

Profil mutationnel de l'EGFR des patients Algériens atteints de carcinomes bronchiques non a petites cellules : expérience du CHU BéniMessous

Mutational profile of EGFR in Algerian patients with non-small cell lung carcinoma: experience of CHU BéniMessous

A.Slimani, TH.Bendimerad, Kh. Mekhlef.M. Atta

Service d'Anatomie Cytologie Pathologiques CHU Beni Messous. Université Alger 1. Faculté de médecine

Résumé

Introduction : En Algérie, Le cancer du poumon est le 2eme cancer en terme d incidence (8.2%) avec 4774 nouveau cas par an, avec le taux de mortalité le plus élève (13.2%) toutâge et tout sexe confondus. C est le premier cancer chez l'homme (15.2%). Cesdernières années avec le développement de la biologie moléculaire (recherche demutation EGFR) et l'avènement des thérapies ciblées (inhibiteur de tyrosine kinase),il y a une amélioration significative de la qualité et la durée de la survie, Le profilmoléculaire de ces mutations en Algérie est peu connu, notre étude a intéressé unepetite population de patients Algériens présentant un CBNPC afin d'évaluer le statut,la fréquence et les aspects clinico-anatomo pathologiques des mutations de l'EGFR enAlgérie.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective au niveau du service d'anatomie cytologiepathologiques du CHU Beni Messous ayant intéressée 209 patients porteurs decarcinome bronchique non à petites cellules a la recherche de mutations EGFR surdes prélèvements tissulaires bronchiques, pleuraux, localisations secondaires deCBNPC et de cytobloc de cytologie d'aspiration bronchique ou pleurale.

Résultats : Cette étude a intéressé 209 patients dont 156 hommes (75%) et 53 femmes (25%)avec une moyenne d'âge de 62 ans (allant de 20ans à 87ans).

Le type histologique prédominant est l'adénocarcinome 178 cas (85%), suivi duCBNPC NOS représenté par 17 cas (8%) et 10 cas (5%) de carcinome epidermoide, d'autres types histologiques plus rares comme le carcinome adéno squameux (3 cas) et un cas de carcinome muco epidemoide.

Résultat de mutation EGFR : sur les 209 cas de CBNPC étudiés, la mutation de l'EGFR a été retrouvés dans 41 cas(20%), dans 157 cas (75%) il n y a pas eu de mutations et 11 cas (5%) sont nonvalide par épuisement de bloc.

Cette mutation a été retrouvée dans les deux sexes, chez les femmes on a retrouvé 21 cas de mutation sur 53 femmes (40% des femmes) et chez les hommes elle a intéressé 20 mutations sur 156 hommes (13% des hommes), la moyenne d'âge est de 63 ans.

Le type histologique où l'on retrouve le plus de mutations sont les adénocarcinomes,

représentés par 35 cas (85%), les 6 autres cas (15%) sont représentés dans 4 cas par CBNPC NOS, 1 cas de carcinome épidermoïde et 1 cas de carcinome muco épidermoïde.

Différentes mutations ont été observées : La mutation de l'exon 19 est la plus fréquente 24 cas (59%), suivi de la mutation unique de l'exon 21 L858 R estimé à 11 cas (27%) puis la double mutation de l'exon 18 G719X et exon 20 S768I dans 3 cas (7%), dans 2 cas (5%) la mutation de l'exon 18 G719 X et une mutation de l'exon 21 L861 Q (2%).

Conclusion : Le profil mutationnel de l'EGFR retrouvé dans notre travail se rapproche plus de la population maghrébine et du moyen orient et il est intermédiaire entre la population caucasienne et asiatique.

Mots clés

Carcinome Bronchique Non à Petites Cellules, Adénocarcinome, Mutation, EGFR.

