



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 172

**Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67
dans le carcinome mammaire de classification moléculaire
HER2 enrichi.**

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/06/2022

PAR

Mlle. MARKOUK Oumaima

Née le 22 juillet 1996 à Marrakech

Ancien Interne du CHU Mohammed VI de Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Carcinome mammaire - Classification moléculaire - HER2 enrichi - Ki67-
Corrélation- Facteurs pronostiques

JURY

Mme

N.MANSOURI

Professeur de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

PRESIDENTE

Mme.

H. RAIS

Professeur d'Anatomie pathologique

RAPPORTEUR

Mme

M.KHOUCHANI

Professeur de radiothérapie



JUGES



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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS



**UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE DE
MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRARATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la cooperation

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux affaires pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie-réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique

AMAL Said	Dermatologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie clinique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KISSANI Najib	Neurologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	KRIET Mohamed	Ophthalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	LOUHAB Nissrine	Neurologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrahbi rabou	Pédiatrie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie-réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUJAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUJAJ ABDELJALIL	Ophthalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie

BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- vasculaire	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique

CHAKOUR Mohammed	Hématologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Laila	Biochimie-chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	SORAA Nabila	Microbiologie- virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie-réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammad	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio- vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie-cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation Fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophthalmologie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique	NADER Youssef	Traumato-orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie-mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique

HAMMOUNE Nabil	Radiologie		
----------------	------------	--	--

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL-QADIRY Rabiya	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI Fihri Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie

AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCI Asmae	Microbiologie-virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MAOUJOUR Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto-rhino-laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie

BENYASS Youssef	Traumatologie- orthopédie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie- réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie- réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie- réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie- mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAl Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio- organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie

AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie- réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCI Asmae	Microbiologie- virologie

BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophthalmologie	MAOUJOUJ Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie- orthopédie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	YAHYAOUI Hicham	Hématologie

EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZOUIITA Btissam	Radiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anésthésie-réanimation		

Liste Arrêtée Le 03/03/2022



Louange à Dieu, Le tout puissant et miséricordieux qui m'a donné le courage et la force nécessaires pour mener à bout ce projet, et qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.



DEDICACES



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes
qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut
pour atteindre mon objectif.
C'est avec amour, respect et gratitude que*

Je dédie cette thèse à

Aux êtres les plus chers à mes yeux :

A la mémoire de mes grands-parents,

Qui ont toujours été dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ce modeste travail. Rien au monde ne peut décrire le grand amour que j'approuvais pour vous. Puisse Dieu, le tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son éternel paradis. Puisse vos âmes reposer en paix.

A mes très chers et merveilleux parents,

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Vos prières sont la source de ma réussite. Ce travail est le fruit de vos sacrifices et vos efforts consentis pour mon éducation et mon bien être.

A ma très chère mère Mariam Sounhani

Aucun mot, aucune phrase, aucune expression ne pourrait exprimer l'affection et l'amour que je te porte. Tes sacrifices innombrables et ton dévouement furent pour moi la plus grande des motivations. Ton amour, ta générosité, ton soutien et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours. En ce jour, je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour et j'espère réaliser chère mère un de tes rêves. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mon très cher Père Mohammed Markouk

Autant de phrases et d'expressions ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Merci pour ton énorme support pendant la rédaction de ce travail. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur et te protège de tout mal.

A mon très cher frère Mouad Markouk

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi. J'espère que tu trouveras dans ce travail l'expression de mon affection sincère et de ma nostalgie pour tous les moments de joies et de taquineries qu'on a passées ensemble. Je te souhaite le bonheur, la santé, et la réussite. Que Dieu nous laisse toujours unis.

A ma très chère grand-mère maternelle Tamo Mazouki

Tu es pour moi le symbole de l'amour et de la tendresse. Merci pour ta gentillesse, ta douceur et ton soutien. Tu as toujours su trouver les mots pour m'encourager et m'apaiser. Tes prières sont la source de ma réussite. Puisse dieu le tout puissant, te combler de santé et de bonheur.

A mes chères tantes

En témoignage de mon attachement et de ma grande considération. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Que ce travail vous apporte l'estime, le respect que je porte à votre égard et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour vous honorer. Tous mes vœux de bonheur et de santé.

A mes chers oncles

Merci pour vos encouragements, votre soutien tout au long de ces années. Je vous dédie ce travail en reconnaissance à la grande affection que vous me témoignez et pour vous exprimer toute la gratitude et l'amour que je vous porte.

A mes chers cousins et cousines

À l'enfance que nous avons partagée, à tous ces moments de pur bonheur passés ensemble. Vous avez été pour moi tout au long de ma vie le symbole de fraternité et d'amour. J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fiers de moi. Je vous aime fort, et je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès. Que dieu vous offre le courage pour que vous puissiez accomplir tous vos rêves.

A ma très chère amie Nouhaila Charafi

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mon amour. Tu es la meilleure découverte que j'ai faite durant mon internat. On a partagé de bons et de mauvais moments qu'on a su surmonter ensemble et qui resteront gravés dans ma mémoire à jamais. Merci de m'avoir montré, de m'avoir enseigné ce qu'était vraiment l'amitié. Merci pour ta bienveillance, ta compréhension et ta confiance. Merci pour ta spontanéité, tes réflexions, tes opinions et ton objectivité. Je remercie Dieu de t'avoir mis sur mon chemin. En témoignage de l'amitié qui nous unit, des souvenirs et de tous les instants de bonheur que nous avons passés, je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé, de bonheur, et que tous tes rêves soient exaucés.

A ma chère amie Imane Hakim

Tu es le meilleur binôme que je puisse avoir, une amie sur qui je peux compter. J'apprécie énormément ta gentillesse, ta douceur et ton enthousiasme. Merci pour tes conseils si précieux, ta présence et ta générosité. Je te souhaite tout le bonheur, la santé et la réussite.

A mes chères amies Rim almaggoussi et Ichtiyak Amou

De longues et belles années nous réunissent que je ne peux résumer en quelques phrases. On a traversé ensemble ce long parcours qui n'aurait jamais été le même sans vous. On a partagé des moments de rire, de joie, de bonheur, de folie et de réussite. Je vous remercie pour votre soutien, vos conseils, et vos encouragements. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amitié, ma reconnaissance et mon respect. Que Dieu veuille sur vous et vous procure santé, prospérité ainsi que tout le bonheur que vous méritez.

A mes amies : Chada Chbichib, Samia Kabbaj, Saloua Hazmiri, Zineb Mernissi et Sahar Rochd,

A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs, je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur et de prospérité.

A Dr Souad Sellami et Dr Sara Benbiba

Un remerciement spécial à vous pour les efforts immenses que vous avez fournis pour la réalisation de ce travail. Vous étiez toujours disponibles et présentes depuis le premier jour. Je vous exprime ma haute considération et mon profond respect.

*A toute l'équipe du service d'anatomie pathologique du CHU
Mohammed VI de Marrakech*

Je suis reconnaissante de l'aide apportée tout au long de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus distingués.

A mes collègues de la 19^{ème} promotion des internes :

En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

*A toute l'équipe du service de Dermatologie Vénérologie du CHU
Mohammed VI de Marrakech*

*A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.
A toute personne qui a participé de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail.*



REMERCIEMENTS



A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENTE DU JURY DE THÈSE :

PROFESSEUR NADIA MANSOURI HATTAB

Professeur d'enseignement supérieur de Stomatologie et Chirurgie maxillo-faciale et Esthétique.
Chef de service de Chirurgie maxillo-faciale à l'hôpital Ibn Tofail, CHU Mohammed VI de
Marrakech

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu présider notre jury. Vos hautes qualités humaines et professionnelles ainsi que votre sérieux ont toujours suscité notre profonde admiration. Nous avons eu le grand privilège de bénéficier de votre enseignement lumineux durant nos années d'études. Veuillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

PROFESSEUR HANANE RAIS

PROFESSEUR D'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHEF DE SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE AU CHU MOHAMMED VI
DE MARRAKECH

Je suis très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail. Votre gentillesse extrême, vos qualités scientifiques et humaines, votre compétence pratique ainsi que votre modestie m'ont profondément marqués et m'inspirent une grande admiration et haute considération. Merci pour tous les efforts que vous avez déployés dans l'élaboration de ce travail. Pour votre disponibilité, vos conseils et encouragements. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect. Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

PROFESSEUR MOUNA KHOUCHANI

PROFESSEUR D'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR DE RADIOTHÉRAPIE
CHEF DE SERVICE D'ONCOLOGIE RADIOTHÉRAPIE AU CHU MOHAMMED VI
DE MARRAKECH

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi ce jury. Votre sympathie, votre gentillesse ne peuvent que solliciter de ma part sincère reconnaissance et admiration. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde estime et mon respect.



Abréviations



Liste des abréviations :

ABBI	: Advanced Breast Biopsy Instrumentation
ADCC	: Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ARN	: Acide Ribonucléique
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
CCIS	: Carcinome Canalaire in situ
CDK	: Cyclin Dependent Kinase
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CMH	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMI	: Chaîne Mammaire Interne
DM1	: Myotonic Dystrophy type 1
FISH	: Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence
GCO	: Global Cancer Observatory
GEFPICS	: Groupe d'Etude des Facteurs Pronostiques Immunohistochimiques dans le cancer du sein
HE	: Hématéine Eosine
Her2	: Human epidermal growth factor receptor 2
IHC	: Immunohistochimie

Ki67	: Cell cycle related nuclear protein
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PAM	: Plaque Aréolo-Mamelonnaire
Pcr	: Pathological complete response
RE/ER	: Estrogen Receptor/ Récepteur de l'Estrogène
RP / PR	: Progesteron Receptor / Récepteur de la Progestérone
RT-PCR	: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction)
SBR	: Scarff Bloom et Richardson
UICC	: L'union Internationale Contre le Cancer
UTDL	: Unité Terminale Ductulo-Lobulaire



PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	5
I. Type de l'étude :	6
II. Méthodes du travail:	6
RESULTATS	29
I. Caractéristiques clinico-pathologiques des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi:	30
1. Les années étudiées:	30
2. Lieu de l'étude histologique:	30
3. Le type de prélèvement:	31
4. L'âge:	32
5. Le sexe :	32
6. Le profil thérapeutique:	32
7. Le type histologique selon l'OMS 2019:	33
8. Grade histo-pronostique SBR (modifié par Ellis et Elston):	34
9. Taille TNM (8ème édition 2018 AJCC):	35
10. Atteinte ganglionnaire (TNM 8ème édition 2018 AJCC):	35
11. Emboles vasculaires:	36
II. Profil phénotypique des marqueurs immunohistochimiques des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi :	37
1. Le profil HER2 des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi:	37
2. Le profil prolifératif (KI67) des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi:	38
III. Corrélation des facteurs clinico-pathologiques avec le KI67 dans les carcinomes mammaires HER2 enrichi:	39
1. La corrélation des carcinomes mammaires HER2 enrichi et le Ki67 à l'âge:	39
2. La corrélation des carcinomes mammaires HER2 enrichi et le KI67 au profil thérapeutique	42
3. La corrélation des carcinomes mammaires HER2 enrichi et le Ki67 au type histologique :	43
4. La corrélation des carcinomes mammaires HER2 enrichi et le Ki67 au grade histo pronostique SBR (modifié par Ellis et Elston):	45
5. La corrélation des carcinomes mammaires HER2 enrichi et le Ki67 à la présence d'emboles vasculaires	46
6. La corrélation des carcinomes mammaires HER2 enrichi et le Ki67 à la taille tumorale	48
7. La corrélation des carcinomes mammaires HER2 enrichi et le Ki67 à l'atteinte ganglionnaire:	49
8. La corrélation des carcinomes mammaires HER2 enrichi et le Ki67 au score HER2:	51

DISCUSSION	53
I. Rappels bibliographiques:	54
1. Organisation histologique morphologique et immunohistochimique:	54
	59
2. Etude histologique :	
3. Evaluation du statut HER2 et Ki67 en étude immunohistochimique:	67
4. Evaluation du statut HER2 en hybridation in situ en fluorescence:	70
5. Les applications thérapeutiques:	74
II. Synthèse et étude comparative:	77
1. Les carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi:	78
2. Les critères clinico-immuno-pathologiques des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi	79
3. La corrélation entre les facteurs clinico-pathologiques et le Ki67 dans les carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi:	90
RECOMMANDATIONS	99
CONCLUSION	102
RESUMES	104
ANNEXES	108
BIBLIOGRAPHIE	110



INTRODUCTION



Le cancer de sein est la tumeur féminine maligne la plus fréquente dans le monde. Selon le dernier rapport annuel du Global Cancer Observatory (GCO) de 2020, 2,3 million de nouveaux cas ont été enregistrés dans le monde. Il est responsable de plus de 680 000 décès par an [1]. Au Maroc, il représente 38,1% des cancers chez la femme [2]. Son incidence est en augmentation régulière et rapide.

Le diagnostic du cancer de sein repose sur le trépied clinique, radiologique et anatomopathologique. Selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2019, la forme la plus fréquente est le "carcinome infiltrant de type non spécifique" qui représente 80% des carcinomes mammaires.

Les carcinomes mammaires sont des tumeurs hétérogènes qui présentent une diversité en terme de profils génotypiques, phénotypiques et réponse thérapeutique [3]. Le développement des techniques de biologie moléculaire et de séquençage génétique a permis de progresser dans la compréhension de l'oncogenèse mammaire. En effet, l'analyse de l'expression des récepteurs de l'œstrogène (ER), de la progestérone (PR) et du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) par immunohistochimie a permis de les classer en se basant sur les recommandations de St Gallen 2015 afin de définir un pronostic et adapter un traitement personnalisé.

Cette analyse permet de distinguer 4 sous-types moléculaires de cancer du sein [4]:

- Type Luminal : Tumeurs qui expriment les récepteurs hormonaux. Elles sont classées en deux catégories : Luminal A et Luminal B.
- Type HER2 overexpressing « HER2 enrichi » : Tumeurs Sur-exprimant l'HER2.
- Basal like « Triples-négatif » : Tumeurs qui n'expriment pas les récepteurs hormonaux ni l'Her2.

Les carcinomes mammaires de classification moléculaire HER2 enrichi sont définis par la surexpression membranaire du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) et représentent 20 à 30% d'incidences [5]. Ce groupe de tumeurs est caractérisé par une agressivité et un potentiel métastatique important et donc un mauvais pronostic. L'émergence de la thérapie ciblée basée sur le Trastuzumab a considérablement amélioré la survie et le pronostic des carcinomes mammaires HER2 positif.

Il a été prouvé que la capacité proliférative du cancer du sein a un impact important sur le pronostic, le comportement clinique et l'agressivité de la tumeur [6]. Depuis son identification en 1980, le Ki67 est devenu le marqueur le plus couramment utilisé pour évaluer la prolifération cellulaire dans les carcinomes mammaires [7]. C'est une protéine nucléaire non histone située dans le cortex nucléolaire dont l'expression est classiquement détectée par immunohistochimie (IHC), et est rapportée sous forme d'un index [8]. Ce dernier est un marqueur de mauvais pronostic et est corrélé significativement au grade nucléaire, au taux de mitoses et à la survie globale.

Ce marqueur sert à distinguer les carcinomes mammaires de sous type moléculaire Luminal A et B avec un cut off de 20% [6] et ainsi affiner les indications thérapeutiques.

Une expression de Ki67 supérieur à 20% est prédictive d'une meilleure sensibilité tumorale et d'une efficacité supérieure du traitement, prouvant ainsi la valeur prédictive de ce marqueur dans la réponse à la chimiothérapie, l'hormonothérapie et la thérapie ciblée.

En considérant l'intérêt diagnostic, pronostic et thérapeutique de l'HER2 et du Ki67 dans les carcinomes mammaires, il est indispensable d'étudier leur corrélation aux caractéristiques cliniques et pathologiques des tumeurs mammaires à savoir l'âge, le type histologique, la taille tumorale, le statut ganglionnaire, le grade histopronostique SBR, les embolies vasculaires.

Le but de notre présente étude est de réaliser une description du profil clinique, morphologique et immunohistochimique des carcinomes mammaires infiltrants avec un gène HER2 2+ amplifié par FISH ou HER2 3+ en immunohistochimie, diagnostiqués au service

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI Marrakech et de les corrélés à l'index de prolifération Ki67 analysé par immunohistochimie.

Cette approche réalisée pour la première fois à l'échelle nationale va nous permettre de :

- Donner un aperçu sur le profil clinico-pathologique des cancers mammaires HER2 enrichi au niveau de la région de Marrakech.
- Trouver une corrélation entre les signes cliniques, histologiques et le profil immunohistochimique des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi et l'expression du Ki67.
- Comparer nos résultats avec les autres structures hospitalières nationales et internationales d'anatomie pathologique dans le domaine des carcinomes mammaires.
- Déterminer la valeur pronostic et prédictive du Ki67 dans les carcinomes mammaires HER2 enrichi.



MATÉRIELS ET MÉTHODES



I. Type de l'étude :

C'est une étude descriptive et analytique rétrospective étalée sur une période de 45 mois « à partir du 1^{er} Janvier 2018 jusqu'au 30 septembre 2021 ». Elle comporte 56 cas de patients atteints d'un carcinome mammaire infiltrant HER2 enrichi, qui sont recrutés au sein du service d'anatomie pathologique du CHU Mohamed VI de Marrakech.

L'analyse a intéressé les différentes variables cliniques, morphologiques, immunohistochimiques et moléculaires.

II. Méthodes du travail:

1. Sélection de la population étudiée:

1.1. Les critères d'inclusion:

- ✓ Prélèvements des carcinomes mammaires infiltrants diagnostiqués au sein du service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech.
- ✓ Prélèvements externes provenant du secteur libéral et/ou militaire.
- ✓ Carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi :
 - HER2 (2+) avec un gène HER2 amplifié par Hybridation in situ en fluorescence (FISH).
 - HER2 (3+) en immunohistochimie (IHC).
 - Récepteurs de l'estrogène et de la progestérone négatifs.
- ✓ Carcinomes mammaires infiltrants avec étude immunohistochimique à l'anticorps anti Ki67

1.2. Les critères d'exclusion:

- ✓ Prélèvement tissulaire de :
 - Tumeurs mammaires non carcinomateuses
 - Carcinomes mammaires in situ

- Carcinomes mammaires infiltrants classés HER2 (0), HER2 (1+), et HER2 (2+) avec un gène HER2 non amplifié par Hybridation in situ en fluorescence (FISH)
- ✓ Prélèvements autolysés ne permettant pas une étude immuno-histochimique.
 - ✓ Prélèvements non contributifs (contingent infiltrant exigu).
 - ✓ Prélèvements de cytologie mammaire.

2. Etapes techniques:

2.1- La réception:

Pour réaliser notre étude morphologique, immunohistochimique et moléculaire des carcinomes mammaires infiltrants, on a reçu deux types d'échantillons :

- **Un échantillon interne:** l'examen histopathologique a été réalisé au service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech. Les prélèvements tissulaires ont été réceptionnés immédiatement à l'état frais ou fixés au formol.

- **Un échantillon externe:** l'examen histopathologique a été réalisé dans un laboratoire d'anatomie pathologique hors du CHU (secteur libéral ou public) avec un complément immunohistochimique fait au service d'anatomie pathologique CHU Mohammed VI de Marrakech. Les prélèvements ont été acheminés à notre service sous forme de blocs tissulaires communiqués inclus en paraffine.

Les prélèvements étaient sous forme de :

• Prélèvements biopsiques

- ✓ Microbiopsies au pistolet automatique sous guidage échographique (aiguille 14G, parfois 16G ou 18G).
- ✓ Macrobiopsies par mammotome (8- 11G) sous contrôle stéréotaxique.
- ✓ Biopsies-exérèses des lésions infra cliniques par le système ABBI (Advanced Breast Biopsy Instrumentation).

• **Pièces opératoires**

- ✓ Pièce de tumorectomie avec ganglion sentinelle ou curage ganglionnaire.
- ✓ Pièce de pyramidectomie avec ganglion sentinelle ou curage ganglionnaire.
- ✓ Pièce de mastectomie avec ganglion sentinelle ou curage ganglionnaire.

Les prélèvements tissulaires étaient accompagnés d'une fiche de demande d'examen anatomopathologique, morphologique et immunohistochimique dûment remplis.

Chaque prélèvement est enregistré dans le registre d'enregistrement journalier et le système informatique « Diamic » et porte un numéro qui sert de référence lors de toutes les étapes techniques et analytiques conduisant au diagnostic. Ce numéro permet l'identification, la traçabilité et l'archivage du prélèvement.

2.2- Le conditionnement (Fig. 2) :

C'est une étape fondamentale qui consiste à la mise en condition des pièces opératoires afin de favoriser la pénétration du formol dans les tissus.

2-3- la fixation:

La fixation est une étape cruciale dans la préparation des échantillons anatomopathologiques, qui doit se faire immédiatement afin de conserver la qualité morphologique des coupes histologiques.

Objectifs:

- ✓ Eviter l'autolyse et la putréfaction des tissus.
- ✓ Immobiliser les constituants cellulaires et tissulaires dans un état aussi voisin que possible de l'état vivant.

Choix du fixateur:

Le meilleur fixateur courant est le formol (solution de formaldéhyde de 4 à 10%). Il est incolore, pénètre rapidement dans les tissus et n'altère pas les structures antigéniques pour étude immunohistochimique ultérieure.

Conditions d'une bonne fixation:

- ✓ Le volume du fixateur doit représenter environ 10 fois le volume de la pièce
- ✓ Le récipient doit être de taille suffisamment grande pour prévenir les déformations des pièces opératoires volumineuses.

Durée de fixation :

Elle est variable selon l'épaisseur du fragment biopsique et le volume des pièces opératoires.

De 4 à 6 heures pour les petites biopsies et de 12 à 48 heures pour les gros fragments [9].

Le délai avant fixation (= temps d'ischémie) doit être le plus court possible et ne doit pas dépasser 1h.

2.4- Macroscopie (Fig.3 et 4) :

L'étude macroscopique est basée sur l'examen à l'œil nu des prélèvements mammaires afin d'établir des informations sur leurs aspects morphologiques, topographiques, et histopronostiques, ainsi orienter le choix de foyers à prélever pour l'étude microscopique.

Les informations fournies par le pathologiste sont cruciales pour le diagnostic et le traitement des carcinomes mammaires, telles que la taille en 3 dimensions de la pièce, la taille des lésions visibles, ainsi que la localisation et la distance entre la tumeur et les limites d'exérèse chirurgicale.

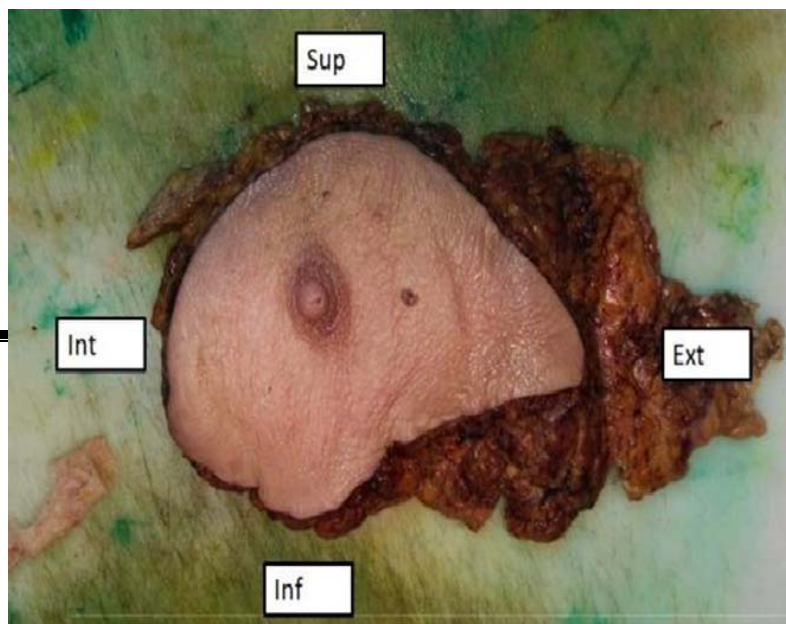


Figure 1 : Pièce de mastectomie et curage ganglionnaire axillaire orientée face antérieure. Image prise au service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech



Figure 2 : Pièce de mastectomie avec curage ganglionnaire. Face postérieure : section en coupes longitudinales en feuillet de livre. Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech



Figure 3 : Etude macroscopique d'une pièce de mastectomie droite orientée face postérieure. Service d'anatomie pathologique CHU Mohammed VI Marrakech



Figure 4 : Etude macroscopique d'une pièce de tumorectomie orientée par des fils. Service d'anatomie pathologique CHU Mohammed VI Marrakech

2-5- Etapes techniques:

La procédure technique pour l'obtention d'une lame histologique comporte plusieurs étapes :

a. La déshydratation :

Les tissus ont subi une déshydratation dans des bains d'éthanol à des concentrations croissantes (70%, 95% et 100%), en raison du caractère hydrophobe de la paraffine.

b. L'éclaircissement :

Les échantillons ont été immergés dans des bains de toluène, qui constitue un agent éclaircissant donnant au tissu une certaine transparence.

c. L'emparaffinage :

Cette étape consiste en l'imprégnation des fragments par la paraffine pure liquéfiée dans des bains–marie thermostatés chauffés à 55–60°C.

Ces étapes ont été réalisées dans l'automate circulateur pendant une durée de 18 h. (Fig.5)

d. L'enrobage (Fig.6) :

Il consiste à inclure le tissu imprégné dans un bloc de paraffine pour permettre sa coupe.

e. La confection des coupes (Fig. 7,8) :

Le bloc de paraffine contenant le tissu est coupé en fins rubans de 4 µm de diamètre à l'aide d'un microtome semi–automatique.

Les coupes ont été déposées sur des lames de verre prétraitées puis fixées et séchées dans une étuve pendant 20 minutes.

Les lames non colorées « lames blanches» servent à préserver le matériel biopsique et réaliser une étude immunohistochimique et moléculaire. (Fig.9)

f. La coloration des lames en HE (Fig.10) :

Les coupes ont été colorées par une coloration standard hématoxyne-éosine grâce à un automate, après déparaffinage éventuel.

g. Le montage des lames :

Les coupes ont été déshydratées puis montées sur des lames et lamelles destinées à l'examen histologique.



Figure 5: Automate circulateur utilisé pour la déshydratation des prélèvements. Service d'anatomie pathologique. CHU Mohammed VI de Marrakech



Figure 6 : Enrobage en paraffine, image du service d'anatomie pathologique CHU Mohammed VI de Marrakech



Figure 7 : Après enrobage en paraffine, les tissus sont coupés grâce à un microtome automatique, service d'anatomie pathologique CHU Mohammed VI Marrakech

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

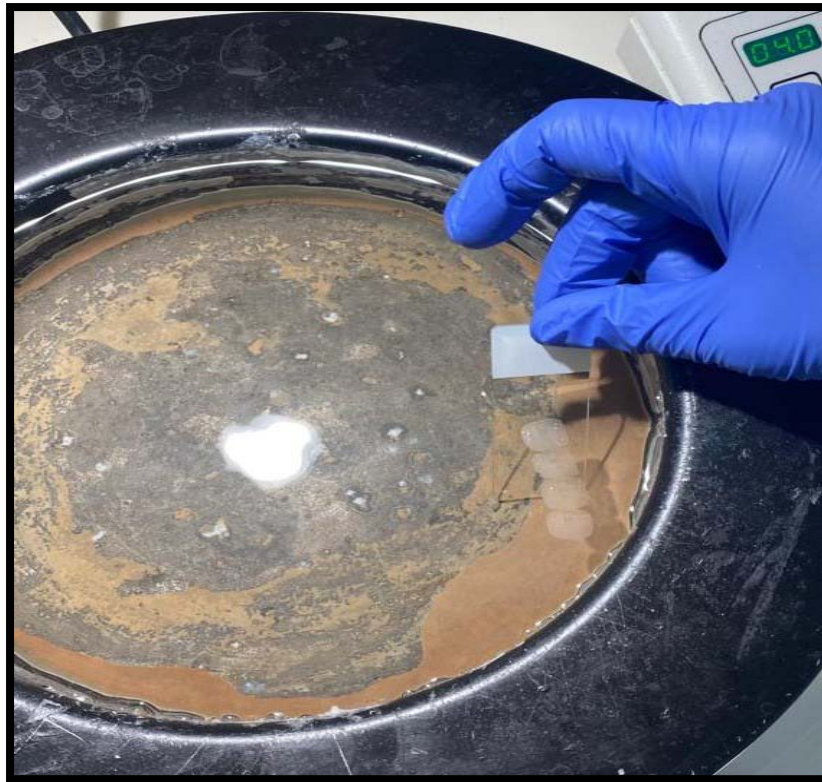


Figure 8 : Etalement du ruban sur la lame en verre grace au bain marie. Service d'anatomie pathologie CHU Mohammed VI Marrakech



Figure 9: Lames blanches destinées à l'étude immunohistochimique et moléculaire. Image du service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI de Marrakech



Figure 10 : Automate Coverstainer de Dako utilisé pour colorations standard à l'hématéine éosine. Service d'anatomie pathologique CHU Mohammed VI Marrakech

2-6- Microscopie:

L'étude morphologique des lames histopathologiques dans notre série a permis de diagnostiquer les carcinomes mammaires infiltrants, ainsi de savoir le type histologique selon la classification histologique de l'OMS (2019), le grade histo-pronostique SBR modifié par Ellis et Elston, la présence d'embolies vasculaires et la présence /absence de remaniements post thérapeutique en cas de prélèvements dans le cadre du traitement néoadjuvant des cancers de sein [10].

