homonyme qui signifie crabe, l'animal. C'est Hippocrate (460-377 avant J-C) qui le compare au cancer par analogie à l'aspect des tumeurs du sein. Il leur a donné pour la première fois les noms grecs de « karkinos » et « karkinoma » (13).

I.A.2. Définition

Aujourd'hui, le cancer est défini comme une pathologie complexe et hétérogène qui se traduit par une multiplication anarchique de cellules formant *in fine* une tumeur maligne. D'après la définition de l'Institut National du Cancer, la tumeur maligne est un amas de cellules cancéreuses. Avec le temps, la tumeur cancéreuse peut se propager dans l'organisme et former des métastases. Les métastases sont des tumeurs qui ont migré par les vaisseaux lymphatiques ou les vaisseaux sanguins dans une autre partie du corps où elles se sont installées (14).

I.A.3. Cancérogénèse

La cancérogénèse, c'est-à-dire le processus de formation d'un cancer, se traduit notamment d'une part, par une augmentation de la prolifération cellulaire *via* l'activation de gènes dits oncogènes (ex : *KRAS*) (15), ou *via* l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur (ex : gène *TP53*) (16). Elle se traduit d'autre part par une diminution de l'apoptose, c'est-à-dire la mort cellulaire.

Il s'agit donc d'un dérèglement d'un équilibre appelé homéostasie cellulaire. De plus, la cellule cancéreuse est définie par plusieurs caractéristiques, dont les principales sont (17) :

- L'immortalité (prolifération excessive)

- L'infiltration dans les tissus
- La migration vers d'autres tissus
- L'instabilité du génome et les mutations
- La génération de leurs propres signaux mitogènes
- Résister ou échapper aux signaux externes d'inhibition de la croissance
- La néovascularisation
- L'échappement immunitaire
- L'échappement aux suppresseurs de facteurs de croissance
- La reprogrammation épigénétique
- La sénescence cellulaire

Les autres mécanismes impliqués sont représentés ci-dessous (*Figure 1*) :

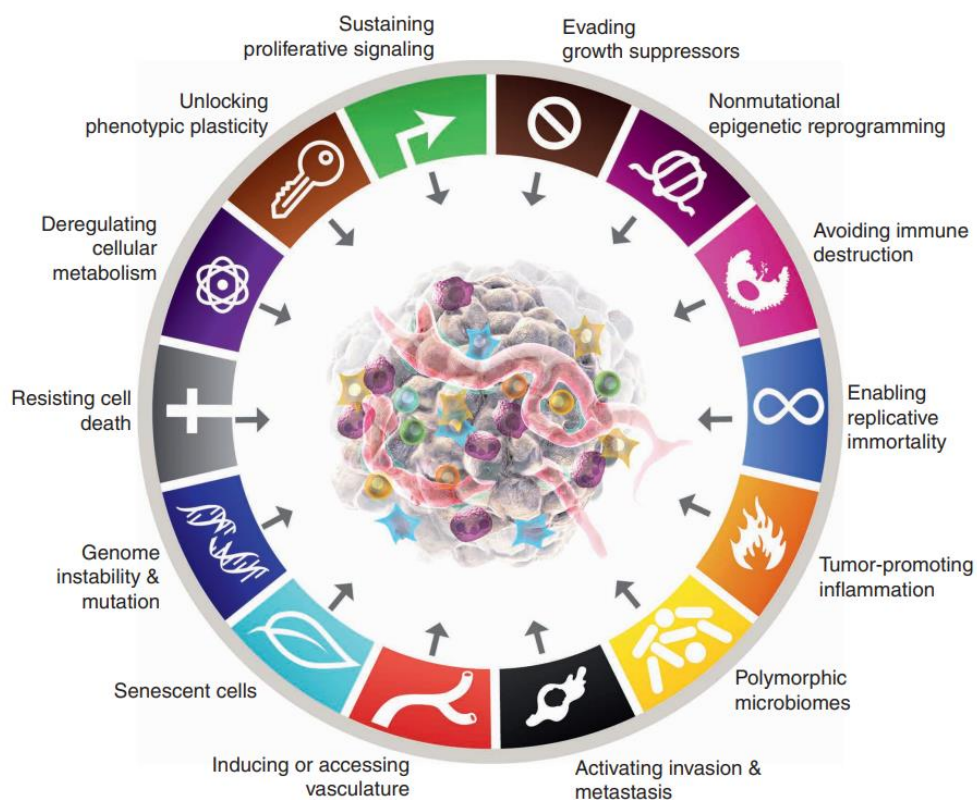


Figure 1- Hallmarks of Cancer - Hanahan 2022

Concernant la cancérogenèse du CG, elle est fréquemment due à une gastrite chronique atrophique provoquée par HP, bien que d'autres étiologies puissent en être

à l'origine (cf paragraphe I.B pour les étiologies). L'infection de l'épithélium gastrique par HP entraîne le développement d'un ACG de type intestinal (la classification histologique du CG sera développée dans la partie I.C.4.), la première étape étant le passage d'une muqueuse normale à une gastrite chronique superficielle. Puis, une GA se développe, suivie d'une métaplasie intestinale, conduisant à une dysplasie et à un ACG. Cette gastrite chronique peut également être liée à une maladie auto-immune appelée maladie de Biermer pour aboutir au même résultat. Plusieurs mécanismes interviennent dans cette cascade, notamment inflammatoires, génétiques, de stress oxydatif, ainsi que des facteurs environnementaux dont certains sont cités dans le schéma ci-dessous (Figure 2) :

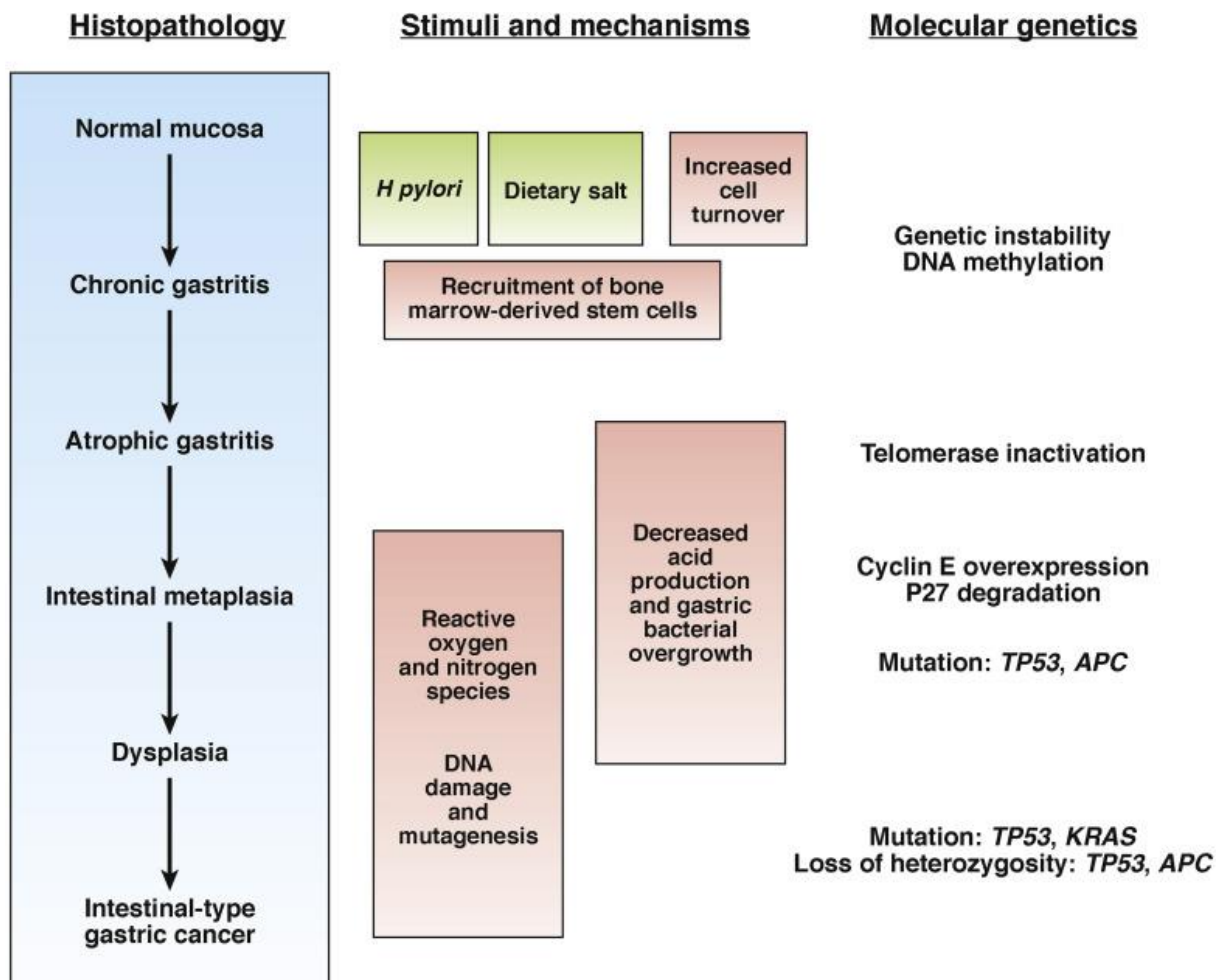


Figure 2 – Modèle actuel de la carcinogénèse gastrique de type intestinal - Steven F. Moss, 2016

Si le CG est dû à HP dans environ 80% des cas (18), il existe différentes étiologies impliquées dans la cancérogénèse de différents types de CG (cf partie I.B. Etiologie).

I.A.4. Hétérogénéité

La tumeur constitue un système complexe caractérisé par des interactions spatio-temporelles entre divers types de cellules. L'hétérogénéité tumorale représente une caractéristique fondamentale du cancer, se manifestant à travers des aspects cliniques, biologiques, histologiques et génétiques (19). En plus de la variabilité observée entre les patients, on peut distinguer deux formes d'hétérogénéité : l'hétérogénéité spatiale, qui englobe les différences au sein de la tumeur originelle, entre la tumeur originelle et les métastases, ainsi qu'entre les métastases, et au sein d'une métastase. Et l'hétérogénéité temporelle, qui concerne l'évolution de la tumeur au fil du temps, que ce soit de manière spontanée ou sous l'influence des traitements. Par ailleurs, l'hétérogénéité tumorale joue un rôle clé dans l'apparition de résistances aux traitements anticancéreux actuels (20).

I.A.5. Cancers de l'estomac

L'estomac est un organe creux du système digestif qui fait suite à l'œsophage et précède le duodénum. Le cancer de l'estomac est un cancer digestif dont l'incidence a été divisée par deux en trente ans notamment grâce à l'amélioration de la conservation des aliments et l'utilisation du réfrigérateur, mais aussi grâce à une meilleure connaissance de l'étiologie (21). Concernant les caractéristiques de ce cancer, il s'agit le plus souvent d'un adénocarcinome (AC) (10), donc une tumeur maligne développée aux dépens d'un épithélium glandulaire, qui tapisse l'intérieur de l'estomac.

I.A.6. Epidémiologie du cancer de l'estomac

Plus d'un million (1 089 103) de nouveaux cas de CG ont été estimés dans le monde en 2020, entraînant 768 793 décès. Ces estimations de la morbidité continueront d'augmenter en raison du vieillissement de la population et de la croissance des groupes à haut risque. A partir de ces chiffres internationaux, on estime à 136 038 le nombre de cas et à 96 997 le nombre de décès en Europe. L'incidence du CG varie considérablement d'un pays à l'autre et les taux les plus élevés sont observés en Asie de l'Est, en Europe centrale et orientale et en Amérique du Sud. L'incidence du CG a progressivement diminué en Europe occidentale et en Amérique du Nord au cours des

60 dernières années, et des baisses plus récentes ont également été observées dans les pays à haut risque (22,23,24).

I.B. Etiologie

Comme tout cancer, l'étiologie du CG est complexe et multifactorielle. Les facteurs de risques communs au CG sont (25,26) :

- Infection par HP : nous détaillerons plus bas les caractéristiques de cette bactérie et son implication dans l'inflammation chronique de la muqueuse de l'estomac.
- Alimentation : une alimentation riche en aliments salés, fumés, marinés, en charcuterie et en viandes rouges peut augmenter le risque de CG. De plus, une faible consommation de fruits et de légumes frais peut être un facteur de risque.
- Tabagisme : le tabagisme est associé à un risque accru de cancer de l'estomac.
- Facteurs génétiques : certaines personnes peuvent avoir une prédisposition génétique au CG, notamment en cas d'antécédents familiaux de la maladie.
- Facteurs environnementaux : l'exposition à des produits chimiques toxiques et à certaines substances cancérigènes peut jouer un rôle.
- Antécédents médicaux : des conditions médicales telles que la gastrite chronique, les polypes gastriques.
- Obésité : l'obésité est un facteur de risque, bien que le lien soit complexe.

Il est important de noter que la combinaison de ces facteurs de risque peut varier d'une personne à l'autre. La prévention et la détection précoce sont essentielles pour réduire le risque de CG.

Si le CG peut être héréditaire, il est le plus souvent sporadique à la suite d'une gastrite chronique dont l'origine peut varier (*Tableau 1*).

Gastrites chroniques	Gastrite à HP Gastrite auto-immune Gastrite liée aux MICI* Gastrite lymphocytaire Gastrite collagène
----------------------	---

*Tableau 1 - Principales causes des gastrites « non-aiguës », à partir du site Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie (27) *MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin*

I.B.1. La gastrite atrophique à HP

La GA est une gastrite chronique, c'est-à-dire une inflammation de la muqueuse gastrique qui persiste. La muqueuse peut s'atrophier, c'est-à-dire que dans certains cas, les cellules glandulaires synthétisant le suc gastrique se raréfient puis disparaissent, aboutissant à une gastrite chronique dite atrophique. Elle est causée soit par la maladie de Biermer, affection auto-immune limitée au fundus, soit par HP et est le point de départ de la longue séquence de carcinogénèse qui aboutit à l'ACG, passant d'inflammation à atrophie, puis métaplasie intestinale, puis dysplasie, et enfin, carcinome (cf *Figure 2*, partie I.A.3.). Cette progression de la gastrite à HP vers le CG est parfois appelée « cascade de Correa ». La GA est donc une lésion précancéreuse, conférant au patient un surrisque d'ACG (28).

HP est un bacille gram-négatif de forme hélicoïdale qui colonise sélectivement l'épithélium gastrique humain. Dans la population générale, 50% des individus seraient porteurs de la bactérie. Il est à l'origine de 80% des ulcères gastriques qui peuvent évoluer en GA et en AC (29). HP provoque une réaction immunitaire persistante et cette réponse immunitaire prolongée est caractérisée par la libération constante de cytokines pro-inflammatoires, qui contribuent à l'endommagement progressif de la muqueuse gastrique. L'inflammation continue crée un environnement propice aux

dommages cellulaires et à la perturbation des fonctions normales de la muqueuse (Figure 3 et 4) (30).

Les mutations génétiques constituent un maillon essentiel de cette chaîne pathologique. Les cellules de la muqueuse gastrique, continuellement exposées aux facteurs inflammatoires et à l'atrophie, deviennent vulnérables aux altérations génétiques. Ces mutations peuvent toucher des gènes impliqués dans la régulation de la croissance cellulaire et la réparation de l'ADN, augmentant ainsi le risque de transformation maligne.

La phase critique implique la formation de lésions précancéreuses, telles que la métaplasie intestinale et la dysplasie. Ces lésions sont le résultat direct de l'accumulation de mutations génétiques et de l'impact cumulatif de l'inflammation et de l'atrophie. Elles présentent un potentiel élevé pour évoluer en CG invasif (31).

Comprendre ces mécanismes est essentiel pour développer des stratégies de prévention et de traitement efficaces.

**Estomac normal :
pas d'infiltrat inflammatoire entre les glandes**

Glandes gastriques

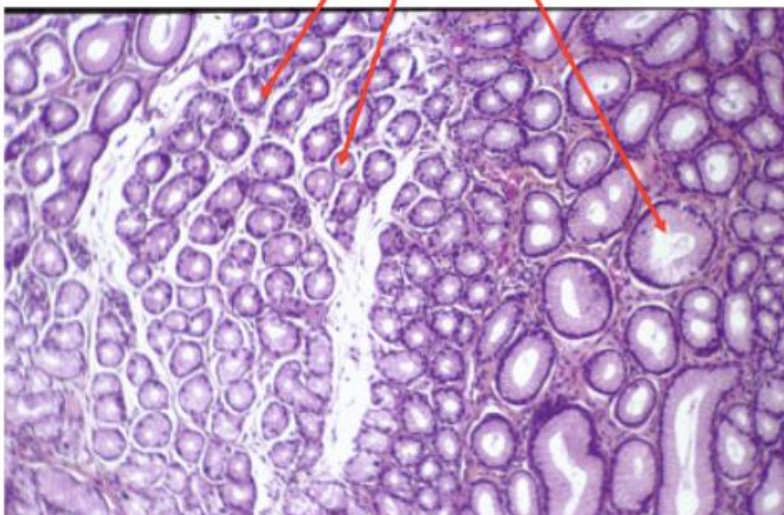


Figure 3 - Coupes histologiques de tissu gastrique normal ; Dr Geneviève Belleannée, Pr Antoine de Mascarel (CHU de Bordeaux)

Gastrite avec un important infiltrat de cellules inflammatoires qui espacent les glandes gastriques

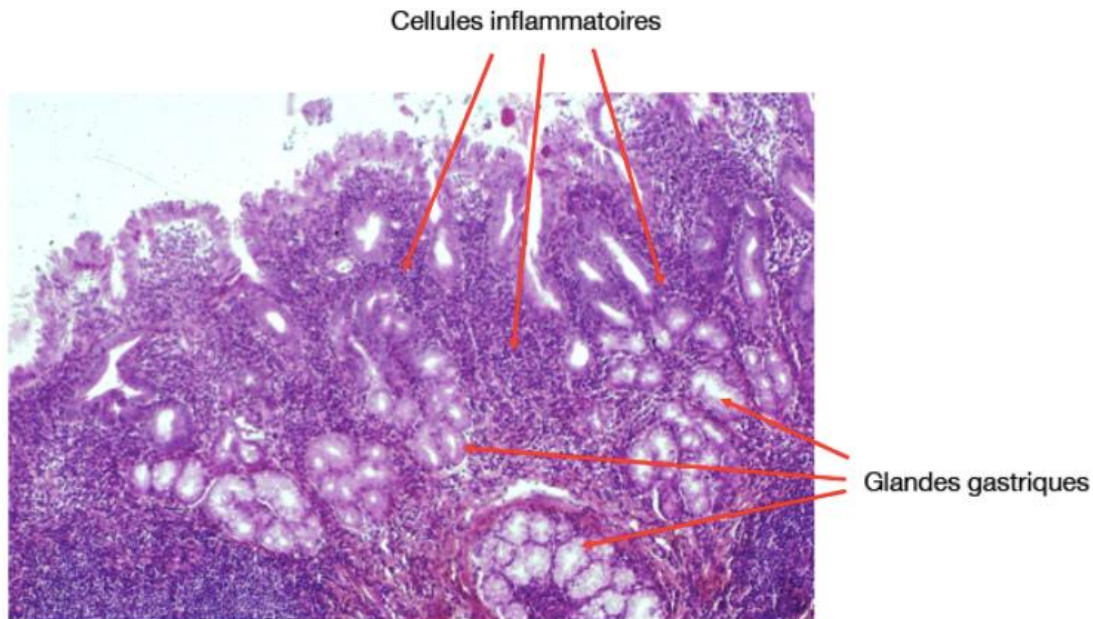


Figure 4 - Coupes histologiques de tissu gastrique avec infiltrat de cellules inflammatoires; Dr Geneviève Belleannée, Pr Antoine de Mascarel (CHU de Bordeaux)

I.B.2. La gastrite atrophique liée à la maladie de Biermer

La maladie de Biermer, anciennement connue sous le nom d'anémie pernicieuse, est une forme de GA auto-immune, principalement localisée dans la partie supérieure de l'estomac, qui provoque une carence en vitamine B12 par une mauvaise absorption de cette vitamine. Elle se caractérise par la présence d'anticorps dirigés contre le facteur intrinsèque. Sa prévalence est d'environ 0,1 % dans la population générale et atteint 1,9 % chez les individus de plus de 60 ans. Causant une GA, sa persistance dans le temps induit un risque accru de développer un cancer de l'estomac (32).

I.B.3. Syndrome de Lynch

Le syndrome de Lynch (SL), du nom du cancérologue américain Henry Lynch qui le décrit initialement, est une maladie génétique responsable d'une augmentation du risque de développer certains cancers, principalement colorectaux (CCR), mais également gynécologiques chez la femme (endomètre et ovaires). C'est une pathologie rare et il est important, lorsqu'elle est présente, de faire un dépistage familial afin de préciser les risques de cancer et les modalités de prise en charge à proposer aux différents membres de la famille. Par ailleurs, du fait de l'atteinte digestive de ce syndrome, des approches de surveillance du CG fondées sur une

stratification des risques pourraient être appropriées pour les personnes présentant des mutations associées au SL. En effet, dans une analyse des données de près de 4000 porteurs de mutations associées au SL, il a été trouvé que les antécédents de CG étaient indépendamment associés au sexe masculin, à un âge avancé, aux mutations dans MLH1 ou MSH2, et au fait d'avoir un parent du premier degré atteint d'un CG (33, 34).

I.B.4. Cancers gastriques diffus héréditaires

Si la plupart des CG sont issus de GA, certains types diffus sont héréditaires. Sur le plan histologique, ces cancers se caractérisent par une faible différenciation cellulaire et la présence de cellules en forme de "bague à chaton". La cause est une mutation du gène *cadherin-1 (CDH1)*, qui entraîne la production anormale de E-cadhérine (molécule d'adhésion intercellulaire). La transmission de cette mutation se fait de manière autosomique dominante et les CGDH symptomatiques sont associés à un pronostic très défavorable, avec une forte probabilité de transmission génétique (67 % chez les hommes et 83 % chez les femmes) et un début précoce de la maladie (avant l'âge de 40 ans). Par conséquent, il est généralement recommandé aux individus porteurs de la mutation génétique de subir une gastrectomie totale préventive. La recherche de cette mutation doit être envisagée au sein des familles en fonction de critères cliniques tels que le nombre de cas dans la famille et le degré de parenté et l'âge auquel les cancers ont été diagnostiqués (35).

I.C. Classification

I.C.1. Stade précoce

I.C.1.a. Définition du stade précoce

La définition la plus largement reprise est celle de la Société Japonaise du Cancer Gastrique : le CGP est une tumeur confinée à la couche muqueuse ou à la couche muqueuse et sous-muqueuse, quel que soit l'état des ganglions lymphatiques (36). Il s'agit d'une nouvelle définition qui avait été proposée en 1991 du fait de l'ambiguïté autour de la définition précédente du CGP (37). La plupart des CGP sont petits,

mesurant de 2 à 5 cm, et souvent localisés au niveau de la petite courbure de l'estomac (*Annexe 1*). En général, les caractéristiques histologiques de l'invasion intramuqueuse sont des cellules tumorales uniques dans la *lamina propria* (*Figure 5*) et des glandes néoplasiques significativement fusionnées de différentes tailles.