Summary

Introduction: In Algeria, lung cancer is the 2nd cancer in terms of incidence (8.2%) with 4774 newcases per year, with the highest mortality rate (13.2%) for all ages and all sexes combined. It is the first cancer in men (15.2%). In recent years with the development of molecular biology (search for EGFR mutation) and the advent of targeted therapies (tyrosine kinase inhibitor), there has been a significant improvement in the quality and duration of survival, The molecular profile of these mutations in Algeria is little known, our study interested a small population of Algerian patients with NSCLC in order to assess the status, frequency and clinico-anatomo-pathological aspects of EGFR mutations in Algeria.

Material and method: It is a retrospective study at the pathological anatomy cytology department of the Beni Messous University Hospital having interested 209 patients with non-small cell lung carcinoma looking for EGFR mutations on bronchial, pleural samples, secondary locations of NSCLC and bronchial or pleural aspiration cytology cytoblock.

Results: This study involved 209 patients including 156 men (75%) and 53 women (25%) with an average age of 62 years (ranging from 20 to 87 years).

The predominant histological type is adenocarcinoma 178 cases (85%), followed by NSCLC NOS represented by 17 cases (8%) and 10 cases (5%) of squamous cell carcinoma, other rarer histological types such as adeno squamous carcinoma (3 case) and a case of muco epidemoid carcinoma.

EGFR Mutation Result: Of the 209 cases of NSCLC studied, the EGFR mutation was found in 41 cases (20%),

in 157 cases (75%) there were no mutations and 11 cases (5%) are invalid by exhaustion of block.

This mutation was found in both sexes, in women we found 21 cases of mutation out of 53 women (40% of women) and in men it concerned 20 mutations out of 156 men (13% of men), the average age is 63 years old.

The histological type where the most mutations are found are adenocarcinomas,

represented by 35 cases (85%), the other 6 cases (15%) are represented in 4 cases by NSCLC NOS, 1 case of squamous cell carcinoma and 1 case of muco epidermoid carcinoma.

Different mutations have been observed: The mutation of exon 19 is the most frequent 24 cases (59%), followed by the single mutation of exon 21 L858 R estimated at 11 cases (27%) then the double mutation of exon 18 G719X and exon S768I in 3 cases (7%), in 2 cases (5%) the mutation of exon 18 G719 X and a mutation of exon 21 L 861 Q (2%).

Conclusion: The mutational profile of EGFR found in our work is closer to the North African and Middle Eastern population and it is intermediate between the Caucasian and Asian population.

Keywords

Non small cell lung carcinoma, Adenocarcinoma, Mutation, EGFR.

Introduction

En Algérie, Le cancer du poumon est le 2eme cancer en terme d incidence (8.2%) avec 4774 nouveau cas par an, ilale taux de mortalité le plus élève (13.2%) tout âge et tout sexe confondus.(GLOBACAN 2020)(1).

Dans le monde, le cancer du poumon occupe la première place du classement en termes d'incidence, avec 11,6 % des cas diagnostiqués, mais aussi en termes de mortalité, avec 18,4 % des décès. Globalement, le risque de développer un cancer du poumon est plus important dans les pays développés (Selon L'International Agency for Research on Cancer : IARC) (2).

C'est le premier cancer chez l'homme (15.2%) (GLOBOCAN 2020), il se développe à partir des différents constituants de l'arbre broncho pulmonaire. La cellule épithéliale est le point de départ le plus fréquent.

Le cancer primitif du poumon est par conséquent, représenté essentiellement par les carcinomes, qui sont eux même divisés en deux grandes catégories, les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) (80%) et les carcinomes à petites cellules (CPC)(15%) (3).

Les CBNPC sont dominés par les adénocarcinomes suivis par des carcinomes epidermoides.

Plusieurs facteurs de risques sont incriminés mais le tabagisme reste le plus important d'entre eux.

Ces cancers sont à morbidité élevée car souvent découvert à un stade tardif où le traitement chirurgical n'est plus indiqué donc le traitement reste palliatif et le pronostic est sombre.