3. Etude immunohistochimique:

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

Elle permet d'approcher la classification moléculaire du cancer de sein en recherchant l'expression des récepteurs hormonaux : l'œstrogène et la progestérone, le statut de l'HER2 et l'expression nucléaire du Ki67. L'expression de ces marqueurs a une valeur pronostique et prédictive de la réponse thérapeutique.

L'examen immunohistochimique est réalisé au service d'Anatomie Pathologique en utilisant l'automate Dako Omnis qui représente une solution de traitement des lames conçue pour automatiser les processus de coloration immunohistochimique (IHC) et d'hybridation in situ (HIS) sur des tissus fixés au formol et inclus en paraffine. Cet automate a permis l'augmentation du nombre de cas de patients traités par jour en assurant l'entrée de 6 portoirs de 5 lames en simultané soit en moyenne un cas par portoir, et ainsi réduire le temps de travail.

Les lames sont prises en charge dès leur chargement pour suivre les étapes de déparaffinage et de prétraitement, 6 tiroirs de 10 flacons sont placés dans un module tempéré à 18C° pour un stockage optimal. Les lames traversent les différentes étapes et libèrent l'espace pour les lames suivantes grâce au processus en parallèle, et permet donc un rendement de 120 lames d'IHC sur 8h, et 60 lames supplémentaires s'il fonctionne pendant la nuit, et 15 lames d'hybridation in situ sur 4 heures.

Le système est prévu pour fonctionner en autonomie sur 24 heures en termes de consommables liquides et d'évacuation des déchets.



Figure 11 : Automate Dako omnis utilisé pour l'étude immunohistochimique au service d'anatomie pathologique CHU Mohammed VI de Marrakech.

Les anticorps utilisés pour l'examen immunohistochimique sont les suivants :

Tableau I : Les Anticorps immunohistochimiques utilisés et leur cible cellulaire analysée

Les marqueurs	Fabriquant	Clone	Isotype	Localisation
ER	Cellmark	SP1	IgG	Nucléaire
PR	Cellmark	SP2	IgG1	Nucléaire
HER2 herceptest	Dako(Kit)	RBT-HE	IgG	Membranaire
KI67	Dako	MIB-1	IgG1/K	Nucléaire



Figure 12 : Les clones d'Anticorps utilisés pour étude immunohistochimique, service d'anatomie pathologique CHU Mohammed VI Marrakech.

Le circuit traversé par les prélèvements reçus dans notre service pour l'obtention d'un résultat histologique et immunohistochimique des carcinomes mammaires infiltrants.



Figure 13 : Processus et circuit de réalisation du diagnostic d'un carcinome mammaire infiltrant au sein du service d'anatomie pathologique, CHU Med VI Marrakech

3-1 : Les récepteurs hormonaux:

L'expression des récepteurs hormonaux est évaluée en pourcentage et en intensité du marquage nucléaire des cellules tumorales en calculant un score d'Allred.

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

Il existe une controverse de seuil de positivité des récepteurs hormonaux en IHC. Selon les recommandations françaises, l'expression nucléaire de plus de 10% des cellules tumorales à l'anticorps anti œstrogène et progestérone est considéré positive. Les recommandations américaines représentées par l'ASCO publiées en 2020, suggèrent un seuil de positivité de 1%.

Le score d'Allred est un score de 0 à 8, calculé à partir de la combinaison du pourcentage de cellules marquées et de l'intensité du marquage.

Tableau II : Le calcul du score d'Allred

Pourcentage des cellules marquées	Intensité du marquage
0 = 0%	0 : absence de marquage
1 = <1%	1 : marquage faible
2 : de 1 à 10%	2 : marquage modéré
3 : de 11 à 33%	3 : marquage fort
4 : de 34 à 66%	
5 : >67%	

Addition des deux scores précédents : si la somme est entre 0 et 2 le score d'Allred est Négatif; s'il est entre 3 et 8 le score est positif.

Les carcinomes mammaires infiltrants traités dans cette étude avaient une expression des récepteurs hormonaux négative.

3-2 : Les récepteurs de l'HER2 :

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

La recherche de récepteurs membranaires de l'HER2 par immunohistochimie est systématique devant tout carcinome mammaire infiltrant, et se fait selon les dernières recommandations de GEPFICS de 2021 pour l'évaluation du statut HER2. Cette évaluation prend en compte :

- Le pourcentage de cellules tumorales marquées.
- Le caractère complet ou incomplet du marquage.
- L'intensité du marquage.

Le résultat est exprimé sous forme de score :

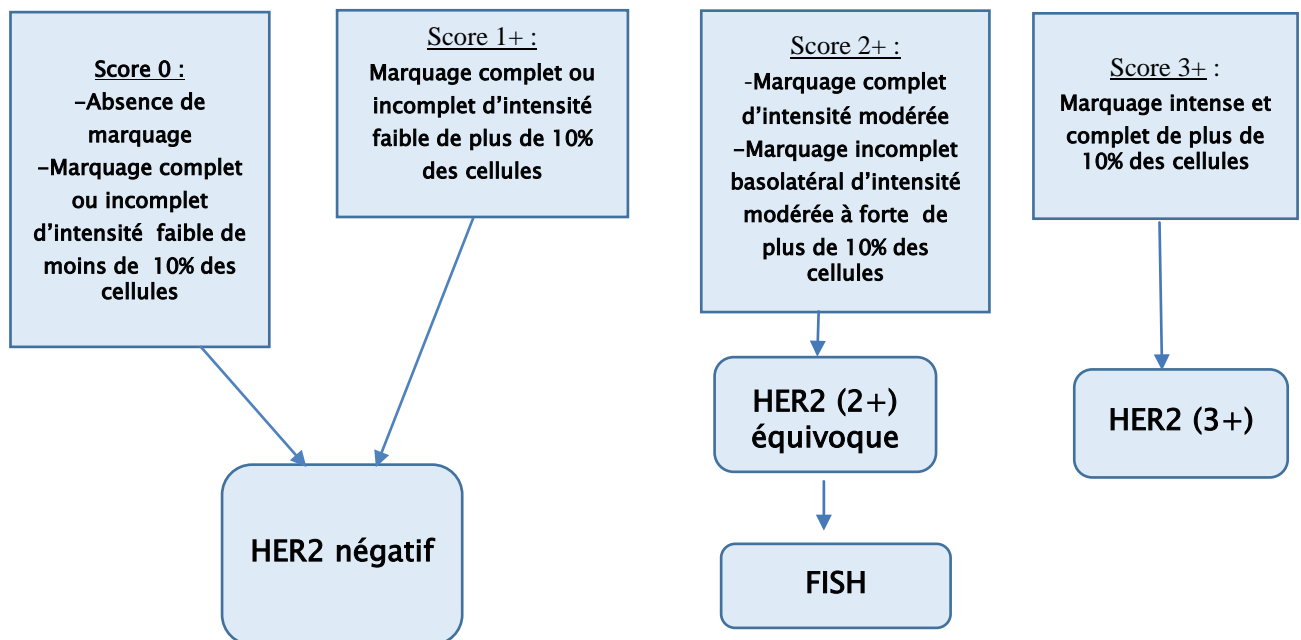


Figure 14: Les critères d'évaluation du statut HER2 selon les recommandations GEPFICS 2021 [5].

Dans notre étude on a traité les carcinomes mammaires infiltrants HER2 (3+) en immunohistochimie et HER2 (2+) équivoques amplifiés par hybridation in situ (FISH) à la sonde ERBB2.

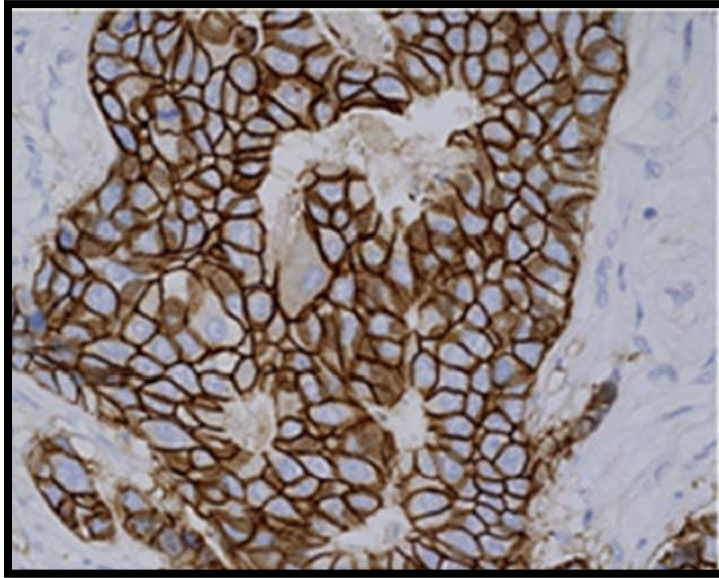


Figure 15 : Marquage membranaire complet et fort des cellules carcinomateuses utilisant le clone RBT-HE en IHC : score HER2 3+ (x400) [5]
3-3 : l'indice de prolifération KI67:

L'expression du Ki67 est classiquement détectée par immunohistochimie, afin d'évaluer la prolifération cellulaire dans les tissus. Elle est rapportée sous forme d'un index Ki67, qui représente le pourcentage de cellules tumorales marquées [8] .

Plusieurs clones d'anticorps, tels que MIB-1, MM-1, Ki-S5 et SP6, ont été testés pour la détection du Ki67 par technique d'IHC sur des coupes de tissus fixés au formol et inclus en paraffine. L'anticorps le plus populaire et le plus largement utilisé est le clone MIB1 .[8]

L'évaluation du Ki67 par IHC a été réalisée sur tous les prélèvements de carcinomes mammaires infiltrants de notre étude en respectant les phases suivantes recommandées par l'International Ki67 Breast Cancer Working Group [5] :

La phase pré-analytique:

- L'évaluation peut être réalisée soit sur des biopsies, soit sur des coupes entières.

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

- La fixation au formol neutre tamponné doit être réalisée selon les mêmes protocoles établis que pour les récepteurs hormonaux.
- Une fois préparées, les sections de tissus ne doivent pas être conservées plus de 14 jours à température ambiante.

La phase analytique:

- Des contrôles positifs et négatifs doivent figurer dans tous les lots. Des noyaux positifs de cellules non tumorales et des noyaux positifs avec des figures de mitoses constituent une preuve de la qualité du prélèvement.
- L'anticorps MIB-1 est actuellement approuvé pour le Ki67.

Interprétation des résultats:

- Sur des coupes entières, au moins 3 champs au fort grossissement (objectif $\times 40$) doivent être parcourus afin d'apprécier les différentes intensités du marquage présentes sur l'ensemble de la zone à analyser.
- Il est nécessaire de tenir compte des zones de hot spots dans le score global.
- Seul un marquage nucléaire est considéré positif, quelle que soit son intensité.
- Le score doit comprendre le comptage d'au moins 500 cellules tumorales invasives.
- Evaluation de différents champs d'intensité variable (en périphérie et au centre de la tumeur, ne pas prendre en compte que les hot-spots).
- Le score Ki67 doit être exprimé comme le pourcentage de cellules positivement marquées sur le nombre total de cellules invasives dans la zone analysée.

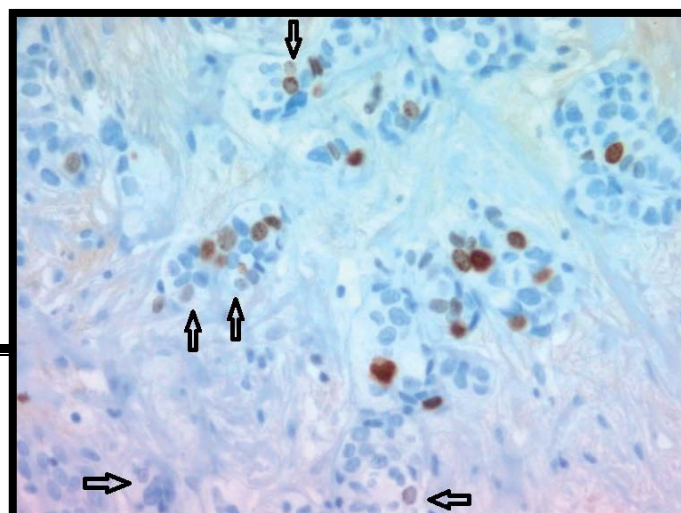


Figure 16 : marquage immunohistochimique du Ki67 utilisant le clone MIB-1 (DAKO, x40) [8]

4. Hybridation in situ en fluorescence (FISH):

4.1- Principe et intérêt:

Le principe de l'analyse par FISH repose sur la capacité d'appariement d'une séquence d'ADN ou « sonde » avec sa séquence homologue chromosomique ou « cible ». La sonde est constituée d'une séquence d'ADN qui, après dénaturation thermique ou chimique, s'hybride de manière spécifique à la séquence homologue cible présente sur les chromatides. La fixation d'une molécule fluorescente à la sonde permet de visualiser la position, le nombre d'exemplaire et l'intégrité des séquences d'ADN chromosomique homologues de la sonde par cellule [11].

Cette technique permet la détection de l'amplification du gène HER2 en cas de carcinomes mammaires infiltrants HER2 score 2+ en immunohistochimie, par l'utilisation de deux sondes fluorescentes (HER2 et CEP17) qui sont spécifiques de la région péri centromérique du chromosome 17 et par conséquent l'orientation de la décision thérapeutique.

4-2: Principales étapes techniques d'une analyse par FISH:

Selon les recommandations de GEPFICS 2021 concernant la phase technique de l'analyse de l'amplification de l'HER2 par hybridation *in situ*, la standardisation de la phase préanalytique est primordiale, notamment du temps d'ischémie froide qui doit être minimal (de quelques minutes pour les biopsies à moins de 1 h pour les pièces opératoires). En ce qui concerne la fixation, elle doit se faire dans du formaldéhyde neutre tamponné à 10 % pour une durée minimale de 6 h et une durée maximale de 72 h. L'utilisation de colorants comme l'éosine aidant à la visualisation des petits prélèvements doit être évitée compte tenu l'autofluorescence qu'ils génèrent [5].

a- Le déparaffinage et prétraitement des lames [11]:

Il faut au début, sélectionner les lames et identifier les zones tumorales, ensuite éliminer la paraffine par le xylène et rincer en éthanol.

b- La co-dénaturation thermique:

Cette étape commence par le lavage et la déshydratation des lames, puis le dépôt de la sonde sur les lames pour dénaturation thermique sur plaque chauffante (75 à 85C° en moyenne), ensuite l'hybridation dans une étuve à 37C° pendant une nuit.

c- Le rinçage:

On dépose la solution de montage entre lame et lamelle après lavages post-hybridation, puis on procède à l'examen au microscope à fluorescence, éventuellement avec l'aide d'un détecteur automatique.

4.3- La validité technique de l'HIS [5] :

Il faut vérifier les témoins internes, rejeter le test s'ils ne sont pas comme attendus et refaire la technique.

Il convient de rejeter un test et le répéter si:

- Les signaux sont interprétables dans moins de 25 % des cellules.
- IL existe des signes évidents de sur-digestion (noyaux troués) ou de sous-digestion (forte autofluorescence) gênant la quantification des signaux ou mauvaise résolution nucléaire.
- Plus de 10 % des signaux sont observés en position extranucléaire.

4.4- Interprétation des résultats:

Les recommandations ASCO/CAP 2018 proposent de catégoriser les résultats de l'HIS double sonde en cinq groupes [5]:

- **Groupe 1** : ≥ 4 copies de HER2 par noyau, $\text{ratioHER2}/\text{chromosome 17 (CEP17)} \geq 2$
- **Groupe 2** : < 4 copies de HER2 par noyau, $\text{ratioHER2}/\text{CEP17} \geq 2$

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

- **Groupe 3** : ≥ 6 copies de HER2 par noyau, $\text{ratioHER2/CEP17} < 2$
- **Groupe 4** : $4 \leq$ copies de HER2 par noyau < 6 , $\text{ratioHER2/CEP17} < 2$
- **Groupe 5** : < 4 copies de HER2 par noyau, $\text{ratioHER2/CEP17} < 2$.

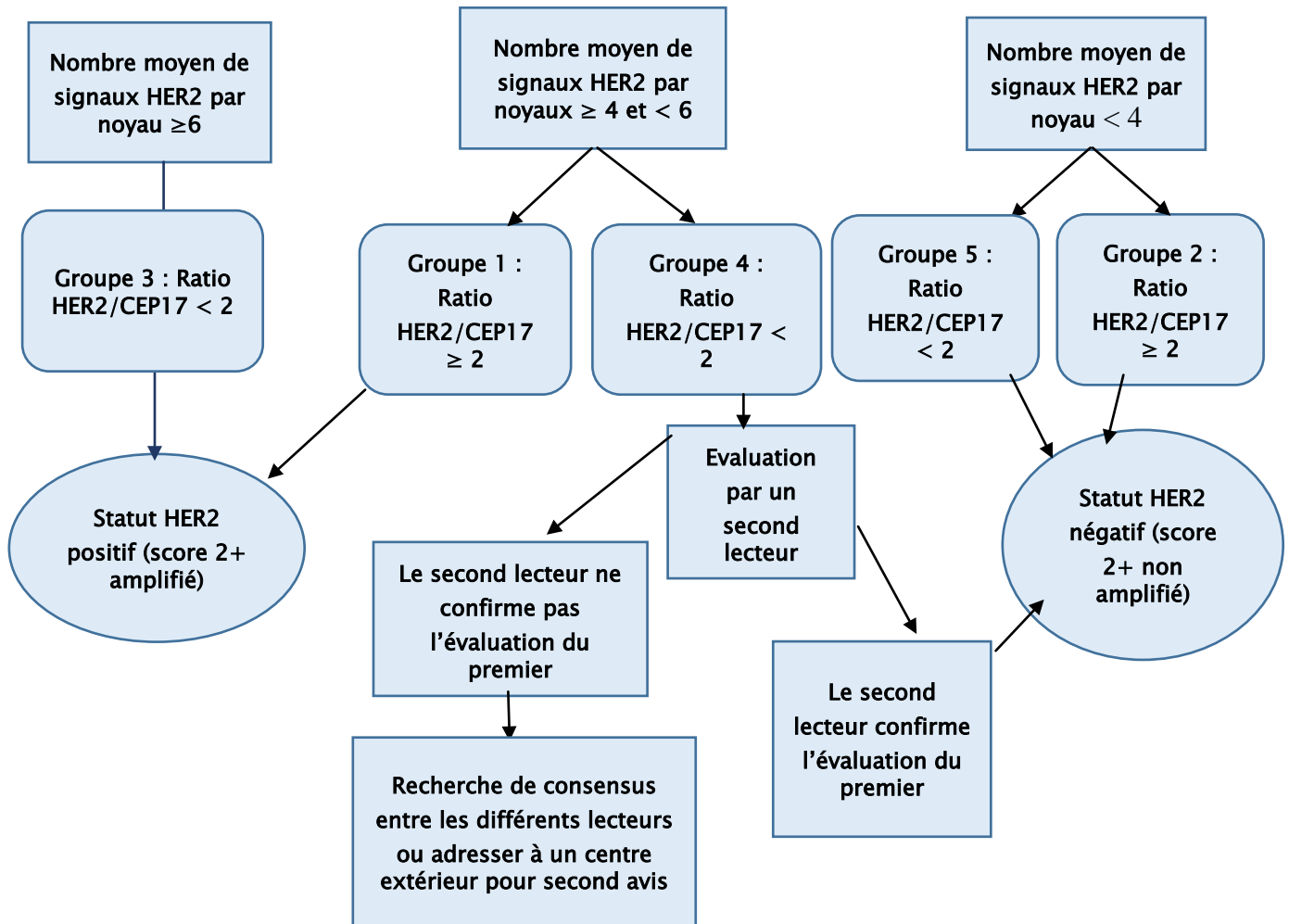


Figure 17 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 en HIS selon les recommandations de GEPICs 2021 et ASCO/CAP 2018 [5]

Dans notre étude, seuls les carcinomes mammaires infiltrants avec statut HER2 2+ amplifié ont été traités.

5. Recueil des données:

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

Nous avons puisé les informations nécessaires à partir des registres anatomopathologiques d'histopathologie, immunohistochimie et biologie moléculaire des années 2018, 2019, 2020, 2021, et les comptes-rendus anatomopathologiques archivés en version informatisée sur le logiciel DIAMIC du service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Les résultats de l'immunohistochimie et l'hybridation *in situ* des prélèvements de carcinomes mammaires infiltrants traités dans notre service nous ont permis de distinguer les carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi selon les recommandations de St. Gallen 2015 pour la classification moléculaire des cancers de sein.

Tableau III : les critères utilisés pour la classification moléculaire intrinsèque du cancer du sein selon la conférence de St Gallen 2015 [12]:

Sous type moléculaire	Profil immunohistochimique
Luminal A	ER > 1% et PR >20 %, HER2 négative et KI67 < à 20%
Luminal B	ER >1%, HER2 négative et KI67 ≥ à 20% ou PR < 20% ER positif et HER2 positive quelque soient KI67 et PR
HER2 enrichi	ER et PR négatifs, HER2 positive (3+ ou 2+ avec CISH+)
Triple négatif	ER et PR négatifs, HER2 négative

5.1- La fiche d'exploitation:

- L'âge du patient
- Le sexe du patient
- Type de prélèvement mammaire:
 - Biopsie mammaire
 - biopsie chirurgicale
 - tumorectomie
 - pièce de mastectomie
- Le profil thérapeutique :
 - Pré-chimiothérapie
 - Post-chimiothérapie
- Lieu de l'étude histologique
- Caractéristiques histo-pathologiques
 - Le type histologique
 - La taille tumorale
 - L'envahissement ganglionnaire
 - Le grade histopronostique SBR modifié
 - La présence des embolus tumoraux vasculaires
 - Caractéristiques Immunohistochimiques
 - HER2
 - 2+, FISH +
 - 3 +
 - KI67 (%)

5.2- Saisie et analyse des données:

L'analyse statistique des données a été faite à l'aide du logiciel SPSS version 21.



RESULTATS



I. Caractéristiques clinico-pathologiques des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi:

On a reçu 56 cas de carcinomes mammaires infiltrants de classification moléculaire HER2 enrichi dans notre service durant la période entre Janvier 2018 et Septembre 2021.

1. Les années étudiées:

Le nombre de patients était reparti selon les années de la période de l'étude comme suit :

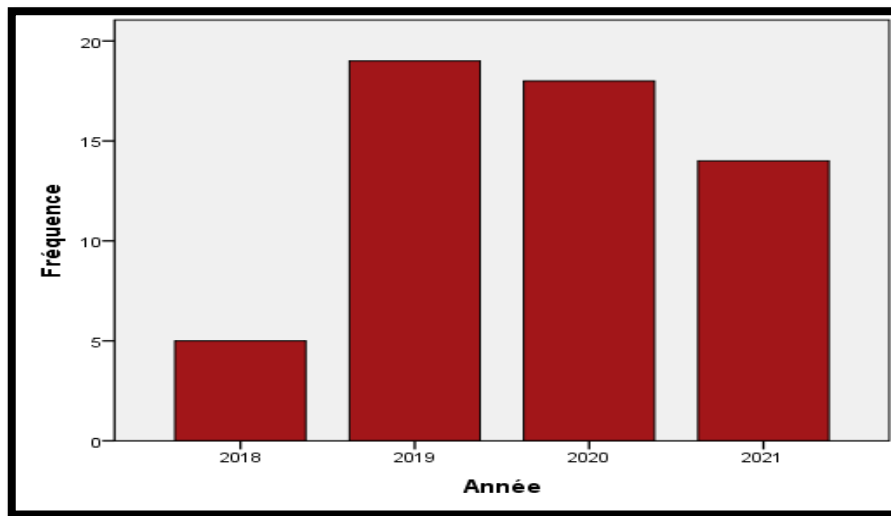


Figure 18 : La fréquence des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi selon les années de l'étude.

2. Lieu de l'étude histologique:

La moitié des prélèvements étudiés était des blocs communiqués (prélèvements externes). Pour le reste des prélèvements (50%), l'étude histopathologique s'est réalisée au sein de notre structure (prélèvements internes).

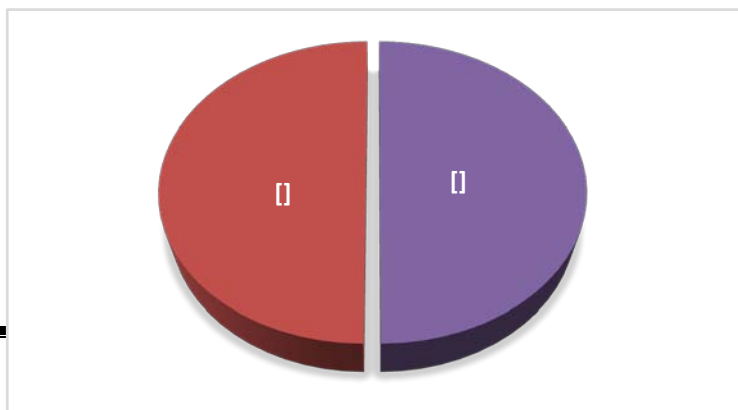


Figure 19 : La répartition des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi selon le lieu de l'étude histologique.

3. Le type de prélèvement:

Dans notre étude, 45,2% des prélèvements étaient des biopsies mammaires (macrobiopsie ou microbiopsies), 16% étaient des biopsies chirurgicales mammaires ou de localisation métastatique, et 38,8 % étaient des pièces opératoires dont 19,4 % étaient des tumorectomies et 19,4 % des mastectomies.

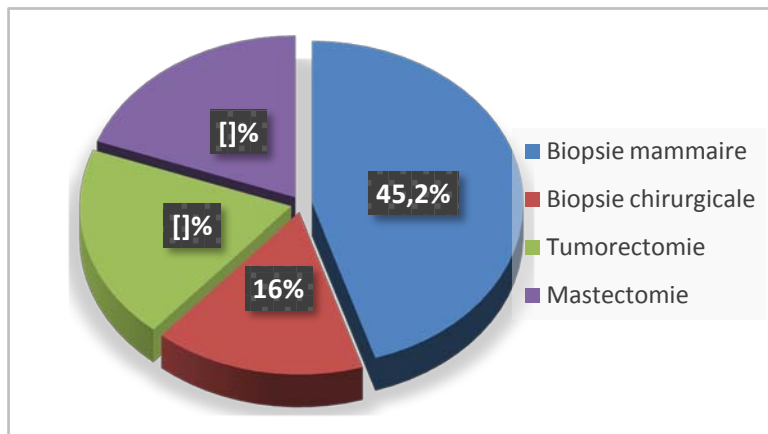


Figure 20 : La répartition des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi selon le type de prélèvement.

4. L'âge:

L'âge moyen des patientes était de 50 ans avec des extrêmes de 32 et 77 ans, 23 patientes étaient âgées de moins de 50 ans soit 41%, et 33 patientes étaient âgées de 50 ans ou plus soit 59%.

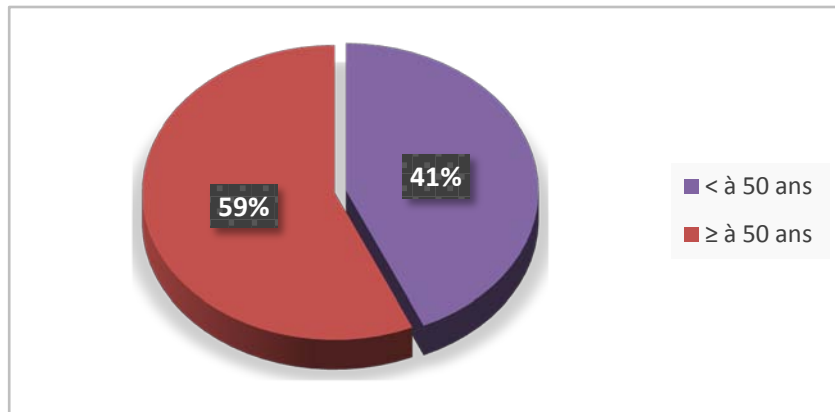


Figure 21 : La répartition des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi selon l'âge.

5. Le sexe :

Tout au long de notre travail, on a relevé que tous les patients étaient de sexe féminin.

Tableau IV: La répartition des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi selon le sexe

	Fréquence	Pourcentage (%)
Femme	56	100
Homme	0	0

6. Le profil thérapeutique:

On note que dans cette étude, 50% des patientes étaient de profil thérapeutique inconnu. Dans la moitié des cas restants, 19 patientes n'avaient pas reçu de chimiothérapie soit 34% des cas, 9 patientes étaient sous chimiothérapie soit 16% des cas et le prélèvement était fait soit dans le cadre d'une récurrence tumorale, ou dans un site métastatique.

