

Type of the Paper (Article)

Place de la biopsie liquide dans la recherche des mutations de l'EGFR dans le cancer bronchique non à petites cellules en Algérie

*Kedari.A^(a), Talhi .A^(a), Lagagna.S^(a), Djoudi.W^(a), Meddour.N^(a), Rahmani.I^(a),
Djebbar.Y^(a), Benchala.N^(a), Nehaoua.M^(a), Bougharnaout.A^(a), Kaarouche.I^(a),
Melloul.R^(a), Guidoume.M^(a), Dib.A.H^(b), Keriou.F^(c), Toumi .H^(d), Amrane.M^(a)*

(a) : Laboratoire central du centre de lutte contre le cancer (CLCC) Sétif, Algérie

(b) : Service d'oncologie médicale CLCC Sétif

(c) : Service de Pneumo-phtisiologie CHU Sétif

(d) : Laboratoire de pharmacologie EHU Oran, Algérie

Coordonnées de l'auteur principal : aissapharm13@hotmail.fr, Tel :0553.24.88.44

Résumé

Introduction : La détection des mutations de l'EGFR est essentielle dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). La biopsie liquide représente une alternative non invasive à la biopsie tissulaire. L'objectif de cette étude est d'évaluer les performances de la biopsie liquide par rapport à la biopsie tissulaire pour la détection des mutations de l'EGFR chez des patients atteints de CBNPC à des stades avancés.

Matériel et méthodes : Une étude transversale prospective a été menée sur 70 patients atteints de CBNPC de stade III ou IV. L'analyse des mutations de l'EGFR (exons 18–21) a été réalisée sur plasma par PCR en temps réel. La comparaison avec les résultats tissulaires a été effectuée chez 35 patients disposant d'un statut EGFR sur tissu. La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives et le coefficient Kappa ont été calculés.

Résultats : Parmi les 35 patients ayant un statut tissulaire identifié, 18 étaient mutés sur tissu et 17 non mutés. La biopsie liquide a identifié 16 cas mutés et 19 cas non mutés. Le taux de concordance global était de 94,3 %. La sensibilité était de 88,9 %, la spécificité de 100 %, la valeur prédictive positive de 100 % et la valeur prédictive négative de 89,5 %. Le coefficient Kappa était de 0,886, indiquant une excellente concordance. Deux cas de faux négatifs ont été observés, principalement chez des patients avec faible charge tumorale. Le délai de rendu des résultats était significativement plus court pour la biopsie liquide ($5,4 \pm 3,9$ jours) comparé au tissu ($25,7 \pm 17,3$ jours) ($p < 0,001$).

Conclusion : La biopsie liquide présente une excellente concordance avec la biopsie tissulaire pour la détection des mutations de l'EGFR dans le CBNPC avancé. Elle constitue une alternative fiable et rapide, particulièrement utile lorsque le prélèvement tissulaire est indisponible ou difficilement exploitable.

Mots clés : Biopsie liquide, ADN circulant, Mutations, EGFR, CBNPC.

Citation: To be added by editorial staff during production.

Academic Editor: First name
Last name

Received: date: 02/04/2026

Accepted: date: 04/6/2026

Published: date: 26/09/2026

Copyright: © 2024 by the authors. Submitted publication under the terms and conditions of the Creative Commons

1. Introduction

Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est l'un des cancers les plus répandus dans le monde depuis 1985[1]. Son incidence ne cesse d'augmenter et, selon les données de Globocan, il représentait en 2022 le premier cancer mondial en termes d'incidence et de mortalité [2,3]. En Algérie, toujours selon Globocan 2022, le CBP occupe le troisième rang en termes d'incidence et le deuxième rang en termes de mortalité [2].

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente environ 85 % des CBP [4]. Il se caractérise par des anomalies moléculaires dont les mutations du gène *EGFR* (*Epidermal Growth Factor Receptor*) constituent la cible thérapeutique la mieux documentée. Leur identification est indispensable avant toute décision thérapeutique, et les recommandations internationales préconisent leur recherche systématique [5,6].

