

Type of the Paper (Article)

IMPACT THÉRAPEUTIQUE DE LA RECHERCHE DES MUTATIONS DE L'EGFR SUR BIOPSIE LIQUIDE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES EN ALGÉRIE

Kedari.A^(a), Talhi .A^(a), Kaarouche.I^(a), Bougharnaout.A^(a), Djebbar.Y^(a), Lagagna.S^(a), Djoudi.W^(a), Meddour.N^(a), Rahmani.I^(a), Benchala.N^(a), Nehaoua.M^(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 : Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente la majorité des cancers pulmonaires et se caractérise par des altérations moléculaires ciblables, notamment les mutations du gène EGFR, essentielles pour orienter les décisions thérapeutiques. Cependant, l'accès au statut mutationnel par biopsie tissulaire est souvent limité par des contraintes techniques et des délais prolongés. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'impact thérapeutique de la recherche des mutations de l'EGFR par biopsie liquide chez des patients algériens atteints de CBNPC.

Matériel et méthodes : Cette étude prospective a inclus 70 patients atteints de CBNPC avancé suivis à Sétif entre juin 2024 et mars 2025. L'analyse de l'ADN tumoral circulant a été réalisée par PCR en temps réel.

Résultats : le délai moyen de rendu était rapide (5,4 jours), permettant une prise de décision thérapeutique plus précoce. Parmi les patients naïfs de traitement, 30,6 % présentaient une mutation activatrice de l'EGFR. La biopsie liquide a également permis d'identifier des mutations chez des patients sans statut tissulaire disponible. Globalement, une modification de la prise en charge thérapeutique a été observée chez plus de la moitié des patients évaluable, avec instauration de traitements ciblés (TKI) chez les patients mutés et orientation appropriée vers chimiothérapie ou immunothérapie chez les non mutés. Par ailleurs, la détection de la mutation de résistance T790M a permis d'adapter la stratégie thérapeutique sans recours à une nouvelle biopsie invasive.

Conclusion : la biopsie liquide constitue un outil rapide, fiable et peu invasif, ayant un impact majeur sur la prise en charge thérapeutique des patients atteints de CBNPC en Algérie, en facilitant l'accès à une médecine de précision.

Citation: To be added by editorial staff during production.

Academic Editor: First name
Last name

Received: date: 22/10/2025

Revised: date: 18/11/2025

Accepted: date: 27/12/2025

Published: date: 06/01/2026

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

1. Introduction

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente environ 85 % des Cancers broncho-pulmonaires [1]. Il se caractérise par de nombreuses anomalies moléculaires, plus fréquemment observées dans les formes non épidermoïdes, notamment les adénocarcinomes, que dans les carcinomes épidermoïdes [2, 3].

Plusieurs altérations moléculaires ont émergé comme marqueurs prédictifs dans le CBNPC, permettant d'anticiper l'efficacité thérapeutique ou la résistance aux traitements [4]. L'identification d'altérations moléculaires dites ciblables, impliquées dans les phénomènes d'addiction oncogénique constitue aujourd'hui un pré-requis indispensable avant toute prise en charge thérapeutique des patients atteints de CBNPC [5, 6].

Parmi ces anomalies, les mutations du gène **EGFR** (*Epidermal Growth Factor Receptor*) sont de loin les plus étudiées et les mieux documentées. Elles constituent une cible thérapeutique majeure et les premières molécules inhibitrices de tyrosine kinase (TKI) ciblant l'EGFR ayant été développées dès le début des années 2000 [7, 8].

L'identification des mutations activatrices de l'EGFR est devenue un pré-requis indispensable dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, puisque leur présence conditionne l'accès aux inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) anti-EGFR, traitement de référence en première ligne [7, 9-10]. Cependant, l'obtention de ce statut moléculaire sur biopsie tissulaire se heurte à des délais souvent longs et à des échecs liés à la qualité du prélèvement [12, 13].

La biopsie liquide, par l'analyse de l'ADN tumoral circulant, offre une alternative rapide et mini-invasive et peut influencer directement les décisions thérapeutiques. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'impact thérapeutique de la recherche des mutations de l'EGFR par biopsie liquide chez des patients algériens atteints de CBNPC.

2. Méthodes

2.1. Patients

70 patients atteints de CBNPC confirmé, stade III ou IV suivis au niveau du CLCC et CHU de Sétif, ont été inclus prospectivement entre juin 2024 et mars 2025. 62 étaient naïfs de TKI et huit étaient en progression sous TKI de première génération.

