

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 69

**LA MUTATION EGFR DANS L'ADENOCARCINOME
PULMONAIRE : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION
MAROCAINE A TRAVERS UNE ETUDE PROSPECTIVE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Salma EL GHISSASSI

Née le 31 Août 1987 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Adénocarcinome – Poumon – Mutation EGFR – Etude prospective.

JURY

Mr. H. ERRIHANI

Professeur d'Oncologie Médicale

Mr. M. ICHOU

Professeur Agrégé d'Oncologie Médicale

Mr. K. HADDADI

Professeur Agrégé de Radiothérapie

Mr. T. KEBDANI

Professeur Agrégé de Radiothérapie

**PRESIDENT &
RAPPORTEUR**

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur AbdelmajidBELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
4. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
6. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
7. Pr. BENSOUHA Mohamed Anatomie
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
11. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 13. Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 14. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 15. Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 16. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 17. Pr. NAJI M' Barek* | Immuno-Hématologie |
| 18. Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | |
|---|---|
| 19. Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 20. Pr. BENSALD Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 21. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 22. Pr. IHRAI Hssain* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 23. Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | |
|--|------------------------------|
| 24. Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 25. Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 26. Pr. CHAHED OUAZZANI Houriaép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 27. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 28. Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 29. Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 30. Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 31. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 32. Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 33. Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 34. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 35. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 36. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 37. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 38. Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 39. Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 40. Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 41. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 42. Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 43. Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 44. Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 45. Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 46. Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 47. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |

48. Pr. SEDRATI Omar*
49. Pr. TAZI Saoud Anas

Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

50. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
51. Pr. AZZOUZI Abderrahim
52. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
53. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
54. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
55. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
56. Pr. BENSOUDA Yahia
57. Pr. BERRAHO Amina
58. Pr. BEZZAD Rachid
59. Pr. CHABRAOUI Layachi
60. Pr. CHANA El Houssaine*
61. Pr. CHERRAH Yahia
62. Pr. CHOKAIRI Omar
63. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
64. Pr. KHATTAB Mohamed
65. Pr. OUAALINE Mohammed*
66. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
67. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

68. Pr. AHALLAT Mohamed
69. Pr. BENOUDA Amina
70. Pr. BENSOUDA Adil
71. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
72. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
73. Pr. CHRAIBI Chafiq
74. Pr. DAOUDI Rajae
75. Pr. DEHAYNI Mohamed*
76. Pr. EL HADDOURY Mohamed
77. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
78. Pr. FELLAT Rokaya
79. Pr. GHAFIR Driss*
80. Pr. JIDDANE Mohamed
81. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
82. Pr. TAGHY Ahmed
83. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

84. Pr. AGNAOU Lahcen
85. Pr. AL BAROUDI Saad

Ophtalmologie
Chirurgie Générale

86. Pr. BENCHERIFA Fatiha
87. Pr. BENJAAFAR Nouredine
88. Pr. BENJELLOUN Samir
89. Pr. BEN RAIS Nozha
90. Pr. CAOUI Malika
91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
93. Pr. EL AOUDAD Rajae
94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
95. Pr. EL HASSANI My Rachid
96. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
97. Pr. ERROUGANI Abdelkader
98. Pr. ESSAKALI Malika
99. Pr. ETTAYEBI Fouad
100. Pr. HADRI Larbi*
101. Pr. HASSAM Badredine
102. Pr. IFRINE Lahssan
103. Pr. JELTHI Ahmed
104. Pr. MAHFOUD Mustapha
105. Pr. MOUDENE Ahmed*
106. Pr. OULBACHA Said
107. Pr. RHRAB Brahim
108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
109. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

110. Pr. ABBAR Mohamed*
111. Pr. ABDELHAK M'barek
112. Pr. BELAIDI Halima
113. Pr. BRAHMI Rida Slimane
114. Pr. BENTAHILA Abdelali
115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
117. Pr. CHAMI Ilham
118. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
119. Pr. EL ABBADI Najia
120. Pr. HANINE Ahmed*
121. Pr. JALIL Abdelouahed
122. Pr. LAKHDAR Amina
123. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

124. Pr. ABOUQUAL Redouane
125. Pr. AMRAOUI Mohamed

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale

126.Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
127.Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
128.Pr. BEDDOUCHE Amocrane*	Urologie
129.Pr. BENZAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
130.Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
131.Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
132.Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
133.Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
134.Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
135.Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
136.Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
137.Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
138.Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
139.Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
140.Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
141.Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
142.Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
143.Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

144.Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
145.Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
146.Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
147.Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
148.Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
149.Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
150.Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
151.Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
152.Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
153.Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
154.Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
155.Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
156.Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

157.Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
158.Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
159.Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
160.Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
161.Pr. CHAOURI Souad*	Radiologie
162.Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
163.Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
164.Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
165.Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie

166.Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
167.Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
168.Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
169.Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
170.Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
171.Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
172.Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
173.Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
174.Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
175.Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

176.Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
177.Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
178.Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
179.Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
180.Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
181.Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
182.Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
183.Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
184.Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

185.Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
186.Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
187.Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

188.Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
189.Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
190.Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophthalmologie
191.Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
192.Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
193.Pr. CHAOUI Zineb	Ophthalmologie
194.Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
195.Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
196.Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
197.Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
198.Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
199.Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
200.Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
201.Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
202.Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
203.Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie

204.Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
205.Pr. TACHINANTE Rajae
206.Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

207.Pr. AIDI Saadia
208.Pr. AIT OURHROUI Mohamed
209.Pr. AJANA Fatima Zohra
210.Pr. BENAMR Said
211.Pr. BENCHEKROUN Nabihah
212.Pr. CHERTI Mohammed
213.Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
214.Pr. EL HASSANI Amine
215.Pr. EL IDGHIRI Hassan
216.Pr. EL KHADER Khalid
217.Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
218.Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
219.Pr. HSSAIDA Rachid*
220.Pr. LACHKAR Azzouz
221.Pr. LAHLOU Abdou
222.Pr. MAFTAH Mohamed*
223.Pr. MAHASSINI Najat
224.Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
225.Pr. NASSIH Mohamed*
226.Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

227.Pr. ABABOU Adil
228.Pr. BALKHI Hicham*
229.Pr. BELMEKKI Mohammed
230.Pr. BENABDELJLIL Maria
231.Pr. BENAMAR Loubna
232.Pr. BENAMOR Jouha
233.Pr. BENELBARHDADI Imane
234.Pr. BENNANI Rajae
235.Pr. BENOUACHANE Thami
236.Pr. BENYOUSSEF Khalil
237.Pr. BERRADA Rachid
238.Pr. BEZZA Ahmed*
239.Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
240.Pr. BOUHOUCHE Rachida
241.Pr. BOUMDIN El Hassane*
242.Pr. CHAT Latifa
243.Pr. CHELLAOUI Mounia

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie

244.Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
245.Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
246.Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
247.Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
248.Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
249.Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
250.Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
251.Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
252.Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
253.Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
254.Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
255.Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
256.Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
257.Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
258.Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
259.Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
260.Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
261.Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
262.Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
263.Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
264.Pr. NOUINI Yassine	Urologie
265.Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
266.Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
267.Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

268.Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
269.Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
270.Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
271.Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
272.Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
273.Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
274.Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
275.Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
276.Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
277.Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
278.Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
279.Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
280.Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
281.Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
282.Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
283.Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
284.Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
285.Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique

286.Pr. HADDOUR Leila
 287.Pr. HAJJI Zakia
 288.Pr. IKEN Ali
 289.Pr. ISMAEL Farid
 290.Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 291.Pr. KRIOUILE Yamina
 292.Pr. LAGHMARI Mina
 293.Pr. MABROUK Hfid*
 294.Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 295.Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 296.Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 297.Pr. OUJILAL Abdelilah
 298.Pr. RACHID Khalid *
 299.Pr. RAISS Mohamed
 300.Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 301.Pr. RHOU Hakima
 302.Pr. SIAH Samir *
 303.Pr. THIMOU Amal
 304.Pr. ZENTAR Aziz*

Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

305.Pr. ABDELLAH El Hassan
 306.Pr. AMRANI Mariam
 307.Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 308.Pr. BENKIRANE Ahmed*
 309.Pr. BENRAMDANE Larbi*
 310.Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 311.Pr. BOULAADAS Malik
 312.Pr. BOURAZZA Ahmed*
 313.Pr. CHAGAR Belkacem*
 314.Pr. CHERRADI Nadia
 315.Pr. EL FENNI Jamal*
 316.Pr. EL HANCHI ZAKI
 317.Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 318.Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 319.Pr. HACHI Hafid
 320.Pr. JABOUIRIK Fatima
 321.Pr. KARMANE Abdelouahed
 322.Pr. KHABOUZE Samira
 323.Pr. KHARMAZ Mohamed
 324.Pr. LEZREK Mohammed*
 325.Pr. MOUGHIL Said

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

326.Pr. NAOUMI Asmae*
327.Pr. SASSENOU ISMAIL*
328.Pr. TARIB Abdelilah*
329.Pr. TIJAMI Fouad
330.Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

331.Pr. ABBASSI Abdellah
332.Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
333.Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
334.Pr. ALLALI Fadoua
335.Pr. AMAZOUZI Abdellah
336.Pr. AZIZ Nouredine*
337.Pr. BAHIRI Rachid
338.Pr. BARKAT Amina
339.Pr. BENHALIMA Hanane
340.Pr. BENHARBIT Mohamed
341.Pr. BENYASS Aatif
342.Pr. BERNOUSSI Abdelghani
343.Pr. BOUKLATA Salwa
344.Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
345.Pr. DOUDOUH Abderrahim*
346.Pr. EL HAMZAOUI Sakina
347.Pr. HAJJI Leila
348.Pr. HESSISSEN Leila
349.Pr. JIDAL Mohamed*
350.Pr. KARIM Abdelouahed
351.Pr. KENDOOUSSI Mohamed*
352.Pr. LAAROUSSI Mohamed
353.Pr. LYAGOUBI Mohammed
354.Pr. NIAMANE Radouane*
355.Pr. RAGALA Abdelhak
356.Pr. SBIHI Souad
357.Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
358.Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

400. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
401. Pr. AKJOUJ Said*
402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
403. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
404. Pr. BENCHEIKH Razika
405 Pr. BIYI Abdelhamid*
406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Rhumatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique

431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
431. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
432. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
434. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
435. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
439. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
440. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
441. Pr. OUZZIF Ezzohra*	Biochimie
442. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
443. Pr. SELKANE Chakir*	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale

450. Pr. GHARIB Nouredine
 451. Pr. TABERKANET Mustafa *
 452. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 459. Pr. MRANI Saad *
 460. Pr. GANA Rachid
 461. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUIFI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 470. Pr. ACHACHI Leila
 471. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaïb*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 478. Pr. SIFAT Hassan *
 479. Pr. HADADI Khalid *
 480. Pr. ABIDI Khalid
 481. Pr. MADANI Naoufel
 482. Pr. TANANE Mansour *
 483. Pr. AMHAJJI Larbi *

Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo ptisiologie
 Pneumo ptisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

484. Pr. TAHIRI My El Hassan*
 485. Pr. ZOUBIR Mohamed*

Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation

Mars 2009

486. Pr. BJIJOU Younes
 487. Pr. AZENDOUR Hicham *
 488. Pr. BELYAMANI Lahcen*
 489. Pr. BOUHSAIN Sanae *
 490. Pr. OUKERRAJ Latifa

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie

491. Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
492 .Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
493. Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
495. Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
496. Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
497. Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
499. Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
500 Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
501. Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
502. Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
503. Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
504. Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
505. Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
506. Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
508. Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
509. Pr. L'kassimiHachemi*	Microbiologie
510. Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
512. Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
513. Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
514. Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
515. Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
517. Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
518. Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
519. Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
520. Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
521. Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
523. Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
527 Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
528. Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
530. Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
531. Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
532. Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie

533. Pr. BOUSSIF Mohamed*
 534. Pr. EL MAZOUZ Samir
 535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 536. Pr. EL SAYEGH Hachem
 537. Pr. MOUJAHID Mountassir*
 538. Pr. BOUAITY Brahim*
 539. Pr. LEZREK Mounir
 540. Pr. NAZIH Mouna*
 541. Pr. LAMALMI Najat
 542. Pr. ZOUAIDIA Fouad
 543. Pr. BELAGUID Abdelaziz
 544. Pr. DAMI Abdellah*
 545. Pr. CHADLI Mariama*

Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

** Enseignants Militaires*

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI LallaChadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M^{ed}
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Génétique Humaine
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biotechnologie
 Biochimie
 Biologie
 Biochimie
 Chimie Organique
 Pharmacognosie
 Pharmacologie
 Chimie Organique



A mon très cher père

Je ne trouverai de mots assez forts pour t'exprimer mon affection, mon estime et mon dévouement pour ta patience, ta compréhension, tes innombrables encouragements et tous les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et mon bien-être.

Aucun mot ni expression ne suffirait pour te remercier et traduire mes bons fonds sentiments d'amour et de respect.

Puisses tu, cher papa, trouver dans ce modeste travail le fruit de tous tes efforts et sacrifices.

Puisse dieu t'accorder une bonne santé et une longue vie.

A ma très chère et merveilleuse mère

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher frère Moncef

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi.

Tu es le frère idéal pour moi, tu as énormément de qualités que je ne pourrais pas tous les citer.

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

Que dieu te garde, et te procure santé, bonheur et longue vie.

A mon très cher frère le Dr.Ibrahim

Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude pour l'épaule inconditionnelle que tu représentes pour moi. Tu m'as été d'une grande aide pour la réalisation de ce travail. Je te remercie infiniment pour ton aide et pour tes précieux conseils.

Que dieu te garde, et te procure santé, bonheur et longue vie.

A ma belle soeur Hanane

Chère sœur, à toi tout mon amour.

Je te souhaite de tout mon cœur une vie pleine de succès, et que dieu te protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A ma future belle sœur Batoul

Tu es ma soeur et mon amie. Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi. Je te souhaite beaucoup de bonheur et la réussite dans ta vie privée et professionnelle.

A ma chère petite nièce Aafyah

Je t'aime mon ange, que Dieu te garde. Je te souhaite une longue vie pleine de bonheur.

A mon très cher Jamal

Qui m'a soutenue pendant toutes ces années, avec qui j'ai partagé les bons et les mauvais moments. Ton aide, ta générosité, ton soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance. Merci pour tout l'amour que tu me portes et qui m'aide à avancer tous les jours. Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A la mémoire de mes chers grand parents

Puisse Dieu tout puissant, assurer le repos de votre âme par sa sainte miséricorde

A ma très chère tante Latifa

Permettez moi de vous témoigner tout le respect que vous méritez ainsi que ma profonde affection.

Merci pour votre soutien durant les moments difficiles.

Puisse ce travail être le témoignage de mes sentiments sincères. Je vous souhaite le bonheur et la santé.

A ma chère tante OUMHANI

Je tiens à travers cette modeste dédicace à vous exprimer toute mon affection et respect.

Puisse Dieu, tout puissant vous rétablir, vous procurer santé et jouissance.

*A tous les membres de la famille El Ghissassi,
El Bernoussi, Inrhaoun et Lahrach*

Je tiens à travers cette modeste dédicace à vous exprimer toute mon affection et respect.

A ma meilleure amie Zineb :

Merci pour ton amour, ton amitié. Tu es pour moi la sœur, l'amie et la confidente. Tu étais toujours là pour me soutenir, m'aider et m'écouter.

Que Dieu te protège et te procure joie et bonheur et que notre amitié reste à jamais.

A mes très chères amies : Dr. Myriem El Harraz et Dr. Sakina Derbal

Merci pour votre gentillesse et votre générosité et pour les bons moments qu'on a passé ensemble. Vous m'avez toujours aidé et encouragé.

Vous avez toujours été à mes côtés, et m'avez accompagné durant ces longues années d'études.

Que dieu vous protège et que notre amitié reste à jamais.

A mes chers collègues et amis : Au Dr. Brahim el Gajoui, Dr. Mehdi el Gueouatri, Dr. Fadwa el Hatmi, DR. Hanae el Bakouri...

En témoignage de mon immense affection et mon profond attachement, à l'amitié qui nous réunit.

Avec tous mes vœux de succès, santé et bonheur.

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



*A NOTRE MAITRE, PRESIDENT ET RAPPORTEUR DE
THESE MONSIEUR ERRIHANI HASSAN
PROFESSEUR D'ONCOLOGIE A L'INO*

*C'est pour nous un grand privilège d'avoir pu réaliser ce travail
sous votre direction.*

*Malgré vos occupations vous nous avez toujours accueillis avec
bienveillance et sympathie.*

*Nous sommes heureux de pouvoir vous témoigner notre gratitude
et notre vive reconnaissance.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

MONSIEUR M. ICHOU

PROFESSEUR AGREGÉ D'ONCOLOGIE A HMV

Vous nous faites l'immense plaisir d'accepter de juger ce modeste travail.

Veillez recevoir ici, cher maitre, l'expression de notre gratitude et nos remerciements.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

MONSIEUR K. HADDADI

PROFESSEUR AGREGÉ EN RADIOThÉRAPIE A HMV

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury de thèse.

Nous vous remercions vivement et vous assurons de notre sincère gratitude et profond estime.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

MONSIEUR T.KEBDANI

PROFESSEUR AGREGÉ EN RADIOTHÉRAPIE A L'INO

Nous sommes fiers de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici, cher maître le témoignage de notre gratitude et nos remerciements.

A Monsieur F. KETTANI :

Professeur d'anatomopathologie

A Madame A. REGRAGUI :

Professeur d'anatomopathologie

A Madame L. GAMRA :

Professeur d'anatomopathologie

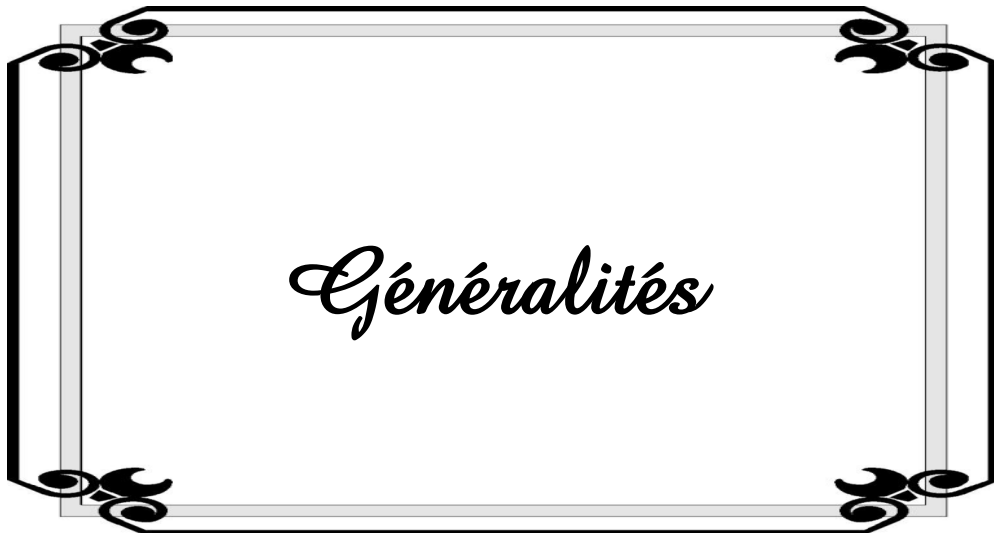
Nous vous remercions pour votre aide à l'élaboration de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.