Plusieurs types de prélèvements biologiques peuvent être utilisés pour la recherche des mutations de l'EGFR : prélèvements tissulaires, cytologiques et, plus récemment, les prélèvements sanguins (plasmatiques) [7,8]. Ces derniers relèvent du concept de **biopsie liquide**, qui englobe l'analyse des acides nucléiques circulants (ADN et ARN), des cellules tumorales circulantes (CTC) ou encore des exosomes, permettant l'identification de marqueurs moléculaires tumoraux [9].

Toutefois, les acides nucléiques circulants, et plus particulièrement l'ADN circulant (ADNc), représentent le matériel génétique le plus exploité en oncologie pour l'identification des marqueurs prédictifs [9]. Cet ADN est communément désigné sous les termes de **cfDNA** (*cell-free DNA*) ou **ccfDNA** (*circulating cell-free DNA*) [10]. Le terme cfDNA désigne l'ensemble de l'ADN circulant issu de toutes les cellules de l'organisme, tandis que l'ADN tumoral circulant (**ADNct**) correspond à la fraction provenant spécifiquement des cellules tumorales [11].

La biopsie liquide, est apparue comme une alternative prometteuse. Non invasive, qui permet de contourner ces difficultés et offre une représentation plus globale du génome tumoral [9,12]. L'objectif de cette étude est d'évaluer les performances de la biopsie liquide par rapport à la biopsie tissulaire pour la détection des mutations de l'EGFR chez des patients atteints de CBNPC à des stades avancés.

2. Méthodes

2.1. Population et design de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale à recrutement prospectif menée de juin 2024 à mars 2025 au Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) et au CHU de Sétif (est de l'Algérie). Soixante-dix patients atteints de CBNPC confirmé histologiquement, à un stade localement avancé (III) ou métastatique (IV), ont été inclus. Parmi eux, 62 étaient naïfs d'inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) et huit étaient en progression sous TKI de première génération.

2.2. Prélèvements et analyses moléculaires

Les biopsies tissulaires ont été réalisées par différentes techniques (transpariétale, fibroscopie, biopsie de métastases, pièce d'exérèse). Les résultats des mutations de l'EGFR

(exons 18-21) lorsqu'ils étaient disponibles ont été communiqués directement par les médecins.

Pour la biopsie liquide, un prélèvement sanguin sur tube EDTA (12-20 mL) a été collecté. Après double centrifugation, l'ADN circulant (ADNc) a été extrait à l'aide du kit QIAamp® MinElute® ccfDNA (Qiagen). La recherche des mutations de l'EGFR (42 mutations des exons 18 à 21, incluant la T790M) [13] a été réalisée par PCR en temps réel avec le kit theascreen® EGFR Plus RGQ PCR sur Rotor-Gene® Q MDx.

2.3. Analyse statistique

La concordance entre les deux méthodes a été évaluée chez les 35 patients ayant un statut EGFR connu sur tissu. La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives et le coefficient Kappa ont été calculés. Le seuil de significativité était fixé à $p \leq 0,05$.

3. Résultats

Sur les 70 patients inclus, 62 étaient naïfs de TKI et ont bénéficié d'une recherche des mutations de l'EGFR (exons 18 à 21). Les huit patients restants étaient en situation de progression sous TKI de première génération et ont bénéficié d'une recherche de la mutation de résistance T790M ainsi que des mutations activatrices originales, puisque le kit utilisé recherche l'ensemble des mutations activatrices et de résistance de l'EGFR.

3.1. Caractéristiques des patients

L'âge moyen de notre population était de 62,7 ans. La population était caractérisée par une légère prédominance masculine (54,3 % d'hommes contre 45,7 % de femmes). Concernant le tabagisme, plus de la moitié des patients étaient non-fumeurs (55,7 %), tandis que les fumeurs actifs représentaient 18,6 % et les ex-fumeurs 22,9 %.

Sur le plan histologique, l'adénocarcinome était largement prédominant, représentant 94,2 % des cas, les autres types (carcinomes à grandes cellules et carcinomes NOS) ne totalisant que 5,8 %. Les prélèvements tissulaires étaient majoritairement obtenus par voie transpariétale (55,7 %), suivie des biopsies de métastases (21,4 %) et de la fibroscopie bronchique (18,6 %).