Figure 5 - Couches cellulaires de la paroi gastrique – *The histology guide, University of Leeds, UK* (38)

I.C.1.b. Classification AJCC/UICC (TNM)

La classification TNM (Tumor, Node, Metastasis) de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) est un système international, proposé par le chirurgien français Pierre Denoix de l'Institut Gustave-Roussy entre 1943 et 1952, de classement des cancers selon leur extension anatomique. Plusieurs révisions ont été publiées, la dernière étant la huitième en 2017. L'utilisation de la classification TNM (*Annexe 2*) est recommandée pour la stratification du CG par une équipe pluridisciplinaire, et permet de garantir le choix de traitement et des interventions appropriées. Selon la classification TNM, le CGP peut être défini par le stade TisN0M0, Tis signifiant "carcinome *in situ*", ce stade renvoie aux lésions non infiltrantes. N0 signifie qu'il n'y a pas de ganglions lymphatiques régionaux atteints. Enfin, M0 indique qu'il n'y a pas de métastase à distance (*Annexe 2*) (39).

I.C.1.c. Classification Endoscopique de Paris

L'évaluation de l'aspect macroscopique d'une lésion superficielle de l'estomac se fait au moyen de la classification endoscopique de Paris et est prédictive de l'envahissement de la sous-muqueuse (*Figures 6 et 7*) (40).

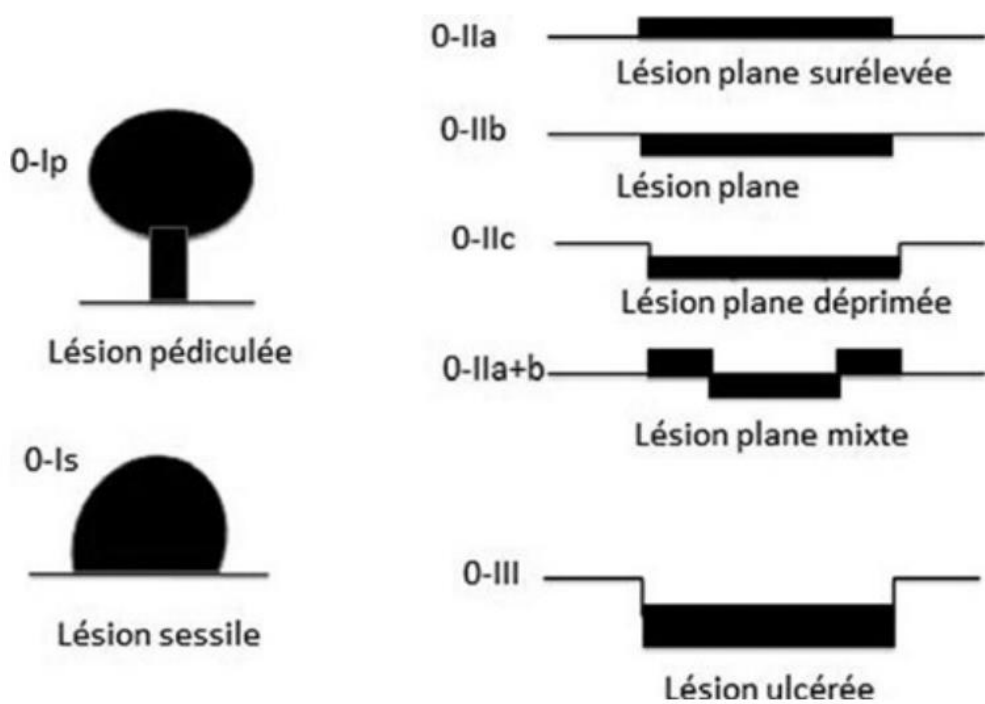


Figure 6 - Classification endoscopique de Paris des lésions superficielles du tube digestif appliquée aux lésions gastriques - Lecomte 2017 (40)

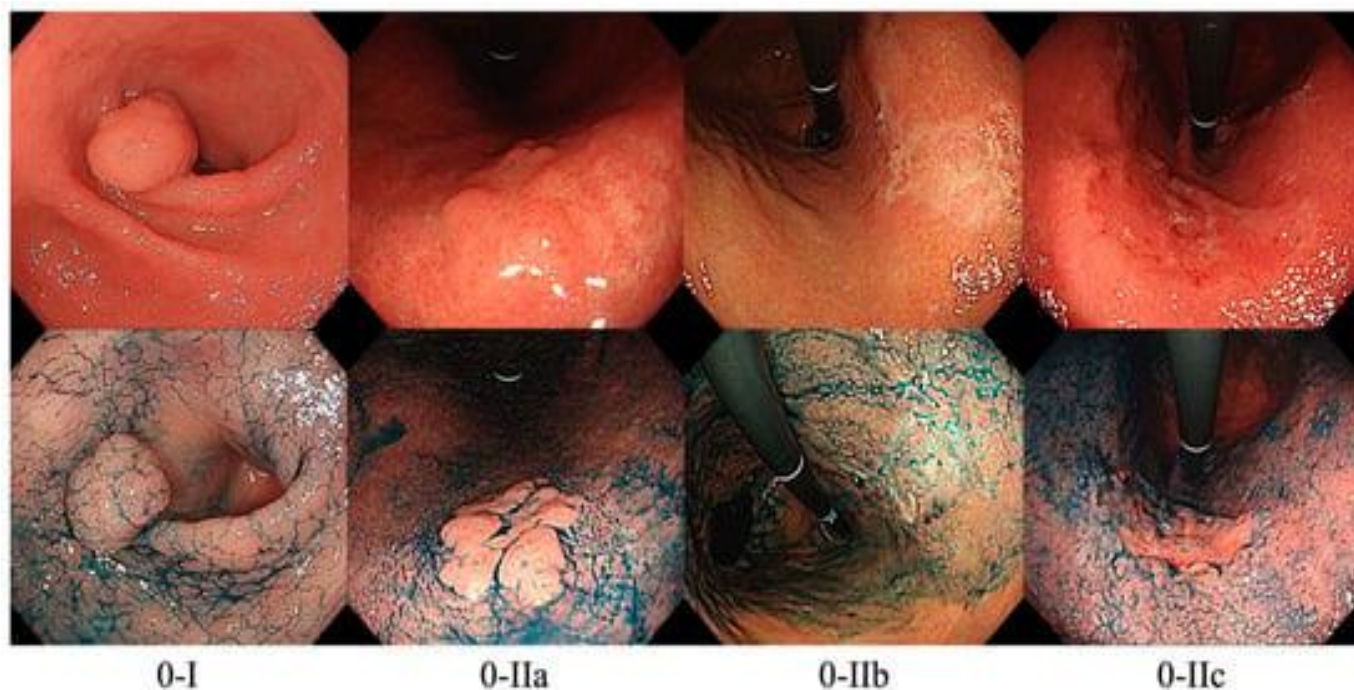


Figure 7 - Images représentatives de la classification endoscopique de Paris (rangée supérieure : lumière blanche uniquement, rangée inférieure : mêmes lésions sous chromoendoscopie). Fujiyoshi, Mary Raina Angeli, et al., 2021

I.C.2. Stade avancé

D'après le Thésaurus National de Cancérologie Digestive 2023 (TNCD 2023) de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SFNGE), les cancers gastriques avancés (CGA) incluent les tumeurs localement avancées non résécables et les formes métastatiques. Le stade de la tumeur déterminera aussi l'efficacité du traitement et la stratégie thérapeutique (10,41).

Seuls quelques auteurs considèrent les tumeurs de stade T3 ou T4 comme des CGA, tandis que les autres études classent toutes les tumeurs avec une invasion pariétale à partir du stade T2 comme des CGA. En ce qui concerne le paramètre N, la plupart des auteurs définissent les CG comme "avancés" même en l'absence d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (N0), tandis que d'autres exigent au moins un ganglion lymphatique métastatique (N1 ou plus), et seuls quelques-uns ne tiennent pas compte du paramètre N. De plus, les CG étaient considérés comme avancés indépendamment de la présence ou de l'absence de métastases à distance (M1 ou M0).

Actuellement, la tendance chez les chirurgiens est de considérer comme des CGA les CG non précoces et non métastatiques infiltrant plus profondément que la couche sous-muqueuse, avec ou sans atteinte des ganglions lymphatiques (T2-4b/N0-3b/M0). Dans ces cas, la chirurgie reste le standard de traitement, même si ce n'est pas toujours bénéfique.

I.C.3. Classification histologique

I.C.3.a. Classification histologique de Lauren

La classification histologique de Lauren est une classification utilisée pour catégoriser les types histologiques principaux du CG. Elle a été proposée par Lauren en 1965 et est toujours couramment utilisée pour décrire les caractéristiques histologiques des tumeurs gastriques (42). Cette classification permet de distinguer principalement deux types histologiques majeurs du cancer de l'estomac :

- Le type intestinal : 54% ; majoritairement lié à HP ou au SL quand il est héréditaire. Les tumeurs de ce type ont une organisation similaire à celle des

cellules de la muqueuse normale de l'estomac. Elles sont souvent bien différenciées et forment des structures glandulaires. Ce type est généralement associé à des facteurs de risque tels que l'infection par HP et l'ingestion de sel. Il est plus fréquent dans certaines régions du monde, notamment en Asie.

- Le type diffus : 32% ; sujet jeune ; parfois lié à la mutation du gène *CDH1* codant pour la protéine E-cadhérine (survie à 5 ans de 10% ; pronostic sombre). Les tumeurs de ce type se caractérisent par une infiltration diffuse des cellules cancéreuses dans la paroi de l'estomac, sans formation de structures glandulaires bien définies. Elles sont souvent moins différenciées et plus agressives. Le CG diffus est plus répandu dans certaines populations, y compris celles atteintes de syndrome de prédisposition au CG diffus.

I.C.3.b. Classification de l'OMS 2019 (5e édition)

Elle répertorie les types de carcinome mais les plus courants restent les ACG (43).

I.D. Diagnostic

Le diagnostic du CG se fait par endoscopie digestive haute, qui nécessitent l'introduction d'un tube flexible avec caméra dans l'estomac pour visualiser la muqueuse et prélever des échantillons de tissu appelés biopsies. Ces procédures peuvent être inconfortables pour les patients et comportent un certain degré de risque (10,44).

I.D.1 Recommandations françaises

Pour les recommandations françaises, nous nous baserons sur le Thésaurus 2023 de la SNFGE (10) pour présenter ces explorations pré-thérapeutiques. Le bilan diagnostique combine des éléments cliniques, radiologiques, endoscopiques et histologiques pour permettre une évaluation précise de la maladie et guider les décisions thérapeutiques.

I.D.1.a. Bilan diagnostique et pré-thérapeutique

Le diagnostic du cancer de l'estomac repose sur la réalisation d'une endoscopie digestive haute avec biopsies en observant plusieurs caractéristiques (*Annexes 3 et 4*). Pour résumer, le processus de diagnostic du CG varie en fonction de l'accessibilité de la lésion. Pour les lésions laissant la possibilité d'une résection endoscopique, l'accent est mis sur la documentation visuelle, avec éventuellement quelques biopsies pour confirmation.

Si la lésion n'est pas résécable, un minimum de 10 biopsies est nécessaire (au minimum 10 pour permettre un diagnostic anatomo-pathologique et la recherche de BM avec avis d'un expert).

En cas de forme linitique (tumeur maligne de l'estomac très particulière, qui se distingue du cancer habituel de l'estomac) avec des biopsies standard négatives, des techniques spéciales peuvent être envisagées. Une exploration minutieuse de la muqueuse gastrique est recommandée, avec des biopsies pour détecter HP et évaluer la localisation de la tumeur par rapport au cardia, au pylore et à l'angle de His, ainsi que la présence d'autres lésions ou de lésions précancéreuses.

L'évaluation clinique et biologique est nécessaire avant toute prise en charge thérapeutique : une évaluation de l'état général est nécessaire ainsi qu'une évaluation onco-gériatrique et de la fonction rénale. Un bilan nutritionnel, cardiologique et pulmonaire est recommandé (10).

I.D.1.b. Bilan d'extension

L'objectif principal du bilan d'extension est de déterminer la propagation du cancer au-delà de l'estomac afin de guider les choix thérapeutiques et d'évaluer le pronostic du patient. Selon le TNCD 2023, les examens de références sont le scanner thoraco-abdomino-pelvien, l'écho-endoscopie digestive haute et la laparoscopie exploratrice. Les examens optionnels sont l'IRM hépatique, la tomographie par émission de positons, et les marqueurs tumoraux. Le TNCD 2023 dit qu'aucune étude méthodologiquement correcte n'a été réalisée sur l'utilité du dosage des marqueurs tumoraux sériques bien que les marqueurs CEA (carcinoembryonic antigen) et CA19-

9 (carbohydrate antigen 19-9) pourraient être utiles pour le suivi de la maladie avec l'accord d'experts (10).

I.D.1.c Recherche d'une prédisposition familiale

Le TNCD 2023 suggère qu'en cas de suspicion de prédisposition génétique, les patients doivent être adressés en consultation d'oncogénétique. Les deux principales formes héréditaires de CG connues correspondent au SL (type intestinal le plus souvent) et aux formes associées aux mutations du gène *CDH1* (type diffus).

Les formes héréditaires des CG de type diffus (CGD) ont été définies arbitrairement par un consortium international appelé International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) de la façon suivante :

- ≥ 2 cas de CGD chez des apparentés au 1er ou au 2nd degré, dont au moins 1 cas est diagnostiqué à un âge < 50 ans ;
- ≥ 3 cas de CGD chez des apparentés au 1er ou au 2nd degré, quels que soient les âges au diagnostic.

Environ 40% des cas validant ces critères de définition s'expliquent par une mutation constitutionnelle du gène *CDH1* qui code pour la molécule d'adhésion E-Cadhérine.

Le TNCD recommande, en cas de mutation constitutionnelle avérée du gène *CDH1*, une gastrectomie totale entre l'âge de 20 et 30 ans, à adapter au cas par cas et en tenant compte de l'histoire familiale.

Des mutations dans d'autres gènes que *CDH1* ont été découvertes dans des cas héréditaires de CG. Une mutation du gène *catenin-alpha 1 (CTNNA1)*, qui code pour l'alpha-caténine, est impliquée dans certaines familles. Il est désormais recommandé d'examiner systématiquement le gène *CTNNA1* lorsque les critères d'étude de *CDH1* sont remplis et qu'aucune mutation n'a été trouvée.

Par ailleurs, le CG est également associé à d'autres syndromes de prédisposition héréditaire au cancer, tels que les polyposes colorectales liées aux mutations des

gènes *APC* ou *MUTYH*, la polypose juvénile liée aux gènes *SMAD4* ou *BMPR1A*, le syndrome de Peutz-Jeghers lié au gène *STK11*, la maladie de Cowden liée au gène *PTEN* et le syndrome de Li-Fraumeni lié au gène *tumor protein 53 (TP53)*. Une forme rare de CG, le syndrome d'ACG et polypose proximale (GAPPS), est causée par une mutation de l'exon 1B du gène *APC*. Ces formes ne sont que très peu abordées dans cette thèse.

La reconnaissance de ces différentes mutations génétiques est cruciale pour la prise en charge des patients atteints de CG et pour identifier les personnes à risque au sein de leur famille grâce à des tests génétiques ciblés (10).

I.D.1.d. Recherche d'une infection à Helicobacter pylori (HP)

Aujourd'hui, le TNCD recommande la recherche d'HP chez tous les patients atteints de CG avec projet thérapeutique curatif. L'éradication d'HP doit être envisagée avant la résection (endoscopique ou chirurgicale partielle) ou dans l'année qui suit, afin de diminuer le risque de lésions métachrones. Les patients susceptibles de développer une forme héréditaire de CG sont également des candidats à l'éradication d'HP.

En ce qui concerne les proches au premier degré des patients atteints de formes "sporadiques" de CG, une augmentation significative du risque a été démontrée. Les approches recommandées dépendent de l'âge des personnes concernées :

§ Pour les sujets asymptomatiques de moins de 40-45 ans :

- Sérologie HP (REFERENCE)
- Test respiratoire (OPTION) et réaliser une endoscopie avec biopsies si sérologie ou test respiratoire positif.

§ Pour les sujets de plus de 40-45 ans :

- Endoscopie digestive haute avec biopsies

I.D.2. Bilan pré-thérapeutique

Toujours d'après le TNCD 2023 de la SNFGE : L'évaluation clinique et biologique est nécessaire avant toute prise en charge thérapeutique (10).

Celle-ci inclut :

- L'évaluation de l'état général (échelle OMS)
- Le score G8 si âge > 70 ans
- L'évaluation onco-gériatrique (si âge > 70 ans et score G8 < 14/17)
- Le bilan nutritionnel (selon recommandation de la Haute Autorité de la Santé (HAS))
- L'évaluation cardiologique (ECG, et évaluation de la fraction d'éjection) selon les antécédents personnels, et si une chimiothérapie cardiotoxique est envisagée
- Un bilan pulmonaire (EFR) en fonction du terrain si une chirurgie avec thoracotomie est envisagée
- L'évaluation de la fonction rénale (clairance de la créatinine)

Ces étapes sont décrites dans l'arbre décisionnel du bilan pré-thérapeutique, allant du bilan nutritionnel à la cœlioscopie (*Figure 8*) :

Bilan pré-thérapeutique du cancer de l'estomac

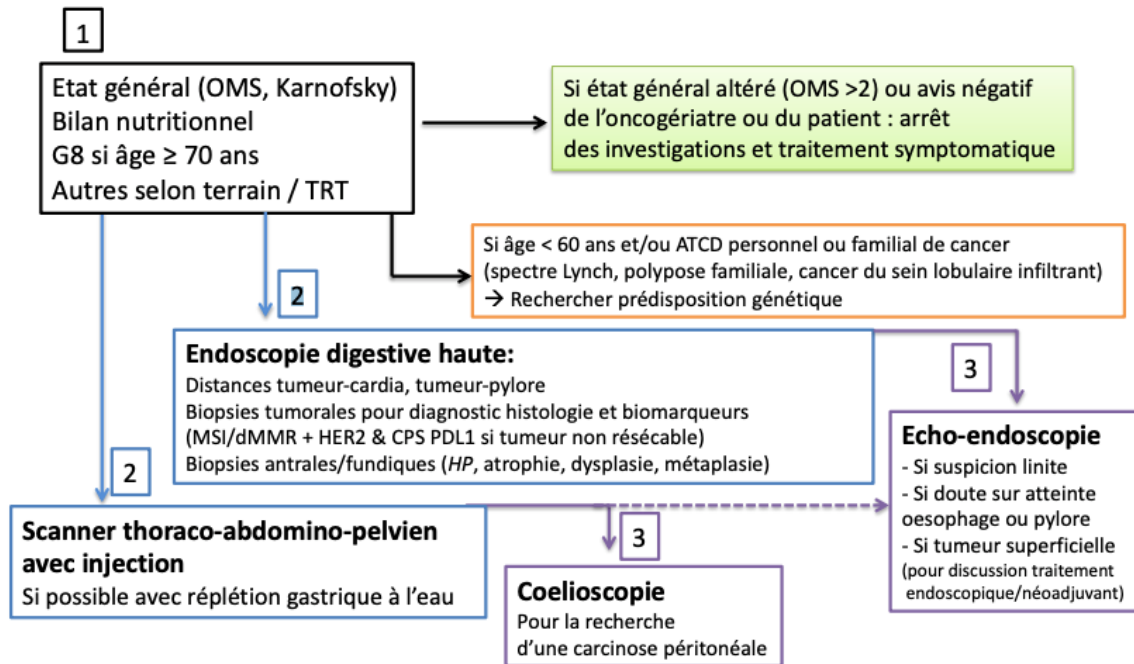


Figure 8 - Schéma récapitulatif du bilan pré-thérapeutique dans le CG - Thésaurus de la SNFGE 2023 (10)

I.E. Traitements

I.E.1. Recommandations françaises

Le choix ne repose pas sur l'avis d'un seul médecin. Des médecins de spécialités différentes se réunissent lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en lien avec le médecin traitant. Compte tenu de la situation et en s'appuyant sur des référentiels de bonne pratique, ils élaborent une proposition de traitement. Celle-ci est ensuite expliquée, au cours d'une consultation du dispositif d'annonce, par le médecin prenant en charge le cancer. Elle tient compte de l'avis du patient et doit faire l'objet de son accord. Un programme personnalisé de soins (PPS) est alors remis. Il est également transmis au médecin traitant pouvant également proposer au patient de participer à un essai clinique.

Le TNCD 2023 de la SNFGE passe en revue les traitements recommandés, et qui sont sélectionnés en fonction de la situation et des différentes caractéristiques de la tumeur (10).

I.E.1.a. Résection chirurgicale

Une résection est un retrait chirurgical d'une partie d'organe ou d'un tissu pathologique comme une tumeur. Elle est effectuée dans le but de retirer totalement la tumeur. Dans les résections chirurgicales, nous pouvons inclure le curage ganglionnaire qui est une chirurgie lors de laquelle on enlève une région de ganglions lymphatiques. On pratique cette intervention pour retirer des ganglions lymphatiques qui contiennent des cellules cancéreuses et d'autres ganglions lymphatiques lorsqu'il y a un risque élevé que le cancer s'y propage. Ce type d'intervention porte aussi le nom de lymphadénectomie (52).

Les patients atteints de dénutrition doivent recevoir un support nutritionnel adapté, de préférence entérale, avant chirurgie. Une « immunonutrition » avant chirurgie digestive majeure semble diminuer la morbidité surtout en cas de dénutrition peropératoire (53).

I.E.1.b. Traitement endoscopique

D'après le site de l'Institut National du Cancer (48), dans les cancers superficiels de l'estomac, un traitement endoscopique peut être une alternative à la chirurgie. Il consiste à décoller et enlever toute la muqueuse et la sous-muqueuse de l'estomac. Les indications de ce traitement restent rares dans le cancer de l'estomac. Si le traitement endoscopique n'est pas satisfaisant, une chirurgie complémentaire peut être nécessaire. Cette décision comme toutes les autres est prise en RCP. Elle permet une hospitalisation plus courte mais ne présente pas de différence significative en termes de survie globale par rapport à la résection chirurgicale.

Il est aussi mentionné que les traitements endoscopiques palliatifs sont possibles sur des formes non opérables (accord d'experts). Les tumeurs sténosantes envahissant le cardia ou l'orifice antro-pylorique peuvent être traitées par prothèse métallique expansive non couverte ; les tumeurs hémorragiques par sclérose, plasma argon ou

application d'une poudre hémostatique, avec toutefois un risque élevé de persistance ou de récurrence du saignement (10).

I.E.1.c Traitement des formes localisées

Des protocoles complexes de chimiothérapie périopératoire, post-opératoire, et des protocoles de chimio-radiothérapie sont discutés et parfois recommandés selon les données cliniques existantes. Les thérapies ciblées font l'objet d'un intérêt grandissant dans le traitement des formes localisées. En effet, les effets indésirables des traitements chimio-radiothérapeutiques étant extrêmement sévères, les alternatives suscitent un intérêt et une prise en charge précoce pourrait permettre à certains patients d'éviter ce type de traitement (10).