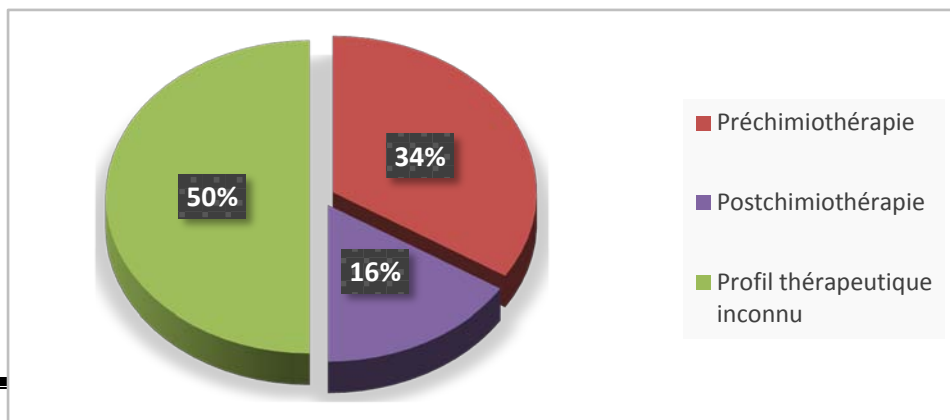


Figure 22 : La répartition des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi selon le profil thérapeutique.

7. Le type histologique selon l'OMS 2019:

Sur le plan histologique, le carcinome mammaire de type non spécifique était prédominant avec 46 cas soit 82,2%, et seulement 2 cas de carcinome de type spécifique lobulaire soit 3,6 %, les cas restants étaient de type histologique non précisé soit 14,2%.

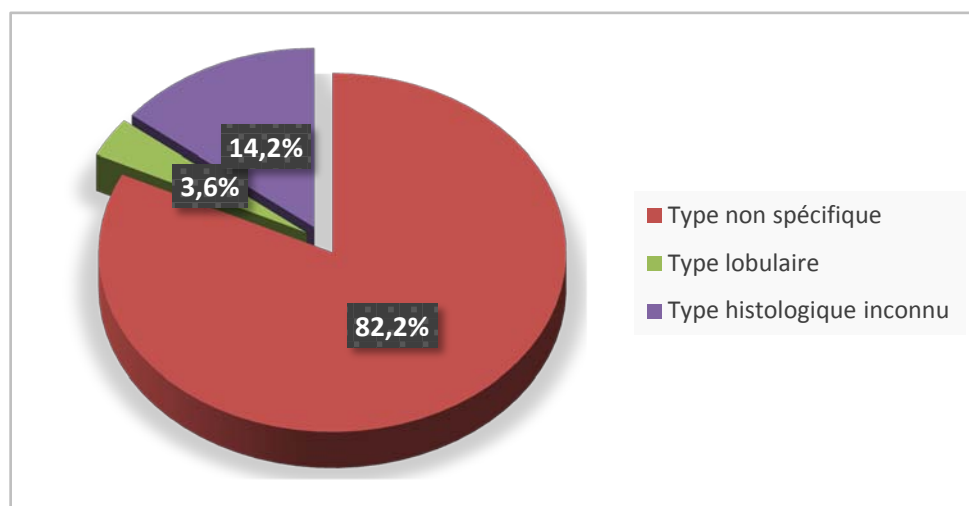


Figure 23 : La répartition des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi selon le type histologique OMS 2019.

8. Grade histo-pronostique SBR (modifié par Ellis et Elston):

Les tumeurs de grade II étaient majoritaires et représentaient 29 cas soit un pourcentage de 51,8%.

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

Les tumeurs grade III étaient au nombre de 15 cas soit un pourcentage de 26,8% des cas, et le grade I n'était pas présent dans les cas étudiés.

Le reste des tumeurs étaient de grade SBR non reconnu soit un pourcentage de 21,4%.

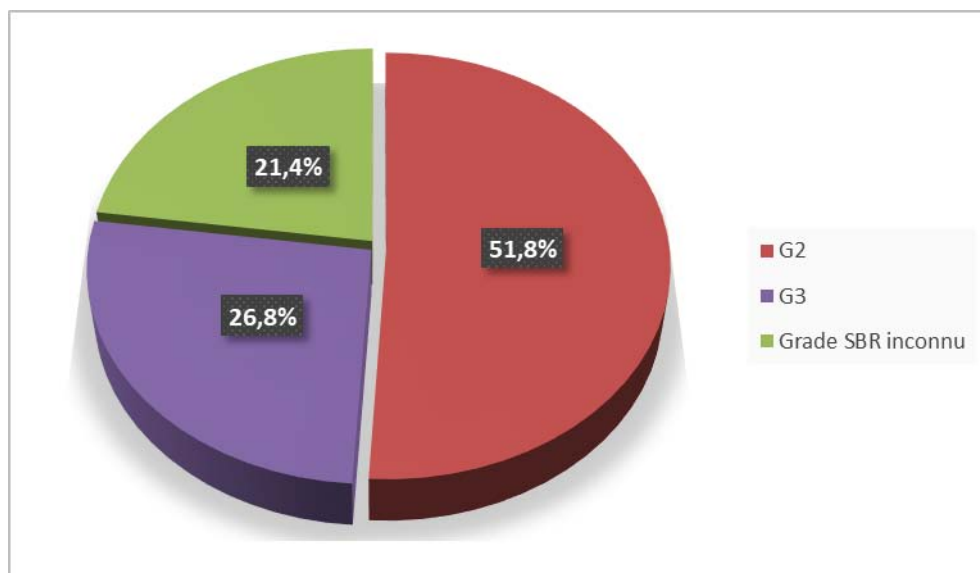


Figure 24 : La répartition des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi selon le grade histo pronostique SBR modifié.

9. Taille TNM (8^{ème} édition 2018 AJCC):

Dans cette étude, on a noté que 30 cas de notre série sont classés pTx soit un pourcentage de 53,5 %.

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

Le profil de la taille tumorale connu avait une prédominance de T2 chez 10 patientes soit un pourcentage de 18%, suivi de T1 chez 9 patientes soit un pourcentage de 16%, T3 chez 4 patientes soit un pourcentage de 7% et T4 chez 3 patientes soit un pourcentage de 5,5% .

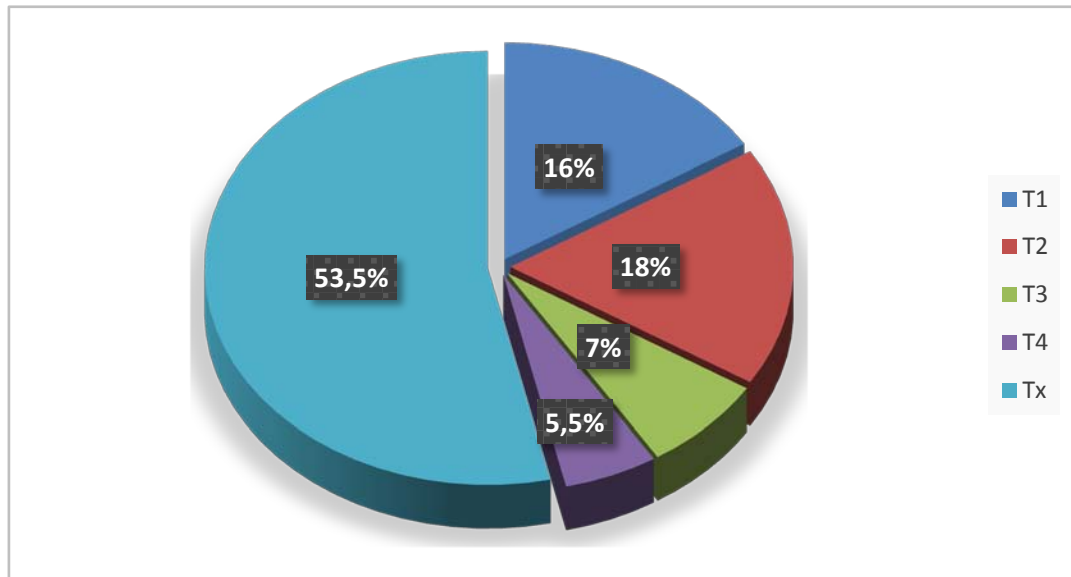


Figure 25 : La répartition des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi selon la taille tumorale.

10. Atteinte ganglionnaire (TNM 8ème édition 2018 AJCC):

Au cours de cette étude, 41 patientes avaient un statut d'envahissement ganglionnaire indéterminé soit 73,2% de l'ensemble des cas.

Pour les cas restants, on note une prédominance de N1 chez 7 patientes soit un pourcentage de 12,5%, puis N2 chez 4 patientes soit un pourcentage de 7%, N0 chez 3 patientes soit un pourcentage de 5,5%, et enfin N3 chez 1 seule patiente soit un pourcentage de 1,8% .

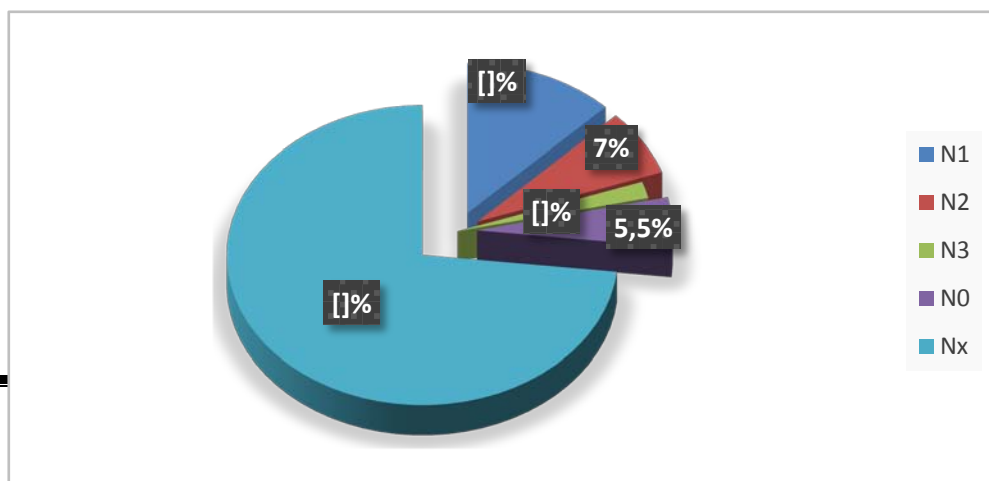


Figure 26 : La répartition des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi selon l'atteinte ganglionnaire.

11. Emboles vasculaires:

Les emboles vasculaires péri-tumoraux étaient présentes chez 17 patientes soit un pourcentage de 30,3% des carcinomes mammaires HER2 enrichi, et absentes chez 12 patientes soit un pourcentage de 21,4% , pour les 27 cas restants la présence des emboles vasculaires n'était pas mentionnée soit un pourcentage de 48,3% .

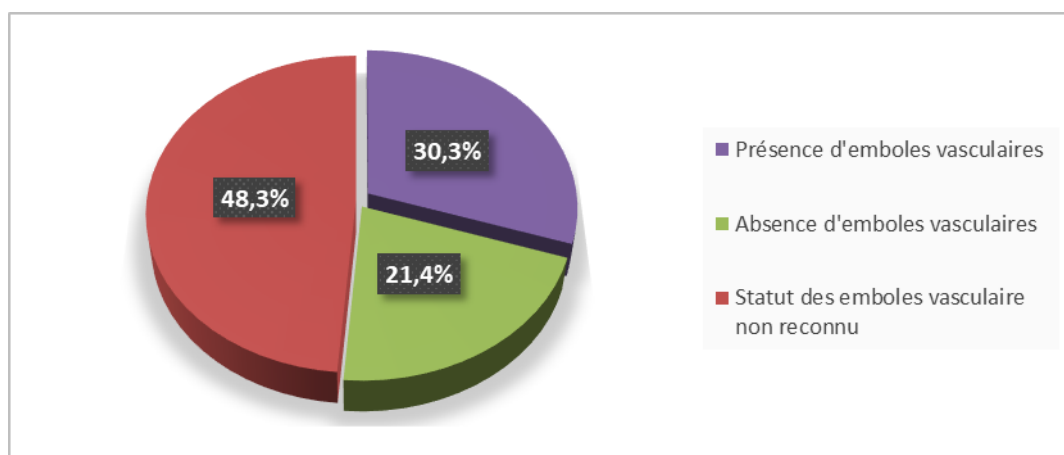


Figure 27 : La répartition des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi selon la présence d'emboles vasculaires.

II. Profil phénotypique des marqueurs immunohistochimiques des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi :

1. Le profil HER2 des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi:

Le profil d'expression immunohistochimique de l'Her2 des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi était comme suit : 44 cas avaient un profil HER2 classé 3+ soit 78,6% et 12 cas, soit 21,4% avaient un HER2 classé 2+ avec présence d'une amplification à l'hybridation in situ.

Tableau V: La répartition des cas de carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi selon les résultats de l'immunohistochimie et de l'hybridation in situ

Score HER2	Effectif	Pourcentage
HER2 3+	44	78,6%
HER2 2+ amplifié	12	21,4 %

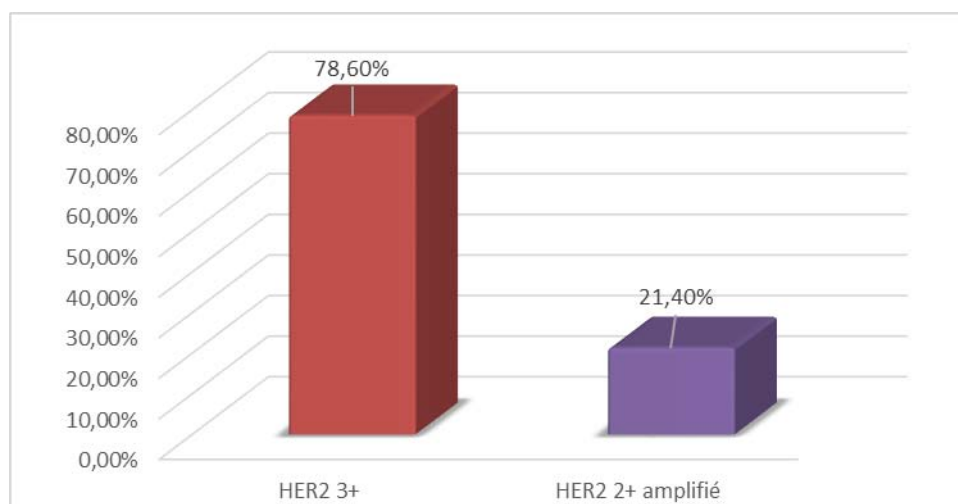


Figure 28 : Le profil d'expression immunohistochimique et l'amplification par hybridation in situ de l'HER2 des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi

2. Le profil prolifératif (KI67) des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi:

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

On a constaté au cours de cette étude que 38 cas de carcinomes mammaires HER2 enrichi avaient une expression du Ki67 entre 20 % et 60% soit un pourcentage de 68 %, avec une valeur maximale à 95%, une valeur minimale à 5% et une médiane à 40%.

En adaptant un cut off point à 20 %, on a trouvé que 50 patientes avaient un $Ki67 \geq 20\%$ soit 89,3% de l'ensemble des cas, et seulement 6 patientes avaient un $Ki67 < 20\%$ soit 10,7 %.

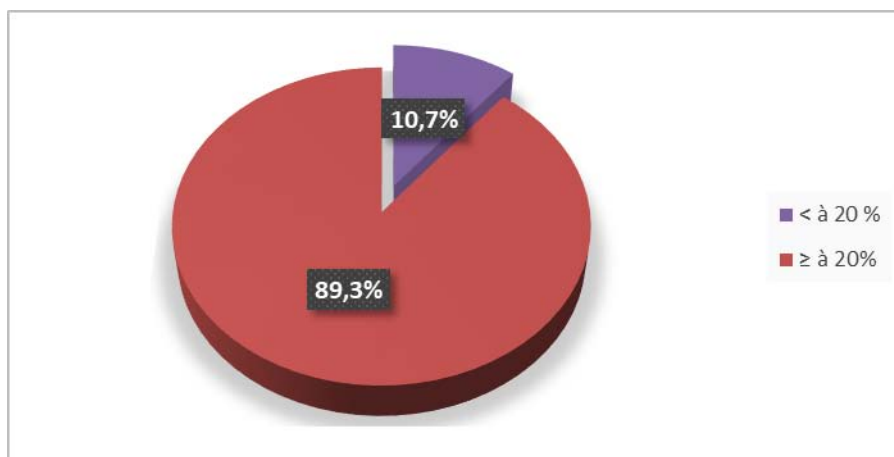


Figure 29 : La répartition de l'expression du Ki67 dans les carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi en utilisant un cut off point à 20%

L'expression du Ki67 était représentée comme suit:

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

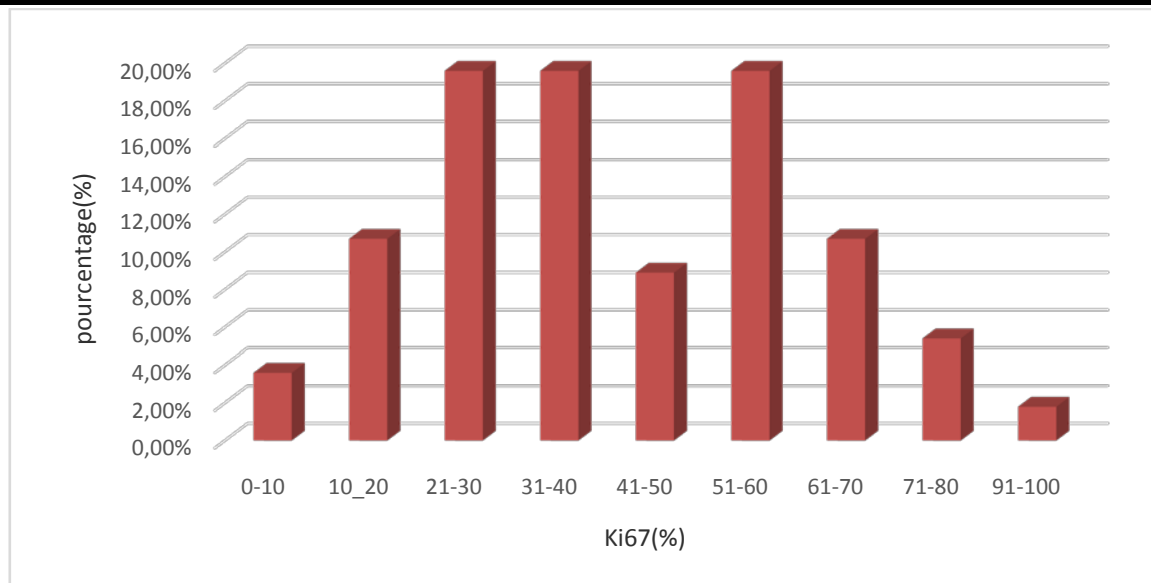


Figure 30 : La répartition des différents pourcentages d'expression du Ki67 dans les carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi

III. Corrélation des facteurs clinico-pathologiques avec le Ki67 dans les carcinomes mammaires HER2 enrichi:

1. La corrélation des carcinomes mammaires HER2 enrichi et le Ki67 à l'âge:

L'analyse statistique des données de notre étude a montré une corrélation positive très faible entre l'âge des patientes et l'expression nucléaire du Ki67 dans les carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi, avec un coefficient de corrélation $r= 0,1$.

Cette corrélation n'avait pas de valeur significative $p=0,5$.

Le diagramme de dispersion relatif à cette corrélation est représenté comme suit:

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

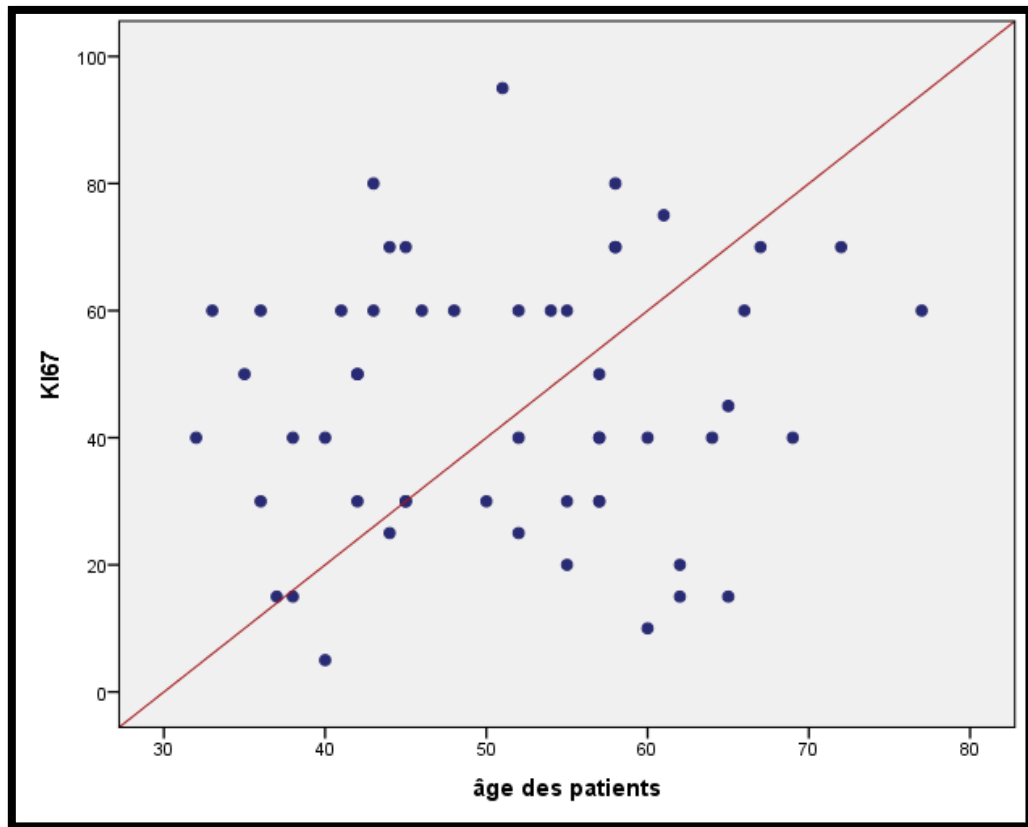


Figure 31 : Le diagramme de dispersion correspondant à la corrélation du Ki67 à l'âge dans les carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi.

On a constaté que 28 patientes âgées de 50 ans ou plus avaient une expression de Ki67 > à 20% soit un pourcentage de 85% ,2 patientes avaient un Ki67 = à 20% soit un pourcentage de 6% et 3 patientes avaient une expression de Ki67 <à 20% soit un pourcentage de 9%.

Pour celles âgées de moins de 50 ans, 20 patientes avaient un Ki67 > à 20% soit un pourcentage de 87%, 3 patientes avaient un Ki67 < à 20% soit un pourcentage de 13%.

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

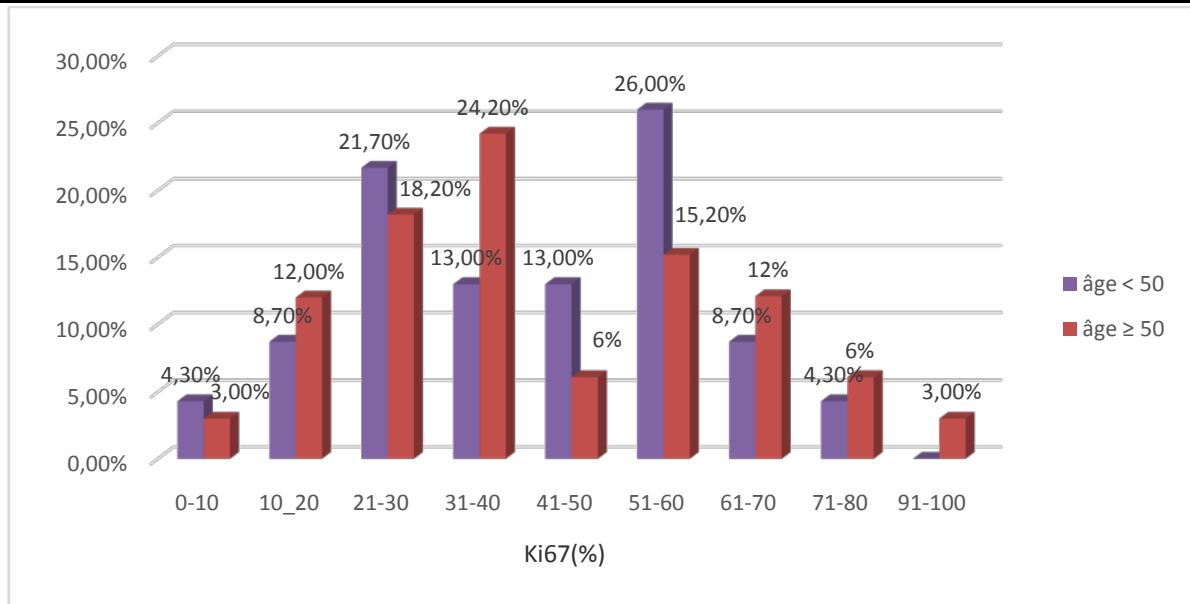


Figure 32 : La corrélation entre le Ki67 et l'âge des patientes dans les carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi.

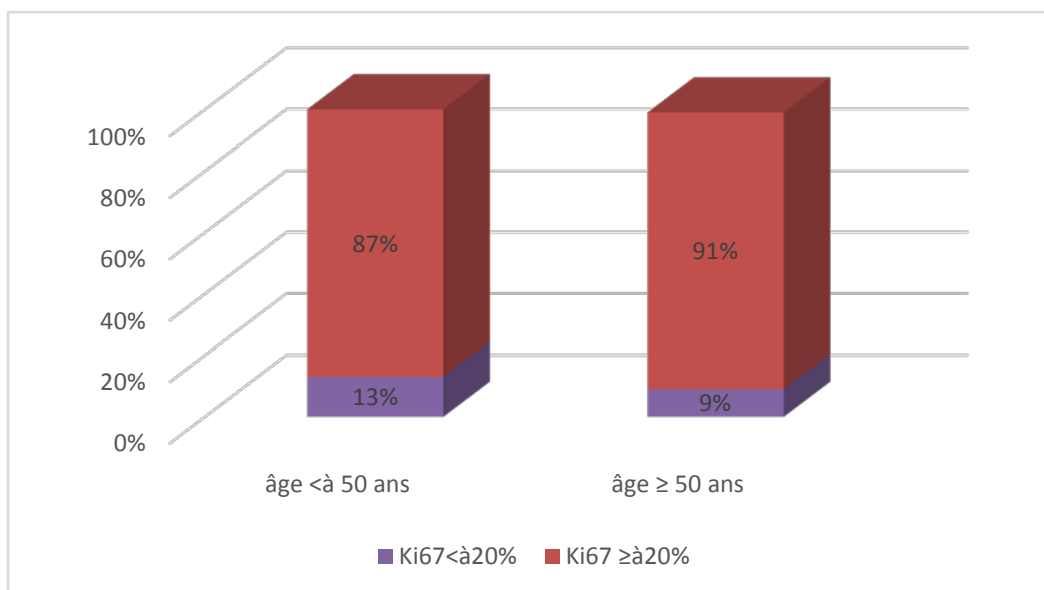


Figure 33 : La répartition du KI67 en fonction de l'âge dans les carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi

2. La corrélation des carcinomes mammaires HER2 enrichi et le KI67 au profil thérapeutique

Dans notre étude, 19 cas de carcinomes mammaires HER2 enrichi n'avaient pas reçus de chimiothérapie, dont 16 patientes avaient un Ki67 > à 20% soit un pourcentage de 84,2% et 2 patientes avaient un Ki67 < à 20% soit un pourcentage de 10,5% et seulement une patiente qui avait un Ki67 = à 20% soit un pourcentage de 5,3%.

Les patientes ayant reçus un traitement par chimiothérapie étaient 9, dont 8 cas avaient un Ki67 > à 20% soit un pourcentage de 89%, et seulement un cas dont l'expression du Ki67 était < à 20% soit un pourcentage de 11%.

Cette corrélation est négative avec un coefficient très faible $r = -0,053$, et statistiquement non significative avec $p=0,77$.