Ces dernières années avec le développement de la biologie moléculaire (recherche de mutation EGFR) et l'avènement des thérapies ciblées (inhibiteur de tyrosine kinase), il y a une amélioration significative de la qualité et la durée de la survie(4).

La mutation du gène de l'EGFR dans le cancer broncho pulmonaire touche le domaine tyrosine kinase qui est codé par les exons 18 à 21.

Le domaine tyrosine-kinase peut présenter des mutations dans 10-40% des adénocarcinomes, et rarement dans d'autres types histologiques. La fréquence de ces mutations semble être significativement accrue chez les patients non-fumeurs, les Asiatiques (30-50% contre environ 10-15% des Caucasiens) et les femmes (5).

Les principales mutations sont les délétions de l'exon 19 et une substitution dans l'exon 21 (L858R) qui représentent respectivement 47 % et 41 % des mutations de l'EGFR (6).

Les cancers du poumon présentant une mutation de l'EGFR répondent initialement aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), mais l'efficacité de ce traitement est limitée dans le temps par l'apparition de mécanismes de résistance (résistance secondaire) dont le plus fréquent est la mutation T790M(7).

Le profil moléculaire de ces mutations en Algérie est peu connu, notre étude a intéressé une petite population de patients Algériens présentant un CBNPC afin d'évaluer le statut, la fréquence et les aspects clinico-anatomo pathologiques des mutations de l'EGFR en Algérie.

Matériel et méthode

Nous avons réalisé une étude rétrospective au niveau du service d'anatomie cytologie pathologiques du CHU BeniMessousayant intéressée 209 patientsporteurs de carcinome bronchique non à petites cellules.

Cette étude a porté sur desprélèvements tissulairesbronchiques, pleuraux, localisations secondaires de CBNPC et de cytobloc de cytologie d'aspiration bronchique ou pleurale.

Les prélèvements biopsiques ont suivi les étapes de techniques usuelles pour la confection du bloc d'inclusion en paraffine (déshydratation, inclusion et coupe au microtome) puis coloration à Hématéine éosine (Fig 1, 2).

Les prélèvements cytologiques ont été centrifugés et le culot de centrifugation a été inclus en cytobloc.

Une étude immunohistochimique a été réalisée comportant au minimum, le TTF1 (Fig 3) et la P40. Par la suite une coupe a été réalisée au microtome pour le bloc ou le cytobloc et nous avons utilisé le système de test moléculaire entièrement automatisé, basé sur la PCR en temps réel multiplexe spécifique d'allèle « *idylla* ».

Il s'agit d'un automate performant, d'utilisation simple et rapide avec obtention des résultats en quelques heures.

L'étude moléculaire sur la plateforme « *Idylla* » est basée sur l'utilisation de cartouches à usage unique permettant l'analyse automatisée d'un ou plusieurs codons d'un ou plusieurs gènes selon les cartouches utilisées (8, 9).

Résultats

Cette étude a intéressé 209 patients dont 156 hommes (75%) et 53 femmes (25%) (Fig 4) avec une moyenne d'âge de 62 ans (allant de 20 ans à 87 ans).

Le type histologique prédominant est l'adénocarcinome 178 cas (85%), suivi du CBNPC NOS représenté par 17 cas (8%) et 10 cas (5%) de carcinome épidermoïde, d'autres types histologiques plus rares comme le carcinome adéno squameux (3 cas) et un cas de carcinome muco épidermoïde (Fig 5).

Résultat de mutation EGFR

Sur les 209 cas de CBNPC étudiés, la mutation de l'EGFR a été retrouvée dans 41 cas (20%), dans 157 cas (75%) il n'y a pas eu de mutations et 11 cas (5%) sont non valide par épuisement de bloc (Fig 6).

Cette mutation a été retrouvée dans les deux sexes, chez les femmes on a retrouvé 21 cas de mutation sur 53 femmes (40% des femmes) et chez les hommes elle a intéressé 20 mutations sur 156 hommes (13% des hommes) (Fig 7), la moyenne d'âge est de 63 ans.