I.E.1.d Thérapies ciblées : Human Epidermal Growth Factor (HER2)

Les thérapies ciblées sont des traitements à base de médicaments qui agissent sur des mécanismes spécifiques aux cellules cancéreuses (gustaveroussy.fr). Développées au XXI^e siècle, elles sont des produits élaborés spécifiquement pour inhiber une voie de signalisation ou une interaction cellulaire anormalement activée ou dérégulée dans la cellule tumorale ou son environnement proche. Cette cible est présente soit sur la membrane cellulaire ou dans le cytoplasme de la cellule tumorale soit sur des cellules de son environnement immédiat (27).

Actuellement, le principal médicament de thérapie ciblée autorisé à être utilisé dans le traitement du CG est un inhibiteur de la protéine HER2, récepteur transmembranaire impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire.

Chez les patients dont la tumeur surexprime le récepteur HER2 en immunohistochimie, l'étude de phase III ToGA a montré que l'association 5-fluorouracile (5FU) ou capecitabine-cisplatine-trastuzumab, (Herceptin®, inhibiteur de HER2) augmentait la survie par rapport à la chimiothérapie seule (5FU ou capecitabine-cisplatine). Cet effet est important quand la tumeur exprime fortement HER2 (IHC 3+) ou en hybridation in situ (FISH+ et IHC 2+) avec une médiane de survie de l'ordre de 16 mois chez ces patients (*Figure 9*).

Aucune étude randomisée n'a validé l'utilisation du trastuzumab en seconde ligne de traitement. Moins de 20 % des cancers de l'estomac surexpriment HER2, plus souvent pour les cancers du cardia et les formes intestinales de Lauren. Le trastuzumab est cependant cardiotoxique. Il est recommandé une surveillance de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) en échographie tous les 3 mois.

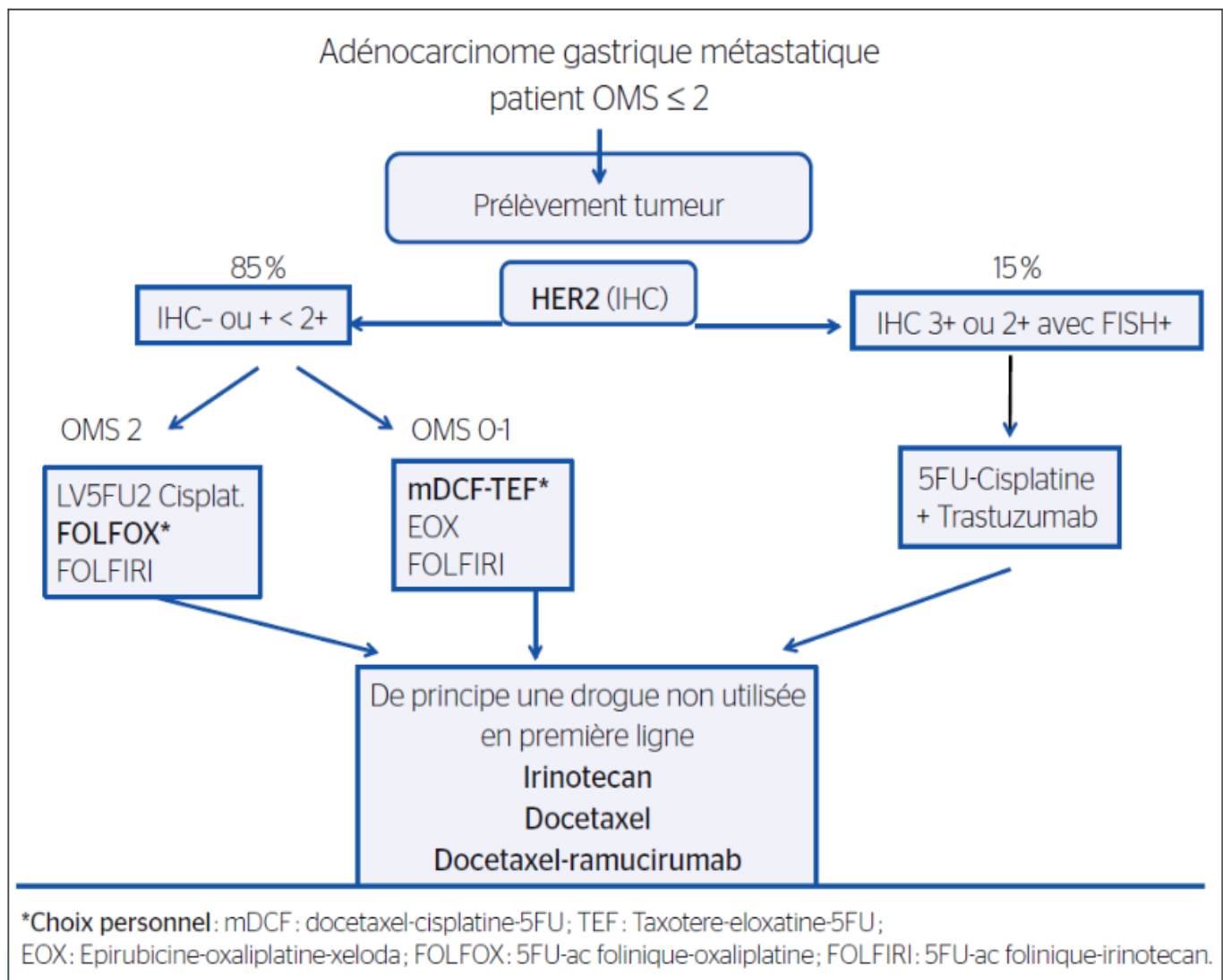


Figure 9 - Arbre décisionnel thérapeutique dans la prise en charge de l'ACG métastatique patient OMS≤2- fmcgastro.org (27)

I.E.1.d Thérapies ciblées : Programmed cell death protein and its ligand ; antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique (PD-1/PD-L1 ; CTLA4)

Depuis plusieurs années, les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI) sont évalués dans ces cancers d'abord en monothérapie dans les tumeurs chimio-résistantes et plus récemment en combinaison à la chimiothérapie en première ligne de traitement.

L'identification dans les années 1990 du rôle de PD-1, récepteur inhibiteur des lymphocytes T (LT), dans le contrôle de la réponse immunitaire antitumorale, a conduit à l'attribution du Prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 2018 à James Allison et Tasuku Honjo. Ces récepteurs inhibiteurs définissent ainsi des points de contrôle immunologique pour éviter un retentissement délétère de la réponse immunitaire sur les tissus sains et ainsi garantir l'intégrité de l'hôte. PD-1 est exprimée par les LT mémoires et effecteurs, et semble intervenir dans la régulation des cellules chroniquement activées, comme lors des processus inflammatoires. Le ligand de PD-1 est PD-L1, molécule membranaire dont la liaison à son récepteur transmet un signal réduisant la prolifération des LT et réduisant l'apoptose des LT régulateur. Les cellules tumorales exprimant PD-L1 sont capable d'échapper à la réponse immunitaire (49).

Le score CPS (*combined positive score*), en cas de CG non résécable, représente le ratio du nombre de cellules exprimant PD-L1 (incluant les cellules tumorales, les lymphocytes intra-tumoraux et les macrophages) par le nombre total de cellules tumorales (X 100) (10).

Dans les ACG métastatiques avec une extinction des protéines du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR : *deficient Mismatch repair*) et/ou une instabilité micro-satellitaire (MSI : *MicroSatellite Instability*), les ICI en monothérapie (anti-PD1/PD-L1) et bithérapie (anti-PD1/PD-L1 plus anti-*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen* (CTLA4)) ont montré une efficacité majeure mais le remboursement est toujours en attente en France (27).

I.E.2. Recommandations européennes

Comme pour la partie diagnostic, nous nous servons des guidelines 2022 de pratique clinique de l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*) (50) comme référence.

Le diagnostic devrait être établie avec 5 à 8 biopsies endoscopiques, selon les critères de l’OMS. Concernant les marqueurs prédictifs validés, il y a HER2, PD-L1 (score CPS), et MSI-High (MSI-H)/dMMR.

Enfin, vient le texte concernant la prise en charge locale et locorégionale qui inclut la résection dite chirurgicale ou chirurgie standard et la résection dite endoscopique. Puis sont mentionnés l’exérèse élargie, la chimiothérapie per-opératoire (adjuvante ou néoadjuvante), la chimiothérapie ou chimio-radiothérapie adjuvante.

Dans la prise en charge loco-régionale, un algorithme a été proposé en fonction des résultats de stadification dans le CG (*Figure 10*) :

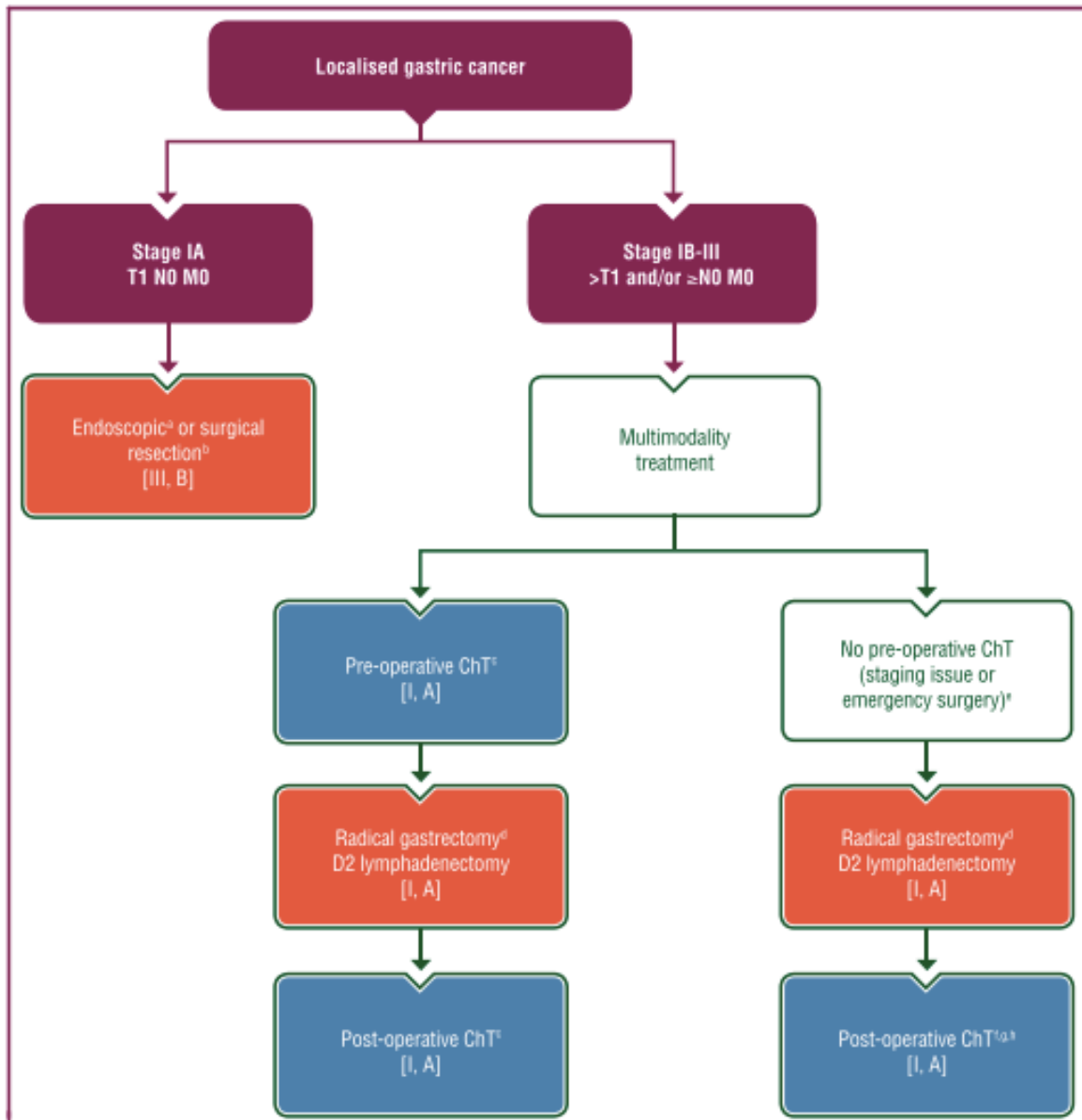


Figure 10 - Algorithme de traitement du CG localisé – ESMO Clinical Guidelines 2022 (50)

II. Les biomarqueurs sanguins innovants à usage diagnostique dans le CG

II.A. Biomarqueurs sanguins innovants et leurs performances

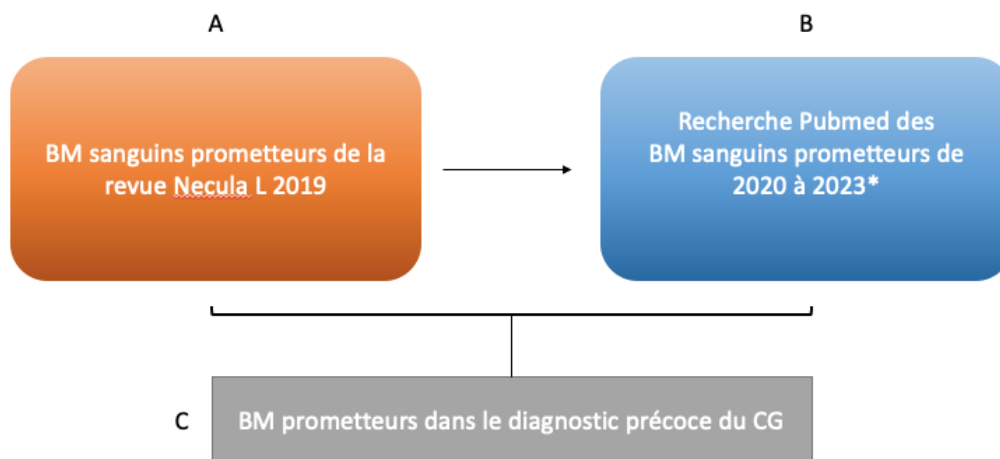
Un biomarqueur (BM) est une caractéristique biologique mesurable liée à un processus normal ou non. Dans le domaine médical, nous pouvons distinguer plusieurs types de BM (51) (*Annexe 5*) :

- Les BM diagnostiques : pour confirmer la présence d'une pathologie (et son sous-type)
- Les BM de surveillance : pour mesurer la présence, le statut ou la propagation d'une pathologie, pour évaluer la réponse à une intervention
- Les BM prédictifs : pour identifier la probabilité de survenue d'un événement clinique (positif ou négatif) après l'exposition à un produit médical ou à un agent environnemental
- Les BM pronostics : pour identifier les récurrences ou la progression chez les patients diagnostiqués avec une pathologie
- Les BM de risque : pour mesurer le risque pour un individu de développer une pathologie
- Les BM de tolérance : pour prédire le risque de survenue d'événements indésirables à un médicament

Il est à noter que dans ce manuscrit nous avons réalisé une analyse bibliographique des marqueurs dosables dans le sérum ou plasma mais également dans le sang total comme potentiel marqueurs de diagnostic précoce de CG. Nous les appellerons « BM sanguins innovants ».

II.A.1. Méthodologie

Une revue bibliographique par Necula et collaborateurs, publiée en 2019 (52) a servi de première source afin de rassembler les BM sanguins dit innovants regroupant soit des BM à ce jour en développement, soit les combinaisons prometteuses de BM déjà utilisés en clinique, dans le diagnostic précoce du CG. Cette revue a été publiée en 2019 et d'autres articles sont parus depuis. Une recherche approfondie sur Pubmed en suivant la structure de l'article de Necula 2019 a permis d'analyser si les BM sanguins déjà décrits dans cette revue ont fait l'objet d'études supplémentaires, ainsi que si de nouveaux BM innovants ont été étudiés dans un objectif de mise en pratique clinique (*Figure 11*) :



*les BM vus précédemment dans la revue Necula L 2019 sont exclus

Figure 11 - Schéma de méthodologie, analyse bibliographique

La revue Necula 2019 rassemble un certain nombre de BM suscitant des intérêts différents (ex : BM pronostiques, BM tissulaires...), et cite des études cliniques mais également des études *in vitro*. A l'aide de tableaux Excel, une première filtration a été réalisée afin de ne sélectionner que les BM sanguins, avec une bonne performance dans le diagnostic précoce du CG, et issus d'études cliniques (*Figure 12*).

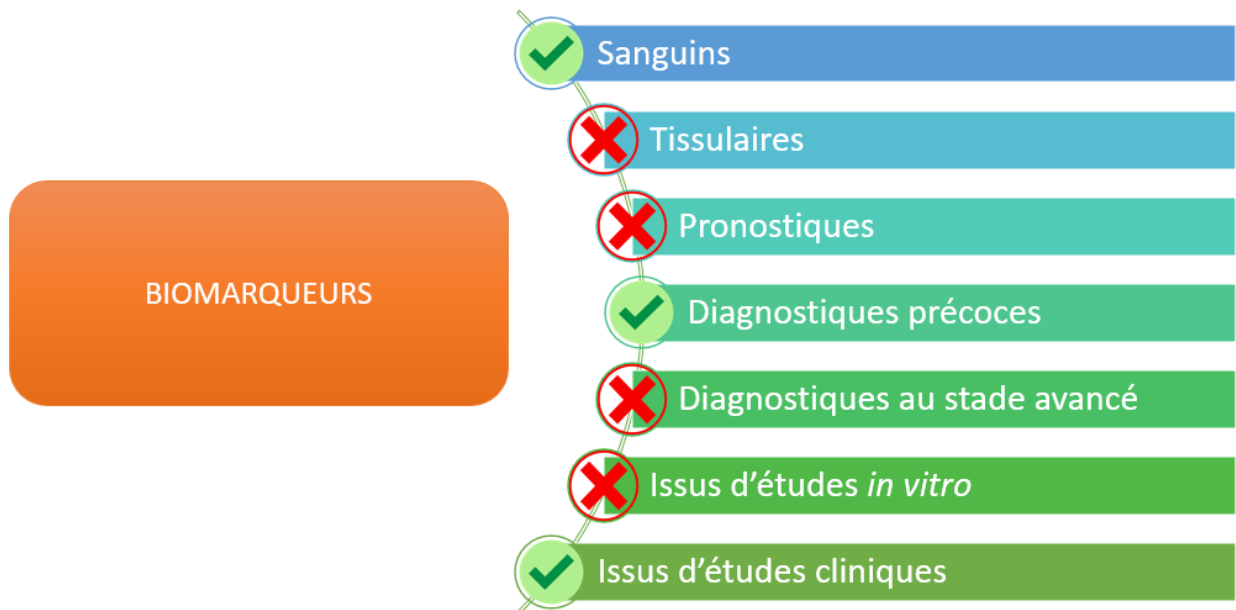


Figure 12 - Caractéristiques des BM incluses (cochées en vert) et exclues (croix rouge)

Dans un deuxième temps, nous avons comparé les performances des BM issus de la première sélection avec leurs AUC (*Area Under the Curve/Aire sous la courbe*) de courbe ROC (*receiver operating characteristic*), leur spécificité (Sp), et leur Se quand elles étaient disponibles. Pour chaque catégorie de BM sanguin (miARN, ADN tumoral circulant...), le BM avec la meilleure performance indiquée a été sélectionné pour une recherche bibliographique approfondie de 2020 à 2023, soit la période suivant la publication de la revue *Necula* 2019. Enfin, les nouveaux BM sanguins innovants issus de cette analyse bibliographique ont été présentés de manière détaillée.

II.A.2. La courbe ROC (*receiver operating characteristics*)

Les performances diagnostiques des tests de laboratoire sont généralement évaluées à l'aide de leur Se, Sp :

- Spécificité (Sp) : Indice informationnel apporté par l'absence d'un signe chez les sujets qui ne sont pas malades, c'est-à-dire la probabilité de l'absence d'un signe si la maladie n'existe pas (Dictionnaire de l'Académie de Médecine version 2023) (51). Par exemple, une Sp de 95% d'un test signifie qu'il est capable de correctement identifier 95% des cas négatifs parmi un groupe de sujets qui sont réellement négatifs.

- Sensibilité (Se) : Valeur diagnostique d'un signe établi sur sa fréquence chez les patients atteints d'une affection déterminée. C'est la probabilité de la présence d'un signe au cours de l'évolution d'une maladie. La Se est d'autant plus élevée que le signe est souvent présent dans la maladie.

Une Se de 95% signifie que, dans le contexte d'un test médical ou d'un BM, le test est capable de correctement identifier 95% des cas positifs parmi un groupe de sujets qui sont réellement positifs.

Un article de Hervé Delacour et collaborateurs (2005) (53) décrit les caractéristiques d'un test comme étant de deux ordres :

- Celles relevant exclusivement du test lui-même : ce sont la sensibilité (Se) et la spécificité (Sp),
- Et celles fonction des caractéristiques intrinsèques du test (Se et Sp) et des caractéristiques de la population à qui il est appliqué (prévalence de la maladie dans la population considérée) : ce sont les valeurs prédictives positive et négative.

Dans un contexte de dépistage, la valeur prédictive positive (VPP) est la probabilité que le test soit positif (S+) et que le sujet soit réellement malade (M+), il s'agit d'un vrai positif (VP). La valeur prédictive négative (VPN) correspond, elle, à la probabilité que le test soit négatif (S-) et que le sujet n'ait réellement pas la maladie recherchée (M-), il s'agit d'un vrai négatif (VN). Dans les cas contraires, nous parlons de faux positif (FP) ou de faux négatif (FN) (*Tableau 2*). La Se, Sp, VPP et VPN sont calculées de la manière suivante :

$$Se = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$Sp = \frac{VN}{FP + VN}$$

$$VPP = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$VPN = \frac{VN}{FN + VN}$$

Malheureusement, ces indices seuls ne reflètent qu'imparfaitement la capacité d'un test à distinguer les M+ des M-. Le recours à la courbe ROC apparaît comme un outil de choix pour cette évaluation. Utilisée dans le domaine médical depuis les années 1960, la courbe ROC est une représentation graphique de la relation existante entre la Se et la Sp d'un test, calculée pour toutes les valeurs seuils possibles. Elle permet la détermination et la comparaison des performances diagnostiques de plusieurs tests à l'aide de l'évaluation des aires sous la courbe. Elle est aussi utilisée pour estimer la valeur seuil optimale d'un test en tenant compte des données épidémiologiques et médico-économiques de la maladie. C'est un outil statistique utilisé dans de nombreux domaines médicaux et facilement accessible grâce au développement de certains logiciels informatiques.