GENERALITES	1
I.INTRODUCTION	2
II.LE RECEPTEUR DE L'EPIDERMAL GROWTH FACTOR (EGFR) ET LE CANCER DU POUMON	6
1. Le récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR)	6
1.1 Rôle	8
1.2 Mécanisme d'activation:.....	9
2. Les différentes mutations de L'EGFR.....	11
3. EGFR comme cible thérapeutique: les TKI	14
3.1 Développement de thérapies ciblées contre l'EFGR dans le cancer du poumon.....	14
3.2 Les différentes molécules inhibitrices de tyrosines kinase :.....	15
RATIONNEL	18
MATERIEL ET METHODES	20
1. RECUEIL DES DONNEES	21
2. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	22
3. TECHNIQUES DE RECHERCHE DES MUTATIONS	22
4. ANALYSE DES DONNEES	22
RESULTATS	23
I. DEFINITIONS DE NOTRE POPULATION	24
II. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	24
1.Age	24
2.Sexe.....	24
3.Statut tabagique.....	25
4.Origine ethnique.....	27

5.Type histologique.....	27
III. TYPE DE MUTATIONS EGFR.....	28
DISCUSSION	29
I.ETUDE DE NOTRE POPULATION: COMPARAISON A LA	
LITTERATURE.....	30
1. Fréquence mutation EGFR.....	30
2. Fréquence des mutations selon les sous types	32
3. Caractéristiques cliniques.....	39
3.1 Age	39
3.2 Sexe	42
3.3 Statut tabagique	44
3.4 Type histologique	46
4. Limites de notre étude	47
II.IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES : REVUE DE LA PLACE DES	
TKI	48
1. Les TKI-EGFR au-delà de la première ligne	48
2. TKI-EGFR et mutations de l’EGFR.....	49
3.TKI-EGFR en maintenance.....	52
4.TKI chez les patients dont l’état général les rend non éligibles à un	
traitement par chimiothérapie.....	54
5.La résistance aux TKI-EGFR.....	55
CONCLUSION	58
RESUME	60
ANNEXES	64
REFERENCES	68



I. INTRODUCTION

Le cancer du poumon est un problème de santé publique dans le monde. En 2007, avec une incidence mondiale de 1,2 million de nouveaux cas par an (900 000 hommes et 330 000 femmes) et une mortalité touchant 1,1 million de personnes par an, le cancer du poumon est la première cause mondiale de décès par néoplasie [1]. En France, Il se situe au quatrième rang des cancers les plus fréquents avec une estimation d'environ 35 000 nouveaux cas par an [2].

Au Maroc, selon les chiffres du Registre des cancers à Rabat qui enregistre tous les nouveaux cas de cancers diagnostiqués durant la période 2006 à 2008 chez les personnes résidant à Rabat, les cancers pulmonaires viennent au premier rang chez les hommes, ils représentent (19%) de la totalité des cancers. Selon les chiffres du Registre du Cancer de la région de Casablanca, le cancer du poumon est de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme, il représente 22,1% de l'ensemble des cancers. En 2007, le nombre des cas de patients atteint d'un cancer du poumon est passé de 380 cas en 2004 à 389 cas en 2007chez l'homme et de 46 à 51 cas chez la femme [3, 4].

Chez l'homme, depuis les années cinquante, il a été démontré formellement que le tabagisme était un facteur de risque indéniable de néoplasie pulmonaire [5] et est à l'origine de plus de 80 % des cas. Chez la femme, il provoque 45 % des cas dans le monde, mais 70 % en Amérique du Nord et en Europe du Nord. On sait que l'élément déterminant pour le risque de carcinogenèse est plus la durée d'exposition au tabac que le nombre total de cigarettes fumées [6].

Les hommes représentent 85 % des patients touchés par cette maladie mais l'augmentation de la prévalence du tabagisme chez la femme est une source d'inquiétude permanente surtout dans la majeure partie des pays en voie de développement. Aux Etats-Unis, les femmes meurent en plus grand nombre des cancers pulmonaires induits par le tabagisme que des cancers du sein et, dans certains pays nordiques, le cancer pulmonaire commence à faire plus de victimes chez les femmes que chez les hommes. Si l'on considère que désormais, dans plusieurs pays européens, jusqu'à 50 % des femmes fument régulièrement, on observera dans les prochaines décennies une augmentation significative de la charge de morbidité chez la femme.

Les cancers primitifs pulmonaires se répartissent en deux grands groupes clinico-pathologiques, les carcinomes à petites cellules (CPC) et les carcinomes non à petites cellules (CBNPC), représentant respectivement 15-20 % et 80-85% de l'ensemble. Si les CPC peuvent être considérés comme une entité quasi homogène, il n'en est pas de même pour les CBNPC, pour lesquels il existe plusieurs sous types histo-pathologiques (Annexe 1). Un des sous-types de CBNPC, les carcinomes à grandes cellules (9 % des cancers), partage d'ailleurs avec les CPC certains caractères, comme l'expression de marqueurs neuroendocrines. Parmi les CBNPC, les deux sous-groupes les plus fréquents sont les carcinomes épidermoïdes (40-45 %) atteignant classiquement les voies aériennes proximales, et les adénocarcinomes (40-45 %) plutôt périphériques. Dans le groupe des adénocarcinomes primitifs pulmonaires, a été mise en place, au cours de cette dernière décennie, une sous-classification à la fois morphologique et moléculaire (Annexe 2). Ainsi parmi les adénocarcinomes, un groupe particulier est celui représenté par les carcinomes bronchioloalvéolaires

(CBA) dont le développement se fait en surface de structures alvéolaires conservées (extension lépидique), classiquement non invasifs tout au moins dans les formes de début, groupe dans lequel on distingue, selon la présence intracellulaire de mucines, les CBA non mucineux et des CBA mucineux (cette distinction aurait d'ailleurs un intérêt dans la prévision de la réponse aux inhibiteurs des tyrosines kinases (TKI)). Par ailleurs, parmi les autres types d'adénocarcinomes, ceux dits papillaires ont également un profil évolutif différent des autres adénocarcinomes [7].

Malgré les avancées en terme de détection, la majorité des patients présentent au moment du diagnostic une maladie avancée. Le traitement habituellement proposé à ces patients avec état général préservé est un doublet de chimiothérapie à base de cisplatine. Cependant, au fil des années, ces cytotoxiques conventionnels ont atteint un plafond thérapeutique avec une médiane de survie ne dépassant pas 9 mois [8, 9] ce qui explique la nécessité de développer de nouvelles thérapeutiques plus efficaces et mieux tolérées.

Récemment, la recherche au niveau moléculaire sur les stades les plus avancés du cancer bronchique non à petites cellules a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques avec l'arrivée de nouvelles stratégies et de nouvelles molécules dites thérapeutiques ciblées. Par principe les thérapies ciblées attaquent un élément spécifique des cellules cancéreuses, essentiel à la survie ou à la croissance tumorale (oncogene addiction) et évitent les effets secondaires potentiellement sévères des traitements cytotoxiques conventionnels [10]. L'inhibition de protéines kinases activées, par l'utilisation de petites molécules ou d'anticorps, a émergé comme une approche efficace du traitement du cancer. Les exemples de la réussite des thérapies ciblées comportent le traitement par

Imatinib des leucémies myéloïdes chroniques ayant une translocation BCR-ALB et des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) exprimant une mutation de c-kit.

Le récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) représente également une cible rationnelle pour les traitements anticancéreux du fait de son rôle prééminent dans la prolifération, la mobilité cellulaire et la néo-angiogénèse [11]. Dans le cancer bronchique, les TKI bloquant l'EGFR, se sont révélés efficaces dans certains sous-groupes de patients arborant une mutation dans le domaine tyrosine kinase du récepteur [12, 13].

II. LE RECEPTEUR DE L'EPIDERMAL GROWTH FACTOR (EGFR) ET LE CANCER DU POUMON

1. Le récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR)

L'EGFR est une protéine membranaire constituée de 1186 AA (170 kDa) dont le gène, situé sur le chromosome 7, contient 190 000 nucléotides et 28 exons. Il appartient à la superfamille des récepteurs à tyrosine kinase (RTK), récepteurs siégeant à la surface cellulaire et servant de médiateur de la signalisation cellulaire via les facteurs de croissance extracellulaires [14]. L'EGFR est présent à la surface de toutes les cellules, qu'elles soient normales ou cancéreuses.

Il fait partie de la famille de récepteurs à l'EGF qui est constituée de 4 membres: EGFR ou HER1, HER2, HER3, HER4. Du point de vue de leur structure, ils sont tous constitués d'un domaine extra-membranaire de liaison au ligand, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine intracellulaire ayant une activité tyrosine kinase (à l'exception de HER3 qui a la particularité de ne pas posséder de domaine tyrosine kinase). Les récepteurs existent sous forme de monomères inactifs. Après liaison du ligand, par exemple l'EGF, le récepteur subit un changement de conformation pour faciliter l'homodimérisation ou l'hétérodimérisation. Celle-ci induit l'autophosphorylation de résidus tyrosines présents dans la boucle d'activation du domaine catalytique tyrosine kinase aboutissant à une cascade d'activation des voies de signalisation d'aval dont deux sont importantes (Figure 1) :

- Voies favorisant la survie cellulaire: PI3K6 Akt (Phosphatidylinositol-3 kinase), STAT3 et STAT5 (Signal Transducer and Activator of Transcription proteins 3 et 5).
- Voies favorisant la prolifération cellulaire: Ras-Raf-MEK Mitogen-Activated and Extracellular-signal regulated kinase)-ERK1 et ERK2 (extracellulat-signal-regulate kinase 1 et 2) [15]

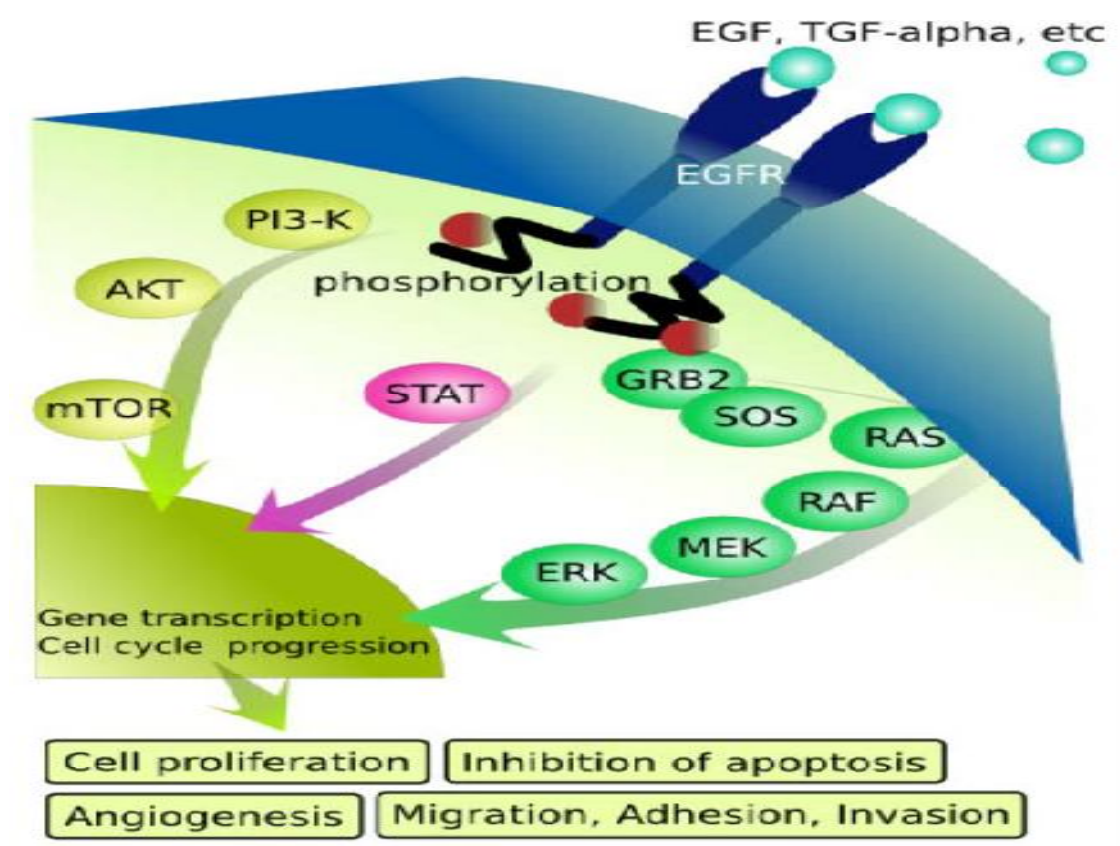


Figure 1 [15] : Voie de signalisation de l'EGFR

1.1 Rôle

Le signal de transduction de l'EGFR est transmis via différentes voies dites de "signalisation" qui aboutissent à des effets favorisant ou limitant la prolifération cellulaire et/ou apoptose selon un équilibre subtil. Dans le cas de la cellule tumorale, cet équilibre est rompu favorisant les effets prolifératifs et anti-apoptotiques [16].

Cette signalisation se fait par une voie multidimensionnelle, et l'activation de cette voie aboutit à la survenue d'événements en aval stimulant cinq des six marques du cancer : la croissance indépendante des signaux, l'insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance, la résistance à la mort cellulaire programmée, l'angiogénèse et le processus métastatique [10]. Ceci explique qu'une activation anormale de l'EGFR puisse aboutir à un cancer.

L'EGFR a d'abord été découvert comme une protéine impliquée dans la signalisation cellulaire. Par la suite, il a été décrit comme un oncogène qui joue un rôle important dans l'apparition et le développement des cancers. Dans les cellules cancéreuses, l'activité biologique de l'EGFR peut être dérégulée par des mécanismes variés : mutations du gène EGFR, surexpression de la protéine EGFR par augmentation du nombre de copies du gène et/ou régulation transcriptionnelle ou post transcriptionnelle.

Cette dérégulation conduit à une survie accrue des cellules tumorales, à leur prolifération et à l'apparition d'un phénotype métastatique. Une surexpression de l'EGFR est observée chez plus de 60 % des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules métastatique et est corrélée à un mauvais pronostic [17].

1.2 Mécanisme d'activation:

L'EGFR induit le cancer par au moins un des trois mécanismes majeurs: la surexpression du ligand de l'EGFR, l'amplification de l'EGFR et les mutations [16]:

- La surexpression de l'EGFR et/ou de ses ligands a été identifiée comme un élément commun à des multiples cancers et apparait promouvoir la croissance tumorale [18]. En effet, l'EGFR est exprimé dans différents types de cancer à des niveaux plus élevés que dans les tissus normaux. La surexpression de l'EGFR est observée en immunohistochimie dans environ 40 à 80% des CNPC [16]. De plus, la surexpression du TGF α (un ligand de l'EGFR) dans des modèles murins transgéniques est à l'origine d'une hyperplasie de plusieurs organes et de carcinomes in situ ou d'adénocarcinomes mammaires in vivo [19]. Le TGF α a donc les propriétés d'un mitogène puissant sur les cellules épithéliales et d'une protéine oncogénique in vivo. Des analyses rétrospectives récentes ont rapporté une surexpression de l'EGFR dans 62% des CNPC et cette expression est corrélée à un mauvais pronostic. En plus de sa surexpression, ses ligands (EGF, TGF α) sont également fréquemment surexprimés dans le cancer bronchique et peuvent établir une boucle autocrine qui conduit à une hyperactivité du récepteur [14].

Les mécanismes de la "surproduction" de la protéine EGFR peuvent varier. Le gène de l'EGFR est situé sur le chromosome 7 dans la région 7p12. Le nombre de copies du gène peut être déterminé par des techniques de Fluorescent In situ Hybridization (FISH).

- L'amplification génique (multiples copies du gène en clusters) du gène de l'EGFR est retrouvée dans 40 à 50% des cas [16]. A côté des amplifications, il peut exister des gains en nombre de copies du gène (trisomie, polysomie). Donc la surexpression de la protéine EGFR peut être due à des altérations géniques. Cependant, une surexpression de la protéine est également observée dans une fraction de CNPC ayant un nombre normal de copies du gène et du chromosome 7 par cellule. Cela suggère qu'il existe d'autres mécanismes impliqués dans la surexpression [20]. En effet, ces niveaux élevés de l'EGFR peuvent également résulter d'altérations transcriptionnelles ou post-transcriptionnelles [21].

- Des mutations de l'EGFR peuvent être responsables de la dérégulation de la signalisation dépendante de ce récepteur.

° Plusieurs mutations de l'EGFR ont été décrites mais une des plus communes dans le glioblastome est la mutation EGFR vIII. Le réarrangement génique est souvent amplifié aboutissant à une surexpression du récepteur EGFR vIII par les cellules tumorales [20]. Cette altération aboutit à une délétion englobant les résidus 6 à 273 de l'EGFR. Bien qu'il ne puisse pas lier les facteurs de croissance, ce variant est constitutivement phosphorylé et provoque une signalisation d'aval différente qualitativement et quantitativement de celle de l'EGFR sauvage. EGFR vIII confère une tumorigénicité augmentée. Il a été détecté dans 5 à 39% de CBNPC [22].

