



## AVIS DE SOUTENANCE THESE DE DOCTORAT

Présentée par

**Mme : SARA BOUKANSA**

Discipline : Biologie

Spécialité : Génétique et Biologie moléculaire

**Sujet de la thèse :** Les aspects morphologiques, immunohistochimiques et moléculaires du cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde.

**Formation Doctorale :** Sciences Médicales et Recherche translationnelle.

**Thèse présentée et soutenue le lundi 20 mars 2023 à 10h à la Faculté de Médecine et de Pharmacie et Médecine Dentaire devant le jury composé de :**

Nom Prénom	Titre	Etablissement	
Mohamed SMAHI	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie et Médecine Dentaire de Fès	Président
Mehdi KARKOURI	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca	Rapporteur
Basma EL KHANOUSI	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat	Rapporteur
Nawfel MELLAS	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie et Médecine Dentaire de Fès	Rapporteur
Mounia SERRAJ	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie et Médecine Dentaire de Fès	Examineur
Badre Eddine ALAMI	Pr Agrégé	Faculté de Médecine et de Pharmacie et Médecine Dentaire de Fès	Examineur
Zineb BENBRAHIM	Pr Agrégé	Faculté de Médecine et de Pharmacie et Médecine Dentaire de Fès	Examineur
Laila BOUGUENOUCHE	Pr Agrégé	Faculté de Médecine et de Pharmacie et Médecine Dentaire de Fès	Examineur
Hinde EL FATEMI	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie et Médecine Dentaire de Fès	Directeur de thèse

Laboratoire d'accueil : Recherche biomédicale et translationnelle.

Etablissement : Faculté de Médecine et de Pharmacie et Médecine Dentaire de Fès.



## Résumé de la thèse

Le cancer de poumon représente le deuxième type de cancer le plus fréquent après le cancer du sein au Maroc. Au cours des 10 dernières années, différentes altérations moléculaires pilotes, responsables du développement des tumeurs pulmonaires dépendantes d'oncogènes, ont été identifiées, notamment dans le sous-groupe des patients atteints d'adénocarcinome. En parallèle de nombreux progrès ont été réalisés dans les stratégies thérapeutiques du CBNPC métastatique, en particulier le développement des thérapies ciblées. Cette thèse a pour objectif d'établir le profil moléculaire du CBNPC (les mutations EGFR et la translocation ALK), de dégager les caractéristiques des patients porteurs de ces anomalies moléculaires et de suivre leur évolution.

Il s'agit d'une étude prospective porté sur 302 patients atteints d'un CBNPC primitif. Les données cliniques et anatomopathologiques de chaque patient ont été obtenues à partir des dossiers médicaux et des dossiers publiés sur le serveur HOSIX de l'hôpital CHU Hassan II de Fès. La détection de l'expression de la protéine de fusion ALK a été réalisée par immunohistochimie sur l'automate Ventana BenchMark à l'aide de l'anticorps (VENTANA anti-ALK (D5F3)) pour 69 cas. Après l'extraction d'ADN à partir du tissu fixé et inclus en paraffine, la recherche de la mutation EGFR a été réalisée par PCR classique suivie du séquençage Sanger pour 155 cas, par une PCR en temps réel en utilisant le Kit theascreen EGFR RGQ PCR pour 152 cas et par pyroséquençage en utilisant le Kit theascreen EGFR Pyro pour 35 cas. Les résultats obtenus ont été analysés à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistic 21.

Dans cette étude, la moyenne d'âge des patients inclus était de 60,34 ans. Une nette prédominance masculine a été observée avec un pourcentage de 73,8%. 59,60% des patients étaient des tabagiques chroniques dont la majorité étaient de sexe masculin. La plupart des patients 95,2% présentaient des métastases au moment du diagnostic. Dans notre série, 69 tumeurs sur 302 (22,8%) étaient EGFR muté. Une double mutation au niveau de deux exons différents d'EGFR a été révélée chez deux patients donc 71 mutations EGFR ont été détectée dans une série de 302 patients. Pour la distribution des mutations selon les exons, l'exon 19 représente l'exon le plus muté (71,83%) suivie de l'exon 21 (18,30%), l'exon 20 (8,45%) et l'exon 18 (1,40%). La délétion E746\_A750del au niveau de l'exon 19 était le type mutationnel le plus fréquent (33,8%) dans notre population. Les mutations communes du gène EGFR (del19 et L858R), représentaient 81,69% de toutes les mutations. Les mutations rares représentaient un pourcentage de 18,3%. Dans notre série, les mutations du gène EGFR tendent à être plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes (36,58 % contre 17,72%,  $p=0,001$ ) et chez les non-fumeurs que chez les fumeurs (67,18% contre 32,22%,  $p<0,0001$ ). Le sous-type histologique d'adénocarcinome pulmonaire a été réalisé chez 196 patients. Une corrélation significative a été observée entre les mutations EGFR et l'architecture acinaire et papillaire et une association négative avec le sous-type solide. Presque tous les patients (98%) dont les tumeurs étaient EGFR mutés présentaient une expression positive du TTF1. Dans cette étude, les résultats obtenus ont montré que, la présence d'une mutation EGFR était considéré comme un facteur de bon pronostic. La médiane de survie globale chez les cas avec EGFR muté était supérieure à celle du groupe WT. Dans notre série, 3 cas sur 69 ont été ALK réarrangés soit une fréquence de 4,34%. Les patients avec ALK positif étaient plus susceptibles d'être jeunes et de sexe féminin. Avec une différence proche de la signification ( $p=0,08$ ), la fréquence des cas ALK transloqué était plus élevée chez les non-fumeurs. Aucune corrélation significative entre la présence d'une translocation ALK et les différents sous-types histologiques et immunohistochimiques d'adénocarcinome pulmonaire n'a été révélée. Aucune différence significative n'a été retrouvée pour la SG entre les groupes ALK positif et négatif, cependant le groupe ALK positif a présenté une médiane de survie globale de 15 mois et qui est inférieure à celle du groupe ALK négatif (21 mois).

Cette étude, a permis de de dégager les différents caractéristiques clinico-pathologiques, morphologiques et immunohistochimiques des patients EGFR muté et ALK réarrangé et d'identifier l'impact de ces deux altérations sur la survie des patients atteint d'un CBNPC dans le contexte Marocain.

**Mots clé :** cancer bronchique non à petites cellules, EGFR mutation, translocation ALK, séquençage Sanger, PCR en temps réel, pyroséquençage, région Nord-Est, Maroc.