		Test étudié		Total
		Classés malades (S ⁺)	Classés non malades (S ⁻)	
Méthode de référence	Malades (M+)	Vrai positif (VP)	Faux positif (FP)	VP + FP
	Non malades (M-)	Faux positif (FP)	Vrai négatif (VN)	FP + VN
Total		VP + FP	FP + VN	N

Tableau 2 - Contingence d'un échantillon de N sujets classés en fonction de leur état de santé selon une méthode de référence (M+/M-) et le test étudié (S+/S-). (53)

Sur la courbe ROC, l'axe des ordonnées représente la Se, et l'axe des abscisses représente 1 moins la valeur de Sp (1-Sp). Sur le graphique ci-dessous (*Figure 13*), la courbe D représenterait le test diagnostique le plus performant, et la courbe A ne présenterait aucun intérêt diagnostique :

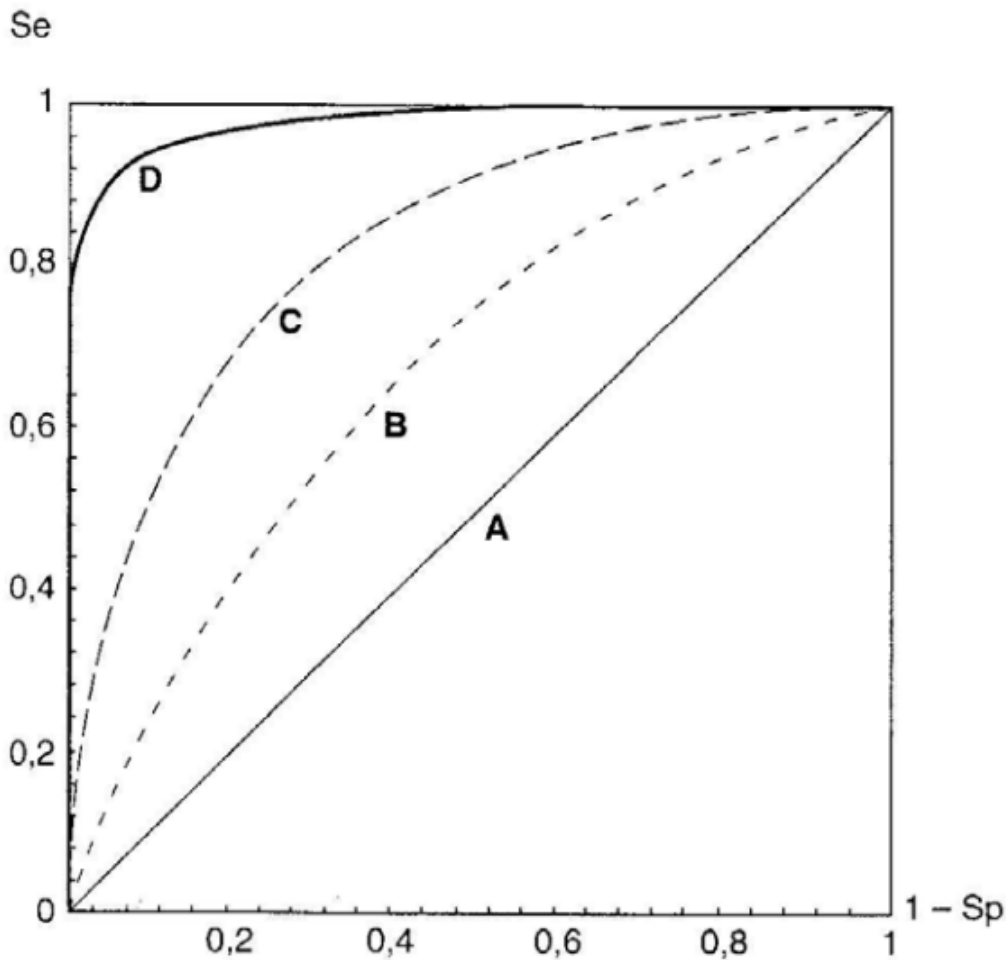


Figure 13- Plusieurs courbes ROC, la courbe A est sans intérêt diagnostique, la courbe B serait celle d'un mauvais test diagnostique, la C est meilleure que la B et D est un bon test diagnostique - Gilbert Saporta, 2012

Cependant, la recherche d'un seuil nécessite idéalement la prise en compte de données épidémiologiques (prévalence de la maladie) et médico-économiques (coût du traitement, coût des effets indésirables du traitement...). Si une maladie possède un traitement onéreux aux effets secondaires potentiellement graves, il convient de limiter au maximum le nombre de FP, donc de choisir une Sp élevée. La valeur seuil sera située dans ce cas dans la partie inférieure gauche de la courbe ROC. À l'inverse, certaines maladies possèdent des complications graves qui peuvent être évitées si un traitement simple est mis en place précocement : le test doit posséder une Se élevée. La valeur seuil se situera au niveau de la partie supérieure.

II.A.3. Biomarqueurs sanguins innovants

Différentes catégories de BM (tissulaires ou circulants) cités dans la revue Necula 2019 ont été analysés. Nous avons réalisé une sélection afin de ne conserver que les BM sanguins innovants à usage diagnostique dans le CG qui sont :

- Les BM protéiques circulants
- Les acides nucléiques dérivés d'oncogènes et de suppresseurs de tumeur
- La méthylation de l'ADN
- Les miARN
- Les ARN longs non codant
- Les ARN circulaires

Les tableaux détaillant cette sélection ont été mis en annexe (*Annexe 6 à 17*).

II.A.3.a. Les biomarqueurs protéiques

Les marqueurs tumoraux protéiques sériques usuels tel que le CEA et les marqueurs traditionnels du cancer, à savoir le CA 72-4, le CA 19-9, l'antigène glucidique 15-3 (CA 15-3) et l'antigène carbohydrate 12-5 (CA 125), n'ont pas d'intérêt dans la détection précoce du CG. En effet, bien qu'ils puissent être observés à des niveaux sériques élevés dans le CG, ils ne sont ni sensibles, ni spécifiques du stade précoce, et sont en outre souvent élevés à des stades tardifs de la maladie. Ils peuvent jouer un rôle principalement dans le suivi de la thérapie et le pronostic. Parallèlement, certaines études récentes ont abordé la possibilité d'utiliser une combinaison de marqueurs : soit une combinaison des marqueurs traditionnels du cancer, soit leur combinaison avec d'autres marqueurs moléculaires décrits ci-dessous en suggérant que ces panels pourraient également être utilisés pour le diagnostic précoce (54).

Bien que plusieurs antigènes circulants associés aux tumeurs soient entrés dans la pratique clinique de routine depuis longtemps, leur utilité dans la détection précoce du

CG reste vague, en raison de l'importance du nombre de FP et de FN (55,56). Nous verrons dans cette partie quelques marqueurs usuels qui ne présentent pas d'intérêt particulier dans le diagnostic précoce du CG pris isolément, mais qui ont fait l'objet de résultats intéressants lorsqu'utilisés en combinaison ensemble, et avec d'autres marqueurs.

Le CEA, le CA19-9 et le CA72-4 sont les marqueurs tumoraux conventionnels les plus fréquemment utilisés pour le diagnostic, le pronostic, le suivi thérapeutique et la détection des récurrences du CG (57). Au moment du diagnostic, les taux de CEA et de CA 19-9 peuvent fournir des informations pronostiques utiles concernant la profondeur de l'invasion tumorale et la présence de métastases (58,59). Par ailleurs, la mesure des pepsinogènes sériques (PG) est une méthode non invasive très couramment employée pour la détection du CG. Cependant, sa Sp et sa Se sont insuffisantes pour le diagnostic du CG (60).

Dans cette partie de la revue Nacula 2019 (54), des BM isolés ainsi que plusieurs panels ont été cités dont un avec un potentiel diagnostique dans le CGP : CEA, CA 72-4, TNF alpha, IL6 et IL8. La performance de ce panel était la meilleure présentée dans cette catégorie avec une valeur de 89,66% pour la Se, de 92,42% pour la Sp et de 0,98 pour l'AUC (61).

Un autre panel de BM comprenant les pepsinogènes sériques (PG) de type I et II (PGI, PGII), le rapport PGI/PGII, la gastrine-17 (G-17) et les anticorps IgG contre HP représente également un outil non invasif prometteur (62). En outre, les niveaux sériques du facteur trefoil 3 (TFF3), une protéine exprimée de manière ectopique dans la métaplasie intestinale de l'estomac, s'est avérée plus performante que les PG seuls pour la détection des CG, et la combinaison du TFF3 avec les PG a démontré une Se encore plus élevée pour les CGP (63).

Les tableaux répertoriant les BM et leurs caractéristiques qui ont permis cette sélection ont été mis en annexe (*Annexe 6 et 7*).

II.A.3.b. Les acides nucléiques issus d'oncogènes et suppresseurs de tumeur dans le CG

Les oncogènes sont des gènes qui, lorsqu'ils présentent certains types de modification comme une mutation, des translocations et des amplifications géniques, donnent lieu à un produit hyper actif stimulant la prolifération cellulaire. Les gènes suppresseurs de tumeur sont des gènes qui, à l'inverse, vont réguler la prolifération cellulaire en inhibant cette dernière. Lorsqu'un gène suppresseur de tumeur présente une modification de type mutation ou une délétion, il peut être inactif et favoriser la prolifération cellulaire incontrôlée (64). La dérégulation d'oncogènes et suppresseurs de tumeurs pourraient être détectés dans le sang à travers la détection anormales des acides nucléiques (ADN ou ARN) dérivés.

Par une approche de séquençage à forte profondeur, les mutations de l'ADN tumoral circulant du gène suppresseur de tumeur *TP53* dans le plasma ont été décrites dans le sang de 6 patients atteints de CG sur 46. Ce faible taux de détection ne permettait pas une utilisation comme marqueur précoce de diagnostic (65). Une signature de quatre gènes détectés dans le sang *via* leur taux d'ARN total (*ARNm*, *ARNr*, *ARNt*) circulant a été décrite. Elle incluait deux gènes surexprimés : *PURine-Rich element Binding protein (PURB)* et *Structural Maintenance of Chromosome 1A (SCM111)*, ainsi que deux gènes sous-exprimés : *DENN/MADD Domain containing 1B (DENND1B)* et *Programmed Cell Death 4 (PDCD4)*. 216 participants, dont 36 patients atteints de CG, 55 témoins sains et 125 patients non atteints de CG, ont été recrutés lors de cette étude et des échantillons sanguins ont été collectés pour analyse. Ce panel de quatre gènes a permis de discriminer le CG avec une précision de 95 %, une Se de 92 % et une Sp de 96 %. L'AUC était de 0,99 (66).

Les tableaux répertorient les BM et leurs caractéristiques qui ont permis cette sélection ont été mis en annexe (*Annexe 8 et 9*).

II.A.3.c. Les motifs de méthylation dans le CG

Les motifs de méthylation dans le CG font référence à la distribution et à la modification de groupes méthyles (CH₃) sur l'ADN. La méthylation de l'ADN est une modification épigénétique qui consiste en l'ajout de groupes méthyle principalement sur des cytosines situées dans des séquences spécifiques de l'ADN, au niveau des cytosines en amont des guanines appelées CpG. Elles sont enrichies au niveau des promoteurs

des gènes, on parle d'îlots CpG. Ces motifs de méthylation sont héréditaires et peuvent être induits par des facteurs environnementaux. Ils jouent un rôle essentiel dans la régulation de l'expression des gènes.

La méthylation des cytosines est à clairement distinguer d'une mutation. En effet c'est une modification épigénétique qui ne modifie pas la séquence du génome à la différence d'une mutation. En revanche, la méthylation de l'ADN influence l'expression des gènes en modifiant la structure de la chromatine. La compaction de l'ADN est étroitement régulée par des mécanismes épigénétiques, tels que la méthylation de l'ADN et les modifications des histones. Ces modifications chimiques agissent comme des "interrupteurs" pour contrôler l'accessibilité des gènes et déterminent si un gène spécifique est activé ou désactivé dans une cellule donnée. Ces processus complexes de régulation de la compaction de l'ADN et de l'expression génétique sont essentiels pour le développement et la différenciation des cellules, ainsi que pour le bon fonctionnement des tissus et organes de l'organisme. La méthylation entraîne l'inactivation de certains des gènes les plus importants, tels que les gènes de réparation de l'ADN, les régulateurs du cycle cellulaire, les gènes apoptotiques, les régulateurs transcriptionnels et les régulateurs des voies de signalisation, ce qui entraîne une prolifération incontrôlée des cellules (67).

Ainsi, la méthylation peut rendre certains promoteurs des gènes moins accessibles aux facteurs de transcription. Une méthylation inappropriée peut contribuer à perturber la régulation de l'expression des gènes. Et la déméthylation des îlots CpG peut activer des oncogènes, en rendant la chromatine accessible à ses facteurs de transcription. *A contrario*, l'hyperméthylation des îlots CpG, peut inhiber des gènes suppresseurs de tumeurs principalement impliqués dans la réparation de l'ADN, en rendant la chromatine inaccessible à ces facteurs (*Figure 14*). Une méthylation aberrante de l'ADN est souvent observée dans le CG (*Tableau 3*) (68).

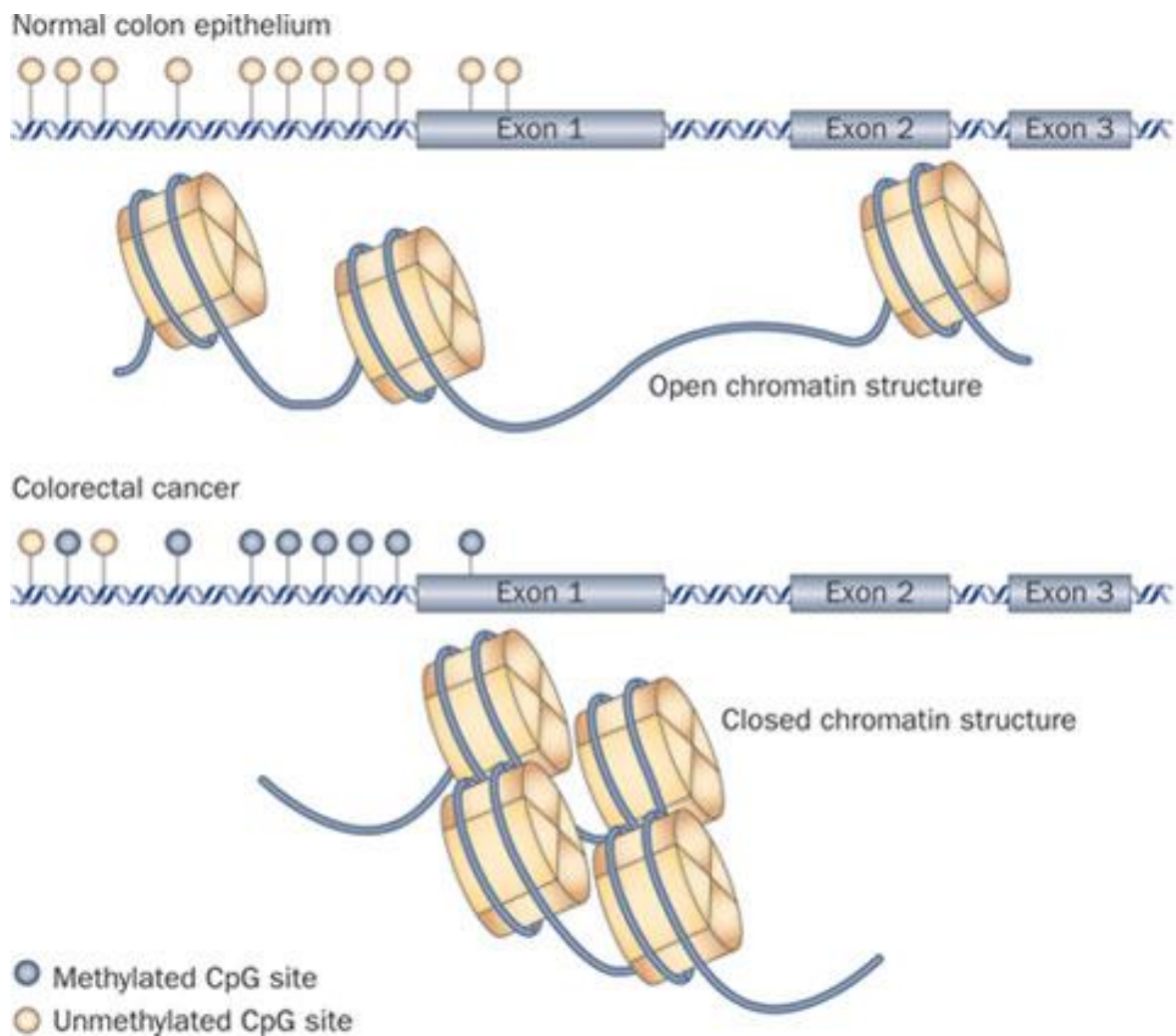


Figure 14 - Les îlots CpG non méthylés (en haut) ou hyperméthylés (en bas), la méthylation étant corrélée à une structure de chromatine fermée, ici, dans le cancer colorectal. Lao, Victoria, Grady, William, 2011

Table 1. Histology and genetic alterations of gastric cancers

	Diffuse type (%)	Intestinal type(%)
Oncogene activation		
β-catenin	0	17–27
K-ras	0–6	0–18
c-erbB2	12–13	12–13
Inactivation of tumor suppressor genes		
p53	0–21	36–43
APC	0–5	0
E-cadherin		
Mutation	33–50	0
Methylation	79	55
p16		
Mutation	0	0
Methylation	11*	50*
Microsatellite instability	5–32	23–41

*Incidences are overestimated due to analysis of CpG islands in exons.

Tableau 3 - Activation d'oncogènes et inactivation de gènes supresseurs de tumeur selon le type de CG (68)

Dans une étude sur la méthylation de l'ADN comme BM dans le CG, la méthylation des gènes *P16*, *CDH1*, *MGMT*, *RARB* et *RNF180* est significativement plus élevée sur l'ADN du sérum ou du plasma des sujets atteints de CG que dans celui des sujets témoins. Cependant, il manque des données de performance sur ce groupe de gènes (69). Dans une deuxième étude, les statuts de méthylation des gènes *MGMT*, *P15* et *HMLH1* ont été analysés et a permis la détection de CG chez les patients avec une Se de 75% et une Sp de 54% (70). De plus, dans une troisième étude de Kin-Fai Cheung (71), la méthylation du promoteur de *mf180* a été détectée dans 76% (150 sur 198) des CG primaires et dans 55% (11 sur 20) des métaplasies intestinales, mais dans aucun des 23 tissus gastriques normaux. Le gène *mf180* méthylé a été détecté dans le plasma de 56% des patients atteints de CG, mais pas chez les témoins sains ($p=0,003$).

Il a été constaté que le processus de méthylation dépend des gènes et du stade de la tumeur au cours de la carcinogenèse gastrique. Certains gènes sont fortement méthylés au cours de la dysplasie et de la phase précoce du cancer par rapport à la normale, mais présentent une méthylation plus faible dans les cas de CGA, ce qui est similaire au mécanisme observé dans les néoplasies du côlon associées à la colite ulcéreuse. Le statut de méthylation des gènes *ADAM23*, *MINT25* et *GDNF* ont montré une bonne performance dans la discrimination de néoplasie gastrique par rapport aux sujets sains. La méthylation élevée de *MINT25* présentait la meilleure Se (90%), la meilleure Sp (96%) et la meilleure aire sous la courbe caractéristique du récepteur (0,961) en termes de détection de tumeurs. Il s'agit d'un marqueur retrouvé dans le liquide gastrique mais n'est pas sans intérêt dans la recherche d'un BM pour le diagnostic du CGP (72).

Les tableaux répertorient les BM et leurs caractéristiques qui ont permis cette sélection ont été mis en annexe (*Annexe 10 et 11*).

II.A.3.d. Les miARN

Les microARN ou miARN, font partie d'une catégorie de petits ARN dits non codants d'environ 21 à 24 nucléotides. Ils sont simple brin, non codants et propres aux cellules eucaryotes (73).

Les miARN sont impliqués dans l'extinction d'ARNm et la régulation post-transcriptionnelle de l'expression des gènes en s'associant à une protéine de la famille Argonaute (AGO1 à 4) pour former un complexe RISC (*RNA-induced silencing complex* - Complexe d'extinction induit par l'ARN). La complémentarité du miARN avec l'ARNm permet leur hybridation, par conséquent la dégradation de l'ARNm par ce complexe RISC.

Deux voies d'extinction sont alors possibles :

- Soit un clivage endonucléolytique de l'ARNm cible si la complémentarité avec le miARN est importante,
- Soit une répression de la traduction, associée à une dégradation exonucléolytique des ARNm, dans le cas où la complémentarité entre miARN et ARNm est imparfaite (*Figure 15*).

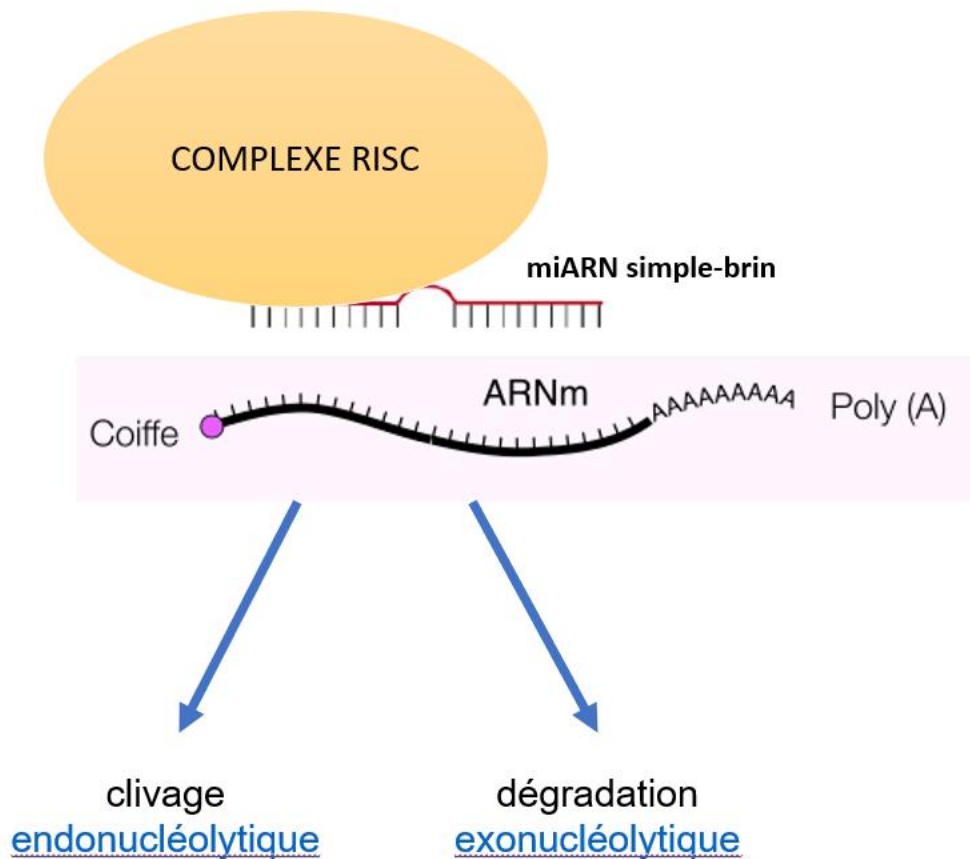


Figure 15 – Voies de dégradation de l'ARNm. RISC: RNA-induced silencing complex. (73)

Le génome humain pourrait coder plus de 1900 miARN, bien que des analyses plus récentes suggèrent que ce nombre est plus proche de 2300 (74). Les miARN sont abondants dans de nombreux types de cellules de mammifères et sous forme de miARN circulants extracellulaires. Les miARN circulants sont libérés dans les fluides corporels, notamment le sang et le liquide céphalo-rachidien, et pourraient servir de BM dans un certain nombre de pathologies (75,76,77,78). Ces molécules, qui semblent présenter des signatures d'expression spécifiques dans les tissus gastriques normaux et tumoraux, peuvent agir en tant qu'oncogènes et/ou suppresseurs de tumeurs en fonction du rôle de l'ARNm/gène cible (79).