2.2. Recherche des mutations EGFR sur biopsie liquide

Un prélèvement sanguin sur des tubes EDTA a été collecté pour chaque patient. Après centrifugation, l'ADN circulant a été extrait en utilisant le kit QIAamp MinElute ccfDNA, Qiagen* et analysé par PCR en temps réel (therascreen EGFR Plus RGQ PCR, Qiagen*) qui permet de détecter 42 mutations des exons 18 à 21, incluant la mutation de résistance T790M [14].

2.3. Évaluation de l'impact thérapeutique

L'impact a été défini comme toute modification de la prise en charge directement liée au résultat de la biopsie liquide : instauration d'un TKI (en première ligne ou après progression), maintien ou abandon d'une chimiothérapie, orientation vers une chimiothérapie et/ou immunothérapie, ou adaptation des soins de support. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux grâce à des fiches adaptées.

3. Résultats

3.1 Caractéristiques de la population d'étude

L'âge moyen de la population étudiée était de $62,66 \pm 11,45$ ans.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Caractéristiques	Effectif (70 patients)	pourcentage (%)
Sexe		
Homme	38	54,3
Femme	32	45,7
Statut Tabagique		
EX-Fumeur	16	22,9
Fumeur actif	13	18,6
non Fumeur	39	55,7
Petit fumeur	2	2,8
Sous type histologique		
Adénocarcinome	66	94,2
carcinomes pulmonaire à grande cellules	02	2,9
carcinome pulmonaire type NOS	02	2,9
Techniques de prélèvements au niveau des tissulaires		
Transpariétal	39	55,7
Biopsie métastases	15	21,4
Fibroscopie	13	18,6
Pièce d'exérèse	1	1,4
Non précisé	2	2,9
Stade de la maladie		
Stades localement Avancés (III)	04	5,7
IIIa	2	2,9
IIIb	1	1,4
IIIc	1	1,4
Stades métastatiques (IV)	66	94,3
Iva	23	32,9
IVb	43	61,4
Nombre des localisations métastatiques		
Aucune	4	5,7
Une	30	42,9
deux	19	27,1
trois	13	18,6
quatre	4	5,7
Indice de statut performance (PS) de l'OMS		
0	11	15,7
1	32	45,7
2	25	35,7
3	2	2,9

3.2. Délai de rendu des résultats

Le délai moyen entre le prélèvement et la disponibilité du résultat était de $5,4 \pm 3,9$ jours (médiane : 4 jours). 81% des résultats étaient rendus en moins d'une semaine, et le délai maximal était de 19 jours.

3.3. Résultats moléculaires

Parmi les 62 patients naïfs de TKI, 19 (30,6 %) étaient porteurs d'une mutation activatrice de l'EGFR (délétion exon 19 : 72,4 % ; L858R : 24,1 %). Chez les huit patients en progression sous TKI, un cas (12,5 %) présentait la mutation de résistance T790M.

Chez les 35 patients sans statut EGFR connu sur tissu, la biopsie liquide a révélé une mutation chez 11 d'entre eux (31,4 %), leur ouvrant l'accès à une thérapie ciblée.

3.4. Impact thérapeutique

L'impact a été évaluable pour 61 patients (87,1 %) ; neuf patients étaient perdus de vue ou décédés avant l'instauration du traitement.

- **Impact positif** : 36 patients (51,4 % de l'ensemble, 59 % des évaluable) ont vu leur traitement modifié grâce à la biopsie liquide.
 - 18 patients (50 %) ont reçu un TKI anti-EGFR :
 - 10 en première ligne (patients naïfs mutés)
 - 8 en lignes ultérieures (2ème à 6ème ligne).
 - les 18 autres patients (non mutés) ont pu être orientés vers une immunothérapie ou une chimiothérapie standard, avec la certitude de l'absence de mutation EGFR, évitant ainsi une utilisation inappropriée d'immunothérapie chez des patients avec un EGFR muté.

Tableau2 : Répartition des patients avec EGFR 18-21muté et mis sous TKI après les résultats de recherche sur biopsie liquide en fonction des lignes thérapeutiques.