La quasi-totalité des patients (94,3 %) étaient au stade métastatique (stade IV), avec une prédominance du stade IVb (61,4 %). Les stades localement avancés (III) ne concernaient que 5,7 % des cas. En termes d'extension métastatique, 42,9 % des patients présentaient une seule localisation métastatique, 27,1 % deux localisations, et 18,6 % trois localisations. Enfin, l'état général évalué par l'indice de performance (PS) OMS était majoritairement préservé, avec 61,4 % des patients ayant un $PS \leq 1$ ($PS 0$: 15,7 % ; $PS 1$: 45,7 %), tandis que 35,7 % avaient un PS à 2 et seulement 2,9 % un PS à 3.

3.2. Résultats sur biopsie tissulaire

Parmi les 35 patients avec statut EGFR connu sur tissu, 18 (51,4 %) étaient mutés et 17 (48,6 %) non mutés. Aucune recherche de la mutation T790M n'avait été réalisée sur tissu (absence de demande de la part des médecins).

3.3. Résultats sur biopsie liquide

Chez les 62 patients naïfs de TKI, 19 (30,6 %) présentaient une mutation de l'EGFR, 42 (67,7 %) étaient non mutés et un cas était invalide. Parmi les huit patients testés pour T790M, un (12,5 %) était positif.

Chez les 35 patients dont le statut EGFR était inconnu sur tissu, 11 (31,4 %) se sont révélés mutés sur biopsie liquide.

3.4. Concordance entre biopsie liquide et tissulaire

Le tableau ci-dessous présente la comparaison chez les 35 patients avec statut tissulaire connu.

Tableau 1 : concordance des résultats biopsie liquide Vs biopsie tissulaire

	EGFR muté sur tissu	EGFR non muté sur tissu	Total
EGFR muté sur biopsie liquide	16	0	16
EGFR non muté sur biopsie liquide	2	17	19
Total	18	17	35

- Taux de concordance : 94,3 %
- Sensibilité : 88,9 %
- Spécificité : 100 %
- Valeur prédictive positive (VPP) : 100 %
- Valeur prédictive négative (VPN) : 89,5 %
- Coefficient Kappa : 0,886 (excellente concordance)

3.5. Délai de rendu des résultats

Le délai moyen était de $5,4 \pm 3,9$ jours pour la biopsie liquide contre $25,7 \pm 17,3$ jours pour la biopsie tissulaire ($p < 0,001$). 81% des résultats liquides étaient disponibles en moins d'une semaine.

4. Discussions

4.1 Recherche au niveau tissulaire : Dans notre étude, la recherche de la mutation de résistance T790M n'a jamais été effectuée ni demandée sur tissu chez les huit patients concernés. Cette situation peut s'expliquer par la volonté des cliniciens d'éviter aux patients les contraintes liées à une nouvelle biopsie tissulaire, d'autant plus que le traitement indiqué dans ce contexte, à savoir l'osimertinib, bien qu'enregistré, n'était pas encore disponible dans les hôpitaux algériens.

Par ailleurs, le statut mutationnel de l'EGFR (exons 18–21) n'était pas identifié sur prélèvement tissulaire chez la moitié des patients (50 %), un taux particulièrement élevé comparativement aux séries nationales et internationales. À titre de comparaison, *Ammour* (2022) rapporte un taux de résultats invalides de 4,5 % [14], tandis que *Slimani et al.* signalent 5% de résultats non interprétables, principalement liés à l'épuisement des blocs tissulaires [15]. À l'échelle internationale, *Arriola et al.* (2018) rapportent une proportion de 7,14 % de résultats non identifiés [16].

Le principal motif évoqué dans notre étude était celui de « recherche non contributive », un terme générique ne précisant pas la cause exacte. Cette appellation peut recouvrir plusieurs situations, notamment un prélèvement pauvre en cellules tumorales, l'épuisement du matériel tissulaire, une quantité ou une qualité insuffisante d'ADN extrait, ou encore un test moléculaire non valide.

La proportion élevée de statuts EGFR non identifiés sur tissu s'explique également par le nombre important de demandes émanant des cliniciens. Ces derniers ont profité de

l'opportunité offerte par la biopsie liquide afin d'obtenir des informations sur le statut EGFR de patients suivis depuis plusieurs années, sans que ce dernier n'ait été déterminé auparavant.