D'autres études ont suggéré que les miARN pourraient être considérés comme des BM potentiels importants pour la pathologie gastrique, car ils sont souvent dérégulés dans le tissu gastrique en cas d'infection par *HP*, de gastrite chronique, de conditions pré-néoplasiques (telles que la GA, la métaplasie intestinale) et de cancer invasif.

En outre, des modifications des taux sanguins de miARN ont également été identifiées chez les patients atteints de CG, ce qui soutient le développement de nouvelles méthodes diagnostiques et pronostiques basées sur l'analyse de l'expression des miARN (80). Les miARN et combinaisons de miARN en tant que BM sanguins innovants à usage diagnostique ont été répertoriés avec leurs performances dans le tableau ci-dessous (*Tableau 4*) :

	Nom du BM	AUC	Se (%)	Sp (%)
miRNAs	miRNA-21	0.912	88.4	79.6
	miRNA 501-3p ; miRNA-451a ; miR-146a	0.822	63.33	87.78
	miR-16 ; miR-25 ; miR-92a ; miR-451 ; miR-486-5p	0.989	87.5	97.5

Tableau 4 - AUC, Sp et Se des miARN ou combinaisons de miARN qui constituent des marqueurs potentiels de CG. Adapté de Necula L (2019) (52)

Parmi les miARN et panels analysés après prélèvement dans le sérum/plasma, la meilleure performance diagnostique dans le CGP est attribuée au panel miR-16, miR-25, miR-92a, miR-451, miR-486-5p dans une étude de Zhu 2014. L'article conclue : *“Le panel de cinq miARN présentait une grande précision diagnostique pour l’ACG non cardiaque au stade précoce (AUC=0,989 et 0,812 pour les phases d’essais et de validation, respectivement).”* (81).

Cette étude s’est déroulée en 3 phases (*Annexe 18*) : une phase de découverte/d’essais (n=80), une phase de validation indépendante de la première (n=150) et une phase de validation externe (n=90). La phase d’essai, qui comprenait 40 patients atteints d’ACG non cardiaque (au niveau du cardia) (AGNC) et 40 patients contrôles, a obtenu une aire sous la courbe ROC de 0.989, c’est-à-dire une performance de quasi 99%. Cependant, dans la phase de validation, avec 48 patients atteints d’AGNC et 102 patients contrôles, la performance du panel atteint 81,2%.

Les tableaux répertoriant les BM et leurs caractéristiques qui ont permis cette sélection ont été mis en annexe (*Annexe 12 et 13*).

II.A.3.e. ARN longs non-codants

Comme les miARN, les ARNInc (ARN longs non-codant) ne codent pas pour une protéine mais semblent être des régulateurs de l'expression génique. Ils possèdent généralement 200 nucléotides et sont impliqués dans des processus biologiques et pathologiques. Ils sont malgré tout mal connus. Chez l'humain, le registre Ensembl comptait début 2021 environ 20 000 gènes codant des protéines et environ 16 000 gènes à ARNInc (82,83,84). Ils sont caractérisés par une grande stabilité lorsqu'ils circulent dans les fluides corporels et il existe une corrélation entre leurs taux dans les tissus tumoraux et leurs taux plasmatiques. Ainsi, les ARNInc peuvent être utilisés pour distinguer les patients atteints de tumeurs à des stades précoces des personnes saines, de même pour prédire le pronostic, les risques de métastases, et la récurrence après une intervention chirurgicale (85,86).

Les résultats d'une étude de Gao parus en 2015 ont montré qu'un ARNInc appelé UCA1 dans les prélèvements de tissus offrait une meilleure performance diagnostique pour la détection du CG (AUC = 0,928 ; $P < 0,001$) que le PVT-1 (AUC = 0,731 ; $P < 0,01$). Néanmoins, la performance diagnostique plasmatique n'a pas fait l'objet d'une courbe ROC. En conclusion, cette étude suggère que les taux plasmatiques d'UCA1 pourraient être un candidat prometteur en tant que BM non invasif pour le diagnostic précoce du CG (87).

Les tableaux répertoriant les BM et leurs caractéristiques qui ont permis cette sélection ont été mis en annexe (*Annexe 14 et 15*).

II.A.3.f. Les ARN circulaires

L'ARN circulaire (ou circRNA) est un type d'ARN simple brin qui, contrairement à l'ARN linéaire, forme une boucle continue fermée de manière covalente. Dans l'ARN circulaire, les extrémités 3' et 5' normalement présentes dans une molécule d'ARN sont liées. Cette caractéristique confère à l'ARN circulaire de nombreuses propriétés, dont beaucoup n'ont été identifiées que récemment (88).

Les circARN ont d'abord été identifiés dans les virus à ARN. Mais plus tard, avec les progrès des nouvelles techniques moléculaires telles que le séquençage de l'ARN à

haut débit et l'analyse des puces à ADN, les circARN ont été découverts dans tous les organismes eucaryotes en tant que séquences stables et conservées qui contrôlent l'expression des gènes par le biais d'interactions avec les miARN (89).

De nouvelles données émergentes ont confirmé que les circARN sont impliqués dans l'apparition de nombreuses maladies et qu'ils sont également fortement associés à la croissance des tumeurs et aux métastases. Plusieurs études récentes ont analysé l'expression aberrante des circARN dans le CG par rapport aux tissus normaux adjacents. Ces circARN présentaient une augmentation ou une diminution aberrante par rapport aux tissus normaux (90,91).

Le tableau ci-dessous répertorie les circARN étant des BM sanguins innovants dans le CGP (*Tableau 5*) :

	Nom du BM	AUC	Se	Sp
circARN	circRNA_0000745	0.683	85.5	45
	circRNA_0000181	0.756	99	20.6
	hsa_circ_0000190	0.60 (seul)	71.2 (combinaison)	75.0 (combinaison)

Tableau 5 - AUC, Se et Sp des circARNs sériques/plasmatiques et candidat potentiel pour le dépistage précoce du CG. Adapté de Necula L 2019 (52)

D'après ce tableau de synthèse de la revue Necula de 2019 (52), le circARN hsa_circ_0000181 était le circARN avec la meilleure performance diagnostique dans le CGP. L'étude conclut : "Les niveaux de Hsa_circ_0000181 dans les tissus et le plasma des patients atteints de CG étaient significativement inférieurs à ceux des tissus adjacents non tumoraux ($P < .001$) et des personnes saines ($P < .001$), respectivement. (...) Les aires sous la courbe ROC étaient de 0,756. La Sp du tissu hsa_circ_0000181 et la Se du plasma hsa_circ_0000181 étaient respectivement de 85,2 % et 99,0 %". Toutefois, si la Se était de 99%, la Sp atteignait seulement 20,6% (92).

Les tableaux répertoriant les BM et leurs caractéristiques qui ont permis cette sélection ont été mis en annexe (*Annexe 16 et 17*).

II.B. Evolution des biomarqueurs potentiels dans le CG précoce

En se référant à la revue publiée par Necula et collaborateurs en 2019 (52), les BM sanguins innovants dans le dépistage du CGP selon la catégorie de BM sont les suivants :

- Pour les marqueurs sériques usuels circulants, le panel CEA, CA72-4, TNFalpha, IL6, IL8
- Pour les BM d'oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur, le panel de gènes *PURB*, *SMC1L1*, *DENND1B*, *PDCD4*
- Le panel de miARN miR-16, miR-25, miR-92a, miR-451, miR-486-5p

Dans un premier temps, une recherche bibliographique recherchant des articles datant de l'année de 2020 à 2023 a permis de colliger les nouvelles études portant sur ces combinaisons de BM. Pour cette recherche, les mots-clés utilisés étaient "early gastric cancer" + "biomarker" + "*nom de chaque BM*" sur PubMed et un filtre permettant de trouver uniquement les articles publiés de 2020 à 2023 a été utilisé.

Dans un second temps, nous avons cherché à identifier de nouveaux BM sanguins innovants potentiels non décrits dans la revue Necula 2019 (52).

II.B.1. Recherche de nouvelles études entre 2020 et 2023 sur les BM circulants innovants à usage diagnostique sélectionnés dans l'étude Necula et al en 2019 (54).

II.B.1.a. Combinaison de BM

Les combinaisons innovantes de BM protéiques sanguins, décrites comme telles dans l'étude de Necula et collaborateurs (52) : CEA, CA72-4, TNFalpha, IL6, IL8 ; *PURB*, *SMC1L1*, *DENND1B*, *PDCD4* et miR-16, miR-25, miR-92a, miR-451, miR-486-5p n'ont pas fait l'objet de nouvelles études dans le dépistage précoce du CG. Cependant, cette recherche a permis de mettre en lumière quatre publications d'intérêt.

La première étude a analysé le niveau d'expression des miARN miR-181, miR-652 et le CA72-4 dans les maladies gastriques afin d'évaluer leur valeur pour le diagnostic

précoce et le pronostic du CG. Elle conclut que miR-181, miR-652 et le CA72-4 sériques sont significativement associés à la progression et au stade du CG. L'aire sous la courbe des trois diagnostics combinés du CGP était de 0,917, et sa Se ainsi que sa Sp étaient de 92,5% et 86,8%. La combinaison de miR-181, miR-652 et CA72-4 avait une plus grande valeur diagnostique pour le diagnostic précoce du CG (93).

La deuxième étude, de Lin Zengbao et collaborateurs parut en 2021 (94), a évalué la valeur en application clinique de la détection au niveau sérique des protéines pepsinogènes sériques (PGs), de CA72-4 et de G-17 combinés. Elle conclut que cette combinaison a une Se et une Sp élevée dans le dépistage et le diagnostic du CGP. Les aires sous la courbe (AUC) de G-17, PGI, PGI/PGII et CA72-4 étaient respectivement de 0,671, 0,726, 0,769 et 0,602, et l'AUC de la détection combinée était de 0,883, ce qui était significativement plus élevé que celle de la détection unique.

Enfin, une étude de Prakash Chand Sharma et Alisha Gupta a été publiée en septembre 2020 dans *Translational Cancer Research* (95). Dans cet article, compte tenu de la dérégulation des miARN dans différents cancers, 43 miARN ont été sélectionnés. Ils étaient soit régulés à la hausse, soit régulés à la baisse dans au moins six cancers différents (Tableau complet en annexe 19). Un niveau d'expression significativement élevé du miR-18a chez des patients atteints de CG par rapport à des patients sains a été observé, ce qui suggère une valeur diagnostique potentielle du miR-18a dans le CG.

L'ARNInc H19, déjà évoqué dans la revue Necula 2019 (52), favoriserait la croissance des cellules cancéreuses gastriques et supprimerait l'apoptose. Dans l'étude Yamamoto 2020, les taux plasmatiques de H19 étaient plus élevés dans le CG que dans le cancer non gastrique et permettaient de distinguer le CG au stade précoce des individus témoins avec une aire sous la courbe de 0,877, une Se de 86% et une Sp de 80%. L'ARNInc H19 sérique est également étudié dans l'article de Mona Schaalán et collaborateurs en 2020 (96) où son expression était significativement plus élevée dans le CG par rapport à l'ulcère gastrique.

II.B.1.b. Le dosage sanguin du miR-21 : un BM à l'intérêt grandissant

L'étude sur laquelle s'appuie la revue de Necula 2019 (52) concernant le miR-21 conclut que les taux de prédiction positive du miR-21 circulant dans les stades I à IV du CG étaient tous d'environ 90 %, alors que ceux du CA19-9 et du CEA étaient d'environ ou de moins de 50 %. Leurs données suggèrent que le miR-21 circulant (à la fois dans le sérum et dans les cellules mononucléées du sang périphériques) pourrait être un BM sanguin innovant et pourrait être utilisé pour le diagnostic précoce (stade I) et tardif (stade IV) du CG (97).

Depuis la revue de Necula 2019, le miR-21 a été décrit dans de nombreux articles au cours de cette recherche bibliographique, dont certains le positionnant en BM sanguin innovant.

Une revue de de Noohi et collaborateurs, publié dans le journal *Reports of biochemistry & molecular biology* en 2021, avait pour but d'identifier un BM sanguin hautement spécifique et sensible pour le diagnostic du CG à un stade précoce (98). Les niveaux d'expression des miARNs sélectionnés ont été évalués dans les échantillons de sang de patients infectés par HP et atteints de gastrite, le but étant de détecter un miARN commun. Cette étude met en lumière le potentiel diagnostique du miR-21. En effet, parmi 50 miARN obtenus à partir de l'exploration de la littérature, le miR-21 a été rapporté plus souvent que les autres miARN. Il cible de nombreux suppresseurs de tumeurs connus et sa surexpression, en inhibant l'apoptose, modifie l'équilibre entre la prolifération et l'apoptose. Le miR-21 présente une expression dérégulée par l'infection à HP : il a été constaté qu'il était régulé à la hausse à la fois dans le CG et dans les tissus infectés par HP. Les cytokines inflammatoires et la voie NF- κ B pourraient être à l'origine de l'activation de la transcription de AP-1, capable d'induire l'expression de miR-21 et d'expliquer sa surexpression au cours de l'infection par HP.

Longhai He et Yue Zhou ont publié en 2022 dans le journal *Cellular and molecular biology* (99) un article sur l'évaluation de l'augmentation du miR-21 dans le sérum des patients atteints de cancer du cardia. Il s'agit d'une étude portant sur la corrélation entre les niveaux de miR-21 dans le sérum de personnes malades et saines ainsi que

la relation entre les concentrations élevées de ce miARN, la stadification de la tumeur et la progression du cancer (cancer du cardia). Les sérums de 40 patients atteints de cancer du cardia gastrique et 40 patients sélectionnés comme groupe de contrôle ont été analysés. Les résultats ont montré que l'augmentation de la concentration de miR-21 dans les échantillons de sérum, le miR-21 sérique chez les patients était environ 3,5 fois supérieur à celui des témoins ($P < 0,0001$), et le miR-21 sérique chez les patients était significativement lié à la stadification de la tumeur ($P = 0,01$), indiquant une relation significative et directe entre le miR-21 et la croissance de la tumeur, ce qui indique l'importance de ce microARN dans la progression du CG. Étant donné le rôle de miR-21 dans la progression du cancer du cardia gastrique et son association avec des facteurs clinico-pathologiques, l'étude conclut qu'il pourrait également être utilisé comme méthode non invasive pour le diagnostic précoce des patients atteints de CG.

II.C. Autres biomarqueurs sanguins innovants récents

Une recherche supplémentaire a été effectuée sur Pubmed à l'aide des mots-clés « *biomarker early gastric cancer diagnosis* » afin de compléter cette analyse bibliographique en dehors des marqueurs décrits par Necula 2019 (52).

Aucune étude n'est ressortie concernant les marqueurs protéiques tumoraux circulants, les ARN d'oncogènes et de suppresseurs de tumeur. Néanmoins, six études incluant les miARN, ARNInc, circARN, l'ADN tumoral circulant, l'analyse de la méthylation d'ADN libre circulant et les cellules tumorales circulantes (CTC) ont présenté des résultats intéressants.

Un premier article, publié par Chuancheng Wu *et al.*, 2020 (100), correspondant à une étude cas-témoins entre 96 patients atteints de CG et 96 patients témoins, avait pour objectif d'explorer les polymorphismes de type Single Nucléotides Polymorphismes (SNP) de miARN associés au CG, fournissant ainsi des BM précieux pour diagnostiquer et dépister le CG. Les résultats suggèrent que le miR-379 rs7143252 était lié à un taux plus élevé de CG et qu'il pourrait être utilisé comme BM spécifique

pour diagnostiquer et dépister le CG. Cette étude oriente la recherche vers l'identification de miARN avec polymorphisme génétique en tant que BM (101). Suite à l'ulcère causé par HP, l'étude de Mona Schaalán *et al.* 2020 (96) présente deux miARN comme nouveaux prédicteurs sériques de la réponse au traitement de l'ulcère ou prédicteurs de leur progression vers un CG : miRNA-200c, miRNA-139.

Une troisième étude de Daizuke Izumi *et al.*, 2021 (101) avait pour objectif d'établir une nouvelle signature basée sur les miARN pour la détection précoce du CG non invasive. La signature finale de 3 miARN (miR-18a, miR-181b et miR-335) a montré une grande précision diagnostique à tous les stades de la maladie (AUC, 0,86), et chez les patients au stade I (AUC, 0,85).

Récemment, concernant les ARNInc, le SNHG11 de la classe des SNHG (*small nucleolar RNA host genes*) a fait l'objet d'une revue par Wu *et al.*, 2023 (102). Cette revue a montré que SNHG11 est impliqué dans un large éventail de tumeurs et de maladies inflammatoires par le biais de sa forte expression, y compris le CG. Cet ARNInc pourrait se révéler intéressant dans le diagnostic du CGP bien que des études supplémentaires doivent le confirmer.

La revue publiée par Yamamoto en, 2020 (103) fait également mention d'un circARN intéressant qui a montré une meilleure performance diagnostique : l'aire sous la courbe, la Se et la Sp du hsa_circ_0000520 plasmatique étaient respectivement de 0,897, 82% et 84%, soit des valeurs supérieures à celles retrouvées dans les tissus tumoraux gastriques (respectivement 0,613, 54% et 86%). Toujours dans le même article, une combinaison qui s'est révélée performante dans la détection du CG est évoquée. La détection de CTC EpCAM+ (*epithelial cell adhesion molecule*), un marqueur de CTC retrouvé dans de nombreux cancers, et CD44+ (*cluster of differentiation 44*), un marqueur de cellules souches du CG a été réalisée. La Se et la Sp de la détection des cellules EpCAM+ et CD44+ pour identifier les patients atteints de CG étaient respectivement de 92,3 % et de 100 %, ce qui suggère que les CTC CD44+ sont un biomarqueur candidat dans la détection du CG.

Une revue de la littérature publiée par Huang en 2021 (11) a colligé les études concernant la détection et l'analyse de l'ADN tumoral libre circulant dans le CG en vue

d'interpréter l'identité génomique d'une tumeur grâce à l'analyse de cette biopsie dite liquide. L'objectif était de résumer l'état de l'art concernant l'identification et le développement de BM à base d'ADN libre dans les biopsies liquides pour la détection du CGP. En constatant que les BM identifiés pour le diagnostic du CGP étaient potentiellement détectable dans le sang, l'auteur écrit l'article en trois parties : la quantification de l'ADN libre circulant (incluant l'ADN tumoral et l'ADN non tumoral), la détection d'altérations génétiques sur les ADN tumoraux circulants, l'évaluation de la méthylation de l'ADN libre circulant (*Figure 16*) :

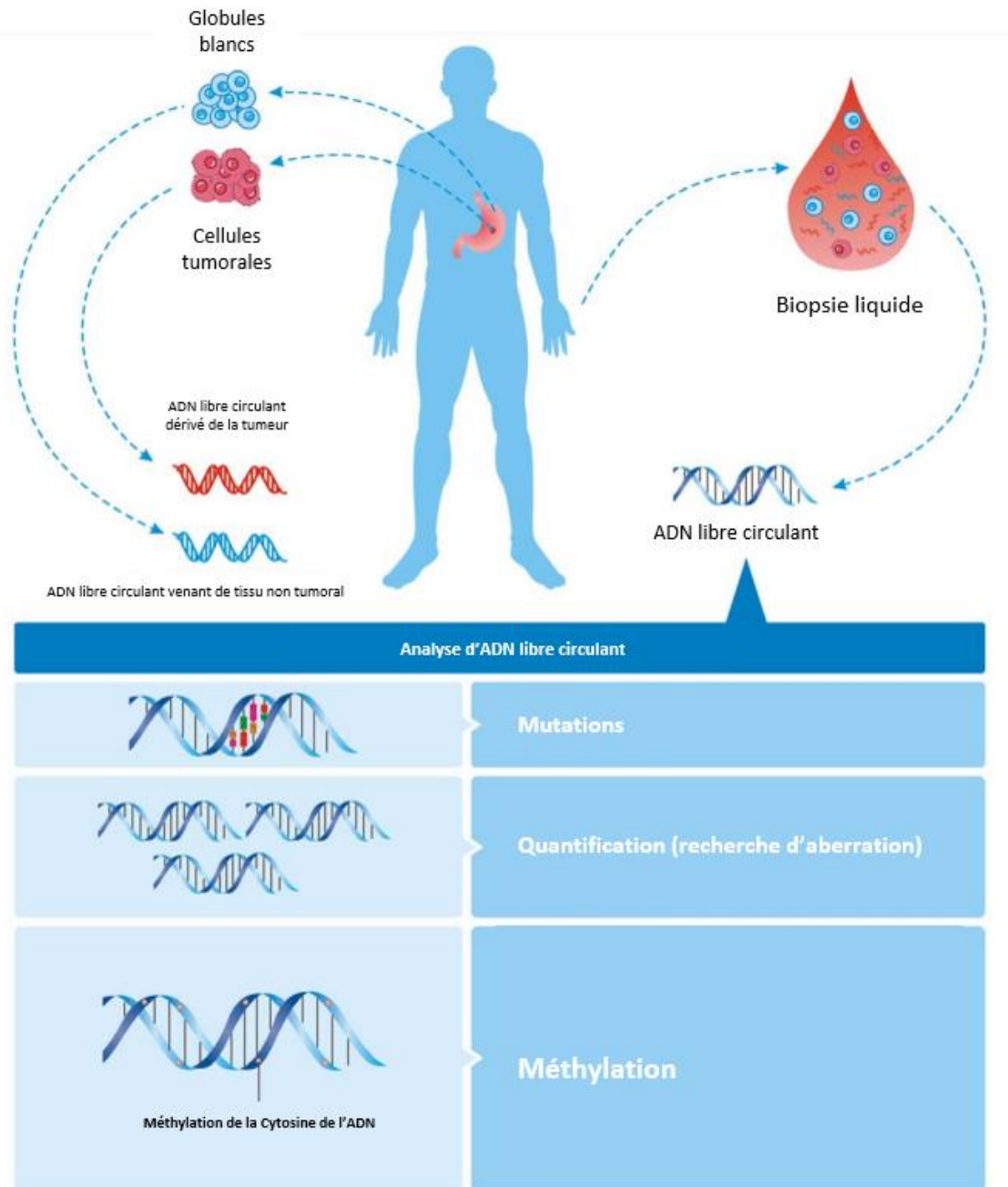


Figure 16 - Vue d'ensemble de l'ADN libre circulant dans la détection précoce de la maladie de GC par biopsie liquide – Adapté de Huang 2021 (11)

Bien que certains résultats soient prometteurs, cette analyse bibliographique a révélé quelques limites concernant le rôle de BM diagnostique de l'ADN libre circulant mais aussi sur le développement d'un test performant pour la pratique clinique.