° D'autres mutations activatrices de l'EGFR ont été décrites en 2004: elles sont situées dans les 4 exons (18-21) qui codent en partie pour le domaine tyrosine kinase de l'EGFR. Elles sont à proximité de la poche de liaison de l'enzyme à l'ATP. En accord avec leur présumé rôle étiologique du CNPC, des

études récentes ont montré que les délétions de l'exon 19 et certaines substitutions des exons 18 et 21 sont oncogéniques dans des lignées cellulaires et dans des modèles de souris transgéniques [14]. Un paragraphe ultérieur sera entièrement dédié aux mutations de l'EGFR.

Dès lors l'activation de l'EGFR apparaît jouer un rôle central dans la tumorigénèse. Ceci explique que l'EGFR soit une cible privilégiée pour développer de nouveaux traitements antitumoraux et plus particulièrement des traitements pour lutter contre le cancer bronchique [15].

2. Les différentes mutations de L'EGFR

Les mutations du gène EGFR dans les cellules tumorales des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules sont trouvées au sein des 4 premiers exons du domaine tyrosine kinase, les exons 18 à 21. Elles impliquent des éléments clés du site de fixation de l'ATP, qui est aussi celui de certains TKI comme l'erlotinib et le gefitinib.

Les mutations de l'EGFR sont de trois types [23] :

- Délétions dans l'exon 19, les plus fréquentes ;
- Mutations ponctuelles faux sens dans les exons 18 à 21 ;
- Duplications et/ou insertions dans l'exon 20

Quelques mutations de l'EGFR sont beaucoup plus fréquentes que d'autres. Les délétions au sein de l'exon 19 et la mutation ponctuelle L858R, située dans l'exon 21, représentent à elles seules 85 % des mutations de l'EGFR et confèrent une grande sensibilité des cellules au gefitinib et à l'erlotinib (Tableau1) [24]

Exon	Mutations	Fréquence
Exon 18	G719X (X = A, C ou S)	4%
Exon 19	Délétions dans l'exon 19	44%
Exon 21	L858R	41%
Exon 20	Duplications et/ou insertions	5%
	Autres mutations faux sens	6%

Tableau 1 [24] : Fréquence des mutations retrouvées dans les exons 18 à 21 de l'EGFR

D'autre part, toutes les mutations ne confèrent pas la même sensibilité aux TKI-EGFR, certaines confèrent au contraire une résistance à ces inhibiteurs (Figure 2). En effet, les tumeurs des patients traités par le gefitinib et l'erlotinib acquièrent une résistance secondaire à ces traitements qui peut être liée à l'apparition de la mutation de T790M, située dans l'exon 20. Celle-ci est retrouvée chez environ 50 % des patients ayant acquis une résistance aux TKI EGFR [14]. Il est probable que cette mutation apparaisse sous l'effet d'une pression de sélection car elle est rarement détectée chez les patients non traités. Une autre mutation de résistance, la mutation D761Y dans l'exon 19, est retrouvée de façon beaucoup plus rare [14].

Les insertions ponctuelles dans l'exon 20 sont associées elles aussi à une mauvaise réponse aux TKI-EGFR. Une étude récente confirme que la sensibilité des cellules tumorales aux TKI-EGFR varie fortement selon la mutation trouvée et que certaines mutations confèrent une sensibilité différente à l'erlotinib ou au gefitinib [25].

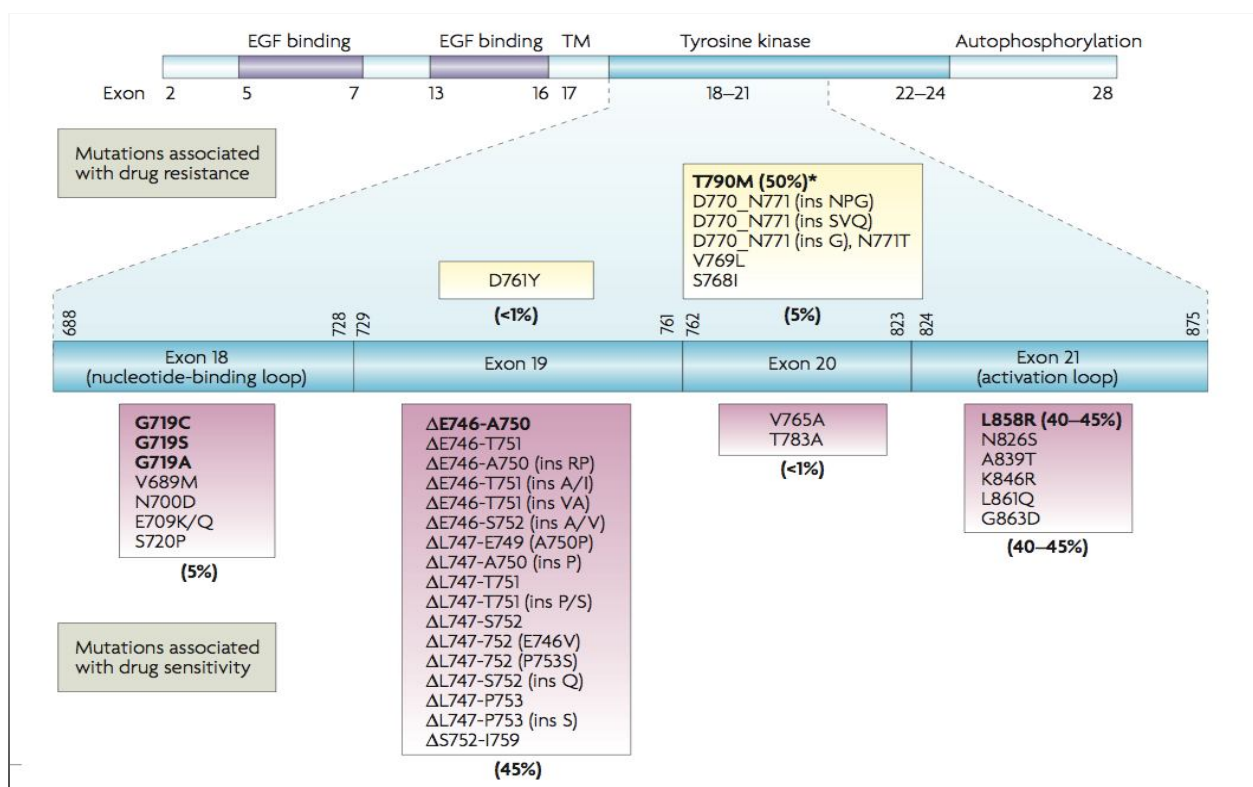


Figure 2 [25] : Mutations de l'EGFR conférant une sensibilité accrue ou une résistance aux TKI-EGFR

3. EGFR comme cible thérapeutique: les TKI

3.1 Développement de thérapies ciblées contre l'EGFR dans le cancer du poumon

Les traitements standards par chimiothérapie reposent sur des protocoles prédéterminés selon le type de cancer et le stade de la maladie. Cependant, une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans le processus tumoral a permis le développement de traitements ciblés. L'exemple princeps est l'imatinib, utilisé pour le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique ou de leucémie aiguë lymphoblastique et dont les cellules tumorales sont porteuses d'une translocation de BCR-ABL. Le récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) est une glycoprotéine transmembranaire constituée d'une seule chaîne polypeptidique. Il appartient à la famille des récepteurs à tyrosine kinases qui jouent un rôle majeur dans la transduction du signal cellulaire. Dans les cellules normales, son activation est déclenchée par la fixation de son ligand, ce qui entraîne une cascade d'évènements intracellulaires aboutissant à la croissance, à la prolifération et au contrôle de la mort cellulaire (figure 1) [26].

Les inhibiteurs de tyrosine kinase agissent en se liant à la poche ATP du domaine intracellulaire de l'EGFR, inhibant alors l'activité de phosphorylation. On distingue des inhibiteurs réversibles et des inhibiteurs irréversibles [27]. La spécificité des inhibiteurs de l'EGFR n'est en pratique pas absolue, près d'une centaine de tyrosine kinases cellulaires pouvant être ciblées sur leur poche ATP [28].

3.2 Les différentes molécules inhibitrices de tyrosines kinase :

LE GEFITINIB

Le gefitinib (Iressa®) est une anilinoquinazoline de bas poids moléculaire, synthétique, administré par voie orale. Il bloque spécifiquement, mais de façon réversible, l'activité tyrosine kinase de l'EGFR par inhibition compétitive de l'ATP au niveau de son site de liaison (lysine 745). Ceci aboutit à l'inactivation transitoire de l'activité tyrosine kinase, à l'inhibition de la phosphorylation et de ce fait au blocage de l'initiation de la transduction du signal. Il entraîne également un arrêt du cycle cellulaire et une inhibition de l'angiogénèse [29].

Le gefitinib est bien absorbé après administration orale et sa biodisponibilité est d'environ 60%. Le pic de concentration plasmatique est atteint en 3 à 7 heures après une dose. La clairance est biphasique, avec une demi-vie terminale dont la valeur se situe entre 12 et 51 heures [30]. Les données obtenues in vitro suggèrent un métabolisme hépatique par le CYP3A4. Il est administré par voie orale, estomac vide avec un verre d'eau, à la dose de 250 mg par jour [31].

Le gefitinib a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez les patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique exprimant une mutation activatrice du domaine tyrosine kinase de l'EGFR [29].

Dans les études cliniques, le gefitinib a été généralement bien toléré. Des diarrhées dose-dépendantes et une éruption cutanée ressemblant à de l'acné se sont produites fréquemment. D'autres manifestations digestives, pulmonaires et

oculaires ont été rapportées. Il n'a pas été observé de myélosuppression, ni de toxicité rénale [32].

L'ERLOTINIB

L'erlotinib (Tarceva®) est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique. Il bloque la transduction du signal et à priori la multiplication cellulaire avec arrêt du cycle cellulaire et inhibition de l'angiogénèse.

Comme le gefitinib, il est métabolisé par le cytochrome P450 3A4 : de ce fait, il est recommandé aux patients de ne pas boire du jus de pamplemousse en même temps. De même des médicaments inducteurs du CYP 3A4 comme la Rifampicine ou la Phénytoïne peuvent diminuer son efficacité. A l'inverse d'autres médicaments sont dégradés par le même enzyme et augmentent la concentration relative de l'erlotinib comme par exemple : le Fluconazole, Itraconazole, ketoconazole, Indinavir , Ritonavir, Nelfinavir, Erythromycine, Clarithromycine [33].

L'erlotinib est administré par voie orale à la dose de 150 mg, une fois par jour, une ou deux heures après le repas. Il a l'AMM chez les patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique exprimant une mutation activatrice du domaine tyrosine kinase de l'EGFR et en deuxième ligne après échec d'une chimiothérapie à base de platine [34].

Les principales toxicités observées sont les diarrhées et les manifestations cutanées sous forme de rash cutanée diffus. D'autres plus rares, mais aussi plus graves telles que les complications pulmonaires sous formes de pneumopathie

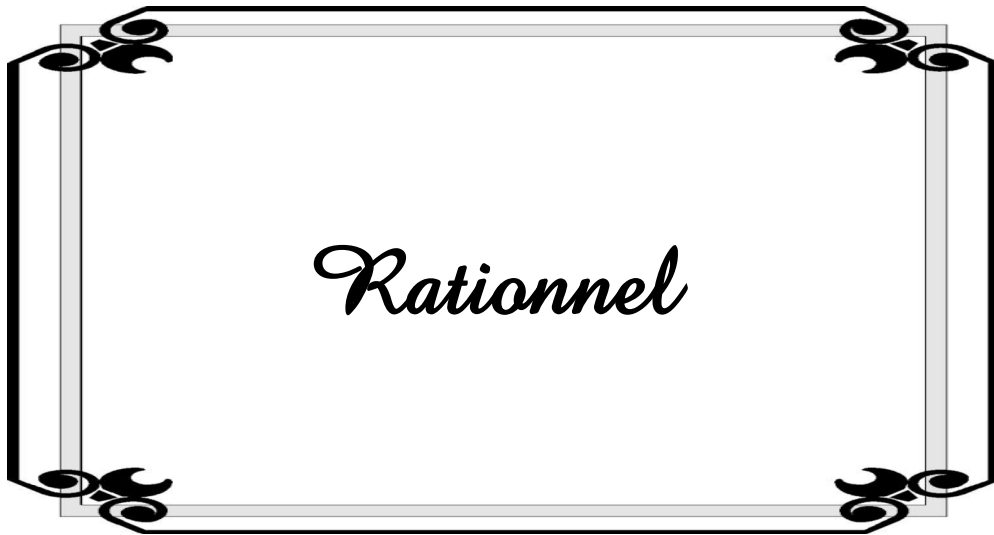
interstitielle se compliquant vers la sclérose, d'autres manifestations rares ont été rapportées comme la fatigue, la perte d'appétit et les céphalées [35].

L'AFATINIB

L'afatinib est un inhibiteur irréversible des protéines ErbB, administrable par voie orale. La molécule inhibe spécifiquement l'EGFR, HER2 et HER4. Les inhibiteurs réversibles de tyrosine kinase ont significativement amélioré la prise en charge des patients présentant des tumeurs pulmonaires non à petites cellules porteuses de mutations de l'EGFR mais l'afatinib a une action différente de ces molécules car il bloque la totalité des récepteurs ErbB, et de manière irréversible. Les événements indésirables observés sont « gérables et prévisibles ». Les plus fréquents sont les diarrhées (95 %), les éruptions cutanées (62 %) et les paronychies (57 %) [36].

AUTRES MOLECULES

Autres inhibiteurs de tyrosine kinase réversibles et irréversibles sont actuellement en cours d'études de phase I et II avec des résultats prometteurs. C'est l'exemple de l'icotinib, le PF00299804[16]



Le pronostic du CBNPC s'est considérablement amélioré ces dernières années, notamment par la découverte à l'échelle moléculaire de certaines mutations qui engendrent une sensibilité particulière aux TKI. L'utilisation de ces derniers, selon des critères biocliniques bien définis, a complètement affiné la prise en charge thérapeutique des CBNPC qui, désormais, ne repose plus seulement sur le type histologique et le stade de la tumeur mais aussi sur le statut mutationnel de certains drivers oncogéniques.

Les mutations du récepteur au facteur de croissance épidermique rapportées dans les CBNPC sont les cibles thérapeutiques les plus potentielles vu qu'une amélioration de la réponse et de la survie avec les TKI de l'EGFR a été démontrée chez les patients présentant ces mutations. Leur fréquence est race-dépendante avec un taux plus élevé chez la population asiatique (30-50%) que chez les caucasiens (10 à 15 %) [24] alors qu'il n'a pas été encore publié de taux de fréquence de mutation de l'EGFR en Afrique ou dans les pays arabes.

Par ailleurs, la connaissance de la fréquence des différents sous types de mutation de l'EGFR est également importante car il a été rapporté que certaines mutations étaient associées à une meilleure réponse aux TKI par rapport à d'autres.

L'objectif de cette étude était de déterminer la fréquence et les caractéristiques biomoléculaires des mutations EGFR dans l'adénocarcinome pulmonaire chez un groupe de patients Marocains ainsi que les implications thérapeutiques éventuelles.



Matériel et méthodes

1. RECUEIL DES DONNEES

Il s'agit d'une étude prospective analysant la fréquence et le spectre de mutations EGFR chez un groupe représentatif de patients Marocains.

La période de l'étude s'étale de Novembre 2010 à Aout 2012. Nous avons recensé les cas à partir des laboratoires d'anatomie pathologiques qui réalisent la recherche de test de mutation de l'EGFR (sous-traitance). Ces laboratoires sont au nombre de 3 à Rabat et 1 à Casablanca et couvrent environ 80% de l'ensemble des tests demandés au Maroc :

- CENTRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES NATIONS UNIES (RABAT).
- CENTRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE HASSAN (RABAT).
- CENTRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'AGDAL (RABAT).
- CENTRE DE PATHOLOGIE SPECIALISEE (CASABLANCA).

Cent quarante six résultats de prélèvements ont été comptabilisés sur la période mais neuf cas n'ont pas pu être exploités.

Les informations bio-cliniques considérées comme importantes ont été collectées: la date de l'analyse et sa référence ainsi que son lieu de traitement, le sexe du patient, l'âge du patient, le statut tabagique du patient, présence ou non d'une mutation de l'EGFR et si oui son sous-type moléculaire (exon 18, exon19, exon 20 et exon 21).

2. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Ont été inclus dans cette série :

- Patients d'origine exclusivement marocaine
- quelque soit l'âge
- des deux sexes
- type histologique : adénocarcinome
- test de mutation réalisable

Ont été exclus les patients d'origine non Marocaine, les prélèvements de qualité altérée ainsi que les types histologiques autre que l'adénocarcinome.

3. TECHNIQUES DE RECHERCHE DES MUTATIONS

Le test de mutation EGFR a été réalisé en sous-traitance en France. La méthode de recherche a été la même et consistait en une technique de biologie moléculaire de référence qui est le séquençage PCR. Cette méthode nécessite une phase préparatoire du prélèvement selon des techniques standardisées, en évitant notamment la fixation par le Bouin puis une phase analytique déterminant la succession des nucléotides en utilisant des didésoxyribonucléotides triphosphat (ddNTP). L'assurance qualité est primordiale pour une meilleure fiabilité des résultats [37].

4. ANALYSE DES DONNEES

Le recueil des données et les statistiques ont été effectuées avec le logiciel Excel.