	Nombre de lignes thérapeutiques						Total
	1ème	2ème	3ème	4ème	5ème	6ème	
Malade non naïf de Traitement	0	3	2	1	1	1	8
Malade naïf de traitement	10	0	0	0	0	0	10
total	10	3	2	1	1	1	18

- **Absence d'impact** : 25 patients (35,7 %) n'ont pas eu de modification thérapeutique liée au résultat sur biopsie liquide. Dans 22 cas, il s'agissait de patients non mutés chez qui une chimiothérapie avait déjà été débutée avant la réception du résultat. Dans trois cas, le résultat (non muté) est arrivé après la fin de la chimiothérapie programmée.
- **Non évaluable** : 9 patients (12,9 %) dont cinq sont décédés et quatre étaient en mauvais état général (PS >2) pour recevoir un traitement spécifique.

3.4. Patients avec mutation T790M

Le seul patient T790M+ avait progressé sous gefitinib. La biopsie liquide a permis de détecter cette résistance sans recourir à une nouvelle biopsie tissulaire. Bien que l'osimertinib ne fût pas encore disponible dans l'établissement, le résultat a motivé une demande d'accès dérogatoire et une modification de la ligne thérapeutique vers un TKI de troisième génération dès que possible.

4. Discussion

4.1. Rapidité et impact décisionnel

Le délai moyen de 5,4 jours observé dans notre étude est nettement inférieur aux recommandations (7-14 jours) [8, 15] et contraste avec les 25,7 jours nécessaires pour les analyses tissulaires. Cette rapidité est cruciale dans le CBNPC avancé, où chaque semaine compte. Elle a permis dans plus de la moitié des cas d'ajuster la thérapeutique en temps utile, évitant des cycles de chimiothérapie inadaptés.

4.2. Accès aux thérapies ciblées

La biopsie liquide a permis d'identifier 19 patients mutés (30,6 %) parmi les naïfs, dont 11 avec

un statut inconnu sur tissu. Ces patients ont pu recevoir un TKI, suite à ces résultats. Ce taux de détection est comparable à celui d'autres séries maghrébines (16) (17) et justifie l'utilisation large de la biopsie liquide en première intention, surtout en cas de tissu non disponible ou non contributif.

4.3. Gestion de la résistance acquise

La détection de la mutation T790M chez un patient sur huit en progression (12,5 %) illustre l'intérêt de la biopsie liquide pour le monitoring de la résistance. Ce taux est inférieur aux 50-60 % habituellement rapportés [18, 19], probablement en raison du faible effectif. Néanmoins, cela a permis d'éviter une biopsie tissulaire itérative, souvent difficile à réaliser.

4.4. Impact thérapeutique

L'impact des résultats de la recherche des mutations de l'EGFR sur biopsie liquide sur les décisions thérapeutiques est significatif, avec une modification de la prise en charge dans plus de la moitié des cas, même si 10 patients (naïfs de traitement) ont reçu un TKI anti-EGFR en première ligne, tandis que les 08 autres ont bénéficié d'un TKI en lignes ultérieures (deuxième à sixième ligne).

Peu d'études se sont intéressées à ces situations spécifiques. *Xu J et al.* (2016) montrent que l'utilisation des TKI anti-EGFR en première ligne est supérieure à leur utilisation en deuxième ligne après chimiothérapie [20]. *Vanita Noronha et al.* (2024) rapportent des résultats comparables entre l'utilisation des TKI anti-EGFR et la chimiothérapie en troisième ligne chez des patients EGFR mutés naïfs de TKI, sans différence significative en termes de survie sans progression ni de survie globale [21].

4.5. Sécurisation de l'immunothérapie

L'absence de mutation EGFR sur biopsie liquide a permis d'orienter en toute confiance les patients non mutés vers un traitement par immunothérapie. Ce point est essentiel notamment pour les patients présentant un EGFR non muté sur biopsie liquide et un statut tissulaire non identifié car l'administration d'immunothérapie chez des patients EGFR mutés est associée à une moindre efficacité [10,8,22] et les recommandations actuelles, déconseillent clairement l'immunothérapie chez les patients avec EGFR mutés ou dont le statut mutationnel n'est pas connu [8 - 11].

5. Conclusion

La recherche des mutations de l'EGFR par biopsie liquide a un impact thérapeutique majeur dans le CBNPC avancé. Sa rapidité d'exécution, sa capacité à révéler des mutations chez des patients sans statut tissulaire, et son rôle dans la détection de la résistance acquise en font un outil indispensable à la médecine de précision. Dans notre contexte algérien, elle a permis d'optimiser l'utilisation des TKI et de sécuriser le recours à l'immunothérapie. Son intégration systématique dans le parcours de soins est souhaitable, sous réserve d'un accès élargi aux thérapies correspondantes.