L'article conclut que la quantification de l'ADN libre manquait de Sp pour une utilisation clinique. Concernant la détection d'altération génétique sur les ADN tumoraux

circulants (ADNtc), elle augmente dans le sang avec le stade de la tumeur. Au stade précoce, son utilisation dans la détection du CG est limitée par sa faible abondance. De plus, les gènes les plus communément mutés (*TP53*; *KRAS*) ont des taux aberrants dans <50% des cas pour n'importe quel cancer.

Quant à la mesure de la méthylation, il existe de plus en plus de preuves que l'hyperméthylation de l'ADN libre est plus facilement détectable que les mutations génétiques chez les patients atteints de CG ou de maladies pré-cancéreuses telles que la métaplasie et la dysplasie intestinale. Par exemple, l'hyperméthylation de certains gènes, dont *RUNX3*, *RPRM*, et *RASSF1A* étaient significativement élevés dans les échantillons de plasma des patients atteints de CG au stade précoce. Par ailleurs, il a été démontré que la modification de l'ADN de type 5-hydroxyméthylcytosine (5-hmC) avait un haut niveau de prédiction de CG et CCR, supérieur aux BM usuels et comparables aux BM 5-hmC retrouvés dans les biopsies tissulaires (104).

III. Limites et avancées des biomarqueurs sanguins innovants à usage diagnostique dans le cancer gastrique.

Bien que de nombreux BM potentiels aient déjà été identifiés dans le CG, le développement d'une nouvelle génération de tests peu invasifs pour la détection précoce dans le CG doit tenir compte de leur validité et de leur utilité clinique.

Cela nécessite des efforts de collaboration dans deux domaines :

- Développer de nouveaux tests avec une Se, une reproductibilité, une standardisation des procédures et un rapport coût-efficacité améliorés ;
- Valider des BM émergents dans le cadre d'études cliniques prospectives de plus grande envergure.

Grâce aux progrès récents de la génétique moléculaire et des techniques d'analyse associées, il est possible qu'un test cliniquement efficace pour la détection précoce du CG soit disponible dans un avenir proche (105). Au cours de cette recherche bibliographique, des limites et des perspectives ont été identifiées concernant les BM sanguins innovants dans le diagnostic du CGP.

III.A. Limites

III.A.1. Un manque de spécificité des BM sanguins pour le diagnostic de CG

Une revue de 2023 de *Bahareh Farasati Far et al* (106)., publié dans le journal *Life Sciences*, a étudié les fonctions du miR-21 dans la pathogenèse et ses applications en tant que BM diagnostique et pronostique du cancer dans quatre cancers gastro-intestinaux différents, notamment le cancer colorectal (CRC), le cancer du pancréas

(PC), le CG (GC) et le cancer de l'œsophage (EC). Cette revue a soulevé le manque de Sp du miR-21 dans la détection d'un type de cancer en particulier. Des études supplémentaires sont nécessaires pour définir une meilleure discrimination entre les différents cancers.

Outre cela, il a été observé que le CG était peu discriminé par rapport au CCR. La plupart des BM ont montré une perturbation de leur régulation dans de multiples cancers à la fois et compliquent la discrimination inter-cancers. A cela s'ajoutent les similitudes entre certaines caractéristiques tumorales (ex : CG et CCR).

La revue Noohi *et al* 2021 (98) a sélectionné des miARN extrait d'échantillon sanguin de patients atteints de gastrite et de CG dans la littérature afin de les discriminer. Elle conclut que les niveaux d'expression de miR-21 était significativement plus élevé dans le groupe « patients atteints de gastrite » que dans le groupe « patients sains ». Cela souligne le manque de spécificité dans le diagnostic précoce de CG, avec un risque de sur-diagnostic en cas d'infection non carcinologique.

III.A.2. Une détection tardive des CG par les BM sanguins

Comme vu précédemment, seuls quelques auteurs considèrent les tumeurs de stade T3 ou T4 comme des CGA, tandis que les autres études classent toutes les tumeurs avec une invasion pariétale à partir du stade T2 comme des CGA. Le stade précoce est limité à la muqueuse ou à la sous-muqueuse. Il représente environ 20 % des CG dans les pays occidentaux (9). Les BM ont tendance à présenter de meilleurs résultats de performances pour les stades plus avancés (III et IV) (105).

III.A.3. Application en pratique clinique

Limité par le manque de données cliniques, par le manque d'étude médico-économique, et par la difficulté de choisir une méthodologie appropriée, l'application en pratique clinique fait face à de nombreux obstacles. Des incertitudes subsistent quant à la validité analytique, la validité clinique et l'utilité clinique de ces BM. S'ajoute à cela des défauts de performance qui peuvent survenir, notamment en raison de l'abondance limitée de certains éléments circulants ou leur variabilité. Le risque de FP ou de FN doit absolument être négligeable en considérant l'enjeu des résultats de ces

futurs tests, ce qui oblige à sélectionner un panel de BM et un test avec des fiabilités et des précisions importantes.

Par exemple, un article publié par Van Thien Chie *et al* en octobre 2023 (107), rappelle que les tests basés sur l'ADNtc pour la détection précoce de plusieurs cancers sont confrontés à des problèmes de performance, principalement en raison de l'abondance limitée de l'ADNtc et sa variabilité interindividuelle.

III.A.4. Manque de données de reproductibilité

Comme nous l'avons vu, se projeter en pratique clinique est prématuré et le besoin de cohorte à grande échelle et d'études supplémentaires est évoqué de manière récurrente dans la plupart des articles. En considérant les enjeux financiers et afin de rendre possible la poursuite des recherches avec la mise en place d'études cliniques à grande échelle, la reproductibilité des résultats représente également un défi considérable. Le taux de méthylation de l'ADN du gène *p16* circulant dans le CG varie selon l'étude. En outre, les études publiées sont souvent rétrospectives avec des échantillons relativement peu nombreux, ce qui limite la puissance statistique de ces études et les données collectées. Enfin, des conclusions sur le diagnostic précoce en oncologie nécessitent un investissement sur la durée puisqu'un intervalle de suivi sera nécessaire entre le moment de la détection et le diagnostic standard du CG (11).

III.A.5. Evaluation médico-économique

Une revue de Mussab Fagery publiée en 2023 (108) s'est intéressée au rapport coût-efficacité des biopsies liquides (prélèvement de sang, de salive, d'urine) pour la sélection des traitements des patients atteints de cancer du poumon et pour le dépistage et la détection précoce des cancers colorectal, gastrique, du sein, du cerveau et d'autres cancers.

Cette revue se concentre principalement sur le rapport coût-efficacité des potentiels BM permettant de prédire la réponse au traitement, ce qui n'engendrera pas exactement les mêmes répercussions économiques que les BM diagnostiques. Elle mentionne deux études qui ont exploré le rôle des biopsies liquides (correspondant à l'étude de l'ADN tumoral circulant) dans le suivi de la réponse au traitement, toutes

deux suggérant des avantages en termes de réduction des coûts. Il semble qu'il y ait un manque de preuves économiques concernant l'utilisation des biopsies liquides dans d'autres applications cliniques, telles que le pronostic, le risque de rechute et le suivi de la morbidité. Encore une fois, bien que les données actuelles suggèrent la valeur potentielle des biopsies liquides dans ces applications cliniques et ces types de cancer, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer de manière exhaustive les coûts associés et les résultats en matière de santé.

Les biopsies liquides pourraient réduire les coûts en matière de santé, par exemple, par la prédiction de la réponse au traitement. Elle permettrait de ne pas poursuivre un traitement inefficace et coûteux (109).

III.B. Ouvertures

III.B.1. Développement de tests sanguins

Les besoins non couverts de test diagnostique non-invasif pour la détection de BM à des fins diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques en oncologie ont mené à la recherche et au développement de tests performants. Plusieurs tests intègrent les technologies émergentes, telles que le machine-learning ou encore le traitement et l'interprétation automatique de données à grande échelle aussi appelé « intelligence artificielle », et pourraient permettre dans un futur proche d'être utilisés en routine clinique. Néanmoins, à condition que le bon test soit utilisé pour détecter les bons BM.

Le test PanSeer utilise les marqueurs de méthylation de manière optimale en ciblant 10 613 îlots CpG dans 477 régions génomiques et en utilisant un score appris de manière autonome par machine-learning, basé sur des centaines de régions génomiques simultanément (110).

En 2018, Saina et collaborateurs ont étudié le test cancerSEEK qui est, un test sanguin capable de détecter 8 cancers localisés (ovaires, foie, estomac, pancréas, œsophage, colorectal, sein et poumon) avec des Se et des Sp variables. Son dosage combine des tests pour l'ADNtc et les BM protéiques afin d'améliorer la précision du diagnostic et

d'aider à localiser des tumeurs spécifiques. Bien que d'autres études prospectives de ce test sur des populations plus importantes soient nécessaires, les premiers résultats semblent prometteurs. Les Se du test CancerSEEK allaient de 69 à 98% pour la détection de cinq types de cancer (ovaire, foie, estomac, pancréas et œsophage) pour lesquels il n'existe pas de tests de dépistage et sa Sp était supérieure à 99 % : 7 des 812 témoins sains ont obtenu un résultat positif (111).

La prévention de CG passe par la prise en charge de GA et par l'éradication de HP. Dans ce sens, un article de Olli-pekka Koivurova *et al* parut en 2021, a étudié la performance d'un test appelé GastroPanel® dans le but de valider la détection de l'infection à HP et de la GA (112).

L'étude de Huang en 2021 insiste, dans le CRC, sur le premier test de détection de Septine 9 hyperméthylée, Epi proColon, approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis pour les patients à risques au-dessus de 50 ans. Il a également été approuvé en Chine et en Europe (11).

III.B.2. Développement de dispositifs analytiques

De nouveaux dispositifs analytiques émergent également, par exemple, un dispositif à base de papier fluorescent pour la détection du miR-21 lié au CG et de l'ARN circulaire du gène *Hippocampus Abundant Transcript 1* (circRNA-HIAT1) (113).

Un test appelé SPOT-MAS, multimodal, permettant d'établir simultanément des profils "méthylomiques", "fragmentomiques" en utilisant le séquençage ciblé a été développé très récemment (114). SPOT-MAS a permis l'analyse du sang de 738 patients non métastatiques atteints de cancer du sein, colorectal, gastrique, pulmonaire et hépatique, ainsi qu'à 1 550 témoins sains. Les auteurs ont ensuite utilisé la technologie de machine-learning pour extraire de multiples signatures spécifiques aux cancers et aux tissus. SPOT-MAS a détecté les cinq types de cancer avec une Se de 72,4 % et une spécificité de 97 %. La Se de la détection des cancers à un stade précoce était de 73,9 %.

L'utilisation de la technologie *Droplet Digital PCR* (ddPCR), qui a la meilleure sensibilité, pour l'analyse de l'ADNtc dans 640 échantillons de plasma de patients

atteints de différents types de cancers avec différents stades a permis de détecter l'ADNct chez plus de 75% des patients avec des cancers avancés. Un autre test PCR ultra-sensible (ARMS PCR) a également été développé et peut détecter des ADNct et leurs mutations. Ces tests sont comparables à la sensibilité du test dPCR mais significativement plus robustes, avec un meilleur coût-bénéfice, et des procédures simplifiées (11).

III.B.3. Traitement de données à grande échelle

L'utilisation de technologie de traitement de données à grande échelle pourrait faciliter la détermination et l'utilisation de signatures de tels BM. Lors du congrès de la FIGO 2023, le Pr. Bendifallah a présenté une étude sur le traitement de données de régulation de miARN chez les patientes atteintes d'endométriose. L'utilisation du séquençage de dernière génération et de l'intelligence artificielle lui a permis de proposer une signature salivaire de miARN, qui lorsque développé en test diagnostique salivaire, permettrait de réduire considérablement l'invasivité des examens standards (115).

III.B.4. Les biomarqueurs tissulaires

Les articles faisant état de l'utilisation d'échantillons liquides non sanguins (salive, suc gastrique, urine et selles) pour le diagnostic du cancer de l'estomac ont été colligés dans une revue. Elles soulignent le rôle potentiel des BM non sanguins, bien qu'une validation plus poussée, en particulier dans les pays occidentaux, soit obligatoire, notamment pour le dépistage et/ou le suivi non invasif (116).

Une analyse systématique du réseau de régulation lncRNA-miRNA-mRNA (ARN compétiteurs endogènes) a été réalisée dans le CG avec une sélection à partir de la base de données The Cancer Genome Atlas Program (TCGA) (117). Après sélection, une analyse des tissus tumoraux et les tissus normaux adjacents a été menée chez 54 patients. Il s'agissait d'une phase de validation ayant permis d'identifier les ARNlnc *ADAMTS9-AS2* et *PVT1* comme des gènes régulateurs clés dans ce réseau, ce qui a permis de mieux comprendre la pathogenèse du CG.

III.B.5. Un intérêt grandissant

Au niveau politico-économique, le pharmacien industriel a un rôle à jouer au sein des affaires médicales. Certains leviers pourraient se révéler utiles afin d'ouvrir la voie vers l'application clinique comme des tables rondes avec des experts, une communication scientifique impactante sur les nouvelles découvertes et les nouvelles technologies, et enfin une sensibilisation sur le CG et le fléau de la prise en charge trop tardive.

Conclusion

Selon l'INCa, on estime le nombre de nouveaux cas de cancers de l'estomac en France métropolitaine en 2018 à 4657, dont 65 % chez l'homme et le nombre de décès était de 4272. De plus, quand la prise en charge de l'ACG commence à un stade avancé, le taux de survie à 5 ans est de 60% ou moins (pronostic sombre), tandis que le taux de survie à 5 ans de la prise en charge à partir d'un stade précoce est de 90%. Le dépistage au stade précoce de l'ACG par détection de BM tumoraux en France et dans le monde est une question urgente de santé publique. Un test sanguin diagnostique pouvant détecter le CGP chez un patient à risque est un besoin majeur. Cette thèse avait pour objectif de faire le point sur les avancées dans les BM sanguins utilisables pour le diagnostic du CGP à l'aide d'une méthode non invasive. L'analyse d'une revue et une recherche dans la base de données Pubmed ont permis d'identifier 10 BM et panels de BM présentant des performances élevées : la combinaison des protéines G-17, PGI, PGI/PGII, CA 72-4 ; le panel CEA, CA 72-4, TNFalpha, IL-6, IL-8 ; l'expression des gènes *PURB*, *SMC1L1*, *DENND1B*, *PDCD4* ; la signature de trois miARN miR-18a, miR-181b, miR-335 ; le panel miR-181, miR-652 et CA 72-4 ; le panel miR-16, miR-25, miR-92a, miR-451, miR-486-5p ; l'ARNinc UEGC1 ; l'ARNinc H19 ; combinaison des ADNtc RPRM et RUNX3. Parmi ces BM, le miR-21 a fait l'objet de nombreuses publications récentes, se posant en BM sanguin innovant suscitant le plus d'intérêt dans ce domaine actuellement. Le dosage de l'ADN tumoral circulant, bien qu'ayant suscité beaucoup d'espoir en cancérologie, ne semble pas à ce jour pour le diagnostic précoce de GC un marqueur de choix. Au sein des affaires médicales, le pharmacien industriel peut contribuer à la mise en place de ces nouvelles méthodes dans le diagnostic précoce du CG, et ce projet pourrait se concrétiser en considérant les résultats prometteurs présentés dans cette thèse. Cependant avant une application en pratique clinique pour une détection précoce du CG, de nombreux défis persistent. Ce travail de synthèse a souligné les limites des études actuelles. En effet, les résultats de performances dépendent aussi des techniques d'analyse utilisées et de la puissance statistique des études. Une standardisation des méthodes d'analyses et des études cliniques complémentaires sont nécessaires pour valider ce type de test.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sung, Hyuna et al. "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries." *CA: a cancer journal for clinicians* vol. 71,3 (2021): 209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p.
3. Rokkas, Theodore et al. "A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer." *Annals of gastroenterology* vol. 30,4 (2017): 414-423. doi:10.20524/aog.2017.0144
4. Smyth, Elizabeth C et al. "Gastric cancer." *Lancet (London, England)* vol. 396,10251 (2020): 635-648. doi:10.1016/S0140-6736(20)31288-5
5. Zhu, Weiyou et al. "The molecular mechanism and clinical significance of LDHA in HER2-mediated progression of gastric cancer." *American journal of translational research* vol. 10,7 2055-2067. 15 Jul. 2018
6. Orditura M, Galizia G, Sforza V, Gambardella V, Fabozzi A, Laterza MM, Andreozi F, Ventriglia J, Savastano B, Mabilia A, et al. Treatment of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20:1635–1649. doi: 10.3748/wjg.v20.i7.1635
7. Rosati G, Ferrara D, Manzione L. New perspectives in the treatment of advanced or metastatic gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2009;15:2689–2692. doi: 10.3748/wjg.15.2689
8. Hung, Pei-Shih et al. "miR-376c promotes carcinogenesis and serves as a plasma marker for gastric carcinoma." *PloS one* vol. 12,5 e0177346. 9 May. 2017, doi:10.1371/journal.pone.0177346
9. Mohapatra, Ashutosh et al. "Endoscopic diagnosis and prevalence of early gastric cancer in India: A prospective study." *DEN open* vol. 4,1 e309. 4 Nov. 2023, doi:10.1002/deo2.309
10. A. Zaanani, et al. « Cancer de l'estomac ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, octobre 2022, en ligne [<http://www.tnacd.org>]
11. Huang, Zheng-Bin et al. "Cell-free DNA as a liquid biopsy for early detection of gastric cancer." *Oncology letters* vol. 21,1 (2021): 3. doi:10.3892/ol.2020.12264

12. Yang, Kuo et al. "A comprehensive update on early gastric cancer: defining terms, etiology, and alarming risk factors." *Expert review of gastroenterology & hepatology* vol. 15,3 (2021): 255-273. doi:10.1080/17474124.2021.1845140
13. <https://www.centre-paul-strauss.fr/comprendre-le-cancer/histoire-et-definition>
14. <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire>
15. SARASIN, A. (1993). Rôle des mutations dans l'activation des oncogènes et dans l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs. *Radioprotection*, 28(1), 46-49. doi:10.1051/radiopro/1993028
16. Olivier, Magali et al. "TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use." *Cold Spring Harbor perspectives in biology* vol. 2,1 (2010): a001008. doi:10.1101/cshperspect.a001008*
17. Hanahan, Douglas. "Hallmarks of Cancer: New Dimensions." *Cancer discovery* vol. 12,1 (2022): 31-46. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1059Crafa, Pellegrino et al. "From Sidney to OLGA: an overview of atrophic gastritis." *Acta bio-medica : Atenei Parmensis* vol. 89,8-S 93-99. 17 Dec. 2018, doi:10.23750/abm.v89i8-S.7946
18. <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Infections/Infection-par-H.-pylori-et-cancer-de-l-estomac>
19. Sexton, Rachel E et al. "Gastric Cancer Heterogeneity and Clinical Outcomes." *Technology in cancer research & treatment* vol. 19 (2020): 1533033820935477. doi:10.1177/1533033820935477
20. Allison, Kimberly H., and George W. Sledge. "Heterogeneity and cancer." *Oncology*, vol. 28, no. 9, Sept. 2014, p. 772
21. <https://curie.fr/page/les-cancers-digestifs>
22. <https://www.gustaveroussy.fr/fr/cancer-de-lestomac-diagnostic-traitement-et-prise-en-charge>
23. Ferlay J, Ervik M, Colombet M, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available at <https://gco.iarc.fr/today>. Published 2020. Accessed September 30, 2021.

24. Nousbaum Jean-Baptiste *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Estomac*, 2021
25. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-estomac/Facteurs-de-risques>
26. Yusefi, Ali Reza et al. "Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review." *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* vol. 19,3 591-603. 27 Mar. 2018, doi:10.22034/APJCP.2018.19.3.591
27. <https://www.fmcgastro.org>
28. <https://www.snfge.org/content/gastrite>
29. <https://www.e-cancer.fr>
30. <https://www.snfge.org/content/ulceres-de-lestomac-et-du-duodenum>
31. Correa, Pelayo, and M Blanca Piazuelo. "The gastric precancerous cascade." *Journal of digestive diseases* vol. 13,1 (2012): 2-9. doi:10.1111/j.1751-2980.2011.00550.
32. Zulfiqar AA, Serraj K, Pennaforte JL, Andrès E. *Maladie de Biermer : de la physiopathologie à la clinique*. mt 2012 ; 18 (1) : 21-9
doi:10.1684/met.2012.0352
33. Kim, Jaihwon et al. "Clinical Factors Associated With Gastric Cancer in Individuals With Lynch Syndrome." *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* vol. 18,4 (2020): 830-837.e1. doi:10.1016/j.cgh.2019.07.012
34. <http://www.hnpcc-lynch.com/le-diagnostic-du-syndrome-de-lynch-la-demarche-en-oncogenetique/>
35. Alain Sezeur et al, *Cancer gastrique héréditaire diffus*, GASTROENTÉROLOGIE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE Vol 30-N°10P. 1205-1213 - octobre 2006
36. *Japanese Society for Gastric Cancer: The General Rules for the Gastric Cancer Study*. Tokyo, Kanehara, 2004
37. Inoue, K et al. "Problems in the definition and treatment of early gastric cancer." *The British journal of surgery* vol. 78,7 (1991): 818-21.
doi:10.1002/bjs.1800780717

38. The histology guide, University of Leeds, UK
https://www.histology.leeds.ac.uk/digestive/GI_layers.php
39. Ji X, et al. The 8th edition of the American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis staging system for gastric cancer is superior to the 7th edition: results from a Chinese mono-institutional study of 1663 patients. *Gastric Cancer*. 2018 Jul;21(4):643-652. doi: 10.1007/s10120-017-0779-5
40. T. Lecomte et al, Recommandations: cancers superficiels du tube digestif. Prise en charge endoscopique des cancers superficiels de l'estomac, *Acta Endoscopica*, 2017 ; DOI 10.1007/s10190-017-0599-9
41. Song, Zheyu et al. "Progress in the treatment of advanced gastric cancer." *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* vol. 39,7 (2017): 1010428317714626. doi:10.1177/1010428317714626
42. LAUREN, P. "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 (1965): 31-49. doi:10.1111/apm.1965.64.1.31
43. Nagtegaal, Iris D et al. "The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system." *Histopathology* vol. 76,2 (2020): 182-188. doi:10.1111/his.13975
44. <https://www.has-sante.fr>
45. Guide patient 2012 de l'Institut National du Cancer
46. <https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/lymph-node-dissection>
47. Weimann, Arved et al. "ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery." *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* vol. 40,7 (2021): 4745-4761. doi:10.1016/j.clnu.2021.03.031
48. <https://www.e-cancer.fr/>
49. Chemnitz JM, et al. (July 2004). "SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell

activation". *Journal of Immunology*. 173 (2): 945–954. doi:10.4049/jimmunol.173.2.945. PMID 15240681.