Résultats

I. DEFINITIONS DE NOTRE POPULATION

Notre population totale initiale était de 146 patients, 137 cas ont été exploités et divisés en deux sous groupes (Figure 3) :

- les patients sans aucune mutation de l'EGFR : 108 cas soit 79%
- les patients avec mutation de l'EGFR: 29 cas soit 21%

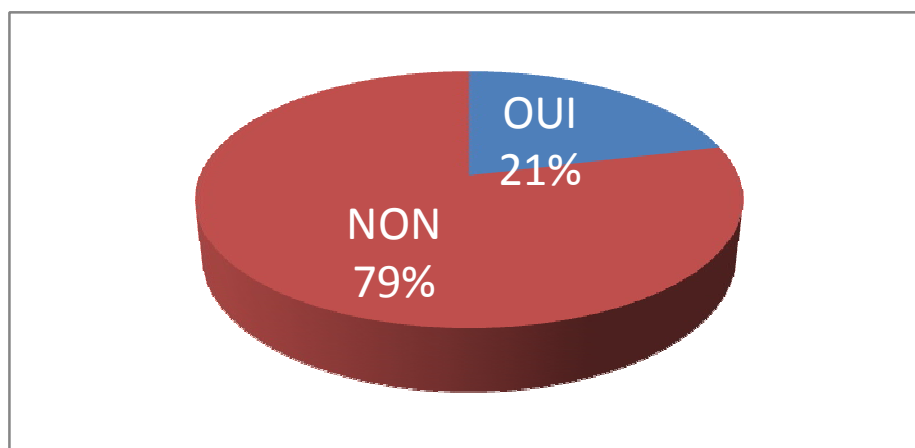


Figure 3 : La fréquence de Mutation de l'EGFR dans la population totale

II. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1. Age

L'âge moyen de la population générale est de 67 ans : l'âge minimum est de 37 ans, maximum de 87 ans avec un âge médian de 60 ans. L'âge médian de la population non mutée est de 59.9 ans et celui des EGFR muté est de 61.8 ans.

2. Sexe

La population générale est représentée par 91 hommes soit 66% et 46 femmes soit 34 %. La population des EGFR mutés est représentée majoritairement de sexe féminin : 22 patientes soit 48 % contre 7 de sexe

masculin soit 8%. La population des EGFR non mutés comprend 84 hommes soit 92% et 24 femmes soit 52% (Figure 4).

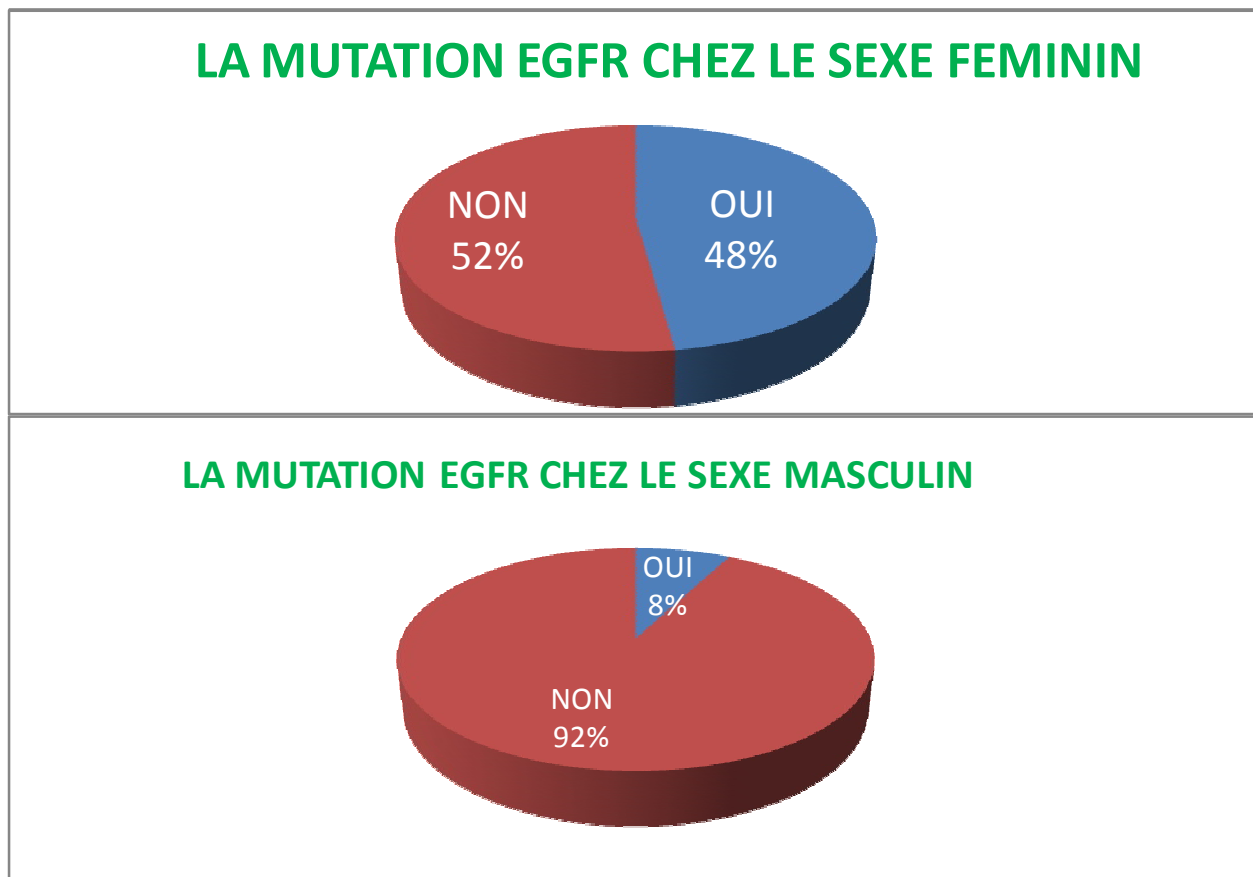


Figure 4 : La fréquence de Mutation de l'EGFR par sexe

3. Statut tabagique

Notre relevé concernant le statut tabagique comprend des données manquantes. Ce statut n'a pas pu être défini chez tous les patients, vu l'impossibilité de contacter certains patients pour retrouver cette information. Le nombre de patients chez qui le statut tabagique est inconnu est de 66 soit 48 %. La consommation tabagique et le sevrage n'ont pas été recherchés.

Néanmoins, nous avons étudié 71 patients soit 52% de la population et avons retrouvé 30 cas avec une histoire de tabagisme chronique soit 22% et 41 cas qui n'ont jamais fumé soit 30 %. La mutation de l'EGFR a été identifiée chez 42% des patients non fumeurs alors qu'elle n'était que de 7% chez les fumeurs (Figure 5).

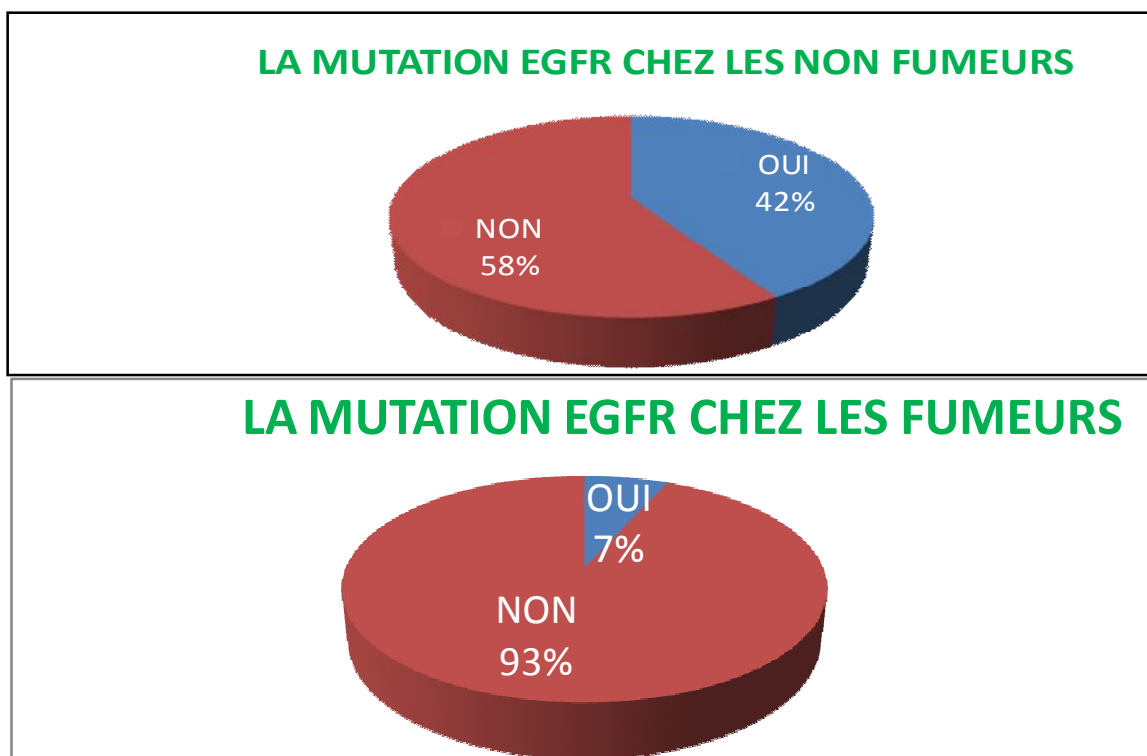


Figure 5 : La fréquence de Mutation de l'EGFR par statut tabagique

Dans notre étude, la population mutée EGFR comprend significativement plus de femmes et de non fumeurs.

4. Origine ethnique

Tous nos patients sont d'origine Marocaine, nous avons exclu de cette étude quelques patients d'origine africaine et européenne.

5. Type histologique

Tous nos patients présentent un adénocarcinome.

Les caractéristiques des patients de notre population sont résumées dans le tableau 2.

	TOUS PATIENTS (n= 137)
AGE (ans)	
Médiane	60
Etendue	37-87
SEXE	
Masculin	91 (66%)
Féminin	46 (34%)
HISTOLOGIE	
Adénocarcinome	137 (100%)
STATUT TABAGIQUE	
Fumeur	30 (22%)
Non fumeur	41 (30%)
Inconnu	66 (48%)

Tableau 2 : Les caractéristiques des patients

III. TYPE DE MUTATIONS EGFR

Les mutations de l'EGFR identifiées lors du séquençage concernent les mutations de l'exon 18 à 21. Les délétions de l'exon 19 étaient les plus fréquentes soit 69% des mutations suivies des mutations par substitution au niveau de l'exon 21 (L858R) soit 21% des mutations. Les autres mutations étaient plus rares constituées par les mutations de l'exon 20 et les mutations de l'exon 18 (G719) qui représentaient 7% et 3% des mutations respectivement (Figure 6).

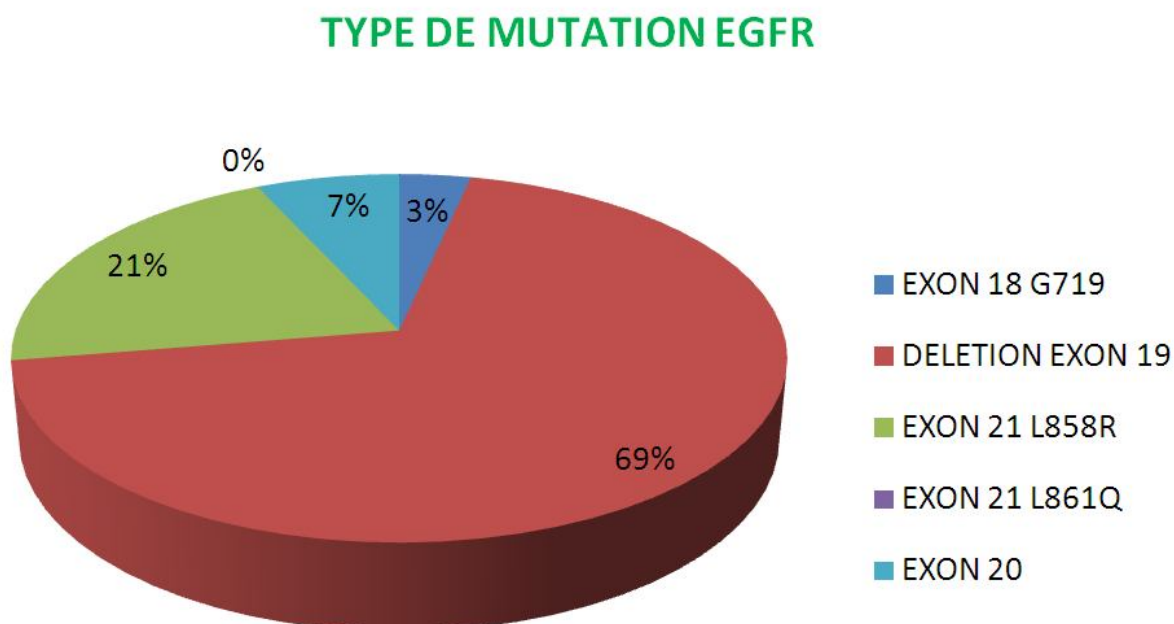



Figure 6 : La distribution des mutations activatrices parmi les mutations EGFR



Discussion

I. ETUDE DE NOTRE POPULATION: COMPARAISON A LA LITTERATURE

1. Fréquence mutation EGFR

Dans la littérature, la fréquence de la mutation EGFR a été rapportée à des taux variables selon l'origine ethnique (Figure 7) et les pays (Tableau 3).

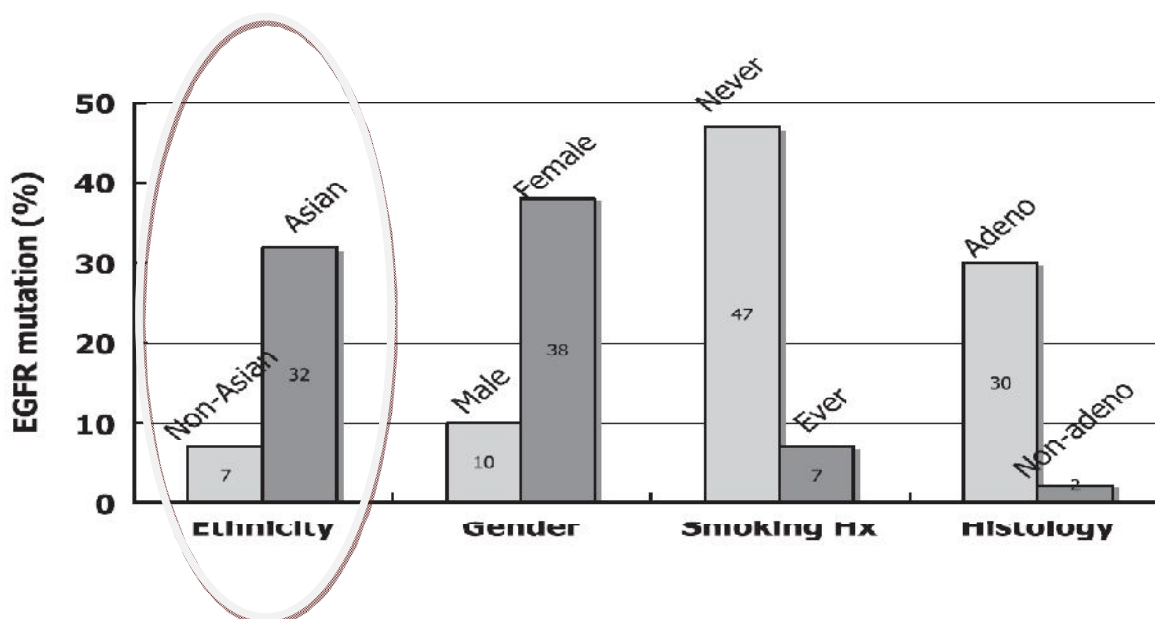


Figure 7 [38] : La fréquence de mutation EGFR selon l'origine ethnique

Une cohorte prospective non interventionnelle de 522 patients, a été mise en place en France dans le cadre du STIC ERMETIC. Une mutation de l'EGFR a été recherchée pour 304 de ces malades et une mutation activatrice de l'EGFR a été mise en évidence chez 43 d'entre eux (14 %) [39].

Selon une étude américaine réalisée par Cote et al en 2011 sur des échantillons tumoraux obtenus de 67 noirs américains avec CBNPC, les mutations EGFR ont été retrouvées à une fréquence de 11.9% [40].

Une autre étude asiatique réalisée par Tomizawa et al, sur des tumeurs primitives du poumon obtenues à partir de 120 cas de patients Japonais avec CBNPC, les mutations EGFR ont été détectées chez 29 des 120 cas représentant ainsi une fréquence de 24% [41].

En Europe, une équipe espagnole a recherché, de manière prospective, les mutations activatrices de l'EGFR chez 2105 patients atteints de CBNPC. Des mutations ont été mises en évidence chez 350 patients, soit un taux de mutation de 16,6 % [24].

Au total, le taux de mutation chez les caucasiens varie entre 9 et 16% en Europe et 12 à 13% aux Etats-Unis. En revanche, ce taux est beaucoup plus élevé chez les asiatiques à savoir 28 à 55%. A notre connaissance, il n'existe pas de taux de fréquence de mutation EGFR en Afrique ou dans les pays arabes publié à ce jour. Notre série serait la première à rapporter un taux de 21% de mutation EGFR au Maroc et en Afrique. Ce taux se situe entre les chiffres rapportés en Europe et en Asie. Une des explications possibles serait une variabilité inter-génétique entre les races. D'autres études locales à plus large effectif sont nécessaires pour confirmer cette fréquence.

Auteur	Année	Type d'étude	Pays	Fréquence Mutation EGFR
Reinesman et al [42]	2011	Cas-contrôle	USA (Blancs Américains)	61/476 (13%)
Cote et al [40]	2011	Cas contrôle	USA (Afro-Américains)	8/67 (11,9%)
Smits et al. [43]	2012	Rétrospective	Hollande	71/778 (9.1%)
Broet et al [44]	2011	Rétrospective	France	15/136 (11%)
Rosel et al [24]	2009	Prospective	Espagne	350/2105 (16%)
Marchetti et al [45]	2005	Prospective	Italie	39/375 (10,4%)
Ahn et al [46]	2008	Prospective	Corée	26/92 (28.2%)
Zhong et al [47]	2012	Rétrospective	Chine	88/160 (55%)
Notre série	2012	Prospective	Maroc	29/137 (21%)

Tableau 3 : Fréquence de mutation EGFR dans différents pays

2. Fréquence des mutations selon les sous types

Dans la littérature, la répartition des sous types des mutations EGFR serait similaire quelque soit l'origine ethnique de la population étudiée.