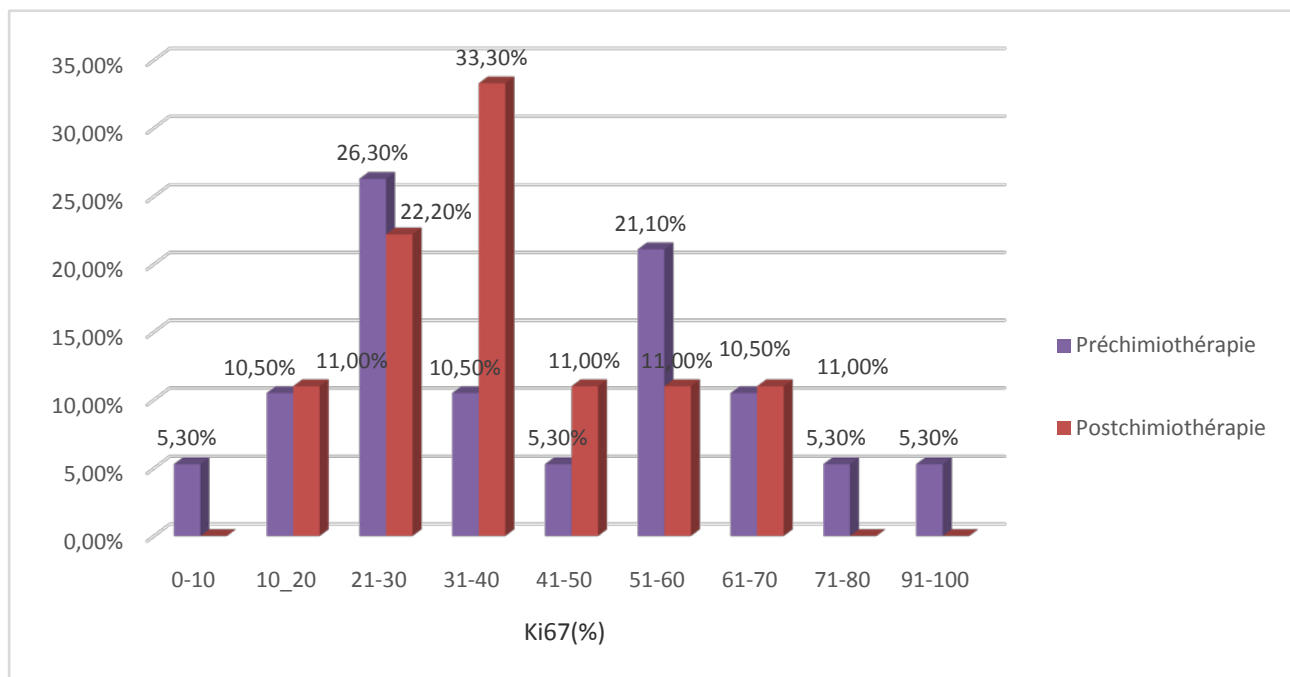


Figure 34 : La corrélation entre le Ki67 et le profil thérapeutique des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi

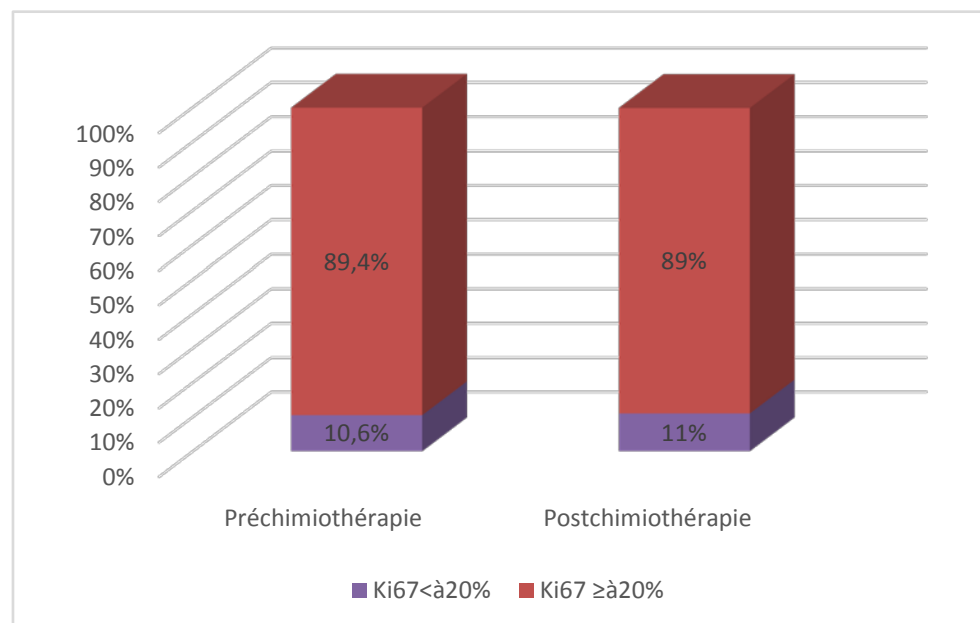


Figure 35 : La répartition du Ki67 en fonction du profil thérapeutique des carcinomes mammaires infiltrants HER2.

3. La corrélation des carcinomes mammaires HER2 enrichi et le Ki67 au type histologique :

Au cours de ce travail, on a trouvé 46 cas de carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi de type non spécifique, dont 40 patientes avaient une expression de Ki67 > 20 % soit un pourcentage de 87%, une seule patiente avait un Ki67 = à 20% soit un pourcentage de 2%, et 5 patientes avaient un Ki67 < à 20% soit un pourcentage de 11%.

Tous les cas de carcinomes mammaires HER2 enrichi de type lobulaire avaient une expression de KI67 entre 10 et 20 %.

Cette corrélation entre le type histologique et l'expression nucléaire du KI67 étaient modérée avec un coefficient de corrélation négatif $r = - 0,37$ et statistiquement significative avec une valeur de $p = 0,0001$ ($p < 0,01$).

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

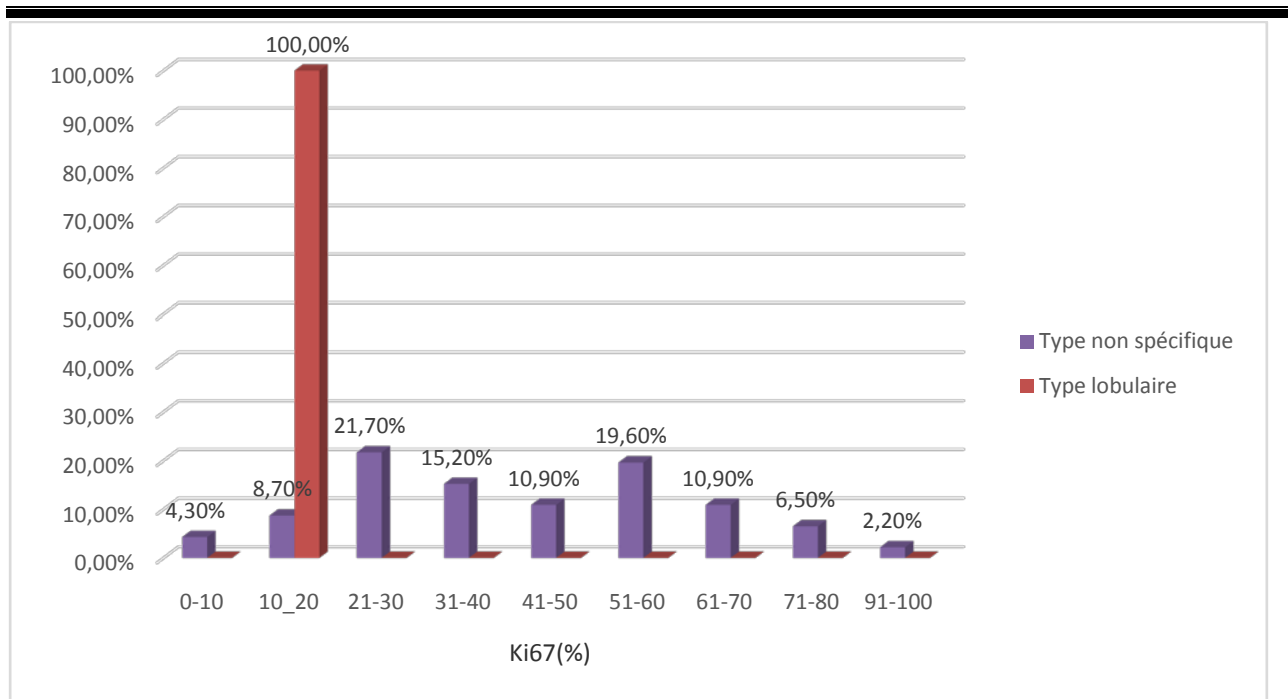


Figure 36 : La corrélation entre le Ki67 et le type histologique des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi

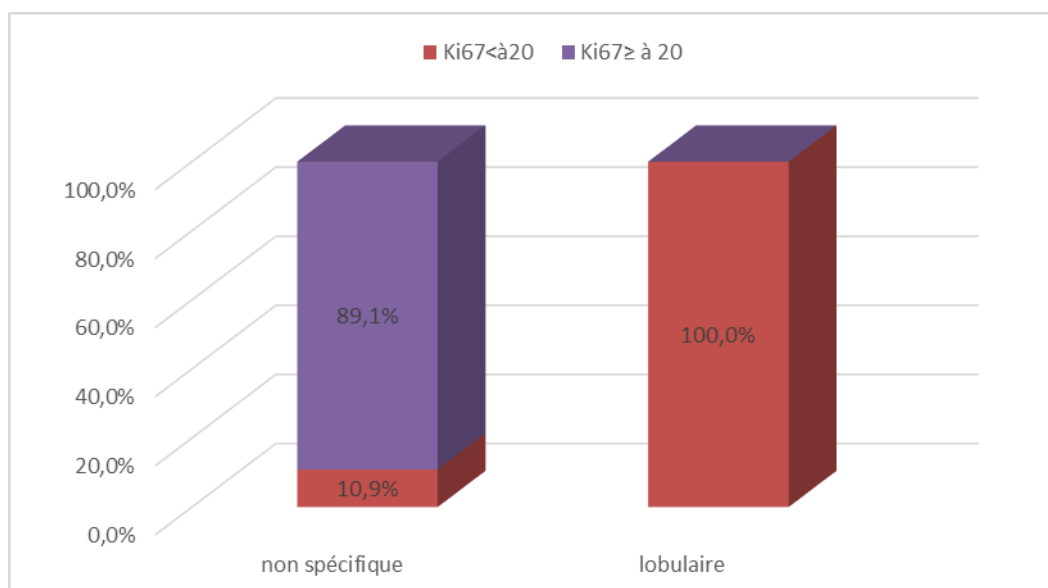


Figure 37: La répartition du Ki67 en fonction du type histologique des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi

4. La corrélation des carcinomes mammaires HER2 enrichi et le Ki67 au grade histo pronostique SBR (modifié par Ellis et Elston):

D'après l'étude statistique des données de notre série, on a trouvé 29 cas de carcinomes mammaires HER2 enrichi de Grade II de SBR, dont 23 patientes avaient un Ki67 > à 20% soit un pourcentage de 79,3%, 5 patientes avaient un Ki67 < à 20% soit un pourcentage de 17,3% et une seule patiente avait un Ki67 = à 20% soit un pourcentage de 3,4%.

Les tumeurs mammaires HER2 enrichi de grade III de SBR étaient au nombre de 15 cas, et avaient toutes un Ki67 ≥ à 20%.

Cette corrélation entre l'expression du Ki67 et le grade SBR était positive avec un coefficient $r=0,233$ non significative $p= 0,06$

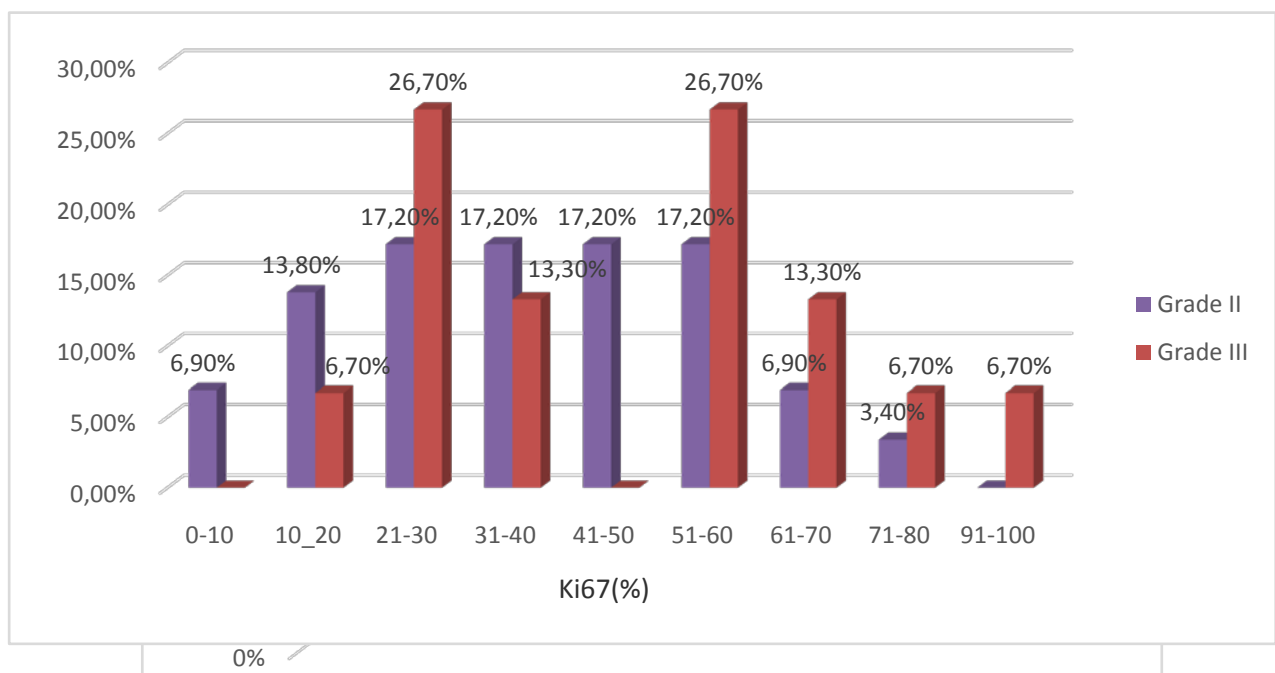


Figure 38 : La corrélation entre le Ki67 et le grade histopronostique SBR modifié des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi

Figure 39 : La répartition du Ki67 en fonction du grade histopronostique SBR modifié des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi

5. La corrélation des carcinomes mammaires HER2 enrichi et le Ki67 à la présence d'emboles vasculaires

Dans notre étude, 17 cas de carcinomes mammaires HER2 enrichi étaient associés à des emboles vasculaires dont 14 patientes avaient un Ki67 > à 20% soit un pourcentage de 82,4%, 2 patientes avaient un Ki67 < à 20% soit un pourcentage de 11,8 %, et une seule patiente avait un Ki67 = à 20% soit un pourcentage de 5,8%.

Les carcinomes mammaires HER2 enrichi sans présence d'emboles vasculaires étaient au nombre de 12 cas, qui avaient tous un Ki67 > à 20%, dont 58,3% des patientes avaient un Ki67 entre 20 et 40%.

La corrélation entre la présence des emboles vasculaires et l'expression du Ki67 est donc négative avec un coefficient de corrélation de $r=-0,109$, et statistiquement non significative avec une valeur de $p = 0,514$.

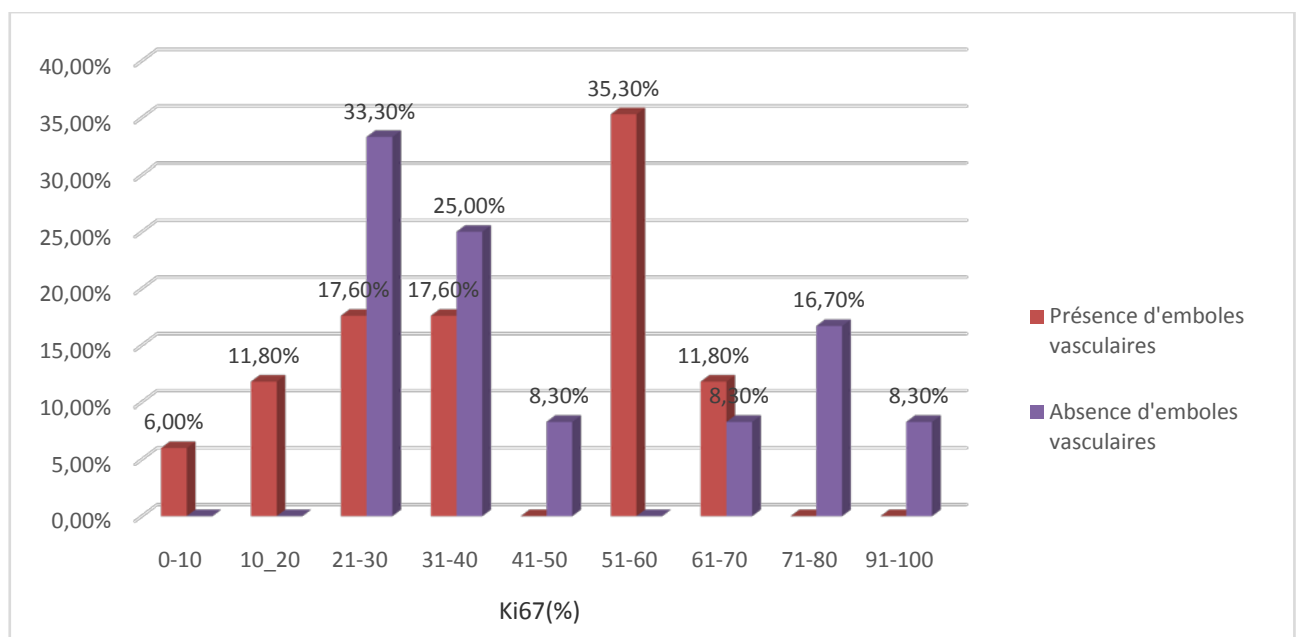


Figure 40 : La corrélation entre le Ki67 et la présence d'emboles vasculaires dans les carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi

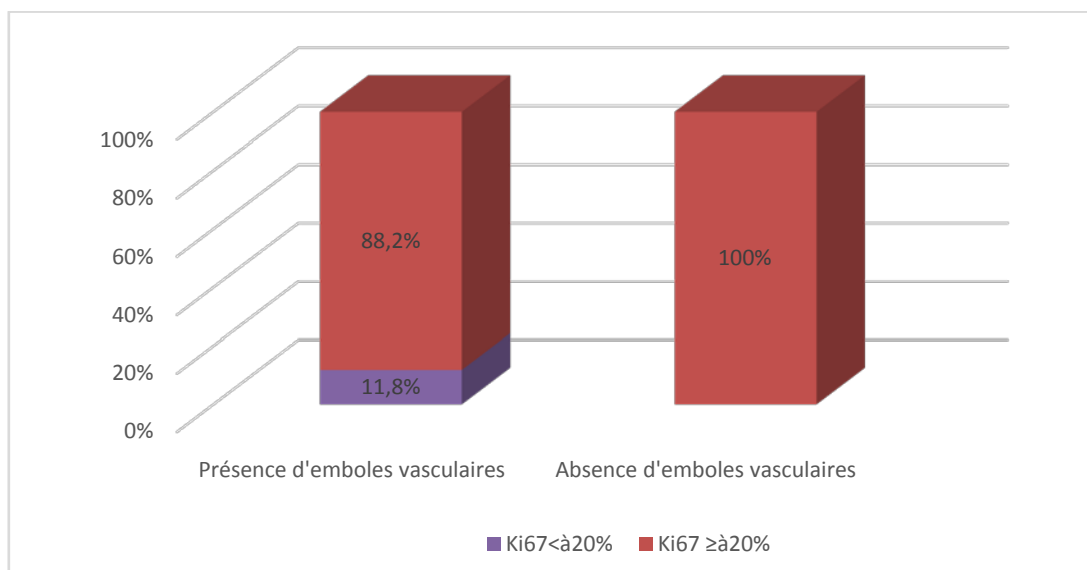


Figure 41 : La répartition du Ki67 en fonction de la présence ou l'absence d'embolies vasculaires dans les carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi

6. La corrélation des carcinomes mammaires HER2 enrichi et le Ki67 à la taille tumorale:

Au cours de notre étude, on a trouvé 9 cas de carcinomes mammaires HER2 enrichi classés T1, dont 8 patientes avaient un Ki67 \geq à 20% soit un pourcentage de 89%, et une patiente avait un Ki67 < à 20% soit un pourcentage de 11%.

Parmi les 10 cas de carcinomes mammaires HER2 enrichi classés T2, 8 patientes avaient un Ki67 > à 20% soit un pourcentage de 80 %, une patiente avait un Ki67 = à 20% soit un pourcentage de 10%, et une patiente avait un Ki67 < à 20% soit un pourcentage de 10%.

Tous les carcinomes mammaires HER2 enrichi classés T3 avaient un Ki67 > à 20%.

Tous les carcinomes mammaires HER2 enrichi classés T4 avaient un Ki67 \geq à 60%.

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

Selon l'analyse statistique, la corrélation entre la taille tumorale et l'indice de prolifération était positive avec un coefficient de corrélation $r = 0,203$ et statistiquement non significative avec une valeur $p = 0,32$.

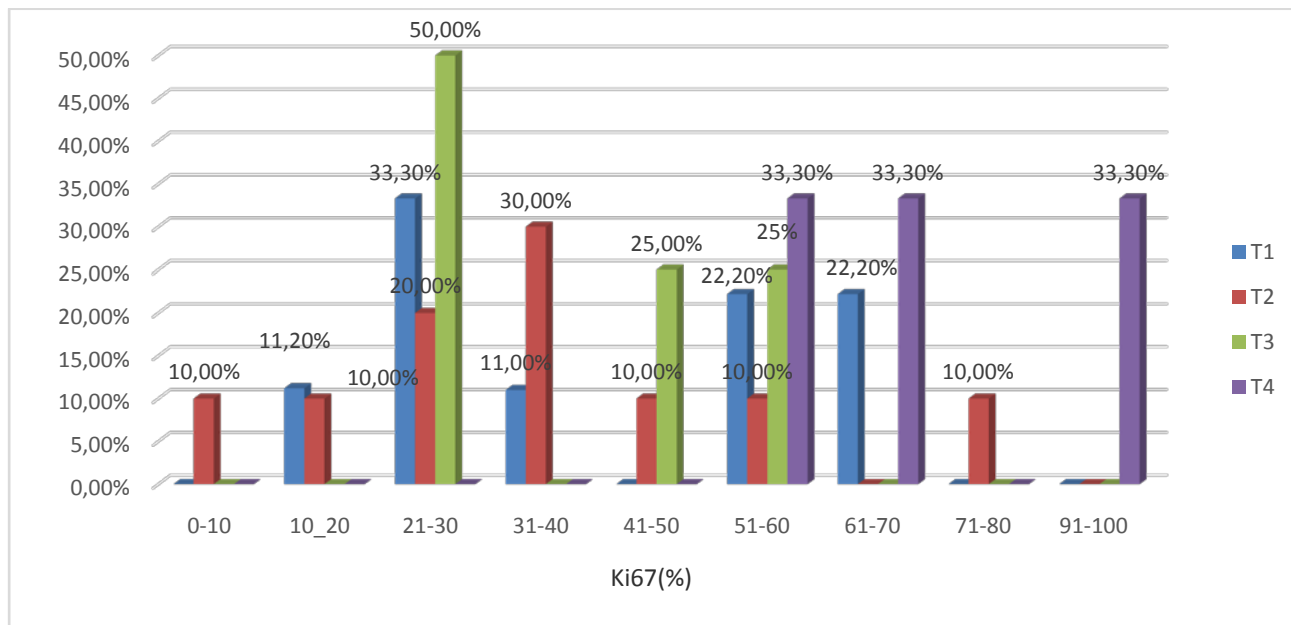


Figure 42 : La corrélation entre le Ki67 et la taille tumorale des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi

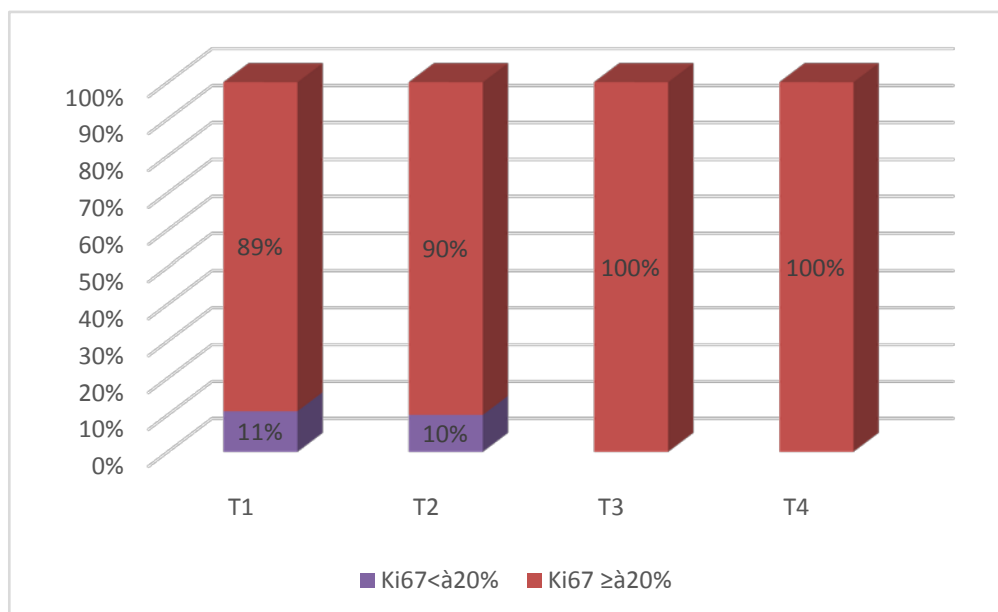


Figure 43 : La répartition du Ki67 en fonction de la taille tumorale des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi

7. La corrélation des carcinomes mammaires HER2 enrichi et le Ki67 à l'atteinte ganglionnaire:

Au cours de cette étude on a relevé que 7 cas de carcinomes mammaires HER2 enrichi étaient classés N1 dont 6 patientes avaient un Ki67 > à 20% soit un pourcentage de 85,7% et une seule patiente avait un Ki67 = à 20% soit un pourcentage de 14,3%.

Les carcinomes mammaires HER2 enrichi classés N0 étaient au nombre de 3 dont 2 patientes avaient un Ki67 > à 20% soit un pourcentage de 66,7% et une seule patiente avait un Ki67 < à 20% soit un pourcentage de 33,3 %.

Tous les carcinomes mammaires HER2 enrichi classés N2 avaient un Ki67 > à 20%.

Le seul cas de carcinome mammaires HER2 enrichi classé N3 avait un Ki67 à 60%.

La corrélation de l'indice de prolifération KI67 à l'atteinte ganglionnaire était faible $r= 0,33$ et non significative avec une valeur de $p= 0,2$.