50. Lordick, F et al. "Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 33,10 (2022): 1005-1020. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.004
51. <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire>
52. Necula L, Matei L, Dragu D, Neagu AI, Mambet C, Nedeianu S, Bleotu C, Diaconu CC, Chivu-Economescu M. Recent advances in gastric cancer early diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2019 May 7;25(17):2029-2044. doi: 10.3748/wjg.v25.i17.2029. PMID: 31114131; PMCID: PMC6506585.
53. H Delacour, A Servonnet, A Perrot, JF Vigezzi, JM Ramirez . La courbe ROC (receiver operating characteristic) : principes et principales applications en biologie clinique. *Annales de Biologie Clinique*. 2005;63(2):145-154.
54. Feng, Fan et al. "Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer." *BMC cancer* vol. 17,1 737. 9 Nov. 2017, doi:10.1186/s12885-017-3738-y
55. Shimada, Hideaki et al. "Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association." *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association* vol. 17,1 (2014): 26-33. doi:10.1007/s10120-013-0259-5
56. Qian, Chen et al. "Alu-based cell-free DNA: a novel biomarker for screening of gastric cancer." *Oncotarget* vol. 8,33 54037-54045. 5 Aug. 2016, doi:10.18632/oncotarget.11079
57. Kotzev, Andrey Iskrenov, and Peter Vassilev Draganov. "Carbohydrate Antigen 19-9, Carcinoembryonic Antigen, and Carbohydrate Antigen 72-4 in Gastric Cancer: Is the Old Band Still Playing?." *Gastrointestinal tumors* vol. 5,1-2 (2018): 1-13. doi:10.1159/000488240
58. Zhang, Yan-Hua et al. "Carcinoembryonic antigen level is related to tumor invasion into the serosa of the stomach: study on 166 cases and suggestion for new therapy." *Hepato-gastroenterology* vol. 56,96 (2009): 1750-4.

59. Dilege, Ece et al. "Prognostic value of preoperative CEA and CA 19-9 levels in resectable gastric cancer." *Hepato-gastroenterology* vol. 57,99-100 (2010): 674-7.
60. Jin, Ziliang et al. "Biomarkers for gastric cancer: Progression in early diagnosis and prognosis (Review)." *Oncology letters* vol. 9,4 (2015): 1502-1508. doi:10.3892/ol.2015.2959
61. Li, Jian et al. "Multiple cytokine profiling in serum for early detection of gastric cancer." *World journal of gastroenterology* vol. 24,21 (2018)- 2269-2278. doi-10.3748/wjg.v24.i21.2269
62. Tu, Huakang et al. "A Serological Biopsy Using Five Stomach-Specific Circulating Biomarkers for Gastric Cancer Risk Assessment: A Multi-Phase Study." *The American journal of gastroenterology* vol. 112,5 (2017): 704-715. doi:10.1038/ajg.2017.55
63. Lee, Hyun Seok et al. "Screening Biomarker as an Alternative to Endoscopy for the Detection of Early Gastric Cancer- The Combination of Serum Trefoil Factor Family 3 and Pepsinogen." *Gastroenterology research and practice* vol. 201
64. American Cancer Society : <https://www.cancer.org>
65. Dolscheid-Pommerich RC, Manekeller S, Walgenbach-Brünagel G, Kalff JC, Hartmann G, Wagner BS, Holdenrieder S. Clinical Performance of CEA, CA19-9, CA15-3, CA125 and AFP in Gastrointestinal Cancer Using LOCI™-based Assays. *Anticancer Res* 2017; 37: 353-359
66. Shi, Jianing et al. "Gene expression signature for detection of gastric cancer in peripheral blood." *Oncology letters* vol. 15,6 (2018): 9802-9810. doi:10.3892/ol.2018.8577
67. Ushijima, Toshikazu, and Mitsuru Sasako. "Focus on gastric cancer." *Cancer cell* vol. 5,2 (2004): 121-5. doi:10.1016/s1535-6108(04)00033-9
68. Ichikawa, Daisuke et al. "Detection of aberrant methylation as a tumor marker in serum of patients with gastric cancer." *Anticancer research* vol. 24,4 (2004): 2477-81.
69. Tahara, Tomomitsu, and Tomiyasu Arisawa. "DNA methylation as a molecular biomarker in gastric cancer." *Epigenomics* vol. 7,3 (2015): 475-86. doi:10.2217/epi.15.4

70. Kolesnikova, Elena V et al. "Circulating DNA in the blood of gastric cancer patients." *Annals of the New York Academy of Sciences* vol. 1137 (2008): 226-31. doi:10.1196/annals.1448.009
71. Cheung, Kin-Fai et al. "Characterization of the gene structure, functional significance, and clinical application of RNF180, a novel gene in gastric cancer." *Cancer* vol. 118,4 (2012): 947-59. doi:10.1002/cncr.26189
72. Watanabe, Yoshiyuki et al. "Sensitive and specific detection of early gastric cancer with DNA methylation analysis of gastric washes." *Gastroenterology* vol. 136,7 (2009): 2149-58. doi:10.1053/j.gastro.2009.02.085
73. Misiewicz-Krzeminska, Irena et al. "Factors Regulating microRNA Expression and Function in Multiple Myeloma." *Non-coding RNA* vol. 5,1 9. 16 Jan. 2019, doi:10.3390/ncrna5010009
74. David P Bartel, « Metazoan MicroRNAs », *Cell*, vol. 173, no 1, 2018, p. 20-51 (PMID 29570994, DOI 10.1016/j.cell.2018.03.006, lire en ligne [archive] [PDF], consulté le 15 mars 2020)
75. Qureshi A, Thakur N, Monga I, Thakur A, Kumar M (1 January 2014). "VIRmiRNA: a comprehensive resource for experimentally validated viral miRNAs and their targets". Database. 2014: bau103.
76. Okamura K, Phillips MD, Tyler DM, Duan H, Chou YT et Lai EC, « The regulatory activity of microRNA* species has substantial influence on microRNA and 3' UTR evolution. », *Nat Struct Mol Biol.*, vol. 15, no 4, 2008, p. 354-63 (PMID 18376413, DOI 10.1038/nsmb.)
77. Homo sapiens miRNAs in the miRBase at Manchester University
78. Alles J, Fehlmann T, Fischer U, Backes C, Galata V, Minet M, et al. (April 2019). "An estimate of the total number of true human miRNAs". *Nucleic Acids Research*. 47 (7): 3353–3364. doi:10.1093/nar/gkz097. PMC 6468295. PMID 30820533.
79. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, Meyer J, Lendeckel W, Tuschl T (April 2002). "Identification of tissue-specific microRNAs from mouse". *Current Biology*. 12 (9): 735–9. doi:10.1016/S0960-9822(02)00809-6. PMID 12007417.

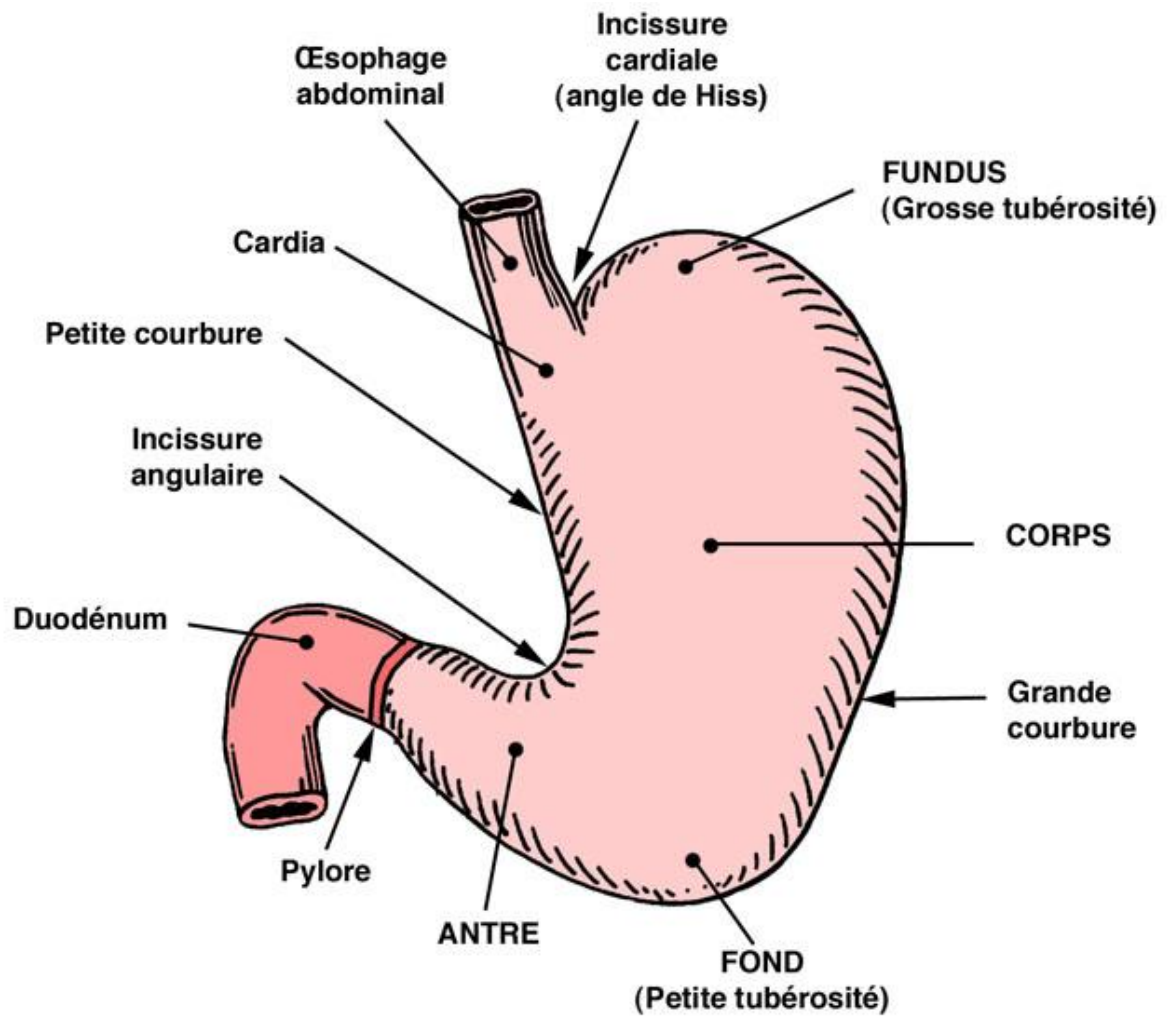
80. da Silva Oliveira, Kelly Cristina et al. "Role of miRNAs and their potential to be useful as diagnostic and prognostic biomarkers in gastric cancer." *World journal of gastroenterology* vol. 22,35 (2016): 7951-62.
doi:10.3748/wjg.v22.i35.7951
81. Zhu, C et al. "A five-microRNA panel in plasma was identified as potential biomarker for early detection of gastric cancer." *British journal of cancer* vol. 110,9 (2014): 2291-9. doi:10.1038/bjc.2014.119
82. Jeffrey J. Quinn et Howard Y. Chang, « Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function », *Nature Reviews Genetics*, vol. 17, no 1, janvier 2016, p. 47–62 (ISSN 1471-0056 et 1471-0064, DOI 10.1038/nrg.2015.10)
83. Joana Carlevaro-Fita et Rory Johnson, « Global Positioning System: Understanding Long Noncoding RNAs through Subcellular Localization », *Molecular Cell*, vol. 73, no 5, mars 2019, p. 869–883 (DOI 10.1016/j.molcel.2019.02.008)
84. Heeyoun Bunch, « Gene regulation of mammalian long non-coding RNA », *Molecular Genetics and Genomics*, vol. 293, no 1, février 2018, p. 1–15 (ISSN 1617-4615 et 1617-4623, DOI 10.1007/s00438-017-1370-9)
85. Shi, Ting et al. "Long Noncoding RNAs as Novel Biomarkers Have a Promising Future in Cancer Diagnostics." *Disease markers* vol. 2016 (2016): 9085195.
doi:10.1155/2016/9085195
86. Bolha, Luka et al. "Long Noncoding RNAs as Biomarkers in Cancer." *Disease markers* vol. 2017 (2017): 7243968. doi:10.1155/2017/7243968
87. Gao, Jianfei et al. "Long non-coding RNA UCA1 may be a novel diagnostic and predictive biomarker in plasma for early gastric cancer." *International journal of clinical and experimental pathology* vol. 8,10 12936-42. 1 Oct. 2015
88. Dawoud A, Ihab Zakaria Z, Hisham Rashwan H, Braoudaki M, Youness RA (March 2023). "Circular RNAs: New layer of complexity evading breast cancer heterogeneity". *Non-Coding RNA Research*. 8 (1): 60–74.
doi:10.1016/j.ncrna.2022.09.011. PMC 9637558. PMID 36380816. S2CID 252890235.
89. Chen, Ling-Ling. "The biogenesis and emerging roles of circular RNAs." *Nature reviews. Molecular cell biology* vol. 17,4 (2016): 205-11.
doi:10.1038/nrm.2015.32

90. Vidal AF, Ribeiro-Dos-Santos AM, Vinasco-Sandoval T, Magalhães L, Pinto P, Anaissi AKM, Demachki S, de Assumpção PP, Dos Santos SEB, Ribeiro-Dos-Santos A. The comprehensive expression analysis of circular RNAs in gastric cancer and its association with field cancerization. *Sci Rep* 2017; 7: 14551 [PMID: 29109417 DOI: 10.1038/s41598-017-15061-w]
91. Shen Y, Zhang J, Fu Z, Zhang B, Chen M, Ling X, Zou X. Gene microarray analysis of the circular RNAs expression profile in human gastric cancer. *Oncol Lett* 2018; 15: 9965-9972 [PMID: 29928369 DOI: 10.3892/ol.2018.8590]
92. Zhao, Qianfu et al. "Clinical values of circular RNA 0000181 in the screening of gastric cancer." *Journal of clinical laboratory analysis* vol. 32,4 (2018): e22333. doi:10.1002/jcla.22333
93. Tian, Wenyan et al. "Diagnosis value of miR-181, miR-652, and CA72-4 for gastric cancer." *Journal of clinical laboratory analysis* vol. 36,6 (2022): e24411. doi:10.1002/jcla.24411
94. Lin, Zengbao et al. "Application of serum pepsinogen and carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) combined with gastrin-17 (G-17) detection in the screening, diagnosis, and evaluation of early gastric cancer." *Journal of gastrointestinal oncology* vol. 12,3 (2021): 1042-1048. doi:10.21037/jgo-21-254
95. Sharma PC, Gupta A. MicroRNAs: potential biomarkers for diagnosis and prognosis of different cancers. *Transl Cancer Res.* 2020 Sep;9(9):5798-5818. doi: 10.21037/tcr-20-1294. PMID: 35117940; PMCID: PMC8798648.
96. Schaalán, Mona et al. "MiRNA-200c, MiRNA-139 and lncRNA H19; new predictors of treatment response in H-pylori- induced gastric ulcer or progression to gastric cancer." *Microbial pathogenesis* vol. 149 (2020): 104442. doi:10.1016/j.micpath.2020.104442
97. Farasati Far, Bahareh et al. "The role of microRNA-21 (miR-21) in pathogenesis, diagnosis, and prognosis of gastrointestinal cancers: A review." *Life sciences* vol. 316 (2023): 121340. doi:10.1016/j.lfs.2022.121340
98. Noohi M, Hakemi-Vala M, Nowroozi J, Fatemi SR, Dezfulian M. Prediction of Blood miRNA-mRNA Regulatory Network in Gastric Cancer. *Rep Biochem Mol Biol.* 2021 Jul;10(2):243-256. doi: 10.52547/rbmb.10.2.243
99. He, Longhai, and Yue Zhou. "Evaluation of increased microRNA-21 in the serum of patients with cardia cancer." *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)* vol. 68,4 60-65. 30 Apr. 2022, doi:10.14715/cmb/2022.68.4.8

100. Wu, Chuancheng et al. "A case-control study of microRNA polymorphisms in gastric cancer screening by SNP chip combined with time of flight mass spectrometry." *Biomarkers in medicine* vol. 14,16 (2020): 1563-1572. doi:10.2217/bmm-2020-0003
101. Izumi, Daisuke et al. "Assessment of the Diagnostic Efficiency of a Liquid Biopsy Assay for Early Detection of Gastric Cancer." *JAMA network open* vol. 4,8 e2121129. 2 Aug. 2021, doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.21129
102. Wu, Yinxin. "SNHG11: A New Budding Star in Tumors and Inflammatory Diseases." *Mini reviews in medicinal chemistry* vol. 23,20 (2023): 1993-2006. doi:10.2174/1389557523666230509122402
103. Yamamoto, Hiroyuki et al. "Non-Invasive Early Molecular Detection of Gastric Cancers." *Cancers* vol. 12,10 2880. 7 Oct. 2020, doi:10.3390/cancers12102880
104. Taby, Rodolphe, and Jean-Pierre J Issa. "Cancer epigenetics." *CA: a cancer journal for clinicians* vol. 60,6 (2010): 376-92. doi:10.3322/caac.20085
105. Chiarello, Maria Michela et al. "Early gastric cancer: A challenge in Western countries." *World journal of gastroenterology* vol. 28,7 (2022): 693-703. doi:10.3748/wjg.v28.i7.693
106. Farasati Far, Bahareh et al. "The role of microRNA-21 (miR-21) in pathogenesis, diagnosis, and prognosis of gastrointestinal cancers: A review." *Life sciences* vol. 316 (2023): 121340. doi:10.1016/j.lfs.2022.121340
107. Nguyen, Thi Hue Hanh et al. "Clinical validation of a ctDNA-Based Assay for Multi-Cancer Detection: An Interim Report from a Vietnamese Longitudinal Prospective Cohort Study of 2795 Participants." *Cancer investigation*, 1-17. 6 Feb. 2023, doi:10.1080/07357907.2023.2173773
108. Fagery, Mussab et al. "Health Economic Evidence and Modeling Challenges for Liquid Biopsy Assays in Cancer Management: A Systematic Literature Review." *PharmacoEconomics* vol. 41,10 (2023): 1229-1248. doi:10.1007/s40273-023-01292-5
109. Sumanasuriya, Semini et al. "Consensus Statement on Circulating Biomarkers for Advanced Prostate Cancer." *European urology oncology* vol. 1,2 (2018): 151-159. doi:10.1016/j.euo.2018.02.009

110. Chen, Xingdong et al. "Non-invasive early detection of cancer four years before conventional diagnosis using a blood test." *Nature communications* vol. 11,1 3475. 21 Jul. 2020, doi:10.1038/s41467-020-17316-z
111. Saini, A.; Pershad, Y.; Albadawi, H.; Kuo, M.; Alzubaidi, S.; Naidu, S.; Knuttinen, M.G.; Oklu, R. Liquid biopsy in gastrointestinal cancers. *Diagnostics* 2018, 8, 75.
112. Koivurova, Olli-Pekka et al. "Serological Biomarker Panel in Diagnosis of Atrophic Gastritis and Helicobacter pylori Infection in Gastroscopy Referral Patients: Clinical Validation of the New-Generation GastroPanel® Test." *Anticancer research* vol. 41,11 (2021): 5527-5537. doi:10.21873/anticancer.15366
113. Liu, Yuqian et al. "Fluorescent paper-based analytical devices for ultra-sensitive dual-type RNA detections and accurate gastric cancer screening." *Biosensors & bioelectronics* vol. 197 (2022): 113781. doi:10.1016/j.bios.2021.113781
114. Nguyen, Van Thien Chi et al. "Multimodal analysis of methylomics and fragmentomics in plasma cell-free DNA for multi-cancer early detection and localization." *eLife* vol. 12 RP89083. 11 Oct. 2023, doi:10.7554/eLife.89083
115. Bendifallah, Sofiane et al. "Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis." *Journal of clinical medicine* vol. 11,3 612. 26 Jan. 2022, doi:10.3390/jcm11030612
116. Lopes, Catarina et al. "Gastric cancer detection by non-blood-based liquid biopsies: A systematic review looking into the last decade of research." *United European gastroenterology journal* vol. 11,1 (2023): 114-130. doi:10.1002/ueg2.12328
117. Wang, Song et al. "Construction of a novel ceRNA network and identification of lncRNA ADAMTS9-AS2 and PVT1 as hub regulators of miRNA and coding gene expression in gastric cancer." *Translational cancer research* vol. 10,2 (2021): 938-952. doi:10.21037/tcr-20-2168

ANNEXES



Annexe 1 - Schéma de l'estomac - <https://lecorpshumain.fr/anatomie/lestomac/lestomac-poche-stomacale.html>

Stades pTNM (8^{ème} édition)

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

Annexe 2 - 8^{ème} classification TNM du cancer gastrique – TCND 2023 (SNFGE)

Le diagnostic du cancer de l'estomac repose sur la réalisation d'une endoscopie digestive haute avec biopsies.