Selon une étude réalisée par Smits et al, au niveau de 13 hôpitaux dans les Pays-Bas de janvier 2008 à Avril 2011, 773 mutations EGFR ont été identifiées. Parmi ces mutations, les délétions au niveau de l'exon 19 étaient les plus fréquentes (52.7%), suivies par la mutation au niveau de l'exon 21 : L858R (28.4%). En plus de ces mutations régulières, une insertion (V769-D770 insASV) et quatre mutations dans des points différents dans l'exon 20 (S768I (2

fois), S768N, G779S, et H805Y), et quatre mutations dans des points différents dans l'exon 21 (R831H, V845A, D855N and L861Q (2 fois)) ont été trouvées. Aussi, trois mutations dans l'exon 20 T790M (TKI résistant) ont été détectées tous en combinaison avec une autre mutation de l'EGFR (activation) (une délétion de l'exon 19 et deux mutations ponctuelles L858R dans l'exon 21). L'A840T nucléotide polymorphisme de l'exon 21 a été détectée deux fois [43].

Aussi, selon l'étude faite par Shigematsu et al, les délétions au sein de l'exon 19 et la mutation ponctuelle L858R, située dans l'exon 21, représentaient à elles seules 85 % des mutations de l'EGFR. Les autres mutations sont plus rares (Tableau 4) [23].

Exons	Mutations	Fréquence
Exon 18	G719X (X = A, C ou S)	4%
Exon 19	Délétions dans l'exon 19	44%
Exon 21	L858R	41%
Exon 20	Duplications et/ou insertions	5%
	Autres mutations faux sens	6%

Tableau 4 [23] : Fréquence des mutations retrouvées dans les exons 18 à 21 de l'EGFR

Une autre étude menée par l'institut national du cancer en France en 2010 [48], a rapporté que la mutation au niveau des exons 19 était la plus fréquente (48%) suivie de la mutation ponctuelle de l'exon 21 (41%). Les autres types de

mutations étaient plus rares : La mutation G719S au niveau de l'exon 18 représentait 5% et la mutation T790M au niveau de l'exon 20 représentait 3% (Figure 8).

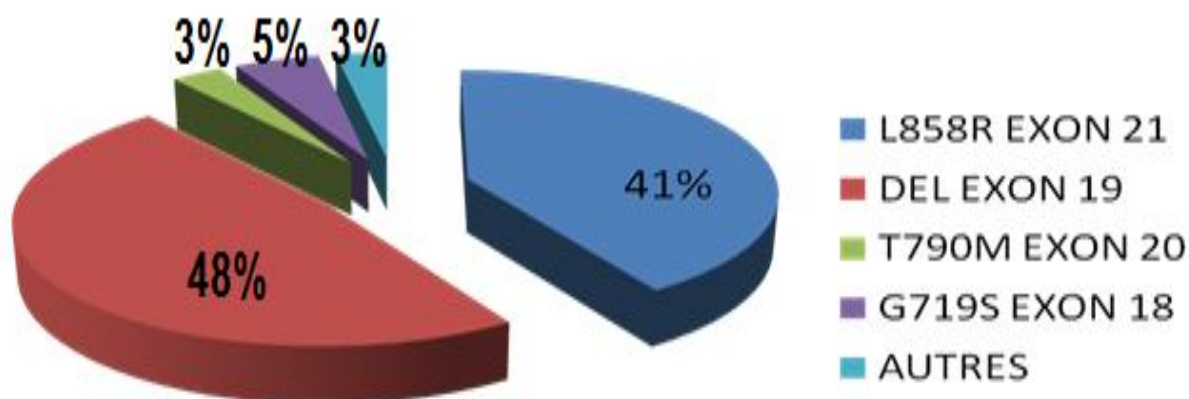


Figure 8 [48] : La distribution des mutations activatrices de l'EGFR selon l'INCA 2010

Le tableau ci-dessous, compare la fréquence des sous types de mutations de l'EGFR entre les études asiatiques et non asiatiques d'une part, et notre série d'autre part [49]. Une distribution quasi-similaire est retrouvée dans les études asiatiques et non asiatiques (Tableau 5). En revanche, dans notre série, nous notons une plus haute fréquence concernant la mutation de l'exon 19 (69%) par rapport aux autres séries : 51% pour les séries asiatiques et 58% pour les séries non asiatiques et une moindre fréquence pour la mutation au niveau de l'exon 21 (21%) par rapport aux séries asiatiques et 58% pour les séries non asiatiques.

<u>Distribution of mutation types (% of mutations)</u>			
Literature review	Asian studies	Non-Asian studies	NOTRE SERIE
Most prevalent mutation types	Literature (n=1523)	Literature (n=583)	(n=29)
<u>Exon 19 deletion</u>	51%	58%	69%
<u>Exon 21 point mutation L858R</u>	42%	32%	21%
<u>Exon 20</u>	2%	6%	7%
Exon 18 G719A/C	3%	2%	3%
<u>Exon 21 L861Q</u>	1%	1%	0%

Tableau 5 [49] : Comparaison des sous-types de mutation EGFR entre notre série et la littérature

Plusieurs études récentes ont confirmé que la sensibilité des cellules tumorales aux TKI-EGFR variait fortement selon la mutation trouvée. En effet, le taux de réponse à ces molécules est significativement plus important chez les patients avec délétions de l'exon 19 (70-100%) que chez les patients avec la mutation ponctuelle L858R de l'exon 21 (20-67%), se traduisant par un bénéfice en médiane de survie globale (26-34 Vs 8-17 mois) [50-52]. Par ailleurs, l'étude IPASS a montré que la délétion de l'exon 19 génère une divergence plus rapide et plus importante des courbes de survie sans progression en faveur du gefitinib que la mutation L858R sur l'exon 21 pour laquelle l'avantage du gefitinib n'apparaît qu'après la fin de la chimiothérapie [53] (Figure 9). De même, dans l'analyse de sous-groupes de l'étude OPTIMAL [54], ayant comparé l'erlotinib à une chimiothérapie associant carboplatine et gemcitabine en première ligne dans le CBNPC de stade IIIB/IV muté EGFR, la médiane de survie sans progression était meilleure si délétion de l'exon 19 par rapport à la mutation L858R de l'exon 21 (15,3 Vs 12,5 mois, $p=0.05$) (Figure 10).

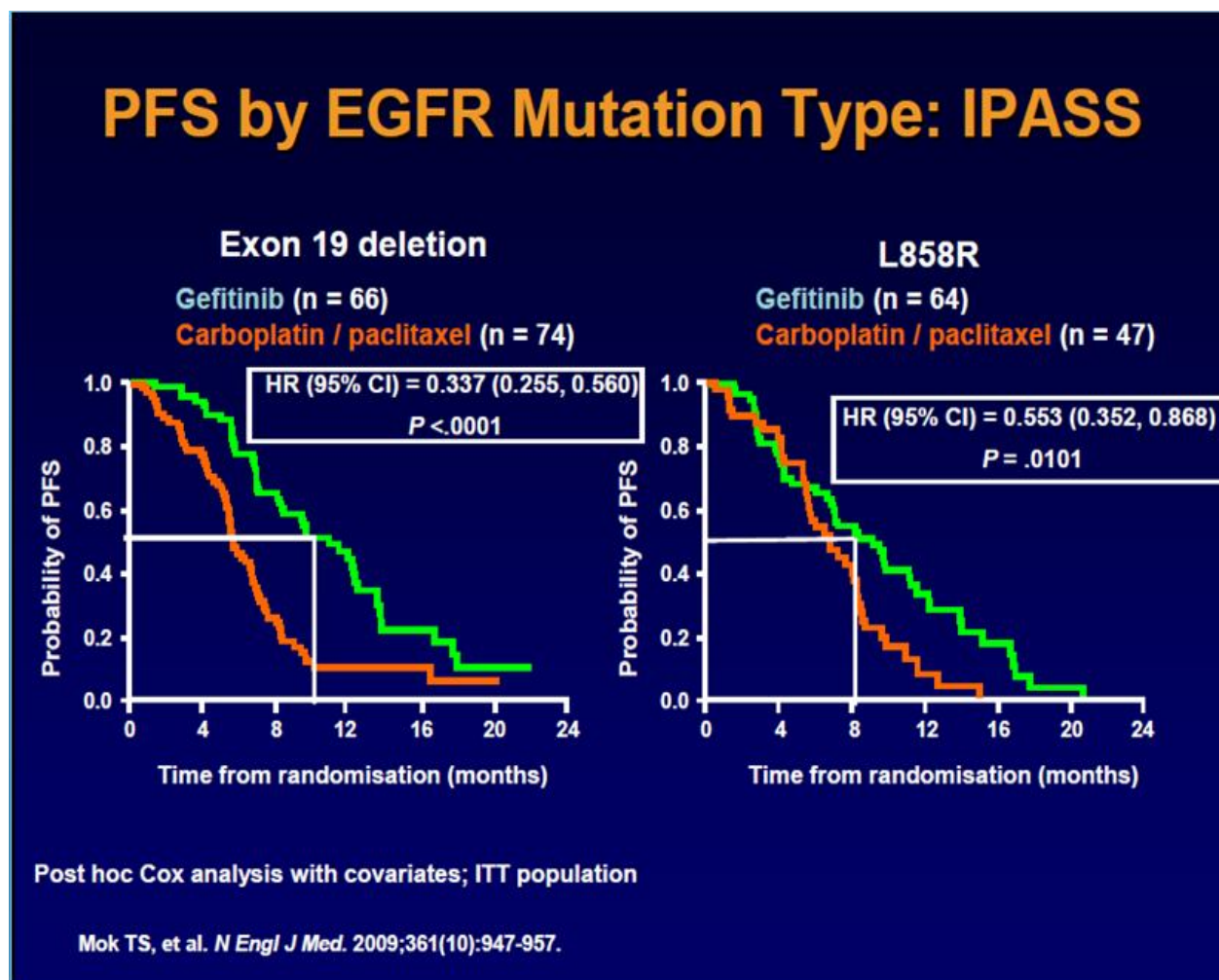


Figure 9 [55] : La survie sans progression en fonction du type de mutation EGFR selon l'étude IPASS

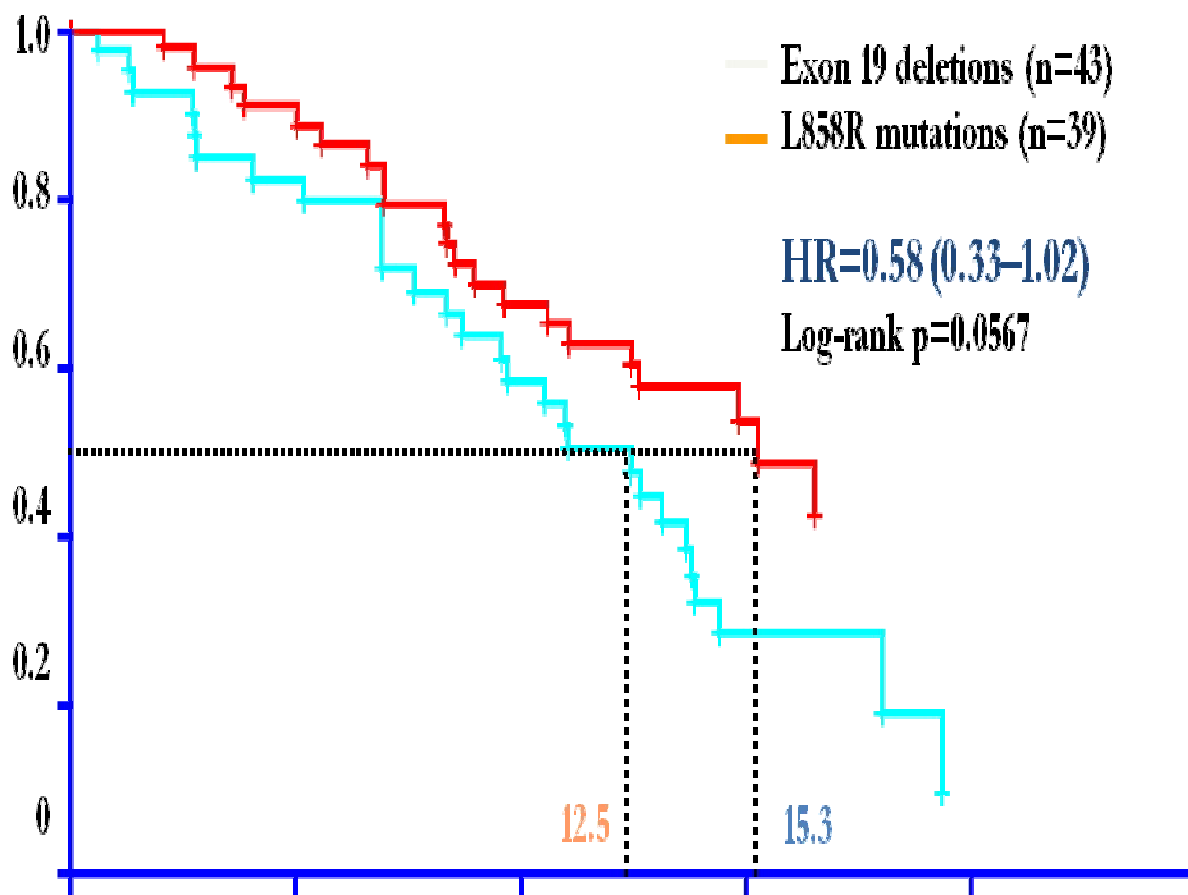


Figure 10 [54] : La survie sans progression en fonction du type de mutation EGFR selon l'étude OPTIMAL

L'ensemble de ces constatations laisse suggérer que nos patients seraient meilleurs répondeurs aux inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR par rapport aux autres patients asiatiques et caucasiens vu qu'ils ont une fréquence plus élevée de la mutation au niveau de l'exon 19 et moindre de l'exon 21. Toutefois, cette hypothèse reste à confirmer par d'autres études à plus large effectif.

3. Caractéristiques cliniques

3.1 Age

Dans la littérature, Il existe une controverse concernant la relation entre la présence de mutations de l'EGFR et l'âge des patients présentant un cancer du poumon. En effet, il a été rapporté par certains auteurs que les mutations EGFR étaient détectées plus fréquemment chez les patients jeunes [41] atteints de CBNPC, alors que d'autres auteurs n'ont pas trouvé ce genre d'association [38].

Nous allons faire une comparaison entre la médiane d'âge des différentes populations atteintes de cancer du poumon CBNPC et chez qui a été réalisé un dépistage des mutations de l'EGFR selon la littérature avec celle de notre série, ensuite nous ferons une autre comparaison se basant sur la médiane d'âge des patients diagnostiqués EGFR muté selon la littérature et celle notre série.

Une étude américaine réalisée par Leidner et al, portant sur 53 patients noirs Américains avec CBNPC a comparé ses résultats avec ceux d'une cohorte historique de 102 patients blancs avec CBNPC et chez qui une mutation de l'EGFR a été recherchée. L'âge médian des patients afro-américains était de 64 ans (46-84) et de 60 ans (25-84) chez les patients de race blanche [56].

En France, une étude publiée récemment a été faite par Broët et al, qui a inclus 226 échantillons d'adénocarcinome bronchique chez qui une mutation de l'EGFR a été recherchée : 136 patients de l'Europe occidentale et 90 patients de l'Asie de l'est. L'âge moyen était de 63 ans (42-84) pour les patients de l'Europe occidentale et 66 ans (30-85) pour les patients de l'Asie de l'est [44].

En Asie, une étude coréenne a été réalisée par Jang et al, et faite sur des échantillons d'adénocarcinome fixés au formol de 104 patients chez qui une mutation de l'EGFR a été recherchée. Cette étude a retrouvée une médiane d'âge de 57 ans (30-76) chez ces patients [57]. De même, selon l'étude faite par Ahn et al, portant sur 120 patients Coréens, l'âge moyen était de 61 ans [46].

Le tableau 6 ci-dessous résume la médiane d'âge selon les différentes études :

Auteur	Année	Pays	Médiane d'âge chez la population générale
Leidner et al [56]	2009	USA (afro)	64 (46-81)
Cote et al [40]	2011	USA	57.6
Broet et al [44]	2011	France	63 (42-84)
Ahn et al [46]	2008	Corée	61
Sun et al [58]	2010	Chine	58.09 +/-9.9
Jang et al [57]	2009	Corée	57.3 (30-76)
Notre série	2012	Maroc	67

Tableau 6 : La médiane d'âge chez les patients avec mutation EGFR recherchée selon différentes études

Selon ces différentes études, la médiane d'âge des populations mises au dépistage des mutations EGFR n'était pas très différente et était comprise entre 57 et 64 ans. Dans notre étude, nous retrouvons une population avec un âge médian de 67 ans ce qui rejoint globalement les données de la littérature.

La médiane d'âge chez les patients EGFR mutés est également similaire selon les différentes études américaines et asiatiques (Tableau 7). Citons l'étude américaine réalisée par Cote et al, et portant sur des échantillons tumoraux obtenus de 67 Noirs américains et 77 patients blancs avec CBNPC. L'âge médian au moment du diagnostic était de 63.8 ans chez les patients portant une mutation EGFR [40]. Dans notre étude, nous retrouvons chez les patients présentant une mutation EGFR une médiane d'âge de 61.8, ce qui correspond aux données de la littérature.

Auteur	Année	Pays	Médiane chez population EGFR+
Cote et al [40]	2011	Usa	63.8
Huang et al [59]	2004	Usa (Californie)	63.6 (40-82ans)
Zhuo et al [60]	2011	Chine	60.5 (27-76)
Notre série	2012	Maroc	61.8

Tableau 7 : La médiane d'âge chez les patients EGFR mutés selon différentes études

Au total, on n'a pas de particularités épidémiologiques concernant l'âge quand on compare les données de notre série Marocaine et celles de la littérature.

3.2 Sexe

Selon la littérature, il a été rapporté que les mutations d'EGFR étaient plus fréquentes chez les patients de sexe féminin que chez les patients de sexe masculin avec une fréquence de 38% chez la femme et 10 % chez l'homme [38] (Figure 7).