4.2. Concordance des résultats : la concordance entre les résultats obtenus sur biopsie liquide et sur tissu était élevée dans notre étude. Les valeurs de sensibilité et de spécificité observées sont comparables, voire supérieures, à celles rapportées dans la littérature. *Douillard et al.* (2014) rapportent un taux de concordance de 94,3 %, avec une sensibilité de 65,7 % et une spécificité de 99,8 % (17). Dans la base de données espagnole *ASSESS*, le taux de concordance est de 88,8 %, avec une sensibilité de 45,5 % et une spécificité de 96,7 % [16].

Dans notre série, seuls deux résultats faussement négatifs (5,71 %) ont été observés. Le profil clinique de ces patients est particulier : l'un était à un stade localement avancé (stade IIIa), et l'autre, bien que classé stade IVa, avait bénéficié d'une résection complète de son unique métastase cérébrale depuis plus d'un an, ce qui permet de l'assimiler à un stade localement avancé.

Il convient de rappeler que, selon les recommandations du NCCN 2024, la recherche des mutations de l'EGFR par biopsie liquide est moins performante pour les stades I à III et reste préférable sur prélèvement tissulaire dans ces situations [16].

4.3. Apport chez les patients sans statut tissulaire : Chez la moitié des patients (50 %), dont le statut EGFR n'était pas identifiable sur tissu. La biopsie liquide a permis de détecter des mutations de l'EGFR dans 31,4 % des cas, offrant ainsi une opportunité thérapeutique à des patients qui seraient restés sans option de thérapie ciblée. Ce taux élevé de statuts non identifiés sur tissu contraste avec les séries nationales (4,5-5 %) [14,15] et internationales (7,1 %) [16]. Il s'explique par des demandes rétrospectives chez des patients suivis depuis longtemps, ainsi que par des prélèvements de qualité insuffisante ou épuisés.

4.4. Fréquence des mutations de l'EGFR : La prévalence des mutations EGFR détectées par biopsie liquide dans notre population naïve (30,6 %) se situe dans la fourchette haute des données internationales (21-42 %) [18] et se rapproche des fréquences rapportées au Maghreb : 34 % en Tunisie (19) , 33 % au Maroc [20]. Elle est également proche de celle observée par *Lahmadi et al.* (39,6 %) dans l'est algérien sur tissu [21], suggérant une possible variation régionale.

4.5. Délai de rendu des résultats : un élément clé en faveur de la biopsie liquide est le délai moyen de rendu des résultats, qui n'est que de $5,44 \pm 3,91$ jours, avec 81,4 % des résultats disponibles dans la semaine suivant la demande et un délai maximal de 19 jours. En comparaison, le délai moyen de rendu des résultats sur biopsie tissulaire était de $25,73 \pm 17,3$ jours, soit un délai environ quatre fois plus long, alors que les recommandations préconisent un rendu des analyses moléculaires dans un délai moyen de 7 jours, avec un maximum de 14 jours [22,23].

4.5. Limites :

Notre étude comporte certaines limites : la taille modeste de l'échantillon, de plus, la comparaison n'a pu être réalisée que chez la moitié des patients, les autres n'ayant pas de statut tissulaire de référence.

5. Conclusion

La biopsie liquide constitue une alternative fiable à la biopsie tissulaire pour la recherche des mutations de l'EGFR dans le CBNPC avancé et notamment les formes métastatiques. Sa

sensibilité élevée, sa spécificité parfaite et son excellent taux de concordance en font un outil précieux, particulièrement chez les patients sans statut tissulaire exploitable. Sa rapidité d'exécution permet en outre une prise en charge thérapeutique plus précoce. Ces résultats plaident pour son intégration systématique dans la stratégie diagnostique moléculaire en Algérie.

Déclaration de liens d'intérêt :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Références bibliographiques