Le type histologique où l'on retrouve le plus de mutations sont les adénocarcinomes, représentés par 35 cas (85%), les 6 autres cas (15%) sont représentés dans 4 cas par CBNPC NOS, 1 cas de carcinome épidermoïde et 1 cas de carcinome mucoépidermoïde (Fig 8).

Différentes mutations ont été observées :

La mutation de l'exon 19 est la plus fréquente, 24 cas (59%), suivi de la mutation unique de l'exon 21 L858R estimée à 11 cas (27%) puis la double mutation de l'exon 18 G719X et exon 20 S768I dans 3 cas (7%), dans 2 cas (5%) la mutation de l'exon 18 G719X et une mutation de l'exon 21 L861Q (2%) (Fig 9).

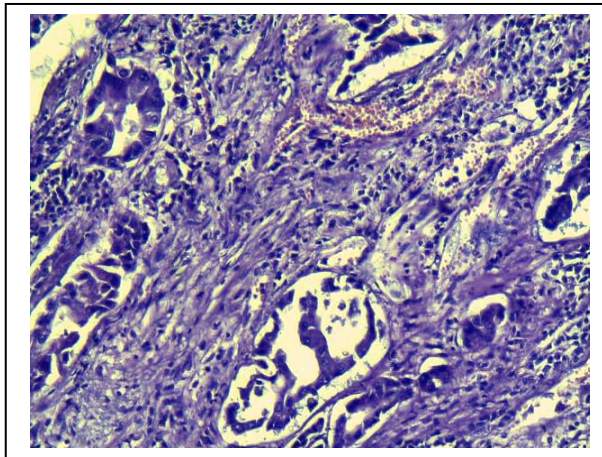


Fig 1 HE (G100) : Adénocarcinome

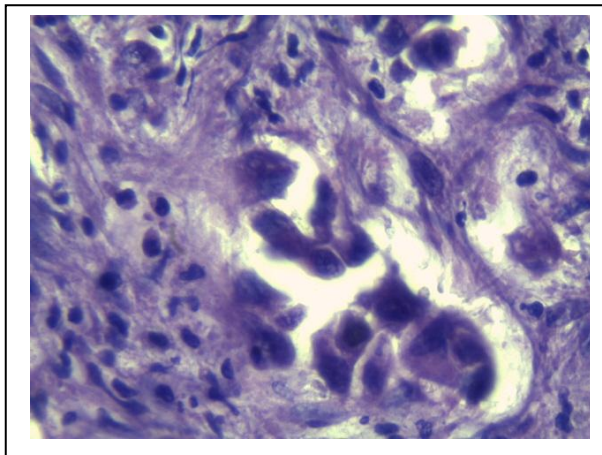


Fig 2 HE (G 400) : Adénocarcinome

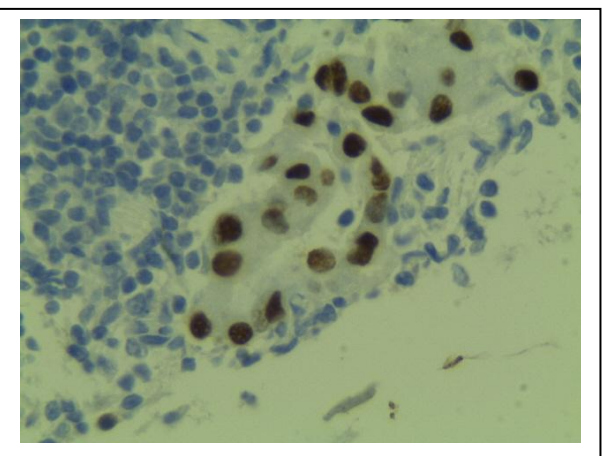


Fig 3 IHC, TTF1 : Adénocarcinome, marquage nucléaire intense et diffus

REPARTITION DE TOUS LES CAS DE CBNPC (209 CAS)