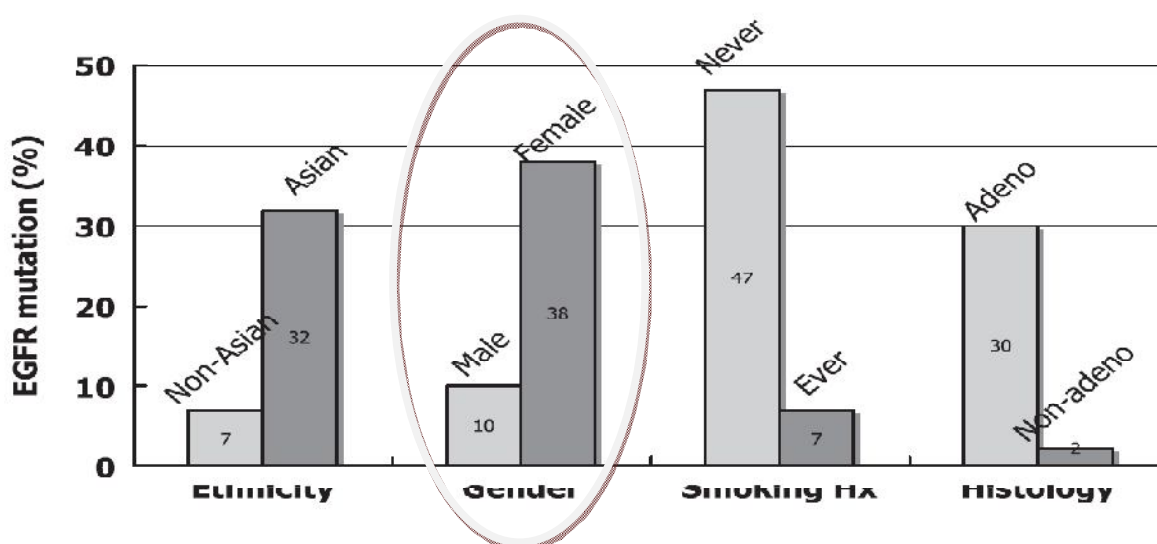


Figure 7 [38] : La fréquence de mutation EGFR selon le sexe

Ces données sont retrouvées aussi bien dans les études asiatiques que caucasiennes. En effet, Shigematsu et al. [23] ont démontré que les mutations du gène EGFR chez les patients Japonais étaient plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes. Une autre étude menée par Tomizawa et al, avait montré

que la mutation de l'EGFR était significativement plus fréquente chez le sexe féminin (47%) que masculin (12%).

En Europe, l'étude espagnole réalisée par Rosell et al sur 2105 patients atteints de cancer du poumon, a rapporté également un taux de mutation de l'EGFR plus fréquent chez les femmes (69,7%) [24].

Selon l'analyse groupée, pour une population de patients européens, des données présentes dans le dossier de dépôt de demande d'AMM à l'EMA pour le gefitinib [61], la fréquence des mutations était de 17 % chez les femmes et seulement de 6 % chez les hommes (Tableau 8) .

FACTEURS CLINIQUES	P VALUE	PROBABILITÉ D'ÊTRE EGFR+	
Sexe	0,0397	1,7 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes	40/235 (17 %) des femmes sont EGFR+ 35/551 (6 %) des hommes sont EGFR+

Tableau 8 [61] : Relation entre le sexe et la présence d'une mutation de l'EGFR chez les patients européens

A noter que certains auteurs n'ont pas rapporté d'association significative entre la présence d'une mutation de l'EGFR et le sexe. C'est le cas de certaines études chinoises [59], mais qui ont porté sur un nombre limité de patients ne permettant pas de tirer de conclusions définitives concernant cette population.

Dans notre étude, la fréquence des mutations de l'EGFR était significativement plus importante chez la femme (48%) que chez l'homme (8%) ce qui rejoint les données de la littérature.

3.3 Statut tabagique

Les données de la littérature rapportent un taux plus élevé des mutations d'EGFR chez les patients qui n'ont jamais fumé avec une fréquence de 47% chez les non tabagiques et 7 % chez les tabagiques [38] (Figure 7).

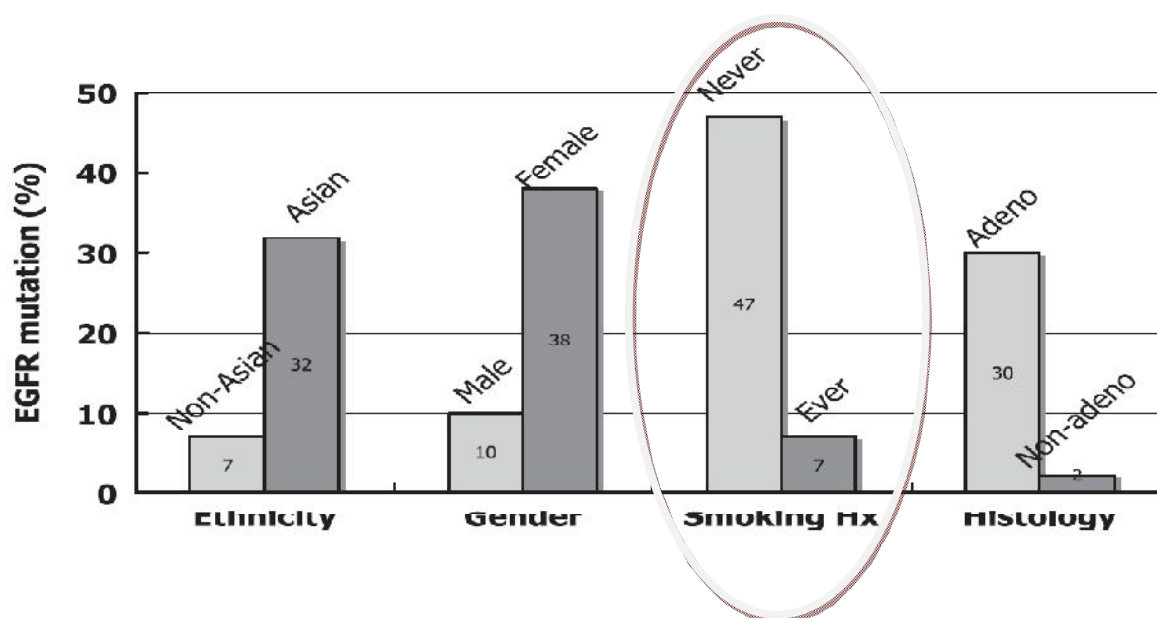


Figure 7 [38] : La fréquence de mutation EGFR selon le statut tabagique

Dans une étude réalisée par Tomizawa et al [41], les mutations de l'EGFR ont été détectées chez 29 des 120 tumeurs (24%). Les mutations de l'EGFR étaient significativement plus fréquentes chez les non fumeurs (47%) que chez les fumeurs (13%, $p < 0,0001$).

L'analyse groupée, pour une population de patients européens, des données présentes dans le dossier de dépôt de demande d'AMM à l'EMA pour le gefitinib [61] montre que la fréquence des mutations est de 40 % chez les non-fumeurs et seulement de 7 % chez les fumeurs (Tableau 9).

FACTEURS CLINIQUES	P VALUE	PROBABILITÉ D'ÊTRE EGFR+	
Fumeurs/non-fumeurs	< 0,0001	6,5 fois plus élevée chez les patients n'ayant jamais fumé que chez les fumeurs	28/70 (40 %) des non-fumeurs sont EGFR+ 47/716 (7 %) des fumeurs sont EGFR+

Tableau 9 [61] : Relation entre le statut tabagique et la présence d'une mutation de l'EGFR chez les patients européens

L'étude espagnole de Rosell [24], a également démontré que les mutations de l'EGFR ont été plus fréquentes chez les patients qui n'avaient jamais fumé (66,6%).

Chez la population chinoise, on retrouve les mêmes données contradictoires pour le statut tabagique que pour l'âge. Huang et al, n'ont rapporté aucune association significative entre la présence d'une mutation de l'EGFR et les antécédents de tabagisme chez les patients chinois [59], mais

comme cité précédemment, ces données sont basées sur un nombre limité de patients ne permettant pas une analyse fiable.

Dans notre série, la fréquence des mutations de l'EGFR chez les non fumeurs est de 42% comparée à celle des fumeurs qui est de 7%, ce qui rejoint tout à fait les données de la littérature.

3.4 Type histologique

Il est connu que les mutations de l'EGFR se retrouvent surtout chez les patients avec type histologique adénocarcinome (30%) et qu'ils sont très rares dans les autres types (2%) [38] (Figure 7).

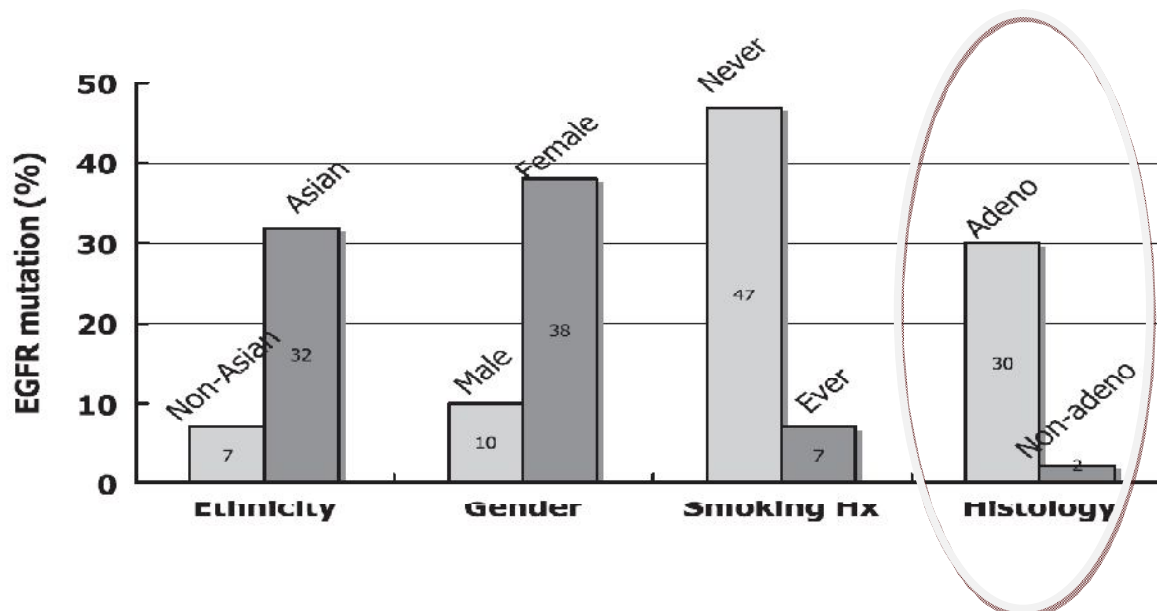


Figure 7 [38] : La fréquence de mutation EGFR selon le type histologique

Dans notre série, nous n'avons pas pu analyser ce paramètre vu que notre étude a été limitée exclusivement aux patients présentant un cancer du poumon type adénocarcinome.

4. Limites de notre étude

Notre étude a certaines limites dont le manque de certaines données, en particulier le statut tabagique de certains patients et le nombre de patients inclus qui reste réduit comparativement à d'autres séries internationales. Néanmoins, notre étude a le mérite d'être la première à rapporter le taux de fréquence de mutation de l'EGFR au Maroc et en Afrique et servirait éventuellement de support pour d'autres études à plus large effectif.

II. IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES : REVUE DE LA PLACE DES TKI

1. Les TKI-EGFR au-delà de la première ligne

Initialement, les monothérapies par TKI-EGFR ont été développées dans le CBNPC avancé après échec d'une chimiothérapie standard à base de platine.

Les essais IDEAL 1 [62] mené au Japon et IDEAL 2 [63] mené en Europe et aux Etats-Unis sont des études de phase II randomisées comparant deux doses de géfitinib de 250 mg/jour et 500 mg/j, en monothérapie au-delà de la première ligne de traitement après échec d'une chimiothérapie à base de platine et/ou de docetaxel. Cinquante pour cent des patients ont tiré un bénéfice clinique du traitement (réponse partielle ou stabilisation). Un tiers des patients étaient en vie un an après le début du traitement par géfitinib. Par contre, dans l'essai phase III randomisé ISEL [64] comparant le géfitinib au placebo chez 1692 patients atteints de CBNPC en échec d'une ou deux lignes de chimiothérapie, le taux de réponse a été de 8% pour le géfitinib vs 1% pour le placebo, mais ni la survie médiane (5,6 vs 5,1 mois : $p=0,089$) ni la survie à un an (27 vs 21 mois) n'étaient significativement améliorées. Les résultats de cet essai n'ont pas fait retenir le géfitinib, initialement approuvé par la FDA en mai 2003, dans cette indication.

Dans l'essai canadien BR21 [65] portant sur 730 patients atteints de CBNPC de stade avancé, l'erlotinib à la dose de 150mg/j a été comparé au placebo. Les patients avaient reçu au moins une ligne de chimiothérapie. Le taux de réponse était de 9% avec l'erlotinib. La survie médiane était de 6,7 vs 4,7 mois et la survie à un an de 31% vs 22 %. Ces différences étaient statistiquement

significatives ($p=0,0001$) et étaient à l'origine de l'approbation de l'erlotinib aux Etats-Unis et en Europe dans le CBNPC après échec d'une première ligne de chimiothérapie.

Par ailleurs, les études précédentes ont montré une efficacité des TKI-EGFR, d'autant plus importante que les patients étaient d'origine asiatique, qu'ils étaient de sexe féminin, qu'ils étaient non fumeurs et que la tumeur était de types histologiques adénocarcinome et bronchiolo-alvéolaire. La survenue d'un rash cutané chez les patients au cours du traitement par les TKI qui sont généralement bien tolérés (diarrhée et toxicité cutanée principalement) ainsi que la présence d'un grand nombre de copie de l'EGFR étaient des facteurs prédictifs de réponse et de survie [65-66].

2. TKI-EGFR et mutations de l'EGFR.

Le séquençage du gène EGFR dans le tissu tumoral a montré que la majorité des tumeurs qui répondaient aux TKI-EGFR portaient des mutations dans le domaine tyrosine kinase de l'EGFR, spécifiquement dans les exons 18 à 21 [67-68]. Deux mutations ressortaient du point de vue de leur fréquence, les délétions 747-752 de l'exon 19 et la mutation ponctuelle L858R de l'exon 21 qui représentent à elles seules 85 % des mutations de l'EGFR. La distribution de ces deux mutations activatrices serait similaire dans les études qu'elles soient d'origine asiatique ou non [24].

Plusieurs méta-analyses et études prospectives de cohorte ont confirmé que les patients qui présentaient une mutation activatrice de l'EGFR avaient un avantage net en terme de taux de réponse objective, de survie sans progression et de survie globale par rapport à ceux dont l'EGFR n'était pas muté [24 ,69-71].

D'autres essais de phase III ont comparé l'intérêt d'un traitement par géfitinib ou erlotinib contre une chimiothérapie standard en première ligne chez des patients présentant un CPNPC avancé ou métastatique en se basant soit sur les critères cliniques d'efficacité des TKI soit sur la présence de mutation de l'EGFR (Figure 11).

L'essai IPASS est la plus large étude de phase III ayant comparé en première ligne de traitement un TKI-EGFR par géfitinib (609 patients) à une chimiothérapie par paclitaxel-carboplatine (608 patients) [72]. Les critères de sélection étaient cliniques avec une population constituée de patients exclusivement asiatiques, majoritairement des femmes, anciens fumeurs légers (< 10 paquets-année) ou non-tabagiques et porteurs d'un adénocarcinome. Cet essai a montré la non-infériorité du géfitinib en comparaison à la bithérapie (médiane de survie sans progression de 5,7 versus 5,8 mois). Cependant, l'analyse des courbes montre qu'elles se croisent, signifiant que l'étude avait enrôlé deux populations, ce que les auteurs avaient anticipé en proposant une analyse pré-spécifiée de la population avec mutation EGFR. L'analyse a montré que chez les patients EGFR positifs, les taux de réponse et de survie sans progression étaient largement meilleurs pour les patients traités par géfitinib par rapport à ceux traités par chimiothérapie alors que l'inverse était retrouvé chez les patients EGFR négatifs.

La deuxième étude basée sur des critères de sélection cliniques est FIRST SIGNAL [73]. Cet essai, à effectif moins important, a également démontré la supériorité du géfitinib sur une chimiothérapie à base de gemcitabine-cisplatine chez la population EGFR positif, en termes de réponse objective et en survie sans progression.

Les études OPTIMAL, NEJ002 et WJTOG3405 [54,74-75] ont pris comme critère de sélection la mutation de l'EGFR. La comparaison entre TKI-EGFR (erlotinib et géfitinib) et chimiothérapie, chez ces patients exclusivement EGFR muté, est largement en faveur du groupe recevant un TKI.

L'essai EURTAC est le premier essai de phase III européen comparant en première ligne de traitement l'erlotinib à une chimiothérapie standard chez des patients exclusivement caucasiens présentant un CBNPC EGFR muté. Les résultats, montraient une amélioration significative en terme de survie sans progression, qui était l'objectif principal de l'étude, en faveur du bras erlotinib (9,4 Vs 5,2 mois, $p < 0,0001$). Cet avantage est retrouvé dans tous les sous-groupes de stratification en dehors de celui des fumeurs actifs et des ex-fumeurs. La tolérance sous erlotinib était acceptable avec comme principales toxicités : la diarrhée (57,3%), l'asthénie (53,3%), et le rash (49,3%) [76].

L'ensemble des résultats de ces études converge pour montrer qu'un traitement par TKI en première ligne apporte un bénéfice significatif en terme de taux de réponse et de survie sans progression chez les patients présentant un EGFR muté par rapport à une chimiothérapie classique. L'absence de bénéfice en terme de survie globale noté dans ces essais, pourrait être expliquée par l'impact des lignes ultérieures du traitement (cross over) sachant que le bénéfice des TKI serait identique qu'il soit administré en première ligne de traitement ou au-delà [24].