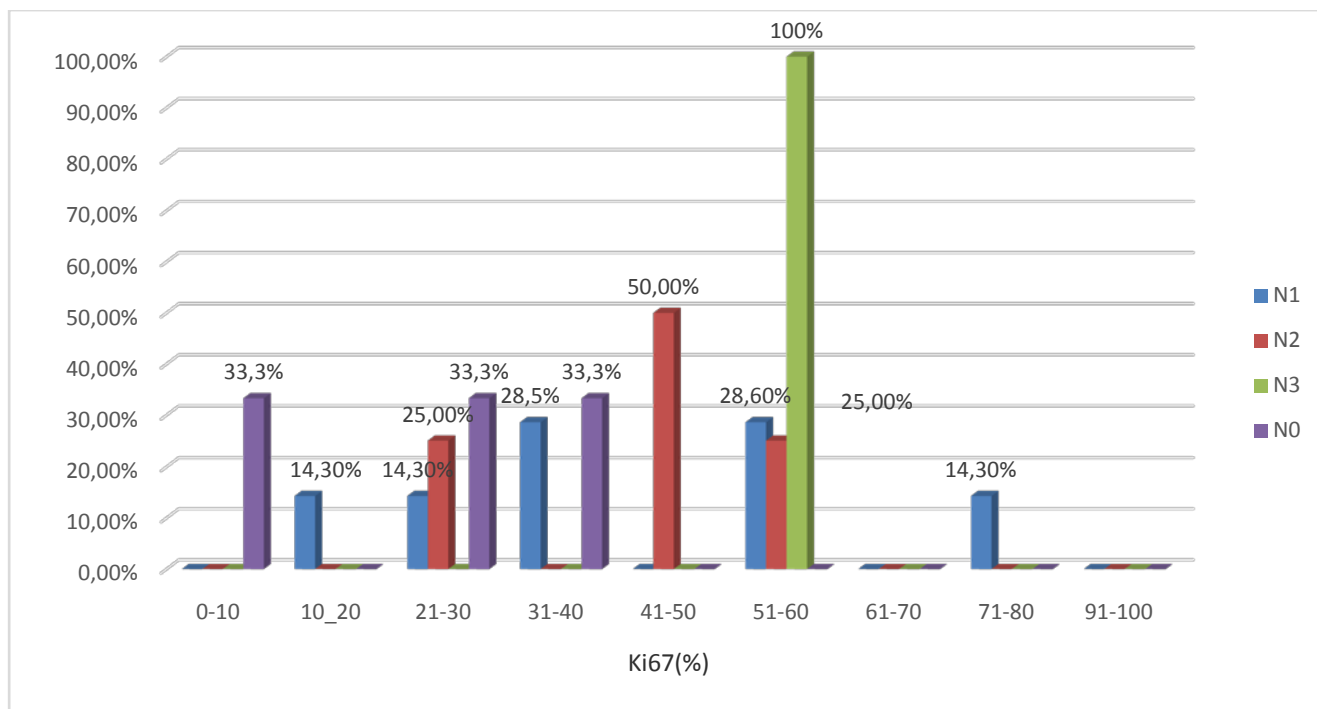


Figure 44 : La corrélation entre le Ki67 et l'atteinte ganglionnaire dans les carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi

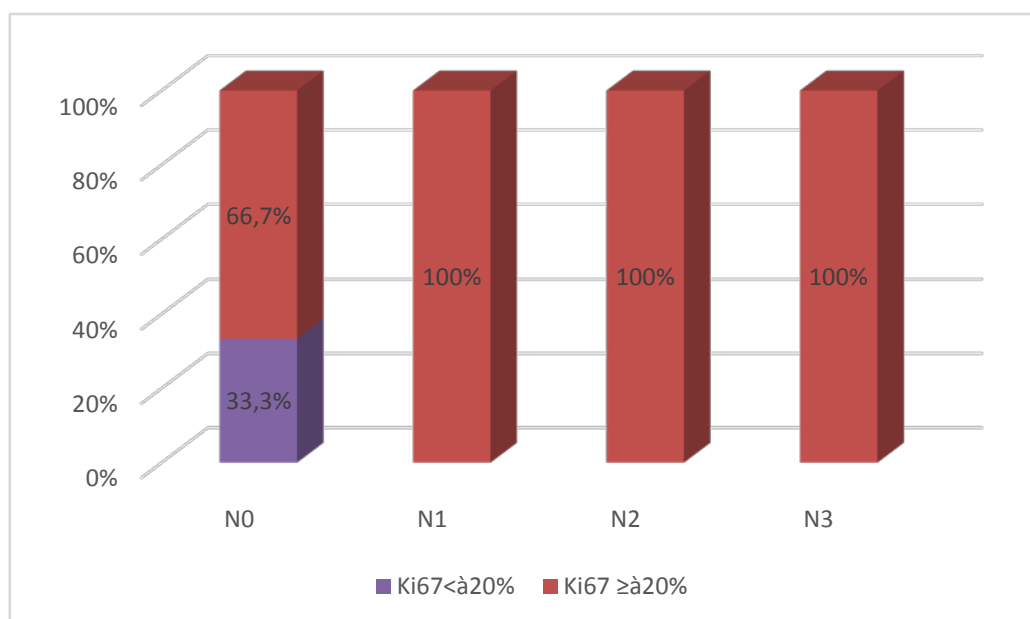


Figure 45 : La répartition du Ki67 en fonction de l'atteinte ganglionnaire dans les carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi

8. La corrélation des carcinomes mammaires HER2 enrichi et le Ki67 au score HER2:

Dans notre étude, on a trouvé 44 cas de carcinomes mammaires infiltrant HER2 3+ dont 36 patientes avaient un Ki67 > à 20% soit un pourcentage de 81,8 %, 2 patientes avaient un Ki67 = à 20% soit un pourcentage de 4,6% et 6 patientes avaient un Ki67 < à 20% soit un pourcentage de 13,6%.

Tous les cas de carcinomes mammaires infiltrants HER2 2+ amplifiés avaient un Ki67 ≥ à 20% dont 8 patientes avaient à un Ki67 entre 20 et 40% soit un pourcentage de 67%.

Cette corrélation entre l'indice de prolifération et le profil immunohistochimique et hybridation *in situ* de l'HER2 était positive avec un coefficient de corrélation $r=0,1$ et non significative avec $p= 0,49$.

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

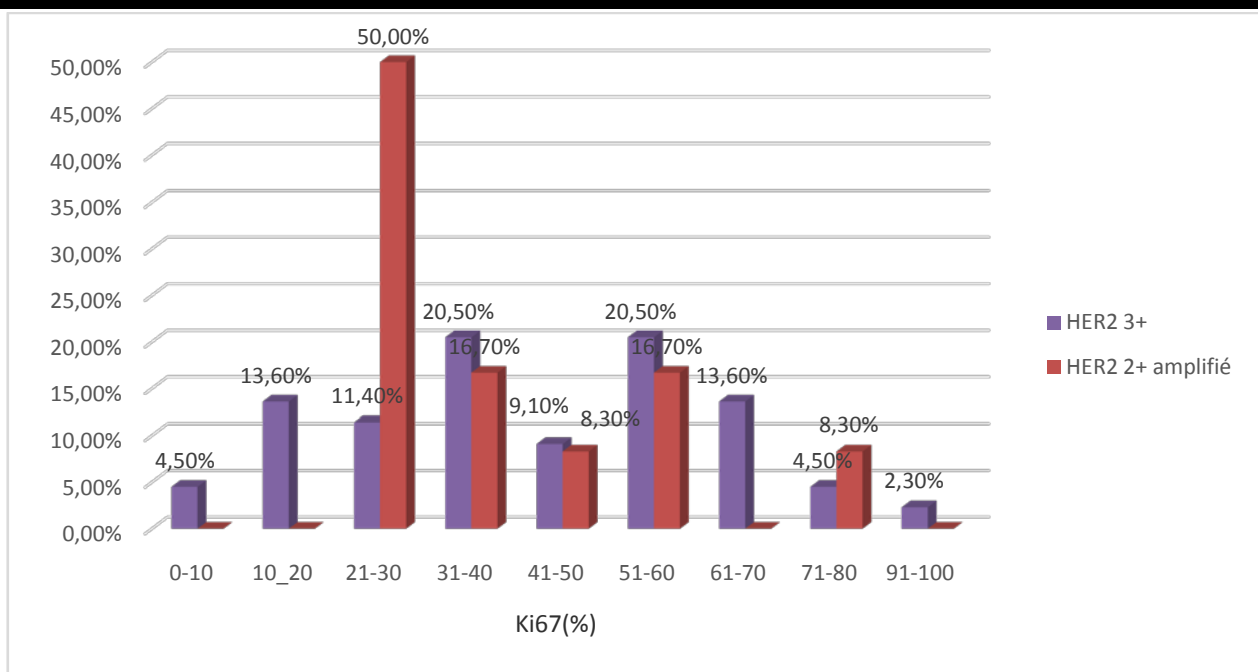


Figure 46 : La corrélation entre le Ki67 et le profil HER2 des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi

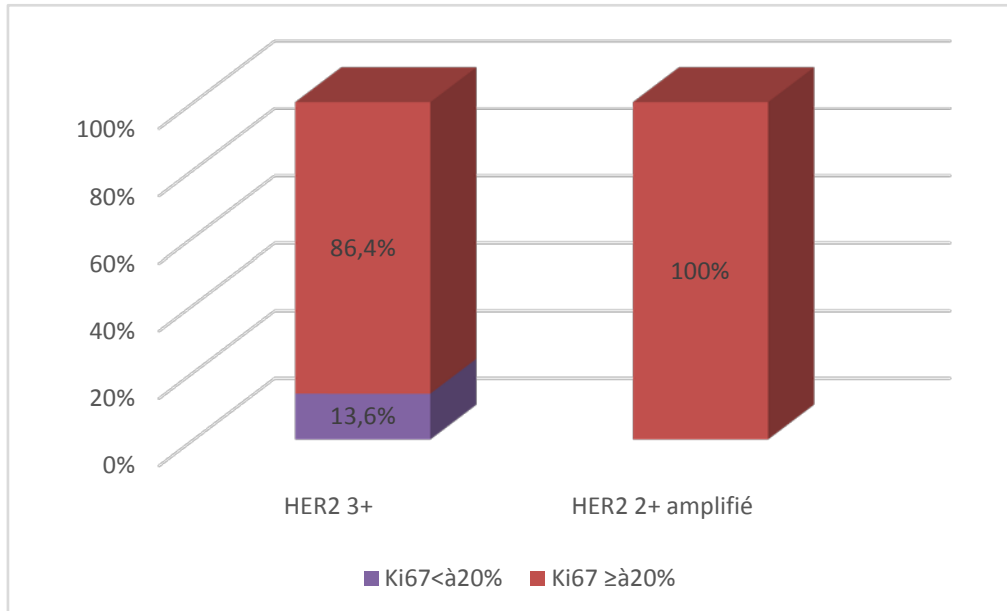


Figure 47 : La répartition du Ki67 en fonction du profil HER2 des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi



DISCUSSION



I. Rappels bibliographiques:

1. Organisation histologique morphologique et immunohistochimique:

1.1- Introduction:

La glande mammaire est une glande exocrine sudoripare modifiée, hormono-sensible ayant pour fonction l'apport nutritionnel au nouveau-né.

Le sein est une glande d'origine ectodermique, son stroma et ses vaisseaux dérivent du mésenchyme. C'est un organe qui se développe à partir de la puberté et subit des modifications morpho-fonctionnelles, en rapport avec le cycle menstruel en période d'activité génitale puis involue à la ménopause.

Son développement et son fonctionnement sont sous la dépendance d'un certain nombre d'hormones, ainsi ses aspects histologiques et morphologiques changent selon les fluctuations de ces stimuli hormonaux. Les deux principales hormones qui contrôlent le renouvellement de la structure mammaire sont: l'œstrogène et la progestérone.

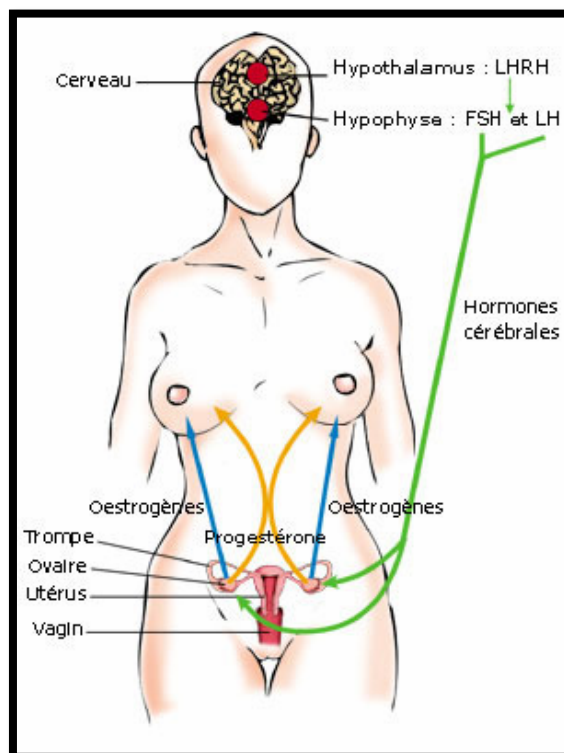


Figure 48 : Présentation schématique de la physiologie hormonale du sein [13]

1.2- Développement embryologique:

A partir de la 4ème semaine, il y a apparition de la crête mammaire qui est un épaississement bilatéral et linéaire de l'ectoderme de chaque côté du corps.

A la 6ème semaine, la crête mammaire disparaît sauf en un point où se forme un nodule qui s'enfonce dans le mésenchyme sous-jacent pour former le bourgeon primaire.

Au cours du 5ème mois, Le bourgeon primaire se déprime en surface réalisant la cupule mammaire future aréole.

Au 7ème mois, une lumière se creuse dans ces prolongements, c'est l'ébauche des canaux Galactophores.

Au 8ème mois, ces canaux s'ouvrent au niveau d'une dépression épithéliale située à l'emplacement du futur mamelon et les cellules épithéliales des canaux se différencient en cellules sécrétrices et cellules myoépithéliales.

En fin de période foetale, le sein est représenté par un léger relief cutané où se situent les orifices des canaux galactophores.

1.3- Structure du sein :

1-3-1-Organisation générale du sein:

Le sein a la forme d'un cône à base thoracique, composé de la glande mammaire et l'enveloppe cutanée. Cette enveloppe est représentée par la peau, séparée de la glande par une couche grasseuse, avec au centre le mamelon qui est entouré d'une zone pigmentée appelée l'aréole; le tout forme la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM).

a. la peau:

La peau est plus épaisse à la périphérie de la glande qu'à proximité de l'aréole, et plus épaisse également près de sa limite inférieure (sillon sous mammaire) qu'au pôle supérieur. Elle est séparée de la glande mammaire par le muscle mamillaire responsable de la projection du mamelon en avant sous l'influence du froid, de stimulations sexuelles et de la succion.

b. Le mamelon:

Le mamelon est cylindro-conique, pigmenté, d'une longueur de 10 mm et d'une largeur de 15 mm, avec une surface irrégulière correspondant à l'abouchement des canaux galactophores disposés de façon circonférentielle.

c. L'aréole:

L'aréole est un disque cutané pigmenté de 30 mm de diamètre en moyenne, de surface irrégulière caractérisée par la présence de glandes sébacées formant de petites élévations nodulaires appelées : tubercules de Morgani.

1.3.2- Organisation histologique du sein:

a. La glande mammaire :

C'est une glande exocrine tubulo-alvéolaire composée, constituée d'environ 15 à 20 lobes, chaque lobe est drainé par un canal unique large : le canal galactophore.

Les canaux galactophores convergent vers la base du mamelon selon un trajet sinueux puis présentent une dilatation : le sinus lactifère, avant de s'aboucher au niveau du sommet.

Chaque unité lobaire est constituée de 20 à 40 lobules, et chaque lobule étant constitué de 10 à 100 alvéoles ou acini, correspondant à la partie sécrétrice de la glande.

b. L'unité Terminale Ducto lobulaire :

L'UTDL comporte les canaux extra- et intra-lobulaires qui se terminent par les acini qui sont fonctionnels surtout pendant la grossesse et la lactation

Cet UTDL, de par sa grande hormonoréceptivité, représente le lieu de développement de la plupart des proliférations épithéliales bénignes et malignes.

Le revêtement épithélial des canaux et des acini est à double couche (interne et externe) délimité en dehors par une membrane basale.

La couche interne: faite de cellules épithéliales bordant la lumière et responsable de fabrication du lait maternel. La cellule luminale est la cellule précurseur de la majorité des carcinomes mammaires. Dans au moins 98% des cas de cancer il s'agit d'un adénocarcinome développé à partir de cette cellule glandulaire.

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

La couche externe: faite de cellules myoépithéliales contractiles qui favorisent l'éjection du lait. On remarque son absence dans les carcinomes mammaires infiltrants.

La membrane basale: Structure membranaire, qui a comme fonction le soutien de l'épithélium, elle représente une zone d'échange et de contact entre les structures épithéliales et le tissu conjonctif.

En cancérologie, la membrane basale s'oppose au passage des cellules cancéreuses, et son respect par les cellules néoplasiques a permis de définir le concept de carcinome *in situ*. Son invasion définit aussi le carcinome infiltrant.

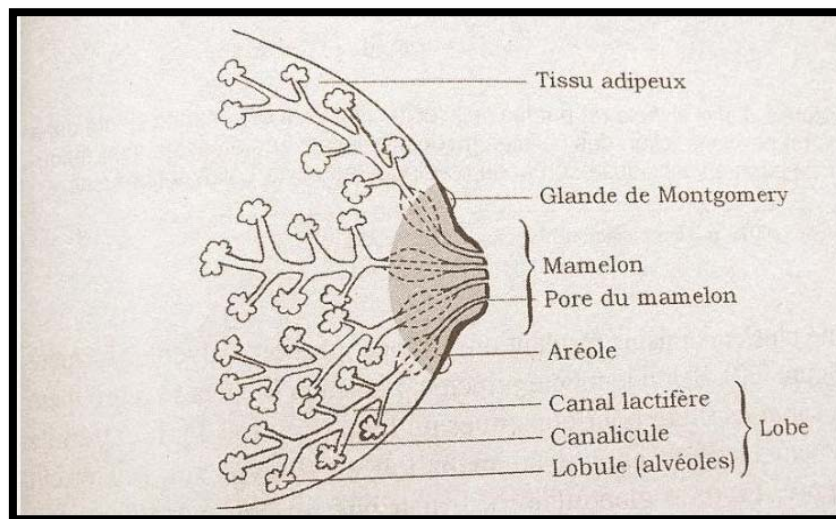


Figure 49: Représentation schématique de la structure générale d'un sein [13]

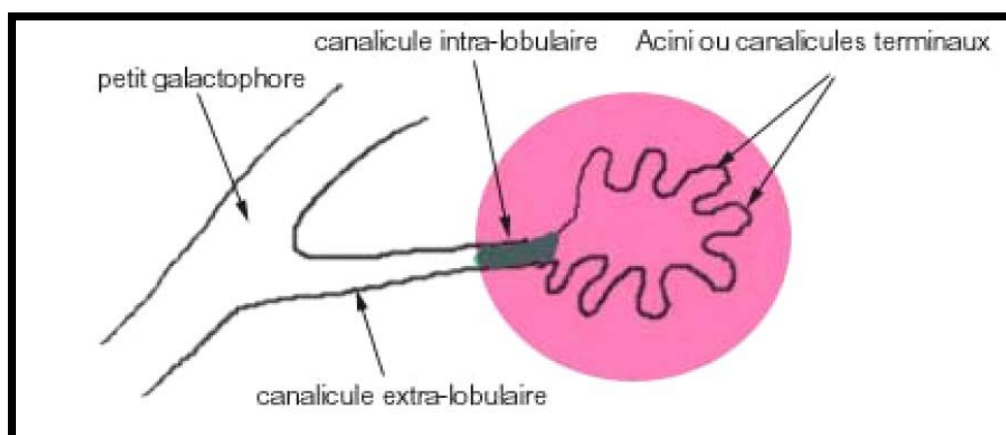


Figure 50: Représentation schématique d'une Unité Terminale Ducto-Lobulaire [13]

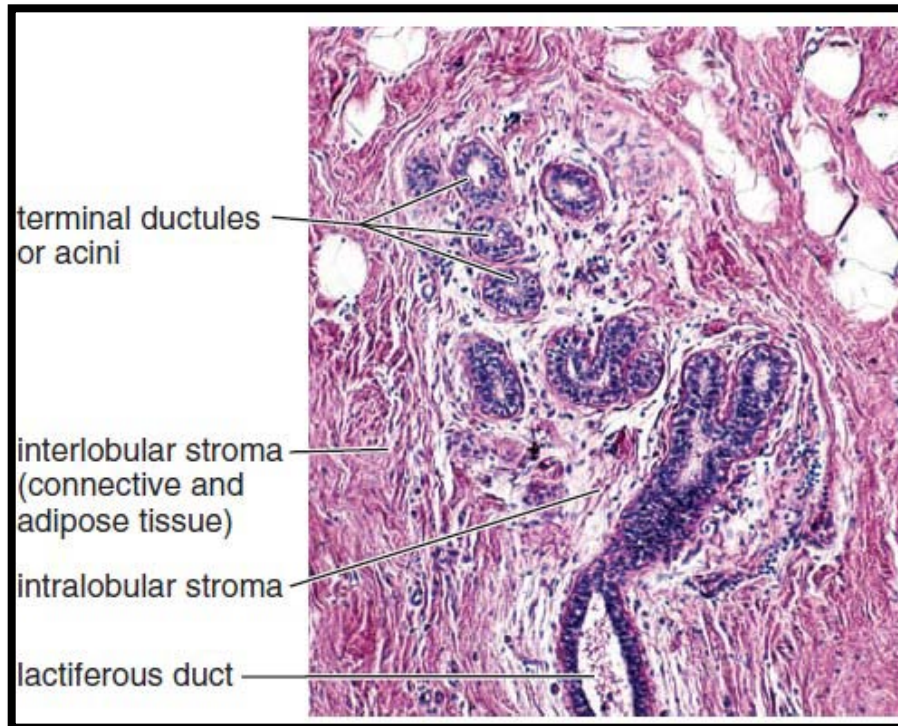


Figure 51: Représentation histologique d'une Unité Ducto Lobulaire dans un tissu mammaire normal [13]

c. les récepteurs hormonaux et profil immunohistochimique:

Les récepteurs hormonaux appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires, et sont synthétisés par les œstrogènes.

L'activation de ces récepteurs se fait sous l'influence des hormones stéroïdes sexuelles et par conséquent la stimulation de la croissance et la division cellulaire dans le tissu mammaire. [13]

La recherche de ces récepteurs par des méthodes de biologie moléculaire et d'immunohistochimie constitue un facteur pronostic majeur et une cible thérapeutique dans les carcinomes mammaires.

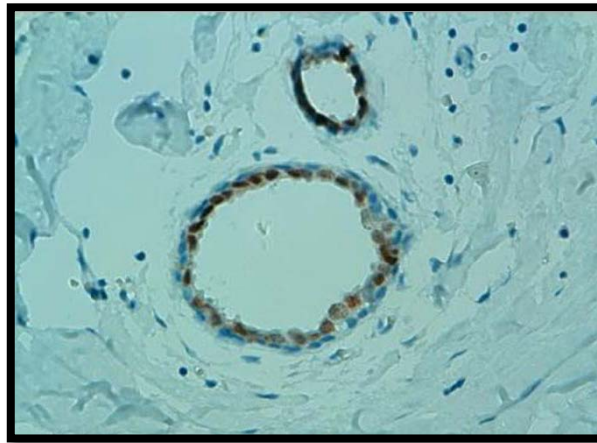


Figure 52 : Expression des récepteurs ostrogéniques par les cellules luminales [13]

2. Etude histologique :

2.1- Les types histologiques:

La classification des tumeurs du sein continue d'évoluer, avec l'intégration de nouvelles connaissances issues de la recherche [14].

La classification actuellement utilisée est celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2019, qui est organisée selon un ordre précis commençant par les proliférations épithéliales bénignes et passant par les néoplasmes bénins jusqu'aux carcinomes *in situ* et invasifs [15].

La forme la plus fréquente de carcinome infiltrant est le "carcinome infiltrant de type non spécifique" qui représente 80% des carcinomes mammaires. Cette forme est définie par l'absence de particularités morphologiques telles que celles qui caractérisent les types spéciaux

Tableau VI :Types histologiques selon classification OMS 2019 [15]

<i>Tumeurs épithéliales</i>
Carcinome mammaire invasif
• Carcinome canalaire infiltrant
• Carcinome oncocytaire
• Carcinome riche en lipide
• Carcinome riche en glycogène

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

• Carcinome sébacé
• Carcinome pléomorphe
• Carcinome à stroma à cellules géantes ostéoclaste-like
• Carcinome choriocarcinomeux
• Carcinome lobulaire infiltrant
• Carcinome tubuleux
• Carcinome cribriforme
• Adénocarcinome mucineux
• Cystadénocarcinome mucineux
• Adénocarcinome apocrine
• Carcinome micro papillaire invasif du sein
• Carcinome métaplasique
Tumeurs rares de type glandes salivaires
• Carcinome sécrétant
• Carcinome à cellules acineuses
• Carcinome mucoépidermoïde
• Carcinome adénoïde kystique
• Adénocarcinome polymorphe
• Carcinome à cellules hautes à polarité inversée
Néoplasmes papillaires
• Carcinome canalaire papillaire in situ
• Carcinome papillaire encapsulé
• Carcinome papillaire solide
• Carcinome papillaire invasif
Carcinomes neuroendocrines
• Carcinome neuroendocrinien bien différencié
• Carcinome neuroendocrinien peu différencié à petites cellules
• Carcinome neuroendocrinien peu différencié à grandes cellules

Tableau VII: Types histologiques selon classification OMS 2019 [15] « suite »

Néoplasie lobulaire non invasive
• Hyperplasie lobulaire atypique
• Carcinome lobulaire classique in situ

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

• Carcinome lobulaire floride in situ
• Carcinome lobulaire pléomorphe in situ
Carcinome canalaire in situ (CCIS)
• Carcinome canalaire , non infiltrant , NOS
<i>Tumeurs mésoenchymateuses</i>
<i>Tumeurs fibro épithéliales</i>
Tumeur phyllode maligne
<i>Tumeurs du mamelon</i>
Maladie de Paget du mamelon
<i>Lymphomes</i>
<i>Tumeurs métastatiques</i>

2.2- Stadification des cancers de sein:

La stadification d'un cancer permet d'évaluer l'étendue de la maladie, ainsi établir le traitement le plus adéquat pour le patient et prévoir l'évolution du cancer.

Le système le plus fréquemment utilisé pour déterminer le stade du cancer du sein est la classification TNM, proposée par P.Denoix en 1959 et toujours utilisée par l'union internationale contre le cancer (UICC) pour la définition du pronostic et du traitement [16].

2.2.1- Classification pTNM des cancers du sein et stades cliniques (8ème édition AJCC 2018):

pTNM signifie Tumeur, Nodes (Ganglions lymphatiques) et Métastases. La classification TNM prend en compte: [15]

- La taille de la tumeur primitive;
- Le nombre de ganglions lymphatiques régionaux envahis par les cellules cancéreuses, ainsi que leur emplacement ;
- L'extension du cancer, ou métastases, vers une autre partie du corps.

a) **La taille de la tumeur(T) :**

Tableau VIII: classification pTNM des cancers mammaires [15]

Tx	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	La tumeur primitive n'est pas palpable
Tis	carcinome in situ

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

Tis(DCIS)	Carcinome canalaire in situ
Tis(Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
T1	Tumeur ≤ 2cm <ul style="list-style-type: none"> • T1 mic : ≤ 1mm • T1a : 1mm < T ≤ 5mm • T1b : 5mm < T ≤ 1 cm • T1c : 1cm < T ≤ 2 cm
T2	Tumeur dont la taille est supérieure à 2cm et inférieure ou égale à 5 cm
T3	Tumeur dont la taille est supérieure à 5 cm
T4	Quelle que soit la taille de la tumeur avec une extension directe soit à la paroi thoracique, soit à la peau <ul style="list-style-type: none"> • T4a : extension à la paroi thoracique (côtes, muscles intercostaux) en excluant les muscles pectoraux • T4b : œdème (y compris peau d'orange) et / ou ulcération de la peau du sein, et / ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein • T4c : T4a+T4b • T4d : cancer inflammatoire : œdème / érythème atteignant au moins 1/3 du sein

N.B :

- Le carcinome lobulaire *in situ* exclusif n'apparaît plus dans la classification TNM.
- Le préfixe (c) correspond au stade clinique
- Le préfixe (p) au stade pathologique.
- En cas de traitement néo-adjuvant, le préfixe (y) est utilisé avant le pT.
- Le suffixe (m) est utilisé en cas de multifocalité.

b) Classification des adénopathies régionaux (N) :

Tableau IX : classification pTNM des cancers mammaires[15] « suite »:

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

Nx	l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)
N0	absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées
N0 (i-)	absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
N0 (i+)	absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
N0(mol-)	absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
N0(mol+)	absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)
N1 mi	micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm
N1	envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique <ul style="list-style-type: none"> • N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires • N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique • N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)
N2	envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire <ul style="list-style-type: none"> • N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm • N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

Tableau X : classification pTNM des cancers mammaires [15] « suite » :

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

N3	<p>envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux</p> <ul style="list-style-type: none"> • N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires • N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique • N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
-----------	--

N.B :

- Le suffixe (sn) utilisé en cas de technique du ganglion sentinelle
- Le suffixe (f) en cas de confirmation par cytoponction ou biopsie ganglionnaire sans résection ganglionnaire complémentaire.
- En cas de traitement néo-adjuvant, le préfixe (y) est utilisé avant le pN.

c) **classification des métastases à distance (M):**

Tableau XI :classification pTNM des cancers mammaires [15] « suite »

Mx	Renseignements insuffisants pour statuer sur la présence ou non de métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

d) **classification par stades (AJCC 2018)**

Tableau XII: Les stades tumoraux des cancers de sein [15]:

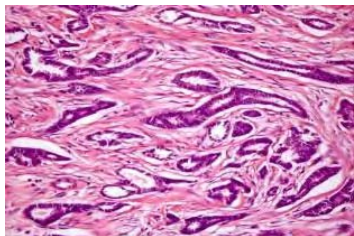
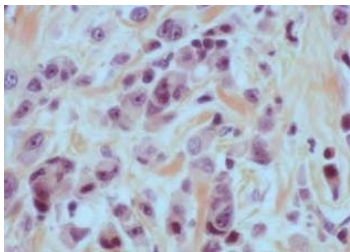
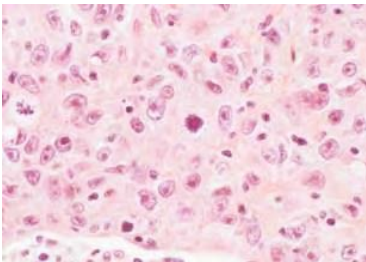
Stade	Tumeur (T)	Ganglions (N)	Métastases (M)
0	Tis		M0
I	T1	N0	
IIA	T0	N1	
	T1	N1	
	T2	N0	
IIB	T2	N1	
	T3	N0	
IIIA	T0	N2	
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1	
	T3	N2	
IIIB	T4	N0	
	T4	N1	
	T4	N2	
IIIC	Tout T	N3	
IV	Tout T	Tout N	M1

2.2.2- Le grade histopronostique SBR modifié par Ellis et Elston:

Le grade histopronostique de la tumeur (grade Scarff-Bloom-Richardson ou SBR) est basé sur les caractéristiques histologiques des cellules tumorales [15]. Il est obtenu par l'addition de trois paramètres morphologiques: l'architecture tumorale, la forme et la taille du noyau de la cellule et l'activité mitotique, qui reflète la vitesse de développement des cellules cancéreuses. Il permet de guider les cliniciens vers une prise en charge thérapeutique plus adaptée et de définir le pronostic de la maladie.