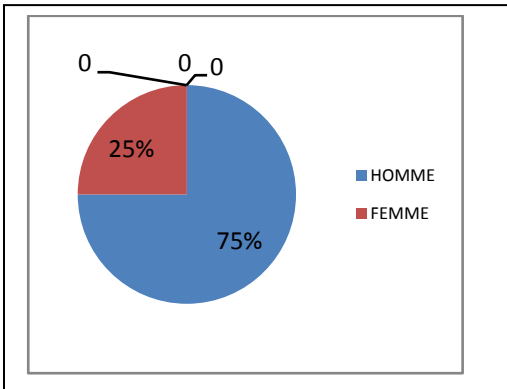


Figure 4: Répartition selon le sexe

REPARTITION DES CAS DE CBNPC EGFR MUTE (41 CAS)

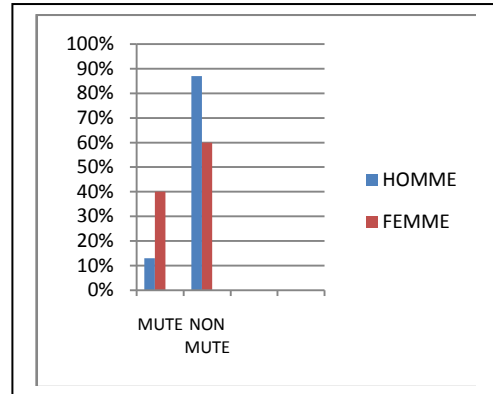


Figure 7: Répartition selon le sexe

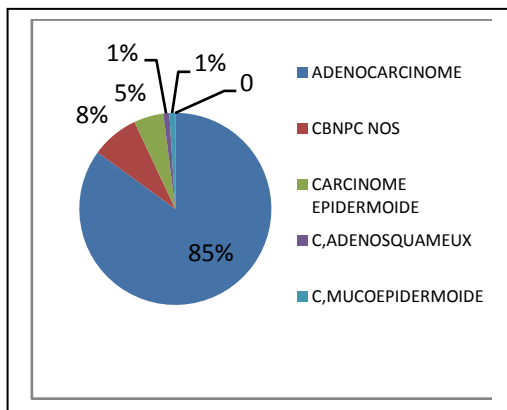


Figure 5 : Répartition selon le type histologique

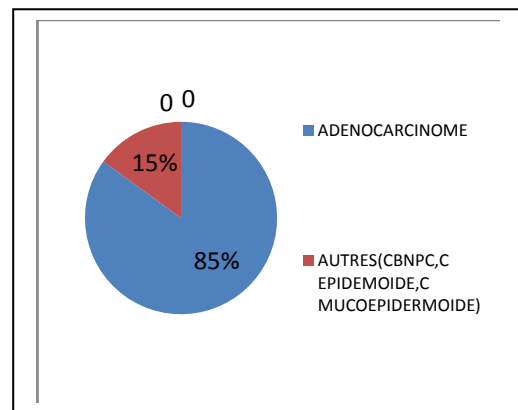


Figure 8 Répartition selon le type

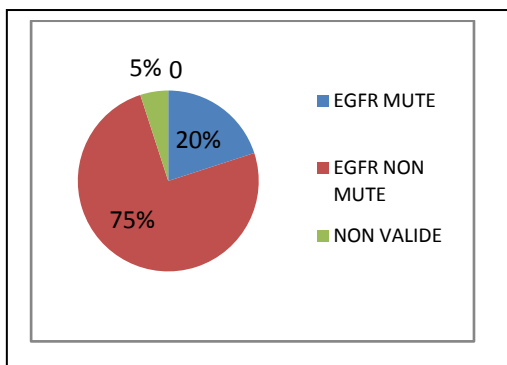


Figure 6: Répartition selon la mutation de l'EGFR

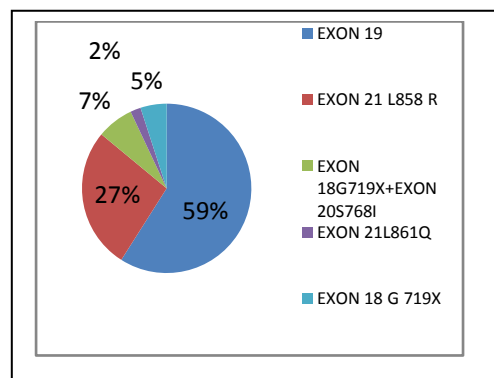


Figure 9: Répartition selon la mutation de l'EGFR

Discussion

Dans notre étude la mutation de l'EGFR est de 20%, ce taux est intermédiaire entre les populations asiatique et caucasienne.

Le taux de mutation de la population asiatique retrouvé dans différentes études est parmi les plus élevés dans le monde 47% (Anita Midha et al en 2015) et 50.2% (YuankaiShi et al en 2015) tandis que chez les caucasiens, ces mutations sont les plus faibles 9.8% (S.Gahur et al en 2013), 15% (Anita Midha et al en 2015) (10, 11, 12).

Notre taux de mutation de l'EGFR se rapproche plus de la population marocaine estimée à 21 % (Hassan Errihani et al en 2013) et des pays du moyen orient et du golf : 15.6% (Arafat Tfayli et al en 2017) et 28.7% (Abdul Rahman Jazieh et al en 2015) (13, 14, 15).

Les études faites en Tunisie retrouvent des taux plus faibles que chez nous 11.5% (ArfaouiToumi et al en 2018) et 5.47% (DhohaDieb et al en 2019) (16, 17).

En Turquie les taux sont plus élevés que chez nous estimés à 32% (A.demiray et al en 2018) alors qu'au Liban ces taux sont plus faibles 8.5% (Najla Fakhrouddine et al en 2014) (18, 19).

En Russie et aux Etats unis on retrouve des taux proches des nôtres avec 22% en Russie (Anita Midha et al en 2015) et 23% aux états unis (Anita Midha et al en 2015) (10).