- [1] Mazières. J. Épidémiologie du cancer bronchique : des considérations générales à l'aspect moléculaire. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. Volume 6, Issue 4, (2014), 305-310.
- [2] Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Peros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today Globocan 2022. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int.today> (accédé le 08/09/2024).
- [3] Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229-263.
- [4] Couraud.S Et le comité de rédaction de l'édition 2019. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 15ème édition , 2019
- [5] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) " Clinical Practice Guidelines in Oncology « Non-Small Cell Lung Cancer » Version 5.2024 — April 23, 2024.
- [6] Bounedjar.A et comité de rédaction 2024 « Guide thérapeutique en oncologie médicale », CBNPC Ministère de la Santé,Algérie –septembre 2024 P-151-187.
- [7] Liorca .F. P « Stratégie de testing moléculaire des carcinomes pulmonaires » *Annales de pathologie* (2016) 36, 73—79.
- [8] Deutsch.A "FICHE REPÈRES: RISQUE DE CANCERS ET CANNABIS" Document INCA , 26 JANVIER 2009.
- [9] Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G, De Mattos-Arruda L, Diehn M, Italiano A, Lindberg J, Merker JD, Montagut C, Normanno N, Pantel K, Pentheroudakis G, Popat S, Reis-Filho JS, Tie J, Seoane J, Tarazona N, Yoshino T, Turner NC. Turner NC. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2022 Aug;33(8):750-768. 10. 157.
- [10] Debré P., R. Ardaillou, F. Galibert. La biopsie liquide : alternative ou complément à la biopsie tissulaire ?. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 2020, 204, pp.416 - 420.
- [11] Li J, Greytak SR, Guan P, Engel KB, Goerlitz DS, Islam M, Varghese RS, Moore HM, Ransom HW. Formalin Fixation, Delay to Fixation, and Time in Fixative Adversely Impact Copy Number Variation Analysis by aCGH. *Biopreserv Biobank*. 2023 Aug;21(4):407-416.
- [12] Vallée A, Denis MG. Apports potentiels de l'ADN circulant pour la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules. *Corresp En Onco-Théranostic*. décembre 2013.
- [13] Therascreen® EGFR Plus RGQ PCR Kit Instructions for Use, Qiagen® Hilden, Germany Mars 2022.
- [14] AMMOUR H "Profil Biologique Des Cancers Bronchiques Non À Petites Cellules Localement Avancés Ou Métastatiques Dans La Région Centre D'algerie" thèse en Doctorat En Sciences Médicales, Université Mouloud MAMMERI Tizi-Ouzou, 2022.
- [15] Slimani A., Bendimerad T.H., Mekhlef Kh.A., Atta .M, "Profil mutationnel de l'EGFR des patients algériens atteints de carcinomes bronchiques non à petites cellules : expérience du CHU Bénimessous." *Algerian Scientific Journal Platform* pp. 76-82, 01-04-2023.
- [16] Arriola, E., Paredes-Lario, A., García-Gomez, R. et al. Comparison of plasma ctDNA and tissue/cytology-based techniques for the detection of EGFR mutation status in advanced NSCLC: Spanish data subset from ASSESS. *Clin Transl Oncol* (2018) 20, 1261–1267.
- [17] Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, Ciuleanu T, Cole R, McWalter G, Walker J, Dearden S, Webster A, Milenkova T, McCormack R. Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status. *J Thorac Oncol*. 2014 Sep;9(9):1345-53.
- [18] Wang N, Zhang X, Wang F, Zhang M, Sun B, Yin W, Deng S, Wan Y, Lu W. The Diagnostic Accuracy of Liquid Biopsy in EGFR-Mutated NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis of 40 Studies. *SLAS Technol*. 2021 Feb;26(1):42-54.
- [19] Mraihi Z., Ben Amar J., Bouacha H., Rammeh S., Hila L. EGFR mutation status in Tunisian non-small-cell lung cancer patients evaluated by mutation-specific immunohistochemistry. *BMC Pulm Med* (2018) 18, 132.
- [20] Kaanane H., El Attar H., Louahabbi A., et al. Targeted methods for molecular characterization of EGFR mutational profile in lung cancer Moroccan cohort. *Journal of Thoracic Oncology* September 2018. 13(9):S173-S174.

- [21] Lahmadi M, Beddar L, Rouibah AL, Boumegoura A, Boufendi H, Temim A, Nini A, Sellam F, Satta D. Analysis of EGFR Mutation Status in Algerian Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021 Apr 1 et 22(4):1063-1068.
- [22] Couraud .S et le comité de rédaction de l'édition 2024 " Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique « Cancer bronchique non à petites cellules » 20ème édition, 2024.
- [23] INCa, Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules : indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision, RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS, Janvier 2023. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Patients-atteints-d-un-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-indications-des-tests-moleculaires-en-vue-de-la-prescription-de-traitements-de-precision> (accédé le 10/11/2023).
- [24] Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M et Committee., ESMO Guidelines. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Apr;34(4):339-357.