Déclaration de liens d'intérêt :

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

Références bibliographiques

1. Couraud.S Et le comité de rédaction de l'édition 2019. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 15ème édition, 2019
2. Rolfo C, Passiglia F, Ostrowski M, Farracho L, Ondoichová T, Dolcan A, Castiglia M, Remmen R, Papadimitriou K, Pauwels P. Improvement in lung cancer outcomes with targeted therapies: an update for family physicians. *J Am Board Fam Med.* 2015 Jan-Feb;28(1):124-33.
3. Grodzka A, Knopik-Skrocka A, Kowalska K, Kurzawa P, Krzyzaniak M, Stencel K, Bryl M. Molecular alterations of driver genes in non-small cell lung cancer: from diagnostics to targeted therapy. *EXCLI J.* 2023 May 11;22:415-432.

4. Haute Autorité De Santé (HAS), RAPPORT D'EVALUATION • Définition des conditions de réalisation des tests de détection des mutations activatrices de l'EGFR et des mutations BRAF, NRAS, et KRAS • septembre 2021.
5. Escande. F, Reita .D, Farchi. , Pencreach .E , Descarpentries. C, Beau-Faller. M « Cancer du poumon : quel bilan de biologie moléculaire ? » Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2021) 13, 2S34-2S40.
6. KERBOUA . E . « Thérapie ciblée dans le cancer bronchique non à petites cellules avec addiction oncogénique » EL HAKIM Revue Médicale Algérienne, Mai - juin 2021 N° 37 Vol. VI .
7. Sébastien Couraud et comité de rédaction 2020 « Cancer bronchique non à petites cellules » Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique » 16ème édition , 2020 .
8. 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.
9. Sébastien Couraud et comité de rédaction 2020 « Cancer bronchique non à petites cellules » Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique » 16ème édition , 2020 .
10. 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.
11. Bounedjar.A et comité de rédaction 2024 « Guide thérapeutique en oncologie médicale », CBNPC Ministère de la Santé,Algérie –septembre 2024 P-151-187.
12. Liorca .F. P « Stratégie de testing moléculaire des carcinomes pulmonaires » Annales de pathologie (2016) 36, 73—79.
13. 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.
14. Therascreen® EGFR Plus RGQ PCR Kit Instructions for Use, Qiagen® Hilden, Germany Mars 2022.
15. 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).
16. 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.
17. 267. 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.
18. 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.
19. Sueoka-Aragane N, Katakami N, Satouchi M, Yokota S, Aoe K, Iwanaga K, Otsuka K, Morita S, Kimura S, Negoro S; Hanshin-Saga Collaborative Cancer Study Group. Monitoring EGFR T790M with plasma DNA from lung cancer patients in a prospective observational study. Cancer Sci. 2016 Feb;107(2):162-7.
20. Xu J, Zhang X, Yang H, Ding G, Jin B, Lou Y, Zhang Y, Wang H, Han B. Comparison of outcomes of tyrosine kinase inhibitor in first- or second-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer patients with sensitive EGFR mutations. Oncotarget. 2016 Oct 18;7(42):68442-68448.
21. Noronha V, Menon NS, Patil VM, Chandrakanth MV, More S, Dhanawat A, Chowdhary OR, Singh AC, Goud S, Shah S, Karuvandan N, Jobanputra KN, Shah DK, Shah MJ, Sarma R, Patel D, Joarder R, Kumar P, John A, Kaur J, Bagra S, Purandare N, Janu A, Mahajan A, Prabh. A Comparative Study Evaluating the Quality of Life and Survival Outcomes in Patients Receiving Chemotherapy Versus Oral Tyrosine Kinase Inhibitor in the Third Line and Beyond Setting for Advanced NSCLC. JTO Clin Res Rep. 2023 Dec 18;5(1):100622
22. Dussart C, Decaux-Tramoni B, Quesada S, Thomas QD, Benzerouale O, Nicolas E, Fiteni F. Combinaisons d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires en oncologie : état de l'art et perspectives [Combination strategies for checkpoint inhibition: Current practices and perspectives]. Bull Cancer. 2023 Jul-Aug;110(7-8):790-801.