Notre taux de mutation est plus faible par rapport à celui retrouvé dans l'Est Algérien (Constantine) 39.6% (Mohamed Lahmadi et al en 2021) avec une moyenne d'âge de 58 ans alors que chez nous elle est estimée à 63 ans (20).

Dans notre étude comme la plus part des données de la littérature, les mutations sont retrouvées plus, chez les femmes (40% de femmes EGFR muté/ au nombre total de femmes atteintes de CBNPC) alors que chez les hommes (13% EGFR muté/ nombre total d'hommes atteints de CBNPC), néanmoins nos données ne concordent pas avec les résultats de l'étude de l'Est Algériens (Mohamed Lahmadi et al en 2021) où il n'a pas été retrouvé de relation significative entre la mutation EGFR et le sexe (18, 19, 20).

Comme de nombreuses études, l'adénocarcinome est le type histologique où l'on retrouve le plus de mutation EGFR, dans notre cas ce taux est plus élevé que les autres études, évalué à (85%) par rapport à S.Gahur et al en 2013 estimés à 45.5%, et Abdul Rahman Jazieh et al en 2015 évalués à 32.4% et Mohamed Lahmadi et al en 2021 à 51.8% (12, 15, 19).

L'exon 19 est muté dans 59% des cas ce qui rejoint les données de A.demiray et al en 2018, estimés à 53.3% et se rapproche des données de Hassan Errihani et al en 2013 évalués à 69%. En comparant avec les données au moyen orient : 78.1% (Arafat Tfayli et al en 2017) notre taux de mutation de l'exon 19 est plus faible (13, 14, 20).

Les mutations de l'exon 21 L858R estimés à 27% est plus élevés par rapport à A.demiray et al en 2018 estimés à 8.5% et plus faibles que l'étude de l'Est Algérien de Mohamed Lahmadi et al en 2021 évalués à 91.3%. Nos mutations de l'exon 21 L858R se rapprochent des données de la série marocaine de Hassan Errihani et al en 2013 estimés à 21% (13, 19, 20).