Tableau XIII: Grade histopronostique de SBR modifié par Ellis et Elston (grade de Nottingham) [15]

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

Différenciation architecturale	<i>Proportion de formation de structures tubulo-glandulaires dans la tumeur</i>
	<p>Score 1 : Bien différencié (> 75% de la tumeur)</p> <p>Score 2 : Moyennement différencié (10 à 75%)</p> <p>Score 3 : Peu différencié (< 10% de la tumeur)</p>
Pléomorphisme nucléaire	<i>Atypies nucléaires</i>
	<p>Score 1 : noyaux réguliers entre eux de taille < à 2 fois la taille de noyaux de cellules normales</p> <p>Score 2 : critères intermédiaires</p> <p>Score 3 : Noyaux irréguliers avec anisocaryose ou de taille > à 3 fois celle de noyaux normaux, avec nucléoles proéminents</p>
Mitoses	<i>Compte mitotique sur 10 champs au fort grossissement rapporté au diamètre du champ (ici : 0,57 mm de diamètre)</i>
	<p>Score 1 : 0 à 9 mitoses</p> <p>Score 2 : 10 à 18 mitoses</p> <p>Score 3 : > 18 mitoses</p>
Grade histopronostique	Score total obtenu en additionnant les 3 items
I	3 à 5 Pronostic favorable
II	6 et 7 Pronostic intermédiaire
III	8 et 9 Pronostic défavorable

3. Evaluation du statut HER2 et Ki67 en étude immunohistochimique:

3.1-Définition:

En 1985, plusieurs équipes ont isolé l'oncogène HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) qui participe normalement à la régulation de la croissance et de la division cellulaire.

Le gène HER2 est situé au niveau du bras long du chromosome 17 (17q11.2-q12). Il est composé de 30 528 paires de bases et comporte 27 exons de 4 477 paires de bases au total [3]. Il est naturellement présent en deux exemplaires par noyau.

3.2- Evaluation du statut HER2:

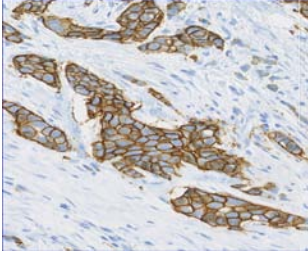
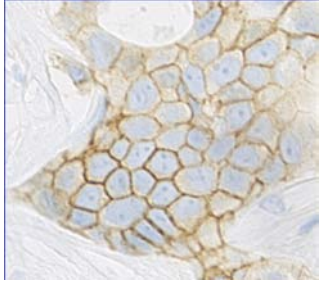
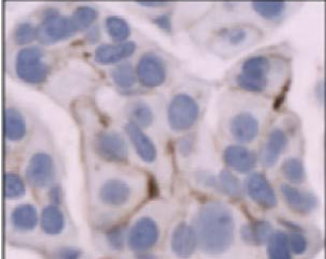
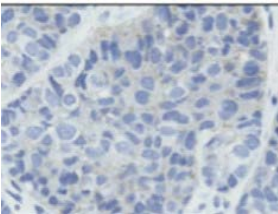
La détermination du statut HER2 doit suivre les recommandations internationales (ASCO-GEFPICS), qui indiquent les règles précises à suivre. Ces règles ont été mises à jour récemment en 2021 par GEFPICS [5].

Cette détermination se fait en première intention par immunohistochimie (IHC) sur coupes histologiques de la tumeur incluse en paraffine, qui évalue le niveau d'expression de la protéine HER2 par une échelle semi-quantitative reposant sur l'intensité et le pourcentage de cellules tumorales positives (score 0, 1+, 2+ et 3+).

Le score HER2 en IHC est établi comme suit après vérification des témoins négatifs et positifs

Tableau XIV: Evaluation du statut HER2 par immunohistochimie selon les recommandations de GEFPICS 2021[5] :

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

<p>Score 3+ (<i>Positif pour la surexpression de la protéine HER2</i>)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Marquage membranaire complet et intense dans >10% des cellules tumorales infiltrantes
<p>Score 2+</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Le marquage membranaire est complet d'intensité modérée ou incomplet basolatéral d'intensité modérée à forte dans > 10 % des cellules tumorales infiltrantes. Par marquage basolatéral, on entend le marquage en « U » notamment observé dans les carcinomes infiltrants d'architecture micropapillaire • Les situations rares de marquage membranaire complet ou incomplet basolatéral d'intensité forte de ≤10 % des cellules tumorales infiltrantes correspondant aux cas hétérogènes restent à considérer comme des scores 2+, indiquant une évaluation par HIS
<p>Score 1+ (<i>Négatif pour la surexpression de la protéine HER2</i>)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Le marquage est membranaire complet ou incomplet d'intensité faible dans > 10 % des cellules tumorales infiltrantes. • Les situations de marquage membranaire complet ou incomplet basolatéral d'intensité modérée de ≤10 % des cellules tumorales infiltrantes ainsi que les autres situations de marquage incomplet (non basolatéral) d'intensité modérée à forte sont également à considérer comme de score 1+ (catégorie HER2 faible)
<p>Score 0 (<i>Négatif pour la surexpression de la protéine HER2</i>)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de marquage membranaire • Le marquage membranaire est complet ou incomplet d'intensité faible dans < 10 % des cellules tumorales ;

NB: Règles de lecture de l'intensité de marquage basée sur la règle du microscope de Rüschoff et adapté par le GEPFICS

Forte: bien visible à l'objectif x4; x5

Modérée: perceptible à l'objectif x4; x5, bien visible à l'objectif x10; x20

Faible : imperceptible à l'objectif x4; x5, perceptible à l'objectif x10; x20, bien visible à l'objectif x 40

La réalisation de cette de cette évaluation est cruciale puisque plusieurs études ont mis en évidence une corrélation importante entre l'expression du statut HER2 et l'agressivité, la progression, le risque de métastases et de rechutes des carcinomes mammaires.

Les cancers de sein HER2 positifs représentent une indication à la thérapie ciblée anti-HER2, ce qui rend la détermination du statut HER2, par le pathologiste, une pierre angulaire sur laquelle repose la stratégie thérapeutique.

La distinction entre les tumeurs ayant un score 1+ et celles ayant un score 0 en IHC n'avait aucune importance jusqu'à présent. Le GEPICS recommande en 2021 de distinguer entre ces deux scores vu l'émergence de thérapies ciblées anti-HER2 efficaces pour les cancers du sein HER2 faibles. [5]

3.3- Evaluation du statut Ki67:

3.3.1- Définition:

L'antigène Ki67 a été identifié au début de l'année 1980 par Gendes et ses collègues à l'aide d'un anticorps monoclonal de souris dirigé contre un antigène nucléaire d'une lignée cellulaire dérivée de lymphome hodgkinien [17].

Le Ki67 est une protéine nucléaire et nucléolaire codée par le gène MKI67 sur le chromosome 10q25. Elle est impliquée dans les phases précoces de la synthèse des ARN ribosomiaux dépendante de la polymérase I et est exprimée dans les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire mais pas dans la phase G0 [17].

3.3.2- Expression du Ki67:

L'expression de Ki67 est classiquement détectée par immunohistochimie (IHC) afin d'évaluer la prolifération cellulaire dans les tissus, et est rapportée sous forme d'un index Ki67. Celui-ci représente le pourcentage de cellules tumorales marquées par un anticorps anti-Ki67 [8].

L'évaluation du Ki67 n'est pas recommandée systématiquement en raison des difficultés concernant la standardisation des techniques d'immunohistochimie, ainsi que la définition d'un seuil valide de Ki67 et un manque potentiel de reproductibilité.

3.3.3- Intérêt de l'évaluation du Ki67 dans le cancer du sein:

L'évaluation du Ki67 à un intérêt pronostic majeur dans les cancers de sein, et permet de déterminer la nécessité d'un traitement adjuvant supplémentaire en stade précoce de la maladie. Cet index est corrélé au type histologique, au compte mitotique et au grade histologique [18].

C'est un biomarqueur utilisé pour l'estimation de la prolifération cellulaire, et sert aujourd'hui principalement à distinguer les cancers du sein luminaux A des luminaux B et, par conséquent, à orienter la décision thérapeutique [8].

En situation néo-adjuvante, l'index Ki67 constitue un facteur prédictif de réponse complète pathologique (pCR). La décroissance de l'index Ki67 est à présent explorée comme critère de jugement principal dans des essais thérapeutiques en situation néo-adjuvante avec des inhibiteurs de CDK4/6 [8].

Par ailleurs, l'expression de Ki67 est l'un des paramètres utilisés pour caractériser les différents types histologiques du carcinome mammaire [19]. Par exemple, des niveaux élevés d'expression du Ki67 sont caractéristiques des carcinomes mammaires riches en lipides et sébacés.

4. L'évaluation du statut HER2 par hybridation in situ en fluorescence:

4.1- Principe:

L'hybridation in situ est une technique de biologie moléculaire reposant sur les propriétés de dénaturation et de réassociation spécifique de l'ADN lors du retour à des conditions de renaturation

La technique de FISH (Hybridation In Situ en Fluorescence), utilise deux sondes fluorescente (HER2 et une sonde spécifique de la région péri centromérique du chromosome 17 : CEP 17) et un microscope à fluorescence pour visualiser et compter le nombre de copies du gène HER2 dans le noyau des cellules tumorales [20].

Le GEPICS recommande que la quantification des copies d'HER2 et de CEP17 s'effectue dans la zone HER2 positive ou dans les zones paraissant amplifiées, et dans une population de cellules contiguës sur ≥ 40 cellules carcinomateuses.

4.2- Indication:

La technique HIS est réservée [5] :

- Au score 2+ en IHC
- Au score 3+ en IHC sur tumeur de grade I (suspicion de faux positif),
- Pour les cas avec discordance en IHC entre les résultats obtenus sur biopsie et sur pièce opératoire pour les cancers traités par chirurgie première, pour les cas hétérogènes, définis par l'ASCO/CAP comme des tumeurs avec $< 10\%$ de cellules tumorales avec marquage membranaire intense et complet associés ou non à une population 2+.

4.3- Résultats:

Les recommandations ASCO/CAP 2018 proposent de catégoriser les résultats de l'HIS double sonde en cinq groupes [5]:

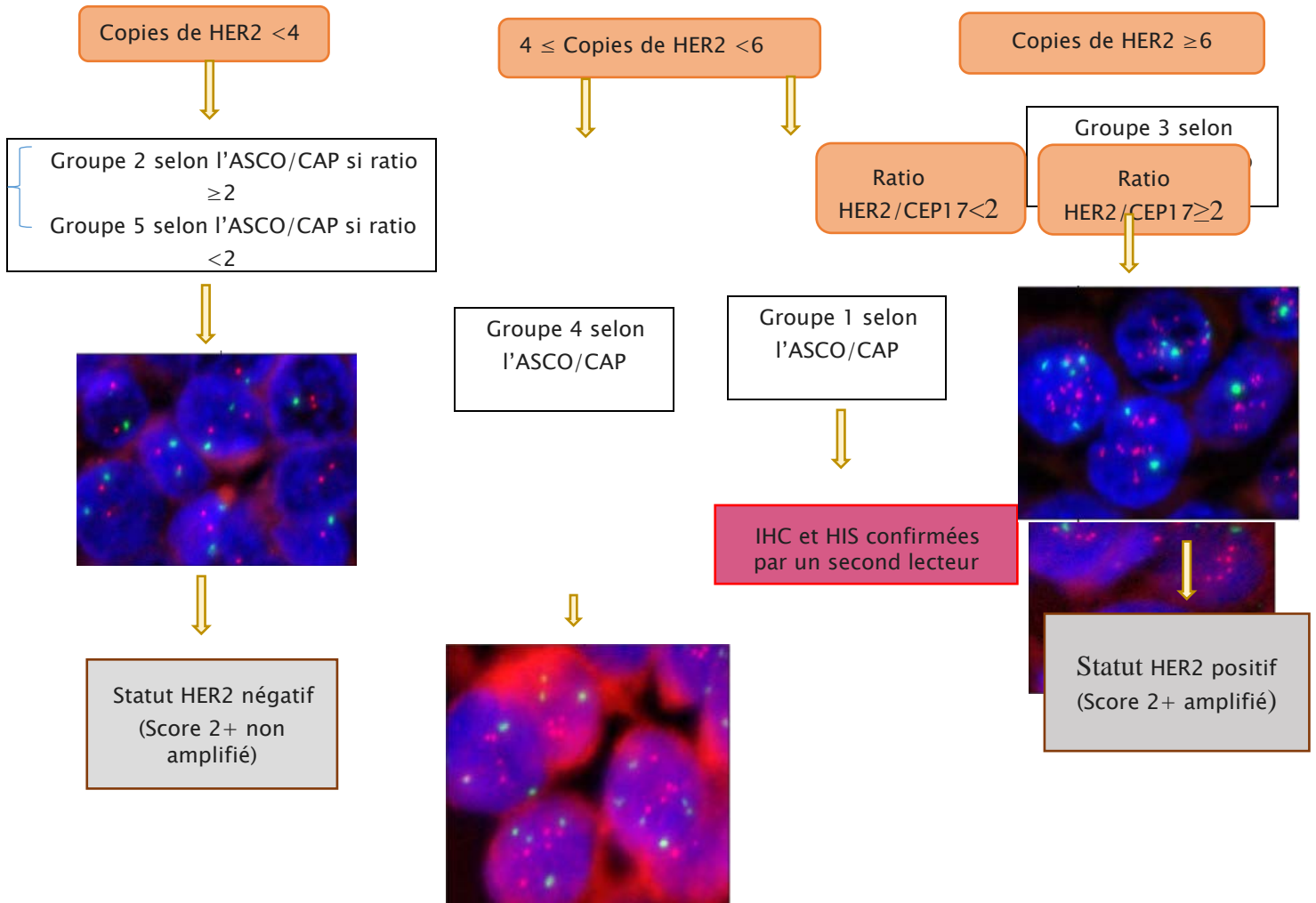
- **Groupe 1** : ≥ 4 copies de HER2 par noyau, $\text{ratioHER2}/\text{chromosome 17 (CEP17)} \geq 2$
- **Groupe 2** : < 4 copies de HER2 par noyau, $\text{ratioHER2}/\text{CEP17} \geq 2$
- **Groupe 3** : ≥ 6 copies de HER2 par noyau, $\text{ratioHER2}/\text{CEP17} < 2$
- **Groupe 4** : $4 \leq$ copies de HER2 par noyau < 6 , $\text{ratioHER2}/\text{CEP17} < 2$
- **Groupe 5**: < 4 copies de HER2 par noyau, $\text{ratioHER2}/\text{CEP17} < 2$.

L'interprétation de l'HIS doit se faire selon les recommandations de GEPFICS 2021 :

L'analyse confirme dans un premier temps le score 2+ en IHC, l'analyse du nombre de signaux d'HIS porte d'abord sur le nombre de copies du gène HER2 [5]:

- Si le nombre moyen de signaux HER2 par noyau est ≥ 6 , il s'agit d'un statut HER2 **positif** (score 2+, amplifié). Cette situation correspond aux groupes 1 et 3 selon l'ASCO/CAP.
- Si le nombre moyen de signaux HER2 par noyau est < 4 , il s'agit d'un statut HER2 **négatif** (score 2+, non amplifié) appartenant à la catégorie HER2 faible. Cette situation correspond aux groupes 2 et 5 selon l'ASCO/CAP.
- Si le nombre moyen de signaux HER2 par noyau est ≥ 4 et < 6 , le ratio HER2/CEP17 est déterminant:
 - Si le ratio HER2/CEP17 est ≥ 2 , il s'agit d'un statut HER2 **positif** (score 2+, amplifié)
 - Si le ratio HER2/CEP17 est < 2 , le cas doit faire l'objet d'une évaluation par un second lecteur.
- Si le second lecteur confirme l'évaluation du premier, il s'agit d'un statut HER2 **négatif** (score 2+, non amplifié), appartenant à la catégorie HER2 faible et au groupe 4 selon l'ASCO/CAP.
- Si le second lecteur ne confirme pas l'évaluation du premier, Le GEPFICS recommande de rechercher un consensus entre les différents lecteurs.

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi



NB : La dénomination « statut HER2 faible » est optionnelle et n'est pas formellement recommandée en l'absence d'AMM à l'heure actuelle.

Figure 52 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 par hybridation in situ des cas avec score 2+ en immunohistochimie [5]

5. Les applications thérapeutiques:

L'évaluation du statut HER2 dans les carcinomes mammaires a un intérêt majeur dans la prédiction du bénéfice clinique apporté par la thérapie anti-HER2 telles que le Trastuzumab (Herceptin®), anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur HER2 [21].

L'action anti tumorale du Trastuzumab n'est pas complètement comprise [21], mais on suppose qu'elle est médiée par plusieurs mécanismes suivants la liaison de l'anticorps au domaine extra cellulaire du récepteur HER2. Ces mécanismes comprennent la limitation de la dimérisation de l'HER2 avec un autre partenaire et donc l'inhibition des voies de signalisation sous-jacentes au récepteur telles que les voies PI3K-AKT ou RAS-MAPK [22]. Il a également été rapporté qu'il pourrait stabiliser la p27, qui est un inhibiteur des CDK (cyclin-dépendent kinases) entraînant ainsi l'arrêt du cycle cellulaire et la croissance tumorale. Un autre mode d'action proposé se fait par l'inhibition de la protéolyse du récepteur HER2 afin d'empêcher le clivage de la portion extra membranaire du récepteur et d'éviter ainsi la formation d'une protéine tronquée HER2 constitutionnellement active [22].

Le fragment Fc du Trastuzumab aurait également la capacité de recruter les cellules effectrices de l'immunité innée porteuses d'un récepteur Fcγ afin de déclencher une lyse cellulaire par ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity). De plus, le Trastuzumab forme des complexes avec l'HER2 qui sont internalisés avant d'être rapidement dégradés, les fragments de l'HER2 sont ensuite présentés via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I aux lymphocytes T cytotoxiques qui provoquent alors la lyse des cellules tumorales [23].

Ses effets secondaires sont rares, dominés par les réactions allergiques et la toxicité cardiaque du fait de la présence de récepteurs HER2 sur les cardiomyocytes, réversibles à l'arrêt du traitement [24].

Le Trastuzumab a constitué une avancée importante dans le traitement des patientes ayant des tumeurs HER2 positifs, en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie, que ce soit en situation néoadjuvante, adjuvante ou métastatique.

5.1- Le traitement des carcinomes mammaires HER2 enrichi en situation néoadjuvante:

Les indications potentielles du traitement médical en situation néoadjuvante sont principalement les tumeurs localement avancées inopérables d'emblée de taille ≥ 2 cm et/ou un envahissement ganglionnaire $N \geq 1$, et afin d'améliorer les chances de conservation ou de faibles séquelles esthétiques sur une tumeur présentant une indication à la chimiothérapie selon les critères clinico-biologiques. Egalement en cas de non réponse pathologique complète (pCR), l'administration d'un traitement complémentaire permet d'améliorer la survie globale et la survie sans rechute.

L'évolution des données dans le cadre du traitement néoadjuvant des tumeurs surexprimants l'HER2 suggère que l'association du Trastuzumab à la chimiothérapie améliore significativement le taux de réponse pathologique complète, le taux de conservation du sein et la survie sans récurrence [21].

5.2- Le traitement des carcinomes mammaires HER2 enrichi en situation adjuvante:

Les chimiothérapies à base d'anthracyclines et cyclophosphamide associés au Trastuzumab, a permis la diminution du taux de récurrence et une meilleure survie globale des carcinomes mammaires HER2 positifs en situation adjuvante. Le protocole standard est basé sur l'association épiburicine et cyclophosphamide ou doxorubicine et cyclophosphamide au trastuzumab, puis la poursuite de Trastuzumab seul pendant 1 an au total [25].

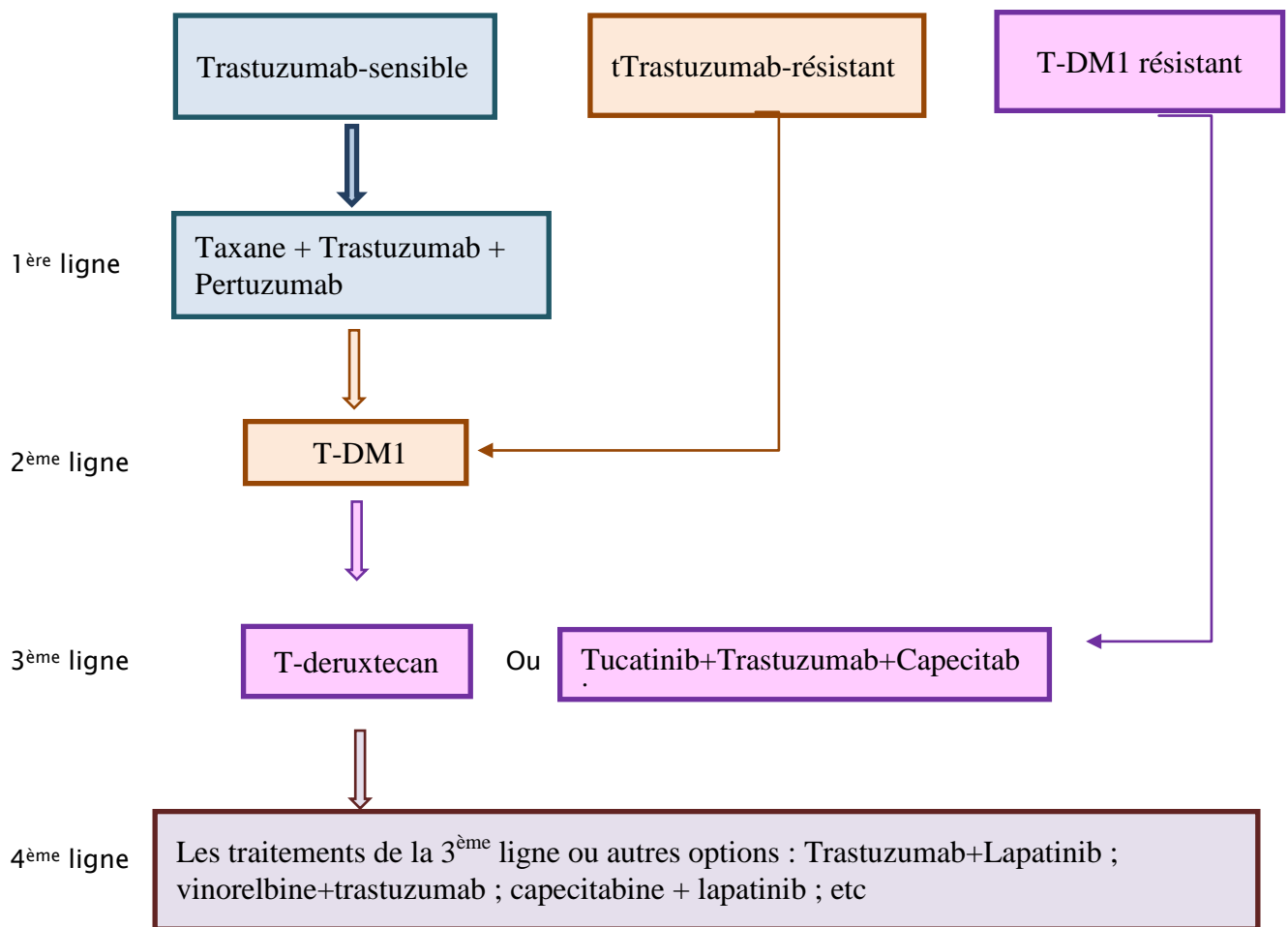
Cependant, malgré ces excellents résultats certaines patientes présentent des rechutes après traitement adjuvant.

5.3- Le traitement des carcinomes mammaires HER2 enrichi en situation métastatique:

Le Trastuzumab est largement utilisé en situation métastatique des tumeurs HER2 positif soit en association à la chimiothérapie ou en monothérapie [21]. La dernière décennie a été marquée par l'apparition de nouvelles molécules ciblant le récepteur HER2: le Lapatinib et le

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

Pertuzumab qui permettent une meilleure inhibition de la cible selon le concept de double blocage. Le Trastuzumab emtansine (T-DM1) qui est un anticorps conjugué qui combine le relargage intracellulaire ciblé d'un agent cytotoxique, le DM1 (dérivé de la maytansine), à l'activité anticancéreuse du Trastuzumab. Ces nouveaux médicaments ont permis une amélioration de la survie des patientes souffrant de cancers du sein métastatiques et ont été enregistrés dans cette indication [21].



N.B : Plusieurs essais rétrospectifs ont montré la nécessité de poursuivre un traitement anti HER2 tout au long de la maladie sauf si absence de réponse clinique ou radiologique ou perte de l'expression de l'HER2.

Figure 53 : Arbre décisionnel de la chimiothérapie en cas de cancer de sein métastatique HER2 positif

II. Synthèse et étude comparative:

Le carcinome mammaire est le cancer le plus fréquent chez la femme partout dans le monde. Selon les données internationales de l'organisation mondiale de la santé (OMS), il constitue la première cause de mortalité par cancer chez la femme entre 40 et 59 ans [15].

Au Maroc, selon les registres de cancer de Rabat et Casablanca, le cancer du sein occupait le premier rang en termes de fréquence, et représentait 22,6% de tous les cancers enregistrés chez les deux sexes et 38,1% des cas enregistrés chez les femmes marocaines [2]. En effet, le Maroc rejoint la plupart des pays occidentaux puisque la fréquence du cancer du sein est en augmentation régulière depuis la dernière décennie, et représente un problème majeur de santé publique [26].

Afin d'élaborer une prise en charge adéquate de cette pathologie, il est indispensable d'évaluer le pronostic de ces tumeurs qui repose sur l'analyse des paramètres cliniques (l'âge), anatomopathologiques (la taille tumorale, le statut ganglionnaire, le type histologique, la présence d'embolies, le grade tumoral) et biologiques (l'expression des récepteurs hormonaux de l'HER2 et du Ki67) [27].

La littérature internationale a décrit plusieurs études qui ont prouvé l'intérêt pronostic et prédictif d'établir une classification moléculaire se basant sur l'expression des récepteurs hormonaux, de l'HER2 et du Ki67. La classification moléculaire a évolué depuis l'année 1990, jusqu'à la conférence de St Gallen 2015 où quatre sous types moléculaires ont été établis se basant sur les résultats de l'étude immunohistochimique des tumeurs mammaires (Luminal A, Luminal B, HER2 enrichi et triple négatif). Ces groupes définis avaient la particularité de présenter

des caractéristiques différentes en termes d'incidence, de présentation clinique, de pronostic et de réponse au traitement [27].

C'est dans cette optique que s'inscrit le présent travail et son but est de souligner les particularités cliniques, histologiques et moléculaires des carcinomes mammaires infiltrants de sous type moléculaire HER2 enrichi, et les corréler à l'indice de prolifération Ki67 afin d'établir une vision sur le choix du traitement, le suivi et le pronostic de ces tumeurs.

1. Les carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi:

Le cancer du sein HER2 enrichi est défini par la surexpression du récepteur de l'HER2, mise en évidence par étude immunohistochimique (IHC) et hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), secondaire à une amplification de l'oncogène HER2: glycoprotéine située sur le chromosome 17q12, responsable de la croissance et la progression des carcinomes mammaires [28].

Ce sous-type moléculaire est historiquement associé à un mauvais pronostic. Plusieurs études ont prouvé la corrélation du statut HER2 au caractère agressif de la tumeur, la réduction de la survie globale et l'augmentation du taux de récurrence, indépendamment du statut ganglionnaire, de la taille de la tumeur et du grade histopronostique [29].

L'avènement de la thérapie ciblant l'HER2 a considérablement changé le pronostic de cette catégorie de tumeurs [30], en 2001 le Trastuzumab a démontré son efficacité en situation métastatique avec un bénéfice important en survie globale puis en situation adjuvante. Depuis, le rôle principal de l'évaluation du statut HER2 était d'identifier les patientes pouvant bénéficier du ciblage de l'oncogène HER2, par immunohistochimie (IHC) en cas de signal membranaire intense et complet (score 3+); ou bien déclencher la recherche d'une amplification génique par hybridation *in situ* (HIS) en cas d'expression de niveau intermédiaire (score 2+) [31].

Dès lors, la détermination du statut HER2, par le pathologiste, est donc devenu important dans la prise en charge et la gestion des patientes atteintes d'un cancer du sein, que ce soit au moment du diagnostic ou en cas de récurrence en se basant sur des recommandations internationales.

Afin d'avoir une vision plus claire sur cette population de patients et prévoir le pronostic et la sensibilité au traitement, il faut étudier les caractéristiques clinico-pathologiques des tumeurs surexprimants l'HER2.