First-Line Use of EGFR TKIs

Study	Comparison	PFS, mo	PFS HR (95% CI)	OS, mo	OS HR (95% CI)
EURTAC ^a	Erlotinib vs chemotherapy	9.7 vs 5.2	.37 (.25-.54)	19.3 vs 19.5	1.04 (.65-1.68)
OPTIMAL ^b	Erlotinib vs carbo/gemcitabine	13.1 vs 4.6	.16 (.1-.26)	22.7 vs 28.9	1.04 (.69-1.58)
WJTOG3405 ^c	Gefitinib vs cisplatin/docetaxel	9.2 vs 6.3	.49 (.34-.71)	36 vs 39	1.19 (.77-1.83)
NEJSG ^d	Gefitinib vs carbo/paclitaxel	10.8 vs 5.4	.3 (.22-.41)	30.5 vs 23.6	NA (<i>P</i> = .31)
IPASS ^e	Gefitinib vs carbo/paclitaxel	9.5 vs 6.3	.48 (.26-.64)	21.6 vs 21.9	1 (.76-1.33)
First-SIGNAL ^f	Gefitinib vs cisplatin/gemcitabine	8 vs 6.3		27.2 vs 25.6	
LuxLung 3 ^g	Afatinib vs cisplatin/pemetrexed	11.1 vs 6.9	.58 (.43-.78)	Not mature	Not mature

a. Rosell R, et al. *Lancet Oncol.* 2012;13:239-246.; b. Zhou C, et al. *Lancet Oncol.* 2011;12:735-742; c. Mitsudomi T, et al. *Lancet Oncol.* 2010;11:121-128; d. Maemondo M, et al. *N Engl J Med.* 2010;362:2380-2388; e. Fukuoka M, et al. *J Clin Oncol.* 2011;29:2866-2874; f. Han JY, et al. *J Clin Oncol.* 2012;30:1122-1128; g. Yang JC, et al. *J Clin Oncol.* 2012;30. Abstract LBA7500.

Figure 11 : les essais comparant un TKI à une chimiothérapie en première ligne thérapeutique dans le CBNPC EGFR muté

3.TKI-EGFR en maintenance

L'objectif du traitement de maintenance est de consolider l'effet d'une chimiothérapie de première ligne, dès la fin de celle-ci, par l'introduction d'une nouvelle thérapeutique chez les patients répondeurs ou stables. Ces dernières années ont connu la publication des résultats de plusieurs essais évaluant ce concept en particulier avec les thérapeutiques ciblées comme les TKI-EGFR.

Il y a principalement quatre essais qui ont évalué l'apport des TKI dans le CPNPC en situation de maintenance, dont 3 avec erlotinib (SATURN, ATLAS et IFCT-GFPC0502) et un avec gefitinib (EORTC 08021) (Tableau 10). Ces études ont démontré des résultats intéressants, en particulier l'essai SATURN, qui a prouvé un bénéfice en survie globale en faveur du traitement de maintenance par erlotinib. Ce dernier est actuellement approuvé en traitement de maintenance en Europe, y compris en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR, chez les patients stables après une chimiothérapie d'induction.

Actuellement, il est clair que la maintenance avec les TKI est une nouvelle option chez les patients présentant un CBNPC avancé ou métastatique n'ayant pas progressé après une chimiothérapie première. Elle permet aux patients de recevoir directement un traitement de deuxième ligne (presque la moitié des patients ne l'auraient pas reçu si attente jusqu'à la progression), d'avoir une pause de la chimiothérapie (moins de visites à l'hôpital) et de prendre des molécules par voie orale généralement bien tolérées.

Etude	Première ligne	Comparaison	SSP HR (95% CI)	p	SG HR (95% CI)	p
SATRUN [77]	Platine-3G	Erlotinib Vs Placebo	0,71 (0,62-0,82)	S	0,81 (0,70-0,95)	S
ATLAS [78]	Platine-3G-B	B + Erlotinib Vs B + Placebo	0,722 (0,592-0,881)	S	0,92 (0,70-1,21)	NS
IFCT-GFPC 0502 [79]	GC	Erlotinib Vs Observation	0,82 (0,73-0,93)	S	0,91 (0,80-1,04)	NS
EORTC 08021 [80]	Platine -3G	Géfitinib Vs Placebo	0,61 (0,45-0,83)	S	0,83 (0,60-1,15)	NS

3G : Cytotoxiques de 3^{ème} génération, B : Bevacizumab, GC : Gemcitabine-Cisplatine, SSP : survie sans progression, SG : survie globale, HR : Hasard Ratio, S : significatif, NS : non significatif

Tableau 10 : Les études de phase III évaluant les TKI-EGFR en maintenance

4.TKI chez les patients dont l'état général les rend non éligibles à un traitement par chimiothérapie

Dans les CBNPC avancés ou métastatiques, les patients se présentant avec un mauvais état général : OMS 3 ou 4 (Annexe 3) ne sont pas considérés éligibles à un traitement par chimiothérapie en raison de la toxicité et l'absence d'efficacité de cette dernière chez cette catégorie de malades. Plusieurs auteurs ont tenté d'évaluer le bénéfice des TKI-EGFR dans cette situation. Les différentes études n'ayant pas utilisé des critères de sélection pour le géfitinib ont retrouvé des résultats insatisfaisants avec un taux de réponse objective de l'ordre de 25% et une survie médiane qui ne dépassait pas les 2,5 mois [81,82].

Par contre, dans l'étude de Inoue et al [83], testant spécifiquement le gefitinib chez des patients avec un statut EGFR muté, un taux de réponse objective de 68% et une survie médiane atteignant les 18 mois ont été notés. Ceci indique que le géfitinib serait la meilleure option pour les patients altérés avec EGFR muté ne pouvant recevoir une chimiothérapie standard.

5.La résistance aux TKI-EGFR

La résistance acquise survient virtuellement dans toutes les tumeurs qui avaient initialement répondu aux TKI-EGFR. Deux mécanismes susceptibles d'engendrer cette résistance ont été identifiés:

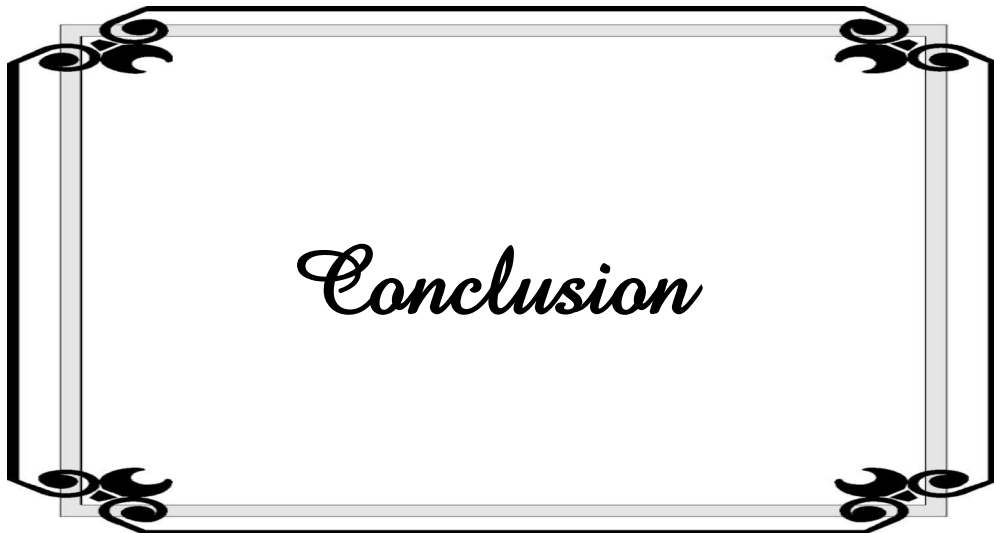
D'une part, certaines mutations confèrent une résistance aux TKI-EGFR. En effet, les tumeurs des patients traités par gefitinib et erlotinib acquièrent une résistance secondaire à ces traitements suite à l'apparition d'une mutation T790M située dans l'exon 20. Celle-ci se caractérise par un remplacement d'une thréonine par une méthionine au niveau du codon 790 et est retrouvée chez approximativement 50 % de tous les patients au moment de l'apparition de la résistance acquise aux TKI-EGFR. Elle serait responsable d'un changement de la structure de la poche de liaison à l'ATP empêchant la fixation des TKI-EGFR réversibles par encombrement stérique [84]. D'autres mutations de résistance sont également retrouvées mais de façon beaucoup plus rare comme la mutation D761Y dans l'exon 19 et certaines insertions ponctuelles dans l'exon 20 [14].

D'autre part, la résistance acquise aux TKI-EGFR pourrait provenir du développement d'autres voies de signalisation indépendantes de l'EGFR. C'est le cas de l'amplification de MET qui agit sur la voie de signalisation PI3K (20% des cas) [85] et l'activation de la voie HER2 (muté dans 4% des CBNPC) [86].

Pour prévenir ou passer par-dessus ces résistances, plusieurs stratégies sont proposées. En raison de la réduction de la fixation des TKI-EGFR réversibles par la survenue de la mutation T790M, l'une des solutions serait d'inhiber de façon irréversible la fixation de l'ATP aux domaines tyrosines kinases. L'afatinib ou BIBW2992 est un nouvel TKI-EGFR irréversible ciblant à la fois EGFR et HER2. Dans l'étude Lux-Lung, 585 malades présentant un adénocarcinome du poumon avancé ayant progressé après une ou deux lignes de traitement et ayant reçu au moins 12 semaines d'erlotinib ou de géfitinib ont été inclus. Ils ont été randomisés pour recevoir soit l'afatinib soit un placebo. Les résultats montrent une différence statistiquement significative en ce qui concerne la survie sans progression (3,3 mois contre 1,1 mois ; $p < 0,0001$), cependant, sans impact sur la survie globale qui était le critère principal de l'étude [40].

En raison des bénéfices théoriques, sur des modèles murins, du double blocage du récepteur EGFR par un TKI-EGFR irréversible et un anticorps monoclonal anti EGFR [87], l'association afatinib et cetuximab était évaluée dans une étude récente. Soixante et un patients présentant un CBNPC EGFR muté avec une résistance acquise à l'erlotinib ou au géfitinib recevaient une combinaison d'afatinib et de cetuximab. Plus de la moitié de la population possédait la mutation de résistance T790M. Les résultats étaient très prometteurs avec un taux de réponse objective de 35% et 31% pour la population globale et celle porteuse de la mutation T790M respectivement. Les effets indésirables de grade 3 et plus étaient principalement rashes (8%) et diarrhées (5%) [88].

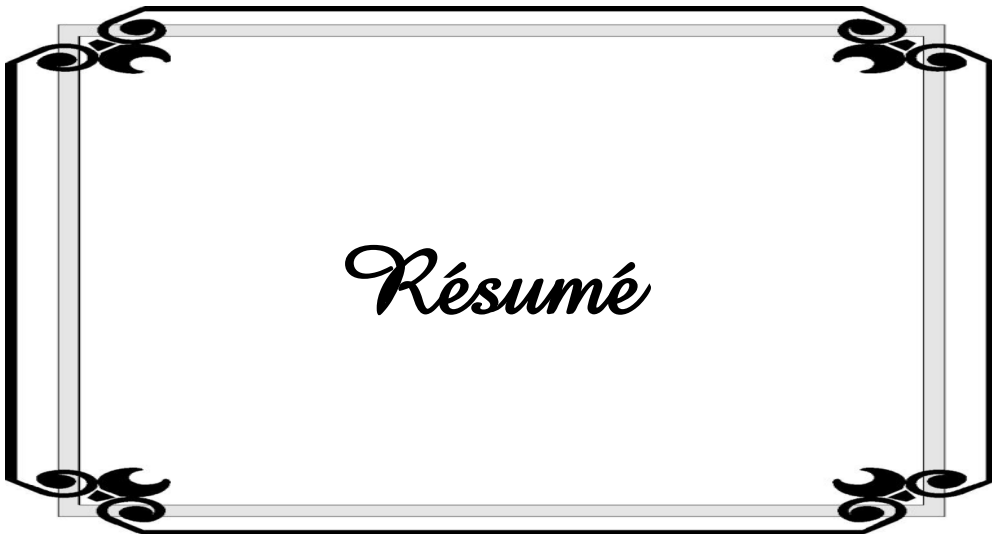
Une autre approche pour contourner la résistance acquise aux TKI-EGFR serait de cibler les autres voies de signalisation parallèles ou convergentes. L'exemple type est l'amplification de c-MET qui est associée à un mauvais pronostic dans le CPNPC et à une résistance à l'erlotinib [85]. MetMAB est un anticorps monoclonal visant spécifiquement cette cible dont les résultats d'une étude phase II randomisée ont été récemment présentés. Cette étude nord-américaine a inclus 128 malades présentant un CPNPC de stade IIIB/IV ayant déjà reçu 2 ou 3 lignes de traitement et a comparé un bras associant erlotinib et MetMAB à un bras avec erlotinib seul. L'analyse préséparée réalisée en fonction du niveau d'expression montre un bénéfice significatif tant en termes de survie sans progression (RR = 0,56) que de survie globale (RR = 0,55) en faveur de MetMAB dans le groupe des malades exprimant de façon élevée MET [89]. L'ARQ 197-209, un autre inhibiteur oral de c-MET, est actuellement en cours d'essai de phase III après avoir démontré sur une étude de phase II des résultats très encourageants en association avec l'erlotinib en terme de survie sans progression et de survie globale [90].



Presque un cinquième des adénocarcinomes pulmonaires marocains sont porteurs d'une mutation EGFR. Cette fréquence de mutation est plus élevée que celle observée chez les caucasiens, mais inférieure à celle de la population asiatique. Notre série serait la première à rapporter un taux de mutation de l'EGFR au Maroc et en Afrique.

Le taux élevé de la fréquence de mutation au niveau de l'exon 19 et moindre au niveau de l'exon 21 chez la population marocaine pourrait se traduire par une meilleure réponse aux TKI par rapport aux autres patients asiatiques et caucasiens.

D'autres études à plus large effectif, ou mieux randomisées, restent primordiales pour vérifier l'ensemble de ces résultats.



Résumé

Titre La mutation EGFR dans l'adénocarcinome pulmonaire : caractéristiques de la population marocaine à travers une étude prospective

Mots clés : Adénocarcinome, poumon , mutation EGFR , étude prospective

Auteur Salma El Ghissassi

Les mutations de l'EGFR rapportées dans les CBNPC sont des cibles thérapeutiques potentielles. Une amélioration de la réponse et de la survie avec les TKI a été démontrée chez les patients présentant ces mutations. La fréquence de la mutation de l'EGFR est race-dépendante avec un taux plus élevé chez la population asiatique (30%) que chez les caucasiens (10 à 15 %). Les mutations de l'exon 19 ont été associées à une meilleure réponse aux TKI par rapport aux mutations de l'exon 21.

C'est une étude prospective analysant la fréquence et le spectre de mutations EGFR réalisées au niveau de 3 laboratoires à Rabat et un à Casablanca. La période de l'étude s'étale du 11/10 au 08/12. La recherche de mutation s'est effectuée dans les exons 18 à 21 par technique PCR et séquençage. Seuls les patients marocains porteurs d'un adénocarcinome pulmonaire ont été inclus dans cette étude.

L'analyse de mutation de l'EGFR a été réalisée chez 137 patients. La fréquence globale de la mutation de l'EGFR était de 21%. Les types de mutations principalement détectées sont au niveau de l'exon 19 (69%), suivis par l'exon 21 (21%) et l'exon 20 (7%). La présence d'une mutation de l'EGFR était associée au sexe féminin (48% Vs 8% chez les hommes) et au statut non tabagique (93% chez les non tabagiques vs 7% chez les tabagiques).

Presque 1/5 des adénocarcinomes pulmonaires marocains sont EGFR +. Cette fréquence est plus élevée chez les caucasiens, mais inférieure à celle des asiatiques. Le taux élevé des mutations de l'exon 19 chez les marocains pourrait se traduire par une meilleure réponse aux TKI.

Abstract

Title : EGFR mutation in pulmonary adenocarcinoma: Moroccan population characteristics through a prospective study .

Key words: lung , adenocarcinoma , EGFR mutation, prospective study

Auteur : Salma El Ghissassi

EGFR mutations reported in Non-Small-Cell lung cancer (NSCLC) are potential therapeutic targets leading to improved response and survival with tyrosine kinase inhibitors (TKI) in patients carrying such mutations. The frequency of EGFR mutations is ethnicity-dependent with a higher proportion in Asian populations (30%) than in Caucasians (10-15%). Furthermore, exon 19 mutation is associated with better response to EGFR-TKI compared to exon 21 mutation. The objective of this study was to report the frequency and spectrum of EGFR mutations in unselected group of Moroccan lung adenocarcinoma patients.

This is a prospective study analyzing the frequency and spectrum of EGFR mutations performed in 3 laboratories in Rabat and Casablanca. The study period spans from November 2010 to August 2012. The research was carried out mutation in exons 18-21 by PCR and sequencing (tested outsourcing. Moroccans Only patients carrying a lung adenocarcinoma were included in this study.

Analysis of EGFR mutation was performed in 137 patients. The overall frequency of the EGFR mutation was 21%. The types of mutations are mainly detected in exon 19 (69%), followed by exon 21 (21%) and exon 20 (7%). The presence of a mutation in EGFR was associated with female gender (48% vs. 8% for men) and non-smoking status (93% in non smoking vs 7% in tobacco).

Some one fifth of Moroccan lung adenocarcinoma tumors harbor EGFR mutations. This mutation frequency is higher than that found in Caucasians but lower than in Asian population. The high rate of exon 19 mutation in Moroccan population may result in a higher frequency of response to TKI.