Notre étude était axée essentiellement sur l'aspect anatomopathologique et le profil mutationnel de ces CBNPC afin d'évaluer le statut EGFR chez la population algérienne et améliorer la prise en charge en permettant à ces patients de recevoir les thérapies adéquates pour améliorer la survie.

Conclusion

Le profil mutationnel de l'EGFR retrouvé dans notre travail se rapproche plus de la population maghrébine et du moyen orient et il est intermédiaire entre la population caucasienne et asiatique.

Nous remarquerons également qu'il y a des différences avec les résultats de l'Est Algérien, d'où la nécessité de faire d'autres études des différentes régions Algériennes avec un échantillon plus conséquent qui sera représentatif de la population cible

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

Références

1. Globocan2020 :<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/12-algeria-factsheets.pdf>
2. Solenn Brosseau, Johan Pluvy, Ghassen Soussi, Gérard Zalcman, Valérie Gounant, Épidémiologie des cancers du poumon en France et dans le monde, La Revue du Praticien publié le 19 Octobre 2020,70(8);844-8
3. Marie-pierre wissler , bilan de l'analyse du statut mutationnel EGFR de 1000 patients atteints d'adénocarcinomes pulmonaires pris en charge par la plateforme d'oncologie moléculaire du chu-cav de nancy,thèse pour obtenir le grade de docteur en MÉDECINE présentée et soutenue le 21 septembre 2012
4. Moro-Sibilot, D. Tumeurs du poumon, primitives et secondaires. 2010.Collegue des enseignants de pneumologie, référentiel pour la préparation de l'ECN
5. Solange Peters Daniel C. Betticher,Rôle de l'EGFR dans le cancer pulmonaire non à petites cellules,revuemedicale suisse,20 mai 2009204CancerISSN: 1660-9379
6. Martin Reck, Takashi Kohno, Nobuyuki Takakura. Pourquoi les mutations EGFR Exon 21 L858R doivent être traitées différemment. 24 décembre 2021. EMJREVIEWS oncologie,<https://www.emjreviews.com/oncology/blog/egfr-gene-mutations-have-been-reported-in-15-60-of-non-small-cell-lung-cancers-nsclcs-with-an-important-difference-in-prevalence>
7. Fallet, M. Wislez, V. Poulot, R. Lacave, M. Antoine, J. Cadranel. Mutation de résistance EGFR T790M dans le cancer bronchique : une nouvelle cible thérapeutique EGFR T790M resistance mutation: a novel therapeutic target V. Correspondances en Onco-Théranostic - Vol. V - n° 4 - octobre-novembre-décembre 2016.
8. Bourhis. A, Remoué. A, Samaison. L, Uguen. A. Diagnostic mutationnel rapide IdyllaTM: applications thérapeutiques actuelles et futures. Annales de pathologie 2021.
9. Chevalier LM, Billaud A, Passot C, Renoult A, Bigot F, Verrière V, et al. Caractérisation moléculaire de l'EGFR dans les cancers bronchiques non à petites