2. Les critères clinico-immuno-pathologiques des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi

2.1- l'âge:

L'âge du diagnostic représente un facteur pronostic important des carcinomes mammaires. Selon les résultats de notre étude, l'âge de découverte des carcinomes mammaires HER2 enrichi variait entre 32 et 72 ans avec une médiane d'âge de 50 ans.

La revue de la littérature permet de noter un âge jeune de découverte des carcinomes mammaires HER2 enrichi au Maroc: à Marrakech ([32],[33]), Rabat [34] et Fès ([26], [35]), en Arabie saoudite [36] et en Jordanie [37]. En revanche, l'âge médian de diagnostic des carcinomes mammaires HER2 enrichi était proche de 60 ans en Chine ([3], [28]) en Europe [30] et aux Etats Unis ([38], [39]).

On peut déduire à partir de ces résultats, que l'âge du diagnostic varie considérablement entre les pays industrialisés et les pays arabes, cette différence de résultats peut être attribuée à des facteurs génétiques, sociales, démographiques et économiques [36], d'où l'intérêt d'une stratégie de dépistage et de sensibilisation chez cette tranche d'âge de la population arabe .

Il a été prouvé que l'âge jeune de découverte des carcinomes mammaires infiltrants est associé à une agressivité de la tumeur et à un pronostic péjoratif [40]. Ainsi, à la recherche d'une corrélation entre le statut HER2 et l'âge du diagnostic plusieurs études ont comparé les médianes d'âges des différents sous types moléculaires des carcinomes mammaires.

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

Les résultats de ces études au Maroc n'ont pas montré une différence significative entre l'âge de diagnostic des carcinomes mammaires HER2 enrichi et les autres sous types moléculaires ([26], [34], [35]), rejoignant ainsi les résultats des études américaine [38] et asiatique [41]. Contrairement aux études ci-dessus, des études faites en Inde [42], Europe[43] et Pakistan [44] ont conclu que la surexpression de l'HER2 était significativement corrélé à un âge de découverte jeune et à un mauvais pronostic.

Tableau XV: Les moyennes d'âge dans les carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi des différents pays

Les études	La moyenne d'âge
Marrakech(2017) [32]	48 ans
Marrakech(2020) [33]	49 ans
Fès [26]	45 ans
Rabat [34]	44 ans
Jordanie [37]	42 ans
Arabie Saoudite [36]	40 ans
Chicago [29]	56 ans
Chine [3]	59 ans
Notre étude	50 ans

2.2- Le type histologique:

Le type histologique des carcinomes mammaires infiltrants a une valeur pronostic reconnue, le type le plus fréquent est le carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique malgré la différence des taux signalés dans les différentes études [36].

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

Notre étude a révélé que 14,2% des carcinomes mammaires HER2 enrichi étaient de type histologique non reconnu et donc leur comparaison avec les autres résultats n'a pas pu être réalisée. Pour les 48 cas restants, dont le type histologique est reconnu 95,8% étaient de type histologique non spécifique, et seulement 4,2% étaient de type lobulaire. Ces résultats concordent avec la majorité des études marocaines ([32], [33], [35]), européennes [30], américaines [38], asiatiques ([3], [28], [42], [44]) et arabes ([36], [37]).

Dans la littérature, il a été rapporté que la surexpression de l'HER2 est moins fréquente dans le carcinome lobulaire infiltrant que dans les carcinomes infiltrants de type non spécifique [45], et qu'elle est susceptible d'être associée au sous type pléomorphe des carcinomes lobulaires [46] qui se caractérise généralement par un mauvais pronostic et un pouvoir métastatique important [47].

Tableau XVI: la répartition des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi selon le type histologique

Le type histologique Les études	Le carcinome infiltrant de type non spécifique (%)	Le carcinome lobulaire infiltrant (%)	Autres (%)
M.Touraif [Marrakech](2017) [32]	76,7%	1,6%	21,6%
O.Halloumi [Marrakech](2020) [33]	81,82%	3,03%	15,15%
M.Bilous et al [Etats unis] [38]	95,5%	4,5% (carcinomes lobulaire de sous type pléomorphe)	-
Y.Fan et al [Chine](2021) [3]	87,1%	1,1%	11,8%

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

J.Zekri et al [Arabie Saoudite] (2021) [36]	93%	-	7%
V.Falcone et al [Europe](2021) [30]	91,4%	1,4%	7,1%
Notre étude	95,8%	4,2%	-

2.3- La taille tumorale:

La mesure de la taille tumorale aussi bien clinique que macroscopique constitue l'un des principaux facteurs qui conditionnent le pronostic et la réponse au traitement des carcinomes mammaires.

Dans notre exploitation des données, on a trouvé que 53,5% des cas de carcinomes mammaires HER2 enrichi étaient classés pTx par manque de données cliniques fournis par les cliniciens, d'où l'intérêt d'un dossier médical informatisé et de la sensibilisation des médecins à bien remplir la fiche de demande d'étude anatomo-pathologique .Ainsi , la comparaison de ces tumeurs n'a pas pu être estimée .

La taille des tumeurs traitées variait entre 1 cm et 8 cm avec une taille moyenne de 2,8 cm. Ces résultats sont similaires à ceux des études réalisées au Maroc (Fès [26] et Rabat [34]) et en Arabie saoudite [36] avec une taille moyenne de 3,2 cm et 3,5 cm. Par contre, la majorité des pays occidentaux ont des tumeurs mammaires HER2 enrichi avec une taille moyenne de 2 cm ([38], [46]) ce qui peut être lié à une insuffisance de sensibilisation sur l'importance de l'auto palpation du sein chez la population arabe [36].

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

Dans notre série, 26 cas de carcinomes mammaires HER2 enrichi étaient de taille tumorale reconnue, dont 38,5% des tumeurs étaient classées T2 (AJCC2018), 34,6% étaient classées T1, 15,4% étaient classées T3 et 11,4% étaient classées T4.

Ces résultats concordent avec les études qui ont montré que la plupart des carcinomes HER2 enrichi étaient classées T2 avec un pourcentage de 56,2% dans l'étude de S.S.Mahanty et al [42] et 45,9% dans l'étude de Azizun-Nisa et al [44], témoignant ainsi l'agressivité de ces tumeurs et leur mauvais pronostic .

Contrairement aux études de M.Touraif [32] et O.Halloumi [33] qui ont objectivés un pourcentage de 43,3% et 30,8% de carcinomes mammaires HER2 classées pT4 respectivement, notre étude a objectivé seulement 11,5% de cas. Cette discordance peut être expliquée par un diagnostic précoce de ces tumeurs ces dernières années, ou par le pourcentage élevé de carcinomes mammaires HER2 enrichi classées pTx qui est de 53,5% dans notre série, et seulement 37,5% dans l'étude de M.Touraif [32]et de 38,3% dans l'étude de O.Halloumi [33].

Tableau XVII : La répartition des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi selon la taille tumorale

La taille tumorale Les études	T1(%)	T2(%)	T3(%)	T4(%)
M.Touraif [Marrakech] (2017) [32]	2,7%	27%	27%	43,3%
O.Halloumi [Marrakech] (2020) [33]	7,7%	38,5%	23 %	30,8%
S.S.Mohanty et al [Inde] (2021) [42]	7,3%	56,2%	26%	10,5%
Notre étude	34,6%	38,5%	15,4%	11,5%

2.4- Le grade histopronostique SBR:

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

Le grade histopronostique SBR est un facteur pronostic indépendant du cancer de sein parce qu'il est fortement corrélé au risque métastatique et à la survie [12]. Nous avons trouvés dans cette étude 12 cas de carcinomes mammaires HER2 enrichi de grade SBR inconnu soit un pourcentage de 21,4% .

Parmi les 44 cas de carcinomes mammaires HER2 enrichi dont le grade SBR est reconnu , la plupart avaient un grade II de SBR avec un pourcentage de 66% , et celles de grade III représentaient un pourcentage de 34%, ce qui reflète le pronostic péjoratif de ces tumeurs .

Nos résultats coïncident avec les données de la littérature ainsi que les résultats des études nationales et internationales qui montrent que la majorité des tumeurs HER2 positifs sont de haut grade correspondant à un grade histologique II ou III [46] avec des pourcentages variables. Par exemple en Asie et aux Etats Unis ([3], [38]) les tumeurs HER2 enrichi étaient plus de grade III de SBR, alors que celles du Maroc ([32]-[35]) étaient de grade II de SBR, cela pourrait être dû au comportement biologique différent des tumeurs appartenant à différents groupes ethniques.

Aucune tumeur de notre série ne présentait un grade I, ce résultat est aussi trouvé par S.Siadati et al [48] et V.Ludovini et al [49] qui ont montré que toutes les tumeurs de grade I ont un statut HER2 négatif. Par contre A. Fouad et al [26] et I. Rharrassi et al [34] ont trouvé des tumeurs HER2 enrichi qui étaient de grade I de SBR avec un pourcentage de 15% et 13% respectivement. Ces résultats peuvent être expliqués par la variabilité d'interprétation interpersonnelle, des erreurs de fixation, ou des erreurs techniques commises durant la phase pré analytique.

Tableau XVIII : La répartition des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi selon le grade histopronostique SBR

Grade SBR	Grade I (%)	Grade II (%)	Grade III (%)
Les études			
M.Touraif [Marrakech](2017) [32]	–	56,6%	43,4%
O.Halloumi [Marrakech](2020) [33]	–	64,2%	35,8%

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

A.Fouad et al [Fes] (2013) [26]	13,1%	47,4%	39,5%
I.Rharrassi et al [Rabat] (2021) [34]	15%	75%	10%
M.Bilous et al [Etats unis] [38]	2,56%	28,2%	69,2%
Y.Fan et al [Chine](2021) [3]	1,3%	24,4%	74,3%
S.S.Mohanty et al [Inde] (2021) [42]	8,94%	63,41%	27,64%
Notre étude	-	65,9%	34,1%

2.5- L'atteinte ganglionnaire:

La présence d'un nombre élevé de ganglions positifs dans les tumeurs mammaires peut être liée à l'agressivité de la tumeur, au retard diagnostique et de prise en charge [12].

L'analyse de nos données a montré que 73,2% des tumeurs étaient classées Nx par manque d'informations fournies par les cliniciens et puisque les patientes métastatiques ont bénéficiées soit d'une mastectomie de propreté sans curage ganglionnaire soit d'une simple biopsie mammaire.

La majorité des tumeurs dont le statut ganglionnaire est connue sont classées N1, N2 et N3 avec des pourcentages de 46,6%, 26,7% et 6,7% respectivement, alors que celles classées N0 représentaient 20% .

Ces résultats sont similaires à ceux observés au Maroc ([32], [33], [35]), en Inde [42], au Pakistan [44] et en Jordanie [37] où l'atteinte ganglionnaire était prédominante. Contrairement à l'étude réalisée à Rabat [34] où l'envahissement ganglionnaire était présent chez 8 patientes seulement des 20 cas étudiés.

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

La corrélation entre le statut HER2 et l'atteinte ganglionnaire est diversement appréciée [34], Azizun Nisa et al [44] et Ludovini et al [49] ont montré une corrélation positive entre la surexpression de l'HER2 et l'envahissement ganglionnaire, alors que S.Siadati et al [48] et Kamil et al [41] n'ont pas trouvé d'association entre ces deux paramètres, et ont conclu que la surexpression de l'HER2 est un mauvais pronostic indépendamment de l'envahissement ganglionnaire.

Tableau XIX:La répartition des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi selon l'envahissement ganglionnaire

Etudes \ Statut ganglionnaire	N0(%)	N+(%)
M.Touraif [Marrakech] (2017) [32]	13%	87%
O.Halloumi [Marrakech] (2020) [33]	23,4%	76,6%
A.Fouad et al [Fes] (2013) [26]	13,82%	86,18%
I.Rharrassi et al [Rabat] (2021) [34]	60%	40%
A-Nisa et al [Pakistan](2008) [44]	16,2%	83,8%
N.Almassri et al [Jordanie] (2005) [37]	16,6%	83,4%
S.S.Mohanty et al [Inde](2021) [42]	13,82%	86,18%
Notre étude	20%	80%

2.6- Les embolies vasculaires:

Les embolies vasculaires sont définies par la présence de cellules tumorales dans les vaisseaux (sanguins et / ou lymphatiques) situés en périphérie du carcinome invasif [15]. En 1999,

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

la conférence de consensus du collège des pathologistes américains recommandait l'évaluation de la présence d'emboles vasculaires dans le tissu mammaire peritumoral confirmant ainsi son rôle pronostic.

Dans notre série, on a noté la présence d'emboles vasculaires dans 58,6% des carcinomes mammaires HER2 enrichi dont le caractère des emboles vasculaires était mentionné .Ce résultat est équivalent à celui trouvé à l'étude d'Oujda [50], Rabat [34] et Marrakech ([32], [33]) .

La présence d'emboles vasculaires est donc un facteur pronostic important dans la décision du traitement adjuvant [51].

Tableau XX: La répartition des carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi selon la présence d'emboles vasculaires

Les emboles vasculaires	Présents (%)	Absents (%)
Les études		
M.Touraif et al [Marrakech] (2017) [32]	63,5%	36,5%
O.Halloumi et al [Marrakech] (2020) [33]	61,2%	38,7%
M.Elidrissi errahali et al [Oujda] (2017) [50]	72%	28%
Notre étude	58,6%	41,4%

2.7- Le profil proliférative Ki67:

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

Le Ki67 est un biomarqueur couramment évalué par immunohistochimie dans le cancer de sein [52], donnant un aperçu sur l'activité proliférative de toute la population cellulaire et ainsi déterminant le pronostic.

Un taux élevé de Ki67 est associé à la croissance tumorale, à des grades tumoraux plus élevés, à des métastases plus précoces et à un mauvais pronostic [53] .

Ainsi, le choix du seuil au-delà duquel une tumeur est considérée comme très proliférative a vu plusieurs changements, allant de 14% initialement recommandée dans la conférence de consensus de St Gallen en 2011 à l'adaptation d'un cut-off point de 20% lors de la conférence de 2015 [27] avec une possibilité d'utiliser la moyenne intra-laboratoire comme cut-off point potentiel dans le futur.

Tableau XXI: Les différents cut-off point utilisés pour déterminer le niveau de prolifération tumorale

Etudes	Cut-off point (%)
M.Touraif [Marrakech] (2017) [32]	20%
O.Halloumi [Marrakech] (2020) [33]	20%
R.Tashima et al [Japon] (2015) [54]	20%
J.Sun et al [Chine] (2015) [55]	14%
H.Zhen et al [Chine] (2017) [56]	20%
M.Healey et al [USA] (2017) [52]	14%
M.Elkablawy et al [Arabie saoudite] (2016) [57]	25%
M.Pistelli et al [Italie] (2021)	20%

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

[58]	
M.Dovic et al [Europe] (2020) [59]	14%
N.Soliman [Egypte] (2016) [60]	15%
Notre étude	20%

Dans notre étude, on s'est basé sur les dernières recommandations de 20% comme cut-off point, et on a trouvé que 89,3% des cas avaient un Ki67 supérieur à 20%.

Ce résultat rejoint les données de la littérature qui montrent que le taux de Ki67 est significativement élevé dans le sous type HER2 enrichi [55], et ceux de l'étude de A. Hashmi et al qui ont trouvé un pourcentage de 90% des carcinomes mammaires HER2 enrichi qui avaient un Ki67 supérieur à 14% [7] .

Contrairement à l'étude de Soliman et al qui a rapporté que seulement 34% des carcinomes mammaires HER2 enrichi exprimaient un Ki67 supérieur à 15% et il a expliqué ce résultat par le nombre considérablement faible des cas HER2 enrichi impliqués dans son étude [60] .

Notre résultat indique qu'il y'a une activité proliférative accrue des cellules surexprimants l'HER2.

Nous avons trouvé au cours de cette étude une moyenne de positivité de 40% dans notre structure, ce qui permettra d'utiliser ce chiffre comme cut-off point possible pour déterminer le statut prolifératif des carcinomes mammaires HER2 enrichi de notre région.

Ce résultat est concordant avec celui de plusieurs études représentées comme suit:

Tableau XXII : Les valeurs médianes du Ki67 dans les différentes études

Les études	La valeur médiane du Ki67 (%)
L.Stevanovic [Suisse] (2019) [53]	Ki67=40%
R.Tashima [Japan] (2015) [54]	Ki67=41%

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

J.Sun [Chine] (2015) [55]	Ki67=40%
A.Hashmi [Afghanistan] (2019) [7]	Ki67=42%
Notre étude	Ki67=40%

3. La corrélation entre les facteurs clinico-pathologiques et le Ki67 dans les carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi:

a- L'âge :

La présente étude visait à élucider une association entre l'âge et l'indice de prolifération Ki67 dans les carcinomes mammaires HER2 enrichi, on a donc trouvé que 91% des patientes qui étaient âgées de 50 ans avaient une expression de Ki67 \geq à 20% et 9% avaient une expression de Ki67 $<$ à 20%. Alors que 87% des patientes âgées de moins de 50 ans, avaient un Ki67 \geq à 20% et 13% avaient un Ki67 $<$ à 20%. L'analyse statistique a montré une corrélation très faible entre ces deux paramètres ($r=0,1$) et sans signification statistique ($p=0,5$).

L'association entre l'âge et le Ki67 dans les carcinomes mammaires a été étudiée dans un nombre restreint d'études. Dans celles de J. Sun et al [55] et M. Elbaklawy et al [57] et M. Pistelli et al [58], la corrélation entre ces deux paramètres était également non significative avec un $p=0,991$, $p=0,02$ et $p=0,83$ respectivement.

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

En revanche, M. Kolečkova et al [61] et M. Healey et al [52] ont identifié une association significative entre l'âge et le Ki67 dans les carcinomes mammaires avec un $p < 0,0001$ et que les taux élevés de Ki67 sont associés à un âge jeune.

A. Hashmi et al [7] ont identifié une corrélation significative entre l'âge au Ki67 seulement dans les carcinomes mammaires luminal A et triple négatif, mais aucune association n'a été objectivée dans les autres sous types.

Tableau XXIII: La corrélation entre le Ki67 et l'âge dans les carcinomes mammaires infiltrants

Etudes	L'âge		Age <50 ans	Age ≥ 50 ans	
	Le Ki67 (%)				
M.Pistelli [Italie] (2021) [58]	Ki67 < à 20%		40,7%	37,5%	P=0,83
	Ki67 ≥ à 20%		59,3%	62,5%	
Notre étude	Ki67 < à 20%		13%	9%	P=0,1
	Ki67 ≥ à 20%		87%	91%	

b- Le profil thérapeutique:

Parallèlement à son rôle pronostic, il a été prouvé par des études de chimiothérapie néoadjuvante que le Ki67 a un rôle précieux dans la prédiction des bénéfices des traitements spécifiques dans certains sous types de cancer de sein en évaluant les niveaux d'expression de Ki67 avant et après traitement [62].

Afin de déterminer l'association entre le Ki67 et le profil thérapeutique des carcinomes mammaires HER2 enrichi, on a constaté d'après les résultats statistiques de notre étude que lorsque l'indice de prolifération augmente le nombre de patientes traitées par chimiothérapie diminue, c'est une corrélation négative $r = -0,05$ et non significative avec $p = 0,77$. Une corrélation pareille a été trouvée par M. Healey et al [52] après étude de 2653 cas de carcinomes mammaires, et qui était statistiquement significative avec $p < 0,0001$.

D'après les données de la littérature, une expression de Ki67 élevée avant le traitement est associée à une sensibilité à la chimiothérapie et à une réponse pathologique complète, par contre, après le traitement elle est corrélée à une faible survie globale quel que soit le sous type moléculaire [62]. Dans les carcinomes mammaires HER2 enrichi de notre série, 89% des cas traitées par chimiothérapie exprimaient un Ki67 \geq à 20% ce qui peut être associé à une faible survie globale de ces tumeurs.

D'après l'étude de T. Yoshioka et al [62], aucune association significative n'a été observée entre le Ki67 et les taux de réponse pathologique complète dans les carcinomes mammaires HER2 enrichi avec un $p = 0,957$. Selon les données de notre étude nous n'avons pas été en mesure d'explorer la valeur prédictive potentielle du Ki67 pour la réponse au traitement à cause du faible nombre de cas étudiées en post-chimiothérapie, et que dans la plupart de ces cas le prélèvement n'était pas fait après chimiothérapie néoadjuvante mais plutôt en situation adjuvante ou en cas de récurrence.

c- Le type histologique:

Pour déterminer le rôle pronostique du Ki67 en fonction du type histologique des carcinomes mammaires HER2 enrichi, on a constaté d'après l'analyse de nos données que le type lobulaire est associé à une activité proliférative faible, puisque 100% de ces carcinomes mammaires de avaient un Ki67 qui était $<$ à 20%.

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

Alors que 89% des carcinomes mammaires HER2 enrichi de type non spécifique avaient un Ki67 \geq à 20%. Cette corrélation entre ces deux variables était positive et significative avec $p=0,0001$.

Ce résultat peut témoigner du pronostic meilleur des carcinomes mammaires HER2 enrichi de type lobulaire par rapport à ceux de type non spécifique.

Une étude de M. Koleckova et al [61] a aussi prouvé qu'il existait une corrélation significative entre le type histologique et le Ki67 avec $p<0,0001$. A. Hashimi et al [7] ont montré que les carcinomes mammaires de type métaplasique et médullaire étaient associés à un Ki67 significativement plus élevé que les autres types histologiques. Tous ces résultats prouvent que l'évaluation du Ki67 et la détermination du type histologique des carcinomes mammaires et l'étude de leur association permet de déterminer le pronostic de ces tumeurs.

Dans l'étude italienne de M. Pistelli et al [58] visant des patientes atteintes de cancer de sein traitées par chimiothérapie, la majorité de celles ayant un carcinome mammaire de type lobulaire avaient aussi un Ki67 inférieur à 20% mais cette corrélation était non significative avec $p=0,845$.

Tableau XXIV: La corrélation entre le Ki67 et le type histologique des carcinomes mammaires

infiltrants :

Etudes	Le type		Type non spécifique	Type lobulaire	
	Histologique Ki67(%)				
M. Pistelli et al [Italie](2021) [58]	Ki67 < 20%		36,8%	66,7%	P=0,8450
	Ki67 \geq 20%		63,3%	33,3%	
Notre étude	Ki67 < 20%		11%	100%	P=0,0001
	Ki67 \geq 20%		89%	-	

d- Le grade histopronostique SBR:

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

Selon le principe biologique des néoplasmes malins, la prolifération des cellules tumorales à un rythme élevée est accompagnée d'une diminution de leurs capacités de se différencier [57].

Nos résultats confirment ce principe puisque l'augmentation de l'expression du Ki67 était associée à une augmentation du grade histopronostique SBR, mais cette association n'a pas atteint le niveau de signification statistique $p=0,06$.

Plusieurs études ont montré une association significative entre le grade SBR et le Ki67 dans les carcinomes mammaires. Quelques-unes sont représentées dans le tableau suivant:

Tableau XXV: La corrélation statistiquement significative entre le Ki67 et le grade SBR des carcinomes mammaires infiltrants :

Etudes	La valeur de p
M. Kolečkova et al [Europe] (2017) [61]	$p < 0,0001$
H. Zhen et al [Chine] (2017) [56]	$p < 0,001$
M. Healy et al [USA] (2017) [52]	$p < 0,0001$

D'autres études ont trouvé une corrélation entre ces deux variables mais sans signification statistique, comme l'étude de M. Pistelli et al [58] et M.Doric et al [59] avec des valeurs $p = 0,12$ et $0,06$ respectivement.

Dans notre série, 82,7% des carcinomes mammaires HER2 enrichi de grade II de SBR avaient un $Ki67 \geq 20\%$ et la totalité des carcinomes mammaires HER2 enrichi de grade III de SBR exprimaient un $Ki67 \geq 20\%$. Ce résultat est concordant avec les données de plusieurs études qui confirment qu'un grade élevé de SBR s'accompagne d'un indice Ki67 élevé.

Tableau XXVI: La corrélation entre le Ki67 et le grade histopronostique SBR dans les carcinomes mammaires infiltrants

Les études	Le grade SBR	
	Ki67(%)	Grade II de SBR / Grade III de SBR

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

M.Pistelli et al [Italie] (2021) [58]	Ki67 < à 20%	52,6%	48%	P=0,124
	Ki67 ≥ à 20%	47,4%	52%	
Notre étude	Ki67 < à 20%	17,3%	-	P= 0,06
	Ki67 ≥ à 20%	82,7%	100%	

e- Les embolés vasculaires:

L'association entre l'indice de prolifération Ki67 et la présence d'embolés vasculaires a été citée dans un nombre restreints d'études, et il a été prouvé que la présence d'embolés vasculaires est associée à des niveaux élevé de Ki67.

Nos résultats sont concordants avec ces études, 82,2 % des carcinomes mammaires HER2 enrichi qui présentaient des embolés vasculaires avaient un Ki67 ≥ à 20% mais sans signification statistique avec p=0,5 puisque ceux qui ne présentaient pas d'embolés vasculaires exprimaient également un Ki67 élevé et donc le coefficient de corrélation est négatif $r = -0,1$.

On peut déduire donc que la présence des embolés vasculaires dans les tumeurs HER2 enrichi représente un facteur pronostic indépendant du Ki67 et ces tumeurs sont associées à une activité proliférative importante même en absence d'embolés vasculaires.

Tableau XXVII: La corrélation entre le Ki67 et la présence d'embolés vasculaires dans les carcinomes mammaires infiltrants

Les études	Le Ki67(%)		Présence d'embolés vasculaires	Absence d'embolés vasculaires	
	Les embolés vasculaires				
M.Pistelli et al [Italie] (2021) [58]	Ki67 < à 20%		30,4%	44,4%	P=0,25
	Ki67 ≥ à 20%		69,6%	55,6%	
G.Alco et al [Turquie] (2015) [63]	Ki67 < à 20%		40%	61,4 %	P=0,001
	Ki67 ≥ à 20%		60%	38,6%	
Notre étude	Ki67 < à 20%		17,8%	-	

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

	Ki67 \geq à 20%	82,2%	100%	P= 0,5
--	-------------------	-------	------	--------

f- La taille tumorale:

Dans des écrits de la littérature, il a été mentionné qu'un Ki67 élevé est associé à une taille augmentée. Nos résultats ne font que prouver cette théorie, puisqu'on a trouvé que 89% des tumeurs mammaires HER2 enrichi classées T1, 90% de celles classées T2, et toutes celles classées T3 avaient un Ki67 \geq à 20%. Toutes les tumeurs mammaires HER2 enrichi classées T4 avaient un Ki67 \geq à 60%. La corrélation entre ces deux critères était donc positive $r = 0,203$ mais non significative $p = 0,32$.

J. Sun et al [55], M. Healey et al [52] et G. Alco et al [63] ont trouvé une corrélation positive et significative entre le Ki67 et la taille croissante des carcinomes mammaires avec des valeurs $p=0,002$, $p<0,0001$ et $p = 0,002$ respectivement. Contrairement à B. Song et al[64], H. Zhen et al [56], S. Haroon et al [65] et M. Elkablawi et al [57] qui ont montré une corrélation positive mais non significative avec des valeurs $p=0,142$, $p=0,126$, $p=0,665$ et $p=0,291$ respectivement. Cette différence de résultats peut être due aux différentes tailles d'échantillons de chaque étude et à la différence de cut off point adapté.

Tableau XXVIII: La corrélation entre le Ki67 et la taille de la tumeur dans les carcinomes mammaires infiltrants

Les études	La taille TNM				T1	T2	T3	T4	
	Le Ki67(%)								
H.Zhen et al [Chine](2017) [56]	Ki67 < à 20%				24,2%	17%	24%	23%	P=0,126
	Ki67 \geq à 20%				75,8%	83%	76%	77,7%	
Notre étude	Ki67 < à 20%				11%	10%	-	-	P=0,32
	Ki67 \geq à 20%				89%	90%	100%	100%	

g- L'atteinte ganglionnaire:

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

Il a été mentionné dans la littérature que l'augmentation de la prolifération des cellules tumorales mammaires est associée à un envahissement ganglionnaire. La valeur significative de cette théorie n'a pas été illustrée par B. Song et al [64], H. Zhen et al [56], M. Healy et al [52] et M. Doric et al [59] avec des valeurs $p=0,65$, $p=0,39$, $p=0,21$ et $p=0,15$ respectivement. Notre étude rejoint les études mentionnées ci-dessus avec un $p=0,2$.

Nous avons également trouvé que 66,7% des carcinomes mammaires HER2 enrichi classés N0 et tous ceux classés N1, N2 et N3 avaient un $Ki67 \geq 20\%$. Ces résultats confirment que l'envahissement ganglionnaire est associé à une activité proliférative importante dans les carcinomes mammaires HER2 enrichi.

Seulement deux études ont mis en évidence l'association significative entre la prolifération cellulaire et l'envahissement ganglionnaire dans les carcinomes mammaires, celle de J. Sun et al [55] et S. Haroon et al [65] avec un $p < 0,001$.