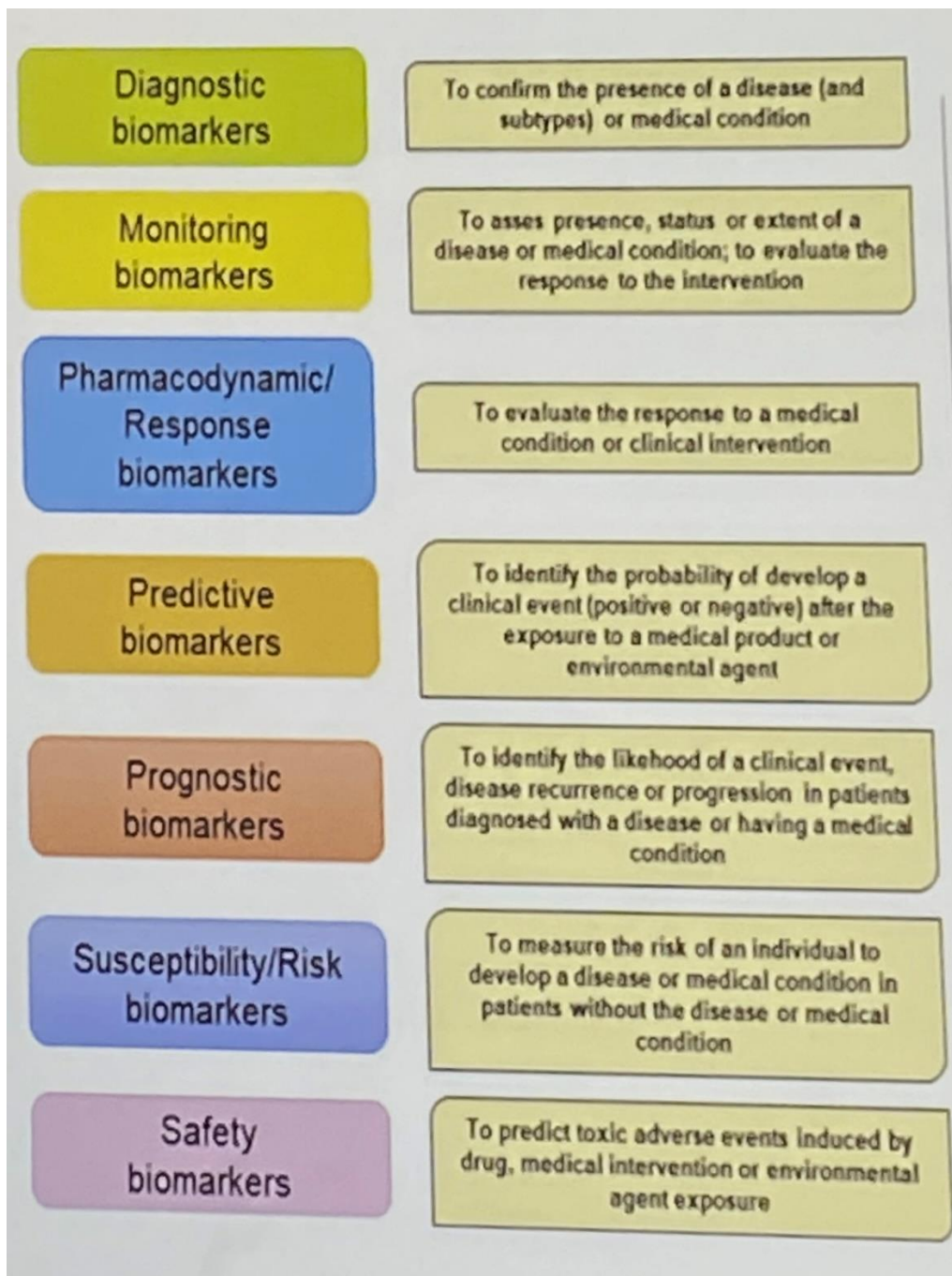
- Si la lésion apparaît accessible à une résection endoscopique, la priorité est à la documentation photo et vidéo de la lésion, 1 ou 2 biopsies de la lésion peuvent être réalisées pour confirmer la présence de dysplasie ou de cancer, sans compromettre la résection ultérieure.
- Si la lésion ne paraît pas accessible à une résection endoscopique (§ chapitre 2.3.2.1), il est nécessaire de réaliser un nombre suffisant de biopsies (au minimum 10 pour permettre un diagnostic anatomo-pathologique et la recherche de biomarqueurs) (**accord d'experts**).
- Dans la forme linitique, les biopsies endoscopiques ont une sensibilité de seulement 50% (Andriulli 1990). En cas de suspicion de linite avec biopsies standard négatives, des biopsies « en puits » pour atteindre la sous-muqueuse, des macrobiopsies à l'anse ou une ponction sous écho-endoscopie peuvent être proposées.
- Dans tous les cas, l'exploration attentive de l'ensemble de la muqueuse gastrique, en utilisant une chromo-endoscopie virtuelle est indiquée à la recherche d'une atteinte du cardia ou du pylore, d'éventuelles autres lésions, ou des lésions précancéreuses gastriques associées. Des biopsies antrales et fundiques à la recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* sont également réalisées. La distance de la tumeur par rapport au cardia et au pylore, ainsi qu'à l'angle de His, est renseignée, ainsi que l'existence d'une hernie hiatale ou la présence d'un œsophage de Barrett pour les lésions de la JOG (**accord d'experts**).

Annexe 3 - Recommandations du TNCD (Thésaurus National de Cancérologie Digestive) 2023 sur le diagnostic du CG (SNFGE)

L'évaluation clinique et biologique est nécessaire avant toute prise en charge thérapeutique. Celle-ci inclut :

- L'évaluation de l'état général (échelle OMS ou Karnofsky)
- Le score G8 si âge > 70 ans
- L'évaluation onco-gériatrique (si âge > 70 ans et score G8 < 14/17)
- Le bilan nutritionnel (selon recommandation de l'HAS, <https://has-sante.fr>)
- L'évaluation cardiologique (ECG, et évaluation de la fraction d'éjection) selon les antécédents personnels, et si une chimiothérapie cardio-toxique est envisagée
- Un bilan pulmonaire (EFR) en fonction du terrain si une chirurgie avec thoracotomie est envisagée
- L'évaluation de la fonction rénale (clairance de la créatinine)

Annexe 4 - Recommandations du TNCD 2023 sur l'évaluation clinique et biologique du CG (SNFGE)



Annexe 5 - Communication Pr Bendifallah - FIGO 2023

		Nom du biomarqueur	Marqueur sérique/plasmatique	Cancer précoce	gastrique
Biomarqueurs circulants	protéiques	TK1 seul	X		
		CEA+CA19-9+CA72-4+TK1	X		
		CEA+CA72-4+TNFalpha+IL6+IL8	X	x	
		PGI+PGII+PGI/PGII+G-17+IgG (<i>H.pylori</i>)	X		
		PG I/II	X		
		TFF3	X	x	
		TFF3 + PGs	X	x	

Annexe 6 - Liste des BM usuels circulants et candidats potentiels pour la détection de CG - Adapté de Necula 2019 (52)

		Nom du biomarqueur	AUC (%)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Biomarqueurs circulants	protéiques	TK1 seul	0.824-0.826	58.1-78.7	92.0-97.3
		CEA+CA19-9+CA72-4+TK1	0.953	94.7	88.2
		CEA+CA72-4+TNFalpha+IL6+IL8	0.98	89.66	92.42
		PGI+PGII+PGI/PGII+G-17+IgG (<i>H.pylori</i>)	/	/	/
		PG I/II	0.73	70	65
		TFF3	0.651	80.4	57.6
		TFF3 + PGs	0.756	90	36.7

Annexe 7 - Liste des BM usuels circulants et candidats potentiels pour la détection de CG - Adapté de Necula 2019 (52)

	Nom du biomarqueur	Marqueur sérique/plasmatique	Cancer gastrique précoce
Oncogènes/ Suppresseurs de tumeurs dans le CG	XPG		
	IFITM1		
	MMP-9		
	pttg1		X
	STC1	X	
	STC2	X	
	KRT17 + COL10A1 + KIAA1199 + SPP1 + IL11 + S100A2 + MMP-9		X
	tmeff2		
	GKN1		
	purb + smc111 + dennd1b + pdcd4	X	X

Annexe 8 - Liste des oncogènes et suppresseurs de tumeur et candidats potentiels pour la détection précoce de CG. Adapté de Necula 2019 (52)

	Nom du biomarqueur	AUC (%)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Oncogènes/ Suppresseurs de tumeurs dans le CG	XPG	/	/	/
	IFITM1	/	/	/
	MMP-9	/	/	/
	pttg1	/	/	/
	STC1	0.914	/	/
	STC2	0.897	/	/
	KRT17 + COL10A1 + KIAA1199 + SPP1 + IL11 + S100A2 + MMP-9	/	/	/
	tmeff2	/	/	/
	GKN1	/	/	/
	purb + smc111 + dennd1b + pdcd4	0.99	92	96

Annexe 9 - Liste des oncogènes et suppresseurs de tumeur et candidats potentiels pour la détection précoce de CG. Adapté de Necula 2019 (52)

	Nom du biomarqueur	Marqueur sérique/plasmatique	Cancer gastrique précoce
Motifs de méthylation dans le cancer gastrique	Méthylation plus élevée de p16, cdh1, mgmt, rarb, rnf180	x	X
	MINT25		X
	BARHL2		X

Annexe 10 - Liste des BM circulants révélant la méthylation aberrante est un marqueur potentiel de CGP. Adapté de Necula 2019 (52)

	Nom du biomarqueur	Sensibilité AUC (%)		Spécificité (%)
Motifs de méthylation dans le cancer gastrique	Méthylation plus élevée de p16, cdh1, mgmt, rarb, rnf180	/	/	/
	MINT25	0.961	90	96
	BARHL2	0.923	90	100

Annexe 11 - Liste des BM circulants révélant la méthylation aberrante est un marqueur potentiel de CGP. Adapté de Necula 2019 (52)

	Nom du biomarqueur	Marqueur sérique/plasmatique	Cancer gastrique précoce
MiARNs	miR-21	x	x
	miR-376c		x
	miR-196a	x	x
	miR-501-3p ; miR-451a ; miR-146a	x	x
	miR-16 ; miR-25 ; miR-92a ; miR-451 ; miR-486-5p	x	x
	miR-19b-3p + miR-106a-5p	x	
	miR-19 + miR-21	x	x
	increase miR-19 + miR-21 decrease miR146 + miR375 + Let-7	x	x
	miR421 + miR21 + miR106a + miR129		x

Annexe 12 - Liste des miARN circulants comme marqueurs potentiels de CGP. Adapté de Necula 2019 (52)

	Nom du biomarqueur	Sensibilité		Spécificité
		AUC	(%)	(%)
MiRNAs	miRNA-21	0.912	88.4	79.6
	miR-376c	0.6	63	54
	miRNA-196a	/	/	/
	miRNA 501-3p ; miRNA-451a ; miR-146a	0.822	63.33	87.78
	miR-16 ; miR-25 ; miR-92a ; miR-451 ; miR-486-5p	0.989	87.5	97.5
	miR-19b-3p + miR-106a-5p	/	95	90
	miR-19 + miR-21	/	/	/
	increase miR-19 + miR-21 decrease miR146 + miR375 + Let-7	/	/	/
	miR421 + miR21 + miR106a + miR129	/	/	/

Annexe 13 - Liste des miARN circulants comme marqueurs potentiels de CGP. Adapté de Necula 2019 (52)

	Nom du biomarqueur	Marqueur sérique/plasmatique	Cancer précoce	gastrique
ARNInc	HULC		x	
	ZNFX1-AS1		x	
	PVT1		x	
	H19		x	
	RNA-152		x	
	AA174084			
	HOTAIR	x		
	UCA1	x	x	
	PVT1 (Gao et al.)	x		
	GACAT2	x	x	
	TINCR + CCAT2 + AOC4P + BANCR + LINC00857	x		
	CUDR + LSINLT-5 + PTENP1	x		

Annexe 14 - Liste des ARNInc circulants comme marqueurs potentiels de CGP. Adapté de Necula 2019 (52)

	Nom du biomarqueur	AUC	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
ARNInc	HULC	0.769	70.7	72.4
	ZNFX1-AS1	0.85	58	80
	PVT1	0.728	80.2	60.4
	H19	0.838	82.9	72.9
	RNA-152	/	48.1	85.2
	AA174084	0.676	57	73
	HOTAIR	0.8416	66.67	87.04
	UCA1	0.928	89.2	80.3
	PVT1 (Gao et al.)	0.797	59.3	92.1
	GACAT2	0.622	87.2	28.2
	TINCR + CCAT2 + AOC4P + BANCR + LINC00857	0.91	82	87
	CUDR + LSINLT-5 + PTENP1	0.832	77.8	97.0

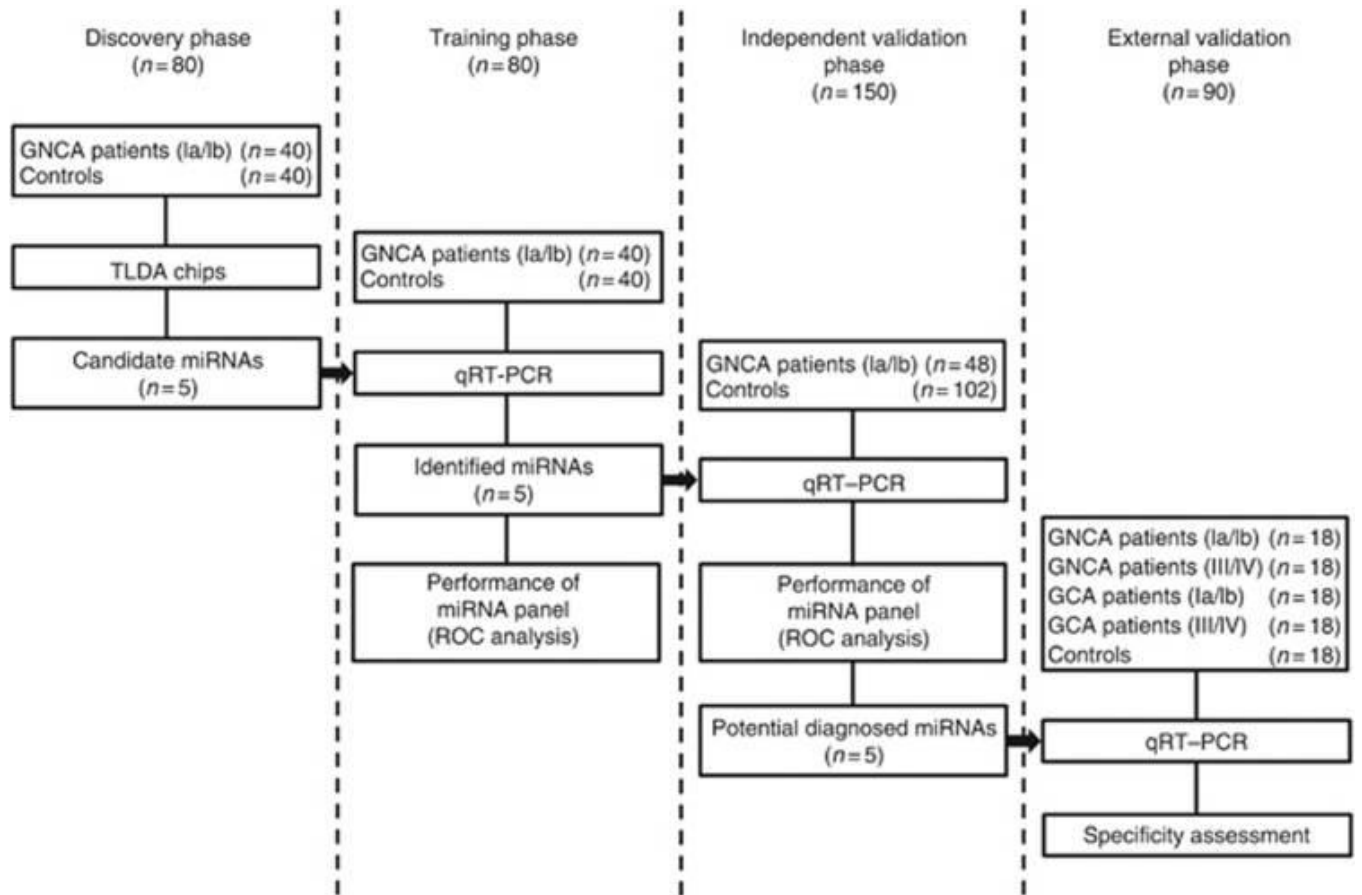
Annexe 15 - Liste des ARNInc circulants comme marqueurs potentiels de CGP. Adapté de Necula 2019 (52)

	Nom du biomarqueur	Marqueur sérique/plasmatique	Cancer gastrique précoce
circARN	hsa_circ_0000026		
	cd44 ; cxxc5 ; myh9 ; malat1		
	circRNA_0000745	x	x
	circular RNA 0000096		
	circRNA_0000181	x	x
	circRNA0047905		
	hsa_circ_0001895		
	hsa_circ_0000520	x	
	hsa_circ_0000190	x	x
	hsa_circRNA_400071, hsa_circRNA_000543 and hsa_circRNA_001959		
hsa_circ_0001017 or hsa_circ_0061276	x		

Annexe 16 - Liste des circARN comme marqueurs potentiels de CGP. Adapté de Necula 2019 (52)

	Nom du biomarqueur	AUC	Sensibilité	Spécificité
circARN	hsa_circ_0000026	/	/	/
	cd44 ; cxxc5 ; myh9 ; malat1	/	/	/
	circRNA_0000745	0.683	85.5	45
	circular RNA 0000096	/	/	/
	circRNA_0000181	0.756	99	20.6
	circRNA0047905	0.85	/	/
	hsa_circ_0001895	0.792	67.8	85.7
	hsa_circ_0000520			
	hsa_circ_0000190	0.60 (seul)	71.2 (combinaison)	75.0 (combinaison)
	hsa_circRNA_400071, hsa_circRNA_000543 and hsa_circRNA_001959	/	/	/
hsa_circ_0001017 or hsa_circ_0061276	0.966	95.5	95.7	

Annexe 17 - Liste des circARN comme marqueurs potentiels de CGP. Adapté de Necula 2019 (52)

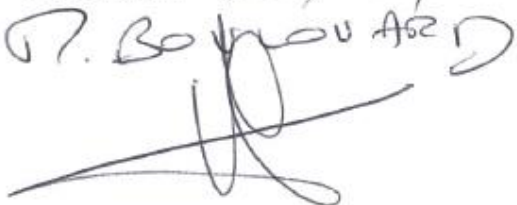


Annexe 18 - Les phases de l'étude Zhu 2014 (81)

S. No.	miRNA	Upregulated in cancer(s) (†)	Downregulated in cancer(s) (‡)	Both upregulated and downregulated in cancers (‡†)
1	miR-1	GC	BC, CC, CRC, EnC, HNSCC, PrC, RCC, TC	
2	miR-7	BC, BrC, EC, EnC, HNSCC, RCC	CC, TC	
3	miR-17-5p	BC, CRC, GC, HNSCC, RCC, TC	CC	
4	miR-18a	BC, EnC, GC, HCC, LC, OC, PC, RCC, SC, TC		CRC, HNSCC
5	miR-19a	BC, CRC, GC, HNSCC, RCC, TC		
6	miR-19b	BC, BrC, HNSCC, RCC, SC, TC		
7	miR-20a	BC, BrC, CC, CRC, GC, HNSCC, OC, RCC	PC, SC	TC
8	miR-21	BC, BrC, CC, CRC, EC, EnC, GC, HCC, HNSCC, LC, OC, PC, PrC, RCC, SC, TC		
9	miR-23b	OC	BC, CC, CRC, EnC, HNSCC, PrC,	RCC
10	miR-26a		BC, CC, HCC, HNSCC, SC, TC	
11	miR-30a		BC, CC, CRC, HNSCC, RCC, SC,	
12	miR-30a-5p		BC, GC, HNSCC, LC, RCC, TC	
13	miR-93	BC, BrC, GC, HCC, HNSCC, OC, PC, SC	CC, CRC	
14	miR-96	BC, CRC, EnC, HNSCC, OC, TC	PC	
15	miR-101		BC, CC, CRC, EnC, GC, HCC, HNSCC	
16	miR-106a	BC, CC, CRC, EnC, GC, HNSCC, RCC, TC		
17	miR-106b	BC, BrC, CC, GC, HNSCC, LC, SC, TC,	HCC, OC	RCC
18	miR-125b	CRC	BC, BrC, HCC, HNSCC, OC, RCC, SC, TC	CC, LC
19	miR-133a		BC, CC, EnC, HNSCC, OC, RCC	
20	miR-133b	CC	BC, CRC, EC, EnC, HNSCC, LC, RCC	
21	miR-135b	CRC, CC, EnC, HNSCC, OC, SC,	RCC	
22	miR-137	TC	BC, CC, CRC, EnC, LC, OC,	
23	miR-139-5p		BC, BrC, EnC, HNSCC, OC, SC	
24	miR-141	BC, CC, EnC, HNSCC, OC, TC	PC, RCC	
25	miR-143		BC, BrC, CC, CRC, EC, EnC, HNSCC, LC, OC, PC, PrC, RCC, TC	SC
26	miR-144	HNSCC	BC, CC, CRC, EC, PrC, TC,	
27	miR-145		BC, BrC, CC, CRC, EC, EnC, HNSCC, LC, OC, PC, PrC, RCC, TC	SC
28	miR-155	BrC, CC, CRC, HNSCC, PC, RCC, TC	BC	
29	miR-182	BC, CRC, EnC, HNSCC, OC, PrC, SC, TC,		CC
30	miR-183	BC, BrC, EnC, HNSCC, RCC, TC	CC	
31	miR-195	OC	BC, BrC, CC, CRC, EnC, HCC	HNSCC
32	miR-200a	BC, CC, EC, EnC, HNSCC, OC, PC, TC,	HCC, RCC	
33	miR-200b	BC, EC, EnC, LC, OC, PC	RCC	CC, TC
34	miR-204		BC, BrC, CC, HNSCC, RCC, SC	
35	miR-210	BC, BrC, CC, CRC, EnC, GC, HCC, HNSCC, LC, PC, RCC, SC	EC, OC	TC
36	miR-214	CRC, GC, TC	BC, CC, EnC, HCC, HNSCC, OC, PC, SC	
37	miR-218		BC, CC, CRC, GC, HNSCC, LC, PC, PrC, RCC, TC	
38	miR-221	BrC, CC, CRC, GC, HCC, LC, OC, PC, RCC, SC	BC, PrC	HNSCC, TC
39	miR-222	CC, GC, HCC, PC, SC, TC,	BC, HNSCC	
40	miR-224	BC, CC, CRC, EnC, HCC, HNSCC, RCC, TC		
41	miR-375	TC	CC, CRC, EC, GC, HNSCC, PC, RCC	BC
42	miR-497	SC	BC, BrC, CC, EnC, HNSCC, RCC	
43	miR-Let-7a		BrC, CC, EnC, GC, RCC, SC	

Annexe 19 - Tableau des dérégulations à la hausse ou à la baisse de miARNs associées à chaque type de cancer. Adapté de Prakash Chand Sharma, Alisha Gupta 2020 (95)

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE 2/11/2023
P. BOUVAUD


VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

PLACE DES MARQUEURS SERIQUES DANS LE DEPISTAGE PRECOCE DU CANCER GASTRIQUE

Résumé

L'adénocarcinome gastrique est un des cancers les plus répandus dans le monde, avec un pronostic sombre, principalement à cause de l'absence de dépistage dans la population générale, et donc de diagnostic précoce. Par conséquent, de nouveaux tests moins invasifs ayant prouvé leur utilité en pratique clinique suscitent un intérêt majeur. Les avancées remarquables en génomiques et protéomiques, ainsi que les nouvelles technologies à haute sensibilité dans la détection d'altérations génétiques permettent aujourd'hui de décrire le profil d'une tumeur à partir d'échantillons sanguins, dans l'intérêt d'une détection précoce et de la prise en charge. Ce travail est un résumé des avancées et découvertes récentes concernant les biomarqueurs sanguins innovants à usage diagnostique dans le cancer gastrique et discute les limitations et perspectives révélées par la littérature.

TITLE

ROLE OF SERUM BIOMARKERS IN THE DETECTION OF EARLY GASTRIC CANCER

Summary

Gastric adenocarcinoma is one of the most common cancers with poor prognosis worldwide, mainly due to the lack of suitable modalities for population-based screening and early diagnosis. Therefore, novel and less invasive tests with improved clinical utility are urgently required. The remarkable advances in genomics and proteomics, to emerging new technologies for highly sensitive detection of genetic alterations, have shown the potential to map the genomic profile of a tumor in liquid biopsies, in order to assist with early detection and clinical management. The present work summarizes recent advances and discoveries concerning innovative blood biomarkers for diagnostic use in gastric cancer and discusses the limitations and insights revealed by current literature.

Mots-clés

Cancer gastrique ; diagnostic précoce ; biomarqueur ; miARN ; oncogène ; méthylation ; sensibilité ; spécificité