- cellules : étude prospective comparative des technologies NGS et automate Idylla. *AnnPathol* 2020;40:389-400.
10. Midha A, Dearden S, Incidence de la mutation McCormack R. EGFR dans le cancer du poumon non à petites cellules de l'histologie de l'adénocarcinome: une revue systématique et une carte mondiale par origine ethnique (mutMapII) *Am J Cancer Res.* 2015 ; 5 :2892–911.
 11. PIONEER, Yuankai Shi, Junling Li, Shucui Zhang, et al. Mengzhao Wang, Shujun Yang, Ning Li, Gang Wu, Wei Liu, Guoqing Liao, Kaican Cai, Liang'an Chen, Meizhn Zheng, Ping Yu, Xiaohong Han. Épidémiologie moléculaire des mutations de l'EGFR chez les patients asiatiques atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé de l'histologie de l'adénocarcinome - Analyse du sous ensemble de la Chine continentale de l'étude 2015 Published: November 23, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143515>
 12. S Gahr , R Stoehr , E Geissinger , JH Ficker , W M Brueckl , A Gschwendtner , S Gattenloehner , F S Fuchs , C Schulz , R J Rieker , A Hartmann , P Ruemmele , W Dietmaier . Statut mutationnel de l'EGFR dans une large série de patients caucasiens européens atteints de CBNPC : données de la pratique quotidienne , *Br J Cancer.* 1er octobre 2013 ; 109(7) : 1821–1828. Publié en ligne le 3 septembre 2013. doi : 10.1038/bjc.2013.511, PMID : PMC3790166, PMID : 24002608
 13. Errihani H, Inrhaoun H, Boukir A, et al. Fréquence et type de mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique chez les patients marocains atteints d'adénocarcinome pulmonaire. *J Thorac Oncol.* 2013 ; 8 :1212–4
 14. Arafat Tfayli , Hind Rafei , Alain Mina , Maya Khalil , Najla Fakhreddin , Rami Mahfouz , Shadi Hamouri , Fadi Farhat , Ziad Salem , Haifa Dbouk , Haider Rabee , Nagi Saghir , Ali Shamseddine , Jawad Makarem , Nizar Bitar , Anas Mougharbil , Hazem Assi , Sally Temraz , Deborah Mukherji , Ismail Matalka , et Ghazi Zaatari , Prévalence des mutations EGFR et ALK dans les adénocarcinomes pulmonaires de la région du Levant - une analyse prospective, *Asiatique Pac J Cancer Préc.* 2017 ; 18(1) : 107–114. doi : 10.22034/APJCP.2017.18.1.107
 15. Abdul Rahman Jazieh 1, Hassan Jaafar 2, Mohamed Jaloudi 2, Racha Saleh Mustafa 3, Kakil Rassoul 4, Jamal Zekri 5, Hanaa Bamefleh 1, Ahmed Gasmelseed 1, Modèles de mutation du récepteur du facteur de croissance épidermique dans les cancers du poumon non à petites cellules dans la région du Golfe, *Mol Clin Onco.* 2015 novembre; 3(6):1371-1374. doi : 10.3892/mco.2015.644. Publication en ligne le 16 septembre 2015.
 16. Arfaoui Toumi A, Blel A, Aloui R, et al. Évaluation du statut mutationnel de l'EGFR chez les patients tunisiens atteints d'adénocarcinome pulmonaire. *Curr Res Transl Med.* 2018 ; 66 : 65–70.
 17. Dhieb D, Belguith I, Capelli L, et al. Analyse des altérations génétiques chez les patients tunisiens atteints d'adénocarcinome pulmonaire. *Cellules.* 2019 ; 8 : 514.
 18. Fakhruddin N, Mahfouz R, Farhat F, et al. Récepteur du facteur de croissance épidermique et mutations de KRAS dans l'adénocarcinome pulmonaire : une étude rétrospective de la population libanaise. *Oncol Rep.* 2014 ; 32 : 2223–9.
 19. Demiray A, Yaren A, Karagenc A, et al. La fréquence des mutations EGFR et KRAS dans la population turque atteinte d'un cancer du poumon non à petites cellules et leur réponse au traitement par l'erlotinib. *Balkanique J Med Genet.* 2018 ; 21 : 21–6

20. Mohamed Lahmadi , Leila Beddar , Amira Lyna Rouibah ,Ali Boumegoura , Houda Boufendi , Asma Temim , Anissa Nini , Feriel Sellam , et Dalila Satta . Analyse du statut de mutation de l'EGFR chez les patients algériens atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules,AsiatiquePac J Cancer Préc. 2021 avril ; 22(4): 1063-1068