ملخص

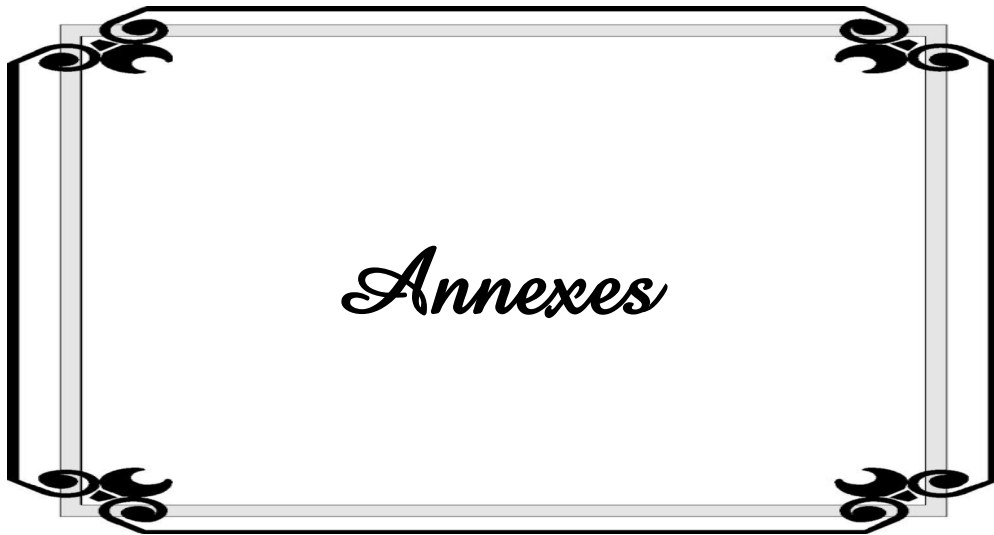
العنوان: طفرة EGFR في غدية الرئوي: الخصائص السكانية في المغرب من خلال دراسة استطلاعية
الكلمات الأساسية: غدية - الرئة - طفرة EGFR - دراسة استطلاعية
من طرف: سلمى الغساسبي

طفرات عامل النمو التحت جلدي المذكورة في أنواع سرطان الرئة ذو الخلايا الغير صغيرة علاجاً مستهدفاً. و قد تمت البرهنة عند مرضى هذه الطفرات على تحسن و استجابة عند استعمال تيروزين كيناز. ذلك أن تردد طفرات عامل النمو التحت جلدي يحدث بنسبة أكثر ارتفاعاً عند الأسيويين (20%) و أقل عند القوقازيين (10 إلى 15%). و من جهة أخرى كونت طفرات الأكسون 19 إستجابة أفضل لمثبط تيروزين كيناز بالمقارنة مع طفرات الأكسون 21.

يتعلق الأمر بدراسة إستطلاعية يتم من خلالها تحليل التردد والطيف ما فيما يتعلق بطفرات عامل النمو التحت جلدي التي تم إنجازها على مستوى 3 مختبرات في مدينة الرباط و مختبر آخر في مدينة الدار البيضاء. وقد إمتدت مدة هذه الدراسة من 10/11 إلى 12/08. و قد تم بحث الطفرات في الأكسون من 18 إلى 21 عن طريق تقنية تفاعل بوليميراز متكرر و عن طريق التسلسل (بإستعانة خارجية). وتجدر الإشارة إلى أن هذه الدراسة تخص فقط المرضى المغاربة الحاملين لأدينوكارسينوما الرئة.

لقد شمل إنجاز تحليل طفرات عامل النمو التحت جلدي 137 مريضاً. و كان التردد العام لطفرات يكون نسبة 21%. أما أنواع الطفرات الرئيسية التي تم التعرف عليها فإنها تتعلق بالأكسون 19 (69%) يليه كل من الأكسون 21 (21%) و الأكسون 20 (7%). و من جهة أخرى فإن وجود طفرة من كان يهيم الإناث (48% مقابل 8% عند الرجال) كما كان يهيم وضع التدخين (93% عند غير المدخنين مقابل 7% عند المدخنين).

ما يقارب خمس ذوي أدينوكارسينوما الرئة يحملون طفرة عامل النمو التحت جلدي. هذا التردد في الطفرة عند المقارنة أكثر ارتفاعاً مما يلاحظ عند القوقازيين، لكنه أقل عند الأسيويين. قد تكون النسبة المرتفعة للطفرة المتعلقة بالأكسون 19 عند المغاربة دافعا لاستجابة أفضل لمثبط تيروزين كيناز.



Annexe 1 : Les sous types histologiques du cancer du poumon

<i>NON NEUROENDOCRINES</i>			<i>NEUROENDOCRINES (NE)</i>
Non à petites cellules (NSCLC) 75%			Carcinoïdes typiques
Carcinomes à grandes cellules	Adénocarcinomes *** (distal)	Carcinomes épidermoïdes (ou malpighien ou squameux) ** (proximal)	Carcinoïdes atypiques (bas grade de malignité)
			Carcinomes NE à grandes cellules (grade intermédiaire de malignité)
			Carcinomes à petites cellules (SCLC) 25% * (proximal, haut grade de malignité)

* Fréquence

Annexe 2 : La nouvelle classification 2012 des Adénocarcinomes pulmonaires

IASLC/ATS/ERS Adenocarcinoma Classification

- **Preinvasive lesions**
 - **Atypical Adenomatous Hyperplasia (AAH)**
 - **Adenocarcinoma *in situ* (AIS, ≤3 cm)**
 - Non-mucinous
 - Mucinous
- **Minimally Invasive Adenocarcinoma (MIA, ≤3 cm)**
 - Lepidic predominant tumor with ≤ 5 mm invasion
- **Invasive adenocarcinoma**
 - Lepidic pattern predominant
 - Acinar pattern predominant
 - Papillary pattern predominant
 - Micropapillary pattern predominant
 - Solid pattern predominant



ANNEXE 3

Etat général selon l'OMS

Grade Description

0 Pleinement actif. Le malade peut exercer son activité normale sans aucune restriction.

1 Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais patient ambulatoire, pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes - activité domestique légère, travail de bureau, etc...

2 Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou domestique. Debout plus de 50% de la journée.

3 Ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels. Confiné au lit ou à la chaise plus de 50% de la journée.

4 Complètement handicapé dans sa vie, confiné au lit ou à la chaise en permanence, nécessitant une assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens.



- [1] Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma: a study of six hundred and eighty-four proved cases. *JAMA*, 1950, 143, 329-346.
- [2] Belot A, *Rev Epidemiol Santé Publique* 2008, 56:179
- [3] Registre des cancers du grand Casablanca 2007
- [4] Registre des cancers de Rabat 2007
- [5] Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non smokers. *J Epidemiol Commun Health*, 1978, 32, 303-313.
- [6] Imbrenon E. estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France. Département santé travail-Institut de veille sanitaire, Saint Maurice, 2003, 28.
- [7] Wislez M, Antoine M, Baudrin L, et al. Non-mucinous and mucinous subtypes of adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma features differ by biomarker expression and in the response to gefitinib. *Lung Cancer* 2010 ; 68 : 185-91.
- [8] Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92–98.

- [9] Breathnach OS, Freidlin B, Conley B et al. Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: Sobering results. *J Clin Oncol* 2001;19:1734–1742
- [10] Gazdar, A.F., Personalized medicine and inhibition of EGFR signaling in lung cancer. *N Engl J Med*, 2009.361(10) :p. 1018-20.
- [11] Linardou, H.et al., Somatic EGFR mutations and efficacy of tyrosine kinase inhibitors in NSCLC. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009. 6(6):p. 352-66.
- [12] Lynch, T.J., et al., Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 2004. 350(21):p. 2129-39.
- [13] Pao, W., et al., EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from « never smokers » and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. 101(36):p.13306-11.
- [14] Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(3):169-81
- [15] Pao, W. and V.A. Miller. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell- lung cancer : current knowledge and future directions. *J Clin Oncol*, 2005. 23(11) :p. 2556-68.

- [16] Cortot, A.B., Les inhibiteurs d'EGFR dans le cancer bronchique non à petites cellules : plus qu'hier et moins que demain. *Rev Pneumol Clin*, 2010. 66(6) :p.367-74.
- [17] Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene*. 2009 Aug;28 Suppl 1:S24-31.
- [18] Nicholson, R.I., J.M. Gee, and M.E. Harper, EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer*, 2001. 37 Suppl 4 : p.S9-15.
- [19] Sandgren, E.P., et al., Overexpression of TGF alpha in transgenic mice : induction of epithelial hyperplasia, pancreatic metaplasia, and carcinoma of the breast. *Cell*, 1990. 61(6) : p.1121-35.
- [20] Hirsh, F.R., et al., Epidermal growth factor family of receptors in preneoplasia and lung cancer : perspectives for targeted therapies. *Lung Cancer*, 2003. 41 Suppl 1 : p. S29-42.
- [21] Herbst, R.S. and P.A. Bunn, Jr., Targeting the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2003. 9(16 pt 1): p. 5813-24.
- [22] Irmer , D., J.O. Funk, and A. Blaukat. EGFR kinase domain mutations – functional impact and relevance for lung cancer therapy. *Oncogene*, 2007. 26(39): p.5693-701.

- [23] Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer*. 2006 Jan 15;118(2):257-62.
- [24] Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Spanish Lung Cancer Group. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361:958-67
- [25] Kancha RK, von Bubnoff N, Peschel C, et al . Functional analysis of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and potential implications for EGFR targeted therapy. *Clin Cancer Res*. 2009 Jan 15;15(2):460-7.
- [26] Yarden Y and Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001. 2(2): p. 127-37.
- [27] Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer : targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2001; 7 : 2958-70.
- [28] Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 172-87.
- [29] Sanford, M. and L.J. Scott. Gefitinib : a review of its use in the treatment of locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *Drugs*, 2009. 69(16): p.2303-28.

- [30] H Swaisland et al. Gefitinib (iressa) pour le cancer pulmonaire non à petites cellules avancé. *The Medical Letter* - Vol. 24, N° 20 (ML USA N° 1138) - 27 septembre 2002
- [31] Costanzo R, Piccirillo MC, Sandomenico C, et al. Gefitinib in non small cell lung cancer. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:815269
- [32] Knetki-Wróblewska M, Kowalski DM, Zajda K et al. Gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Pneumonol Alergol Pol.* 2012;80(5):439-49.
- [33] Tamura K. Targeted therapies for lung cancer]. *Rinsho Ketsueki.* 2008 Aug;49(8):616-21
- [34] Reguart, N., A.F. Cardona, and R. Rosell, Role of erlotinib in first-line and maintenance treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Manag Res,* 2010. 2:p.143-56.
- [35] Reck, M., et al., Reviewing the safety of erlotinib in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Drug Saf,* 2011. 10(1): p. 147-57.
- [36] Miller et al. Phase IIb/III double-blind randomized trial of BIBW 2992, an irreversible inhibitor of EGFR/HER1 and HER2 + best supportive care (BSC) versus placebo + BSC in patients with NSCLC failing 1–2 lines of chemotherapy and erlotinib or gefitinib (LUX-Lung 1). *ESMO* 2010. Abstract ID: LBA1
- [37] Griffiths, Anthony J.F., Miller, et al., An introduction to genetic analysis, 7/e, 2000, W .H. Freeman.Chapitre 12.

- [38] Mitsudomi T, Kosaka T, Yatabe Y. Biological and clinical implications of EGFR mutations in lung cancer. *Int J Clin Oncol.* 2006;11:190-198
- [39] Cadranel J, Beau-Faller M, et al. Biological and clinical prognostic factors in patients with advanced non-small-cell cancer (NSCLC) treated by erlotinib: Preliminary results of the ERMETIC cohort. *ASCO Meeting Abstracts* May 20 2009: 8079.
- [40] Cote ML, Haddad R, Edwards DJ, et al. Frequency and type of epidermal growth factor receptor mutations in African Americans with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011 Mar;6(3):627-30.
- [41] Tomizawa Y, Iijima H, Suguna N, et al. Clinicopathologic significance of the mutations of the epidermal growth factor receptor gene in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11:6816–6822.
- [42] Reinersman JM, Johnson ML, Riely GJ, et al. Frequency of EGFR and KRAS mutations in lung adenocarcinomas in African Americans. *J Thorac Oncol.* 2011 Jan;6(1):28-31.
- [43] Smits AJ, Kummer JA, Hinrichs JW, et al. EGFR and KRAS mutations in lung carcinomas in the Dutch population: increased EGFR mutation frequency in malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma. *Cell Oncol (Dordr).* 2012 Jun;35(3):189-96.

- [44] Broët P, Dalmasso C, Tan EH, et al. Genomic Profiles Specific to Patient Ethnicity in Lung Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2011 Jun 1;17(11):3542-50
- [45] Marchetti A, Martella C, Felicioni L, et al: EGFR mutations in non small-cell lung cancer: Analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol* 23:857-865, 2005
- [46] Ahn MJ, Park BB, Ahn JS, et al. Are there any ethnic differences in molecular predictors of erlotinib efficacy in advanced non-small cell lung cancer? *Clin Cancer Res.* 2008 Jun 15;14(12):3860-6.
- [47] Zhong W, Wang M, Li L, et al. EGFR gene mutation statuses in advanced non-small cell lung cancer patients and their influence on effect of géfitinib. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2012 Sep 20;15(9):513-20.
- [48] Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon. Les données nationales de l'INCA 2010
- [49] Distribution of EGFR mutation types. AstraZeneca Data on File 2009
- [50] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. West Japan Oncology Group. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010 ; 11(2):121-8

- [51] Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, et al. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res.* 2006;12:3908–3914
- [52] Paz-Ares L, Sanchez JM, Garcia-Velasco B. A prospective phase II trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with mutations in the tyrosine kinase (TK) domain of the epidermal growth factor receptor (EGFR) (abstract) *J Clin Oncol.* 2006;24:369s
- [53] Fukuoka M, Wu Y, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib (G) versus carboplatin/paclitaxel (C/P) in clinically selected patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Asia (IPASS). *ASCO 2009, Abstract #8006.*
- [54] Zhou C, Wu Y-L, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology.* 2011;12:735-742.
- [55] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947-57

- [56] Leidner RS, Fu P, Clifford B, et al. Genetic abnormalities of the EGFR pathway in African American Patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5620-6.
- [57] Jang TW, Oak CH, Chang HK, et al. EGFR and KRAS mutations in patients with adenocarcinoma of the lung. *Korean J Intern Med*. 2009 Mar;24(1):48-54.
- [58] Sun YH, Fang R, Gao B, et al. Comparable rate of EGFR kinase domain mutation in lung adenocarcinomas from Chinese male and female never-smokers. *Acta Pharmacol Sin*. 2010 May;31(5):647-8.
- [59] Huang SF, Liu HP, Li LH, et al. High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan. *Clin Cancer Res*. 2004 Dec 15;10(24):8195-203.
- [60] Zhuo ML, Wu MN, Zhao J, et al. Epidermal growth factor receptor genotype in plasma DNA and outcome of chemotherapy in the Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2011 Nov;124(21):3510-4.
- [61] Dossier de demande d'AMM pour le gefitinib à l'EMEA
- [62] Fukuo M, Yano S, Giaccone G et al : Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(12) :2237-2246

- [63] Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al : Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small-cell lung cancer : a randomized trial. *JAMA* 2003;290(16): 2149-2158
- [64] Thatcher N, Chang A, Parikh P et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: Results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366:1527–1537
- [65] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123–132
- [66] Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5034–5042
- [67] Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304(5676):1497-500
- [68] Pao W, Ladanyi M. Epidermal growth factor receptor mutation testing in lung cancer: searching for the ideal method. *Clin Cancer Res.* 2007;13(17):4954-5

- [69] Cadranel J, Beau-Faller M, Mauguén A, et al. Biological and clinical prognostic factors in patients with advanced non-small-cell cancer (NSCLC) treated by erlotinib: Preliminary results of the ERMETIC cohort. ASCO 2009, Abstract #8079.
- [70] Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials. Clin Cancer Res 2009;15(16):5267-73
- [71] Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, et al. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. Clin Cancer Res 2009;15(13):4493-8.
- [72] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009;361(10):947-57
- [73] Lee Jin S, Keunchil Park, Sang W. Kim, et al. 13th World Conference on Lung Cancer 2009: Abstracts PRS.4
- [74] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010; 362:2380-8

- [75] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. West Japan Oncology Group. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010 ;11(2):121-8
- [76] R. Gervais, R. Rosell, A. Vergnenegre, B et al. The EURTAC (European Tarceva® vs Chemotherapy) study: interim results of a phase III randomized trial of erlotinib vs chemotherapy (CT) in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutations. *WCLC* 2011, Abstract 733.
- [77] Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010;11:521-529
- [78] Kabbinavar FF, Miller VA, Johnson BE, et al. Overall survival (OS) in ATLAS, a phase IIIb trial comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy (chemo) with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2010; 28: 7526.

- [79] Perol M, Chouaid C, Milleron BJ, et al. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 7507.
- [80] Gaafar RM, Surmont V, Scagliotti G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib (G) in patients (pts) with advanced NSCLC, non-progressing after first-line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021-ILCP 01/03). *J Clin Oncol* 2010; 28: 7518.
- [81] Chang GC, Chen KC, Yang TY, et al. Activity of gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer with very poor performance status. *Invest New Drugs* 2005;23(1):73-7
- [82] Lee YJ, Kim HT, Han JY, et al. First-line gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer with poor performance status. *J Thorac Oncol* 2010;5(3):361-8
- [83] Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. North East Japan Gefitinib Study Group. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27(9):1394-400

- [84] Yun C-H, Mengwasser KE, Toms AV, et al. The T790 mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:2070–2075
- [85] Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to géfitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 007;316(5827):1039-43.
- [86] Cappuzzo F, Bemis L, Varella-Garcia M. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;354(24):2619-21
- [87] Janjigian YY, Azzoli CG, Krug LM, et al. Phase I/II trial of cetuximab and erlotinib in patients with lung adenocarcinoma and acquired resistance to erlotinib. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(8):2521-7
- [88] H. J. Groen, L. Horn, E. F. Smit, et al. Activity and tolerability of combined EGFR targeting with afatinib (BIBW 2992) and cetuximab in T790M+ NSCLC patients. *WCLC 2011*, Abstract O19.07
- [89] D. Spigel, T. J. Ervin^{1,3}, R. Ramlau et al. MetMAb in combination with Tarceva, *ESMO 2010*, Abstract LBA15

- [90] J. H. Schiller, W. L. Akerley, W. Brugger et al. Results from ARQ 197-209: A global randomized placebo-controlled phase II clinical trial of erlotinib plus ARQ 197 versus erlotinib plus placebo in previously treated EGFR inhibitor-naïve patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 28:18s, 2010 (suppl; Abstr LBA7502).

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالمجمل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاع علاصحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 69

سنة : 2013

طفرة EGFR في غذية الرئوي : الخصائص السكانية في المغرب من خلال دراسة إستطلاعية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: **سلمى الخساسبي**

المزودة في: 31 غشت 1987 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: غذية - الرئة - طفرة EGFR - دراسة استطلاعية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس و مشرف

السيد : حسن الريحاني

أستاذ في الأورام الطبية

السيد : محمد إيشو

أستاذ مبرز في الأورام الطبية

السيد : خالد حدادي

أستاذ مبرز في العلاج بالأشعة

السيد : طيب كبداني

أستاذ مبرز في العلاج بالأشعة

أعضاء