Tableau XXIX: La corrélation entre le Ki67 et l'envahissement ganglionnaire dans les carcinomes mammaires infiltrants

Les études	L'envahissement ganglionnaire (N)				P
	N0	N1	N2	N3	
H.Zhen et al [Chine] (2017) [56]	Le Ki67 (%)				
	Ki67 < 20%	17%	15,5%	50%	-
	Ki67 ≥ 20%	83%	84,5%	50%	-
Notre étude	Ki67 < 20%	100%	33,3%		
	Ki67 ≥ 20%	-	20,1%		P=0,20

h- le score HER2:

Le Ki67 et l'HER2 représentent des marqueurs moléculaires indispensables dans le diagnostic et le pronostic des carcinomes mammaires. Leur association est étroitement liée aux caractéristiques cliniques et pathologiques de ces tumeurs [64]. On a prouvé, à partir de l'analyse de nos résultats que l'augmentation de l'indice de prolifération Ki67 est associé à une augmentation de la surexpression de l'HER2 avec un coefficient de corrélation $r=0,1$ mais de façon non significative avec $p=0,49$. Ce résultat est également trouvé par M. Elkablawi et al [57], M. Pistelli et al [58] et S. Haroon et al [65] avec une signification statistique $p= 0,009$, $p=0,0035$ et $p=0,01$ respectivement.

On peut déduire donc que la surexpression de l'HER2 par les cellules tumorales mammaires stimule la prolifération cellulaire.

Dans les carcinomes mammaires HER2 enrichi de notre série, l'expression du Ki67 était corrélée à l'âge avancé des patientes, à l'augmentation du grade SBR et la taille tumorale, à l'envahissement ganglionnaire et à la surexpression de l'HER2, et négativement corrélée au profil thérapeutique, au type histologique et à la présence d'emboles vasculaires.

Tableau XXX: L'association du Ki67 aux facteurs clinico-immuno-pathologiques des carcinomes mammaires HER2 enrichi

Les variables	Le Ki67	
	Le coefficient de corrélation (r)	La valeur p
L'âge des patientes	$r= 0,1$	$p=0,5$
Le profil thérapeutique	$r= -0,005$	$p=0,77$
Le type histologique	$r= -0,37$	$p=0,0001$
Le grade SBR	$r= 0,23$	$p=0,06$
La présence d'emboles vasculaires	$r= -0,1$	$p=0,55$

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

La taille tumorale	r= 0,203	p=0,32
L'envahissement ganglionnaire	r= 0,33	p=0,2
Le score HER2	r= 0,1	p=0,49



RECOMMANDATIONS



Conformément aux récentes recommandations internationales de classification moléculaire, on note que dans la région de Marrakech les carcinomes mammaires HER2 enrichi représentent des tumeurs agressives caractérisées par un âge jeune du diagnostic, un haut grade SBR, un envahissement ganglionnaire, une présence d'embolies vasculaires et une activité proliférative importante. Nos résultats concordent avec la majorité des études nationales et internationales.

Une discordance a été remarquée entre les différentes études marocaines et internationales concernant les valeurs p et les coefficients de corrélation entre les différents paramètres clinico-immuno-pathologiques et le Ki67 qui n'étaient pas significatifs.

Ainsi, on suggère de :

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi


- Classer les carcinomes mammaires infiltrants conformément aux dernières recommandations récentes de St Gallen 2015.
- Réaliser des études similaires au niveau national pour déterminer d'une façon précise les caractéristiques clinico-pathologiques des carcinomes mammaires HER2 enrichi et guider la stratégie thérapeutique.
- Compléter ce travail par une étude génétique sur les carcinomes mammaires HER2 enrichi.
- Suivre les recommandations internationales pour la standardisation de l'évaluation du Ki67, afin d'améliorer sa reproductibilité.
- Développer des programmes effectifs visant à prévenir et à diagnostiquer précocement le cancer du sein dans la région, et l'organisation d'une stratégie de dépistage nationale pour réduire la morbidité et la mortalité liées au cancer du sein.

Au cours du présent travail, on a relevé un manque d'informations cliniques et radiologiques supposées être communiquées par les cliniciens, en plus d'une mal gestion de la phase pré analytique avec le non-respect des modalités de transmission des échantillons et des retards de fixation fréquents.


Face à ces observations, nous proposons les recommandations suivantes:

- Attirer l'attention des chirurgiens, cliniciens et radiologues sur l'importance des données cliniques dans la réalisation d'une bonne lecture histo-pathologique et immuno-histochimique.
- Assurer au personnel paramédical une formation continue sur la gestion et le respect des modalités de la phase préanalytique.
- Impliquer le laboratoire d'anatomie pathologique dans tous les processus d'assurance qualité optimale.

- Réaliser un guide pratique d'anatomie pathologique regroupant tous les facteurs pronostics immuno-histochimiques pour une meilleure prise en charge anatomopathologique des cas de carcinomes mammaires infiltrants.
- Travailler sur la création d'un logiciel basé sur un modèle de l'apprentissage profond pour segmenter et classer les cellules afin de calculer automatiquement l'index de prolifération Ki67 dans les carcinomes mammaires infiltrants.



CONCLUSION



Le cancer du sein représente la première cause de mortalité par cancer chez la femme au Maroc et dans le monde. Son incidence est en augmentation régulière depuis la dernière décennie constituant ainsi un problème majeur de santé publique, d'où la nécessité d'élaborer les programmes de dépistage et diagnostic précoce et d'améliorer la classification pronostic du cancer du sein, afin d'affiner les indications thérapeutiques et augmenter les taux de survie.

Les thérapies anti-HER2 ont révolutionné le pronostic des carcinomes mammaires HER2 enrichi. Le pathologiste est responsable de l'évaluation du statut HER2 qui conditionnera la mise en place d'un traitement adapté. Son évaluation repose sur l'immunohistochimie pouvant être complétée par une technique d'hybridation in situ afin d'évaluer la présence ou non d'une amplification du gène HER2.

Afin d'étudier les caractéristiques morphologiques des carcinomes mammaires HER2 enrichi et déterminer la valeur pronostic et prédictive du Ki67 dans ces tumeurs nous avons entrepris ce présent travail au sein du service d'anatomie pathologique du CHU Mohamed VI Marrakech.

Au Terme de notre étude, nous pouvons conclure que les carcinomes mammaires HER2 enrichi de la région de Marrakech ont un profil très agressif et se caractérisent par la survenue chez la femme jeune, l'envahissement ganglionnaire, le haut grade, la présence d'emboles vasculaires et le pouvoir prolifératif important. Une prise en charge adéquate et dans de brefs délais peut donc changer le pronostic de ces tumeurs mammaires rencontrées dans notre région et améliorer la survie.

On a également constaté que l'index de prolifération Ki67 est corrélé positivement à l'âge de diagnostic, au grade SBR, à la taille tumorale, à l'envahissement ganglionnaire et au score HER2 des carcinomes mammaires HER2 enrichi mais de façon non significative. Ce marqueur est corrélé négativement et de façon non significative au profil thérapeutique et à la présence d'emboles vasculaires dans ces tumeurs, et significativement au type histologique.

On peut donc déduire, à partir de ce travail que le Ki67 est un facteur pronostic indépendant des caractéristique clinico-pathologiques des carcinomes mammaires HER2 enrichi de la région de Marrakech, d'où l'intérêt de la création d'un logiciel pour l'interprétation du Ki67 de façon automatisée, tout en se basant sur les recommandations internationales.



Résumés



RESUME

Les carcinomes mammaires de classification moléculaire HER2 enrichi sont définis par la surexpression membranaire du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) et l'absence d'expression de récepteurs de l'œstrogène et de la progestérone et représentent 20 à 30% d'incidences.

Notre étude était analytique, descriptive et rétrospective. Elle s'est étalée sur une période de 45 mois « à partir du 1er Janvier 2018 jusqu'au 30 septembre 2021 ». Elle comportait 56 cas de patients atteints d'un carcinome mammaire infiltrant HER2 enrichi, et qui sont recrutés au sein du service d'anatomie pathologique du CHU Mohamed VI de Marrakech. Les tumeurs ont été

Corrélation entre la morphologie et l'expression du Ki67 dans le carcinome mammaire de classification moléculaire HER2 enrichi

analysées histologiquement et classées après une étude immunohistochimique et hybridation in situ en fluorescence (FISH). Une description des caractéristiques cliniques, morphologiques et immunohistochimiques des carcinomes mammaires HER2 classés 3+ en immunohistochimie et ceux classés 2+ amplifiés par FISH a été réalisée. Ensuite, une corrélation de ces facteurs à l'index de prolifération Ki67 analysé par immunohistochimie.

Les carcinomes mammaires infiltrants HER2 enrichi de notre région étaient caractérisés par la survenue exclusivement chez la femme, un âge moyen de 50 ans, un type histologique non spécifique représentant 82,2%, un grade SBR II et III, une taille moyenne de 2,8 cm, un envahissement ganglionnaire et une présence d'embolies vasculaires. Le profil d'expression immunohistochimique de l'Her2 était classé 3+ dans 78,6% des cas. Les cas restants étaient classés HER2 2+ et amplifiés à l'hybridation in situ en fluorescence. L'index de prolifération Ki67 analysé par immunohistochimie était supérieur à 20% dans 89,3% des cas, témoignant le caractère prolifératif important de ces tumeurs.

L'index de prolifération Ki67 était corrélé positivement à l'âge de diagnostic, au grade SBR, à la taille tumorale, à l'envahissement ganglionnaire et au score HER2 des carcinomes mammaires HER2 enrichi de notre région mais de façon non significative. Ce marqueur est corrélé négativement et de façon non significative au profil thérapeutique et à la présence d'embolies vasculaires dans ces tumeurs, et significativement au type histologique.

Une prise en charge adéquate, un diagnostic précoce, ainsi qu'une analyse quantitative informatisée du Ki67 pourrait améliorer le pronostic et la survie des carcinomes mammaires infiltrants rencontrés dans notre région.

Abstract :

Breast carcinomas of HER2 overexpressing molecular classification are defined by the membrane overexpression of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) which represents 20 to 30% of incidences.

Our study was analytical, descriptive, and retrospective. It spanned a period of 45 months "from 1st January 2018 to 30 September 2021". It included 56 cases of patients with HER2 overexpressing breast carcinoma, who are recruited in the department of pathological anatomy of the CHU Mohamed VI of Marrakech. The tumors were analyzed histologically and classified after immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization (FISH). A description of the clinical, morphological and immunohistochemical characteristics of HER2 breast carcinomas classified 3+ by immunohistochemistry and those classified 2+ amplified by FISH was performed. Then, a correlation of these factors with the Ki67 proliferation index analyzed by immunohistochemistry was performed.

HER2 overexpressing invasive breast carcinomas in our region were characterized by the occurrence exclusively in women, an average age of 50 years, a non-specific histological type accounting for 82.2%, SBR grade II and III, an average size of 2.8 cm, lymph node invasion and peritumoral vascular invasion. The immunohistochemical expression profile of Her2 was classified as 3+ in 78.6% of cases. The Ki67 proliferation index analyzed by immunohistochemistry was over 20% in 89.3% of the cases, proving the significant proliferative character of these tumors.

The Ki67 proliferation index was positively correlated with age, SBR grade, tumor size, lymph node involvement and HER2 score of HER2 overexpressing breast carcinomas in our region but not significantly. This marker correlates negatively and non-significantly with the therapeutic profile and the peritumoral vascular invasion in these tumors, and significantly with histological type.

Appropriate treatment, early diagnosis, and automated quantitative analysis of Ki67 could improve the prognosis and survival of breast tumors encountered in our region.

ملخص

يتميز سرطان الثدي ذو التصنيف الجزيئي HER2 enrichi باحتوائه على مستقبل عامل نمو البشرة البشري 2 ويمثل من 20% إلى 30% من مجموع الاصابات السرطانية. يتميز هذا البحث بكونه دراسة تحليلية وصفية استرجاعية، شملت 56 حالة لسرطان الثدي HER2 enrichi المشخصة بالمستشفى الجامعي محمد السادس ما بين 1 يناير 2018 و30 شتنبر 2021.

لقد تم خلال هذه الدراسة وصف الخصائص السريرية و الشكلية و المناعية النسيجية الكيميائية لسرطان الثدي HER2 المصنف +3 و المصنف +2 المضخم ب FISH مع تحديد علاقاتها بمؤشر التكاثر Ki67.

تميز سرطان الثدي HER2 enrichi في جهة مراكش بظهوره لدى النساء، بسن متوسط في حدود 50 سنة، بنوع نسيجي غير محدد بنسبة % 82,2، بدرجة SBR II و SBR III ، بحجم متوسط 2,8 سم، بغزو للمفاوي و بوجود انسداد الأوعية الدموية.

لقد تم تصنيف الجانب المناعي النسيجي الكيميائي HER2 3+ في % 78,6 من الحالات. كما سجلنا ان مؤشر التكاثر Ki67 فاق 20% في 89,3% من الحالات مما يدل على الخاصية التكاثرية المهمة لهاته الأورام.

نخلص من خلال دراستنا هاته ان هناك:

- ترابط إيجابي غير معبر لمؤشر التكاثر Ki67 مع سن التشخيص، درجة SBR، حجم الورم، الغزو للمفاوي، و تصنيف HER2 لسرطان الثدي HER2 enrichi بجهة مراكش - ترابط سلبي و غير معبر مع نوع العلاج و مع وجود انسداد الأوعية الدموية لهذه الأورام.

- ترابط سلبي و معبر مع النوع النسيجي.

إن الرعاية الكافية والتشخيص المبكر والتحليل الآلي ل Ki67 كفيلا بتحسين نسب المعيشة لدى المصابين بسرطان الثدي بجهة مراكش



ANNEXE



Annexe 1 :

Fiche d'exploitation :

Numéro de dossier :

Age :

Sexe : Masculin Féminin

Type de prélèvement mammaire:

Biopsie mammaire : : microbiopsie macrobiopsie biopsie chirurgicale

Pièces opératoires :

- tumorectomie : pièce de mastectomie :
- Pré-chimiothérapie post-chimiothérapie

Etude histologique : interne externe :

Nombre de ganglions envahis : 1-3 4-9 ≥10

Caractéristiques histo pathologiques

- type histologique : non spécifique lobulaire autres (à spécifier)
- Taille tumorale : <2cm 2-5 cm ≥ 5 cm
- Grade SBR modifié : G1 G2 G3
- Emboles tumoraux vasculaires : oui : non :

Caractéristiques Immunohistochimiques : **Groupe her2 enrichi**

*HER2 :

2+ : FISH : positif
3+ :

*KI67 (%) :

- 0-10
- 11-20
- 21-30
- 31-40
- 41-50
- 51-60
- 61-70
- 71-80
- 81-90
- 91-100



BIBLIOGRAPHIE



1. **Global Cancer Observatory/International Agency for Research on Cancer**
Number of new cases of cancer in 2020, Population fact sheets: Globocan 2020.
2. **Benider A, Harif M, Karkouri M, Quessar A, Sahraoui S, Sqalli S.**
Registre des cancers de la région de Casablanca pour la période 2013–2017. mboles
Fondation Lalla Salma prévention et traitement des cancers.
3. **Fan Y, Wang Y, He L, Imani S, Wen Q.**
Clinical features of patients with HER2–positive breast cancer and development of a nomogram for predicting survival.
ESMO Open. 2021 Aug;6(4):100232.
4. **J. Y. S. Tsang et G. M. Tse.**
Tsang JYS, Tse GM.
Molecular Classification of Breast Cancer.
Adv Anat Pathol. 2020 Jan;27(1):27–35
5. **Franchet C, Djerroudi L, Maran–Gonzalez A, Abramovici O, Antoine M, Becette V**
Mise à jour 2021 des recommandations du GEPFICS pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers infiltrants du sein en France
Ann Pathol. 2021 Nov;41(6):507–520.
6. **Yousef EM, Furrer D, Laperriere DL, Tahir MR, Mader S, Diorio C, Gaboury LA.** MCM2: An alternative to Ki–67 for measuring breast cancer cell proliferation.
Mod Pathol. 2017 May;30(5):682–697.
7. **Hashmi AA, Hashmi KA, Irfan M, Khan SM, Edhi MM, Ali JP**
Ki67 index in intrinsic breast cancer subtypes and its association with prognostic parameters.
BMC Res Notes. 2019 Sep 23;12(1):605.
8. **Penault–Llorca F, Radošević–Robin N.**
Ki67 assessment in breast cancer: an update.
Pathology. 2017 Feb;49(2):166–171
9. **Redouane Mouflih**
Elaboration d'affiches synthétiques et guide de bonne pratique de conditionnement des prélèvements anatomopathologiques mammaires pour le personnel du bloc opératoire.
Thèse pour l'obtention du Diplôme de Docteur en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech juillet 2021

- 10. Maran–Gonzalez A, Franchet C, Duprez–Paumier R, Antoine M, Barlier C, Becette V,**
Recommandations du GEPICS pour la prise en charge des prélèvements dans le cadre du traitement néoadjuvant du cancer du sein
Ann Pathol. 2019 Dec;39(6):383–398
- 11. Florence Pedeutour**
Place de la FISH (hybridation in situ en fluorescence) dans les laboratoires de pathologie
Bulletin de la division française de l'AIP N°57– juin 2013 p156
- 12. Fouhi ME, Benider A, Gaëtan KZA, Mesfioui A.**
Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer de sein au CHU Ibn Rochd, Casablanca
Pan Afr Med J. 2020 Sep 9;37:41.
- 13. Ross MH, Pawlina W.**
Histology – A Text and Atlas.
6th Edition Lippincott Williams et Wilkins – Wolters Kluwer. 2011: 1–996.
- 14. Cserni G.**
Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time.
Pathologica. 2020 Mar;112(1):25–41
- 15. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours.**
Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019.
WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol.
- 16. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L.**
European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition—summary document.
Ann Oncol. 2008 Apr;19(4):614–22.
- 17. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA.**
Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential.
Lancet Oncol. 2010 Feb;11(2):174–83.
- 18. Jalava P, Kuopio T, Juntti–Patinen L, Kotkansalo T, Kronqvist P, Collan Y.**
Ki67 immunohistochemistry: a valuable marker in prognostication but with a risk of misclassification: proliferation subgroups formed based on Ki67 immunoreactivity and standardized mitotic index.

Histopathology. 2006 May;48(6):674–82.

19. Kontzoglou K, Palla V, Karaolanis G, Karaiskos I, Alexiou I, Pateras I, Konstantoudakis K, Stamatakos M.

Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis.
Oncology. 2013;84(4):219–25

20. Davies V, Voutsadakis IA.

Amplification of Chromosome 17 Centromere (CEP17) in Breast Cancer Patients with a Result of HER2 2± by Immunohistochemistry.
Cancer Invest. 2020 Feb;38(2):94–101.

21. Arteaga CL, Sliwkowski MX, Osborne CK, Perez EA, Puglisi F, Gianni L.

Treatment of HER2–positive breast cancer: current status and future perspectives.
Nat Rev Clin Oncol. 2011 Nov 29;9(1):16–32.

22. C. Dubot, M. Ung, F. Coussy, et I. Bieche,

Mécanismes de résistance au trastuzumab dans les cancers du sein
La lettre du cancérologue, 2015 sept 24(8)

23. Chung A, Cui X, Audeh W, Giuliano A.

Current status of anti–human epidermal growth factor receptor 2 therapies: predicting and overcoming herceptin resistance.
Clin Breast Cancer. 2013 Aug;13(4):223–32.

24. Barish R, Gates E, Barac A.

Trastuzumab–Induced Cardiomyopathy.
Cardiol Clin. 2019 Nov;37(4):407–418

25. Ali S, Hendry J, Le D, Mondal PK, Sami A, Chalchal H, Haider K

Efficacy of adjuvant trastuzumab in women with HER2–positive T1a or bN0M0 breast cancer: a population–based cohort study.
Sci Rep. 2022 Jan 20;12(1):1068.

26. Abbass F, Bennis S, Znati K, Akasbi Y, Amrani JK, El Mesbahi O, Amarti A.

Le profil épidémiologique et biologique du cancer du sein à Fès–Boulemane (Maroc)
East Mediterr Health J. 2011 Dec;17(12):930–6.

- 27. Zemmouri Y, De Croze D, Vincent Salomon A, Rouzier R, Bonneau C.**
Caractérisation moléculaire des cancers du sein en pratique clinique
Gynecol Obstet Fertil. 2016 May;44(5):285–92.
- 28. Zhou D, Wu Y, Jiang K, Xu F, Hong R, Wang S.**
Identification of a risk prediction model for clinical prognosis in HER2 positive breast cancer patients.
Genomics. 2021 Nov;113(6):4088–4097.
- 29. LaBoy C, Siziopikou KP, Rosen L, Blanco LZ Jr, Pincus JL.**
Clinicopathologic features of unexpectedly HER2 positive breast carcinomas: An institutional experience.
Pathol Res Pract. 2021 Jun;222:153–441.
- 30. Falcone V, Reiser E, Grula L, Bago–Horvath Z, Stolz M, Catic A,**
Correlation Between Preoperative Radiological and Postoperative Pathological Tumor Size in Patients With HER2+ Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy Plus Trastuzumab and Pertuzumab.
Clin Breast Cancer. 2022 Feb;22(2):149–160.
- 31. Molinié F, Billon–Delacour S, Allieux C, Blais S, Bercelli P, Lombrail P.**
Incidence et facteurs pronostiques des cancers du sein découverts au cours et en dehors du programme de dépistage organisé en Loire–Atlantique (1991–2002)
Rev Epidemiol Sante Publique. 2008 Feb;56(1):41–9.
- 32. Mariem Touraif**
Le profil hormonal, Her2 et prolifératif des carcinomes mammaires infiltrants, avec approche de classification moléculaire
Thèse pour l'obtention du Diplôme de Docteur en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech mai 2017
- 33. Omar Halloumi**
Le profil hormonal, Her2 et prolifératif des carcinomes mammaires infiltrants, avec approche de classification moléculaire. Expérience du service d'Anatomie Pathologique du CHU MOHAMMED VI de Marrakech entre 2010 et 2019. (À propos de 1455 cas)
Thèse pour l'obtention du Diplôme de Docteur en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech juin 2020

- 34. Rharrassi I, Elktaibi A, Boudhas A, Albouzidi A**
Etude du statut HER2/neu par méthode immunohistochimique chez 85 patients atteints du cancer du sein
Research, 2017 janv 4:2111
- 35. Fouad A, Yousra A, Kaoutar Z, Omar el M, Afaf A, Sanae B.**
Classification moléculaire du cancer du sein au Maroc
Pan Afr Med J. 2012;13:91.
- 36. Zekri J, Saadeddin A, Alharbi H.**
Frequency and clinical characteristics of HER2 over-expressed breast cancer in Saudi Arabia: a retrospective study.
BMC Womens Health. 2021 Jan 6;21(1):10.
- 37. Almasri NM, Al Hamad M.**
Immunohistochemical evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 and estrogen and progesterone receptors in breast carcinoma in Jordan.
Breast Cancer Res. 2005;7(5):R598-604.
- 38. Bilous M, Ades C, Armes J, Bishop J, Brown R, Cooke B**
Predicting the HER2 status of breast cancer from basic histopathology data: an analysis of 1500 breast cancers as part of the HER2000 International Study.
Breast. 2003 Apr;12(2):92-8
- 39. Parise CA, Bauer KR, Caggiano V.**
Variation in breast cancer subtypes with age and race/ethnicity.
Crit Rev Oncol Hematol. 2010 Oct;76(1):44-52.
- 40. Zaki, H.M., Garba-Bouda, O., Garba, S.M.**
Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein au Niger.
J Afr Cancer 2013 March 13(5):185-191
- 41. Kamil M, Yusuf N, Khalid I, Islam R, Biswas M, Hashim H.**
Association between HER-2/neu over-expression and clinico-pathologic parameters of breast cancer in northern Malaysia.
Ceylon Med J. 2010 Mar;55(1):9-13

42. Mohanty SS.

Correlation of expression of hormone and HER2 receptors with various clinico-pathological prognostic parameters and with each other in malignant breast lesion.

Ann Diagn Pathol. 2021 Feb;50:151659.

43. Taucher S, Rudas M, Mader RM, Gnant M, Dubsky P, Bachleitner T

Do we need HER-2/neu testing for all patients with primary breast carcinoma?

Cancer. 2003 Dec 15;98(12):2547-53.

44. Azizun-Nisa, Bhurgri Y, Raza F, Kayani N.

Comparison of ER, PR and HER-2/neu (C-erb B 2) reactivity pattern with histologic grade, tumor size and lymph node status in breast cancer.

Asian Pac J Cancer Prev. 2008 Oct-Dec;9(4):553-6

45. Krishnamurti U, Silverman JF.

HER2 in breast cancer: a review and update.

Adv Anat Pathol. 2014 Mar;21(2):100-7.

46. Huang X, Chen H, Ding Q, Robinson MK, Moseley TW, Bassett RL.

Clinicopathological features of and neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive classic invasive lobular carcinoma.

Hum Pathol. 2021 Nov;117:51-59

47. Thomas M, Kelly ED, Abraham J, Kruse M.

Invasive lobular breast cancer: A review of pathogenesis, diagnosis, management, and future directions of early stage disease.

Semin Oncol. 2019 Apr;46(2):121-132.

48. Siadati S, Sharbatdaran M, Nikbakhsh N, Ghaemian N.

Correlation of ER, PR and HER-2/Neu with other Prognostic Factors in Infiltrating Ductal Carcinoma of Breast.

Iran J Pathol. 2015 Summer;10(3):221-6.

49. Ludovini V, Gori S, Colozza M, Pistola L, Rulli E, Floriani I.

Evaluation of serum HER2 extracellular domain in early breast cancer patients: correlation with clinicopathological parameters and survival.

Ann Oncol. 2008 May;19(5):883-90.

50. **Elidrissi Errahhali M, Elidrissi Errahhali M, Ouarzane M, El Harroudi T, Afqir S, Bellaoui M.** First report on molecular breast cancer subtypes and their clinico-pathological characteristics in Eastern Morocco: series of 2260 cases. *BMC Womens Health*. 2017 Jan 9;17(1):3.
51. **Yang J, Ju J, Guo L, Ji B, Shi S, Yang Z, Gao S, Yuan X, Tian G, Liang Y, Yuan P.** Prediction of HER2-positive breast cancer recurrence and metastasis risk from histopathological images and clinical information via multimodal deep learning. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021 Dec 23;20:333–342
52. **Healey MA, Hirko KA, Beck AH, Collins LC, Schnitt SJ, Eliassen AH.** Assessment of Ki67 expression for breast cancer subtype classification and prognosis in the Nurses' Health Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Nov;166(2):613–622.
53. **Stevanovic L, Choschzick M, Moskovszky L, Varga Z.** Variability of predictive markers (hormone receptors, Her2, Ki67) and intrinsic subtypes of breast cancer in four consecutive years 2015–2018. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Dec;145(12):2983–2994.
54. **Tashima R, Nishimura R, Osako T, Nishiyama Y, Okumura Y, Nakano M.** Evaluation of an Optimal Cut-Off Point for the Ki-67 Index as a Prognostic Factor in Primary Breast Cancer: A Retrospective Study. *PLoS One*. 2015 Jul 15;10(7):e0119565.
55. **Sun J, Chen C, Wei W, Zheng H, Yuan J, Tu YI, Yao F.** Associations and indications of Ki67 expression with clinicopathological parameters and molecular subtypes in invasive breast cancer: A population-based study. *Oncol Lett*. 2015 Sep;10(3):1741–1748.
56. **Zhen H, Yang L, Li L, Yu J, Zhao L, Li Y, Li Q.** Correlation analysis between molecular subtypes and Nottingham Prognostic Index in breast cancer. *Oncotarget*. 2017 May 27;8(43):74096–74105.
57. **Elkablawy MA, Albasri AM, Mohammed RA, Hussainy AS, Nouh MM, Alhujaily AS.** Ki67 expression in breast cancer. Correlation with prognostic markers and clinicopathological parameters in Saudi patients. *Saudi Med J*. 2016 Feb;37(2):137–41

- 58. Pistelli M, Merloni F, Crocetti S, Scortichini L, Tassone L, Cantini L, Agostinelli V.**
Prognostic Impact of Ki-67 Change in Locally Advanced and Early Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Single Institution Experience.
J Oncol. 2021 May 4;2021:5548252.
- 59. Dorić M, Kuskunović-Vlahovljak S, Lazović Salčin E, Radović S, Čamdžić N, Babić M,** Correlation between numerical and categorical immunohistochemical score of Ki-67 and HER2 with clinicopathological parameters of breast cancer.
Med Glas (Zenica). 2021 Feb 1;18(1):107-113.
- 60. Soliman NA, Yussif SM.**
Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype.
Cancer Biol Med. 2016 Dec;13(4):496-504.
- 61. Kolečková M, Kolář Z, Ehrmann J, Kořínková G, Trojanec R.**
Age-associated prognostic and predictive biomarkers in patients with breast cancer.
Oncol Lett. 2017 Jun;13(6):4201-4207.
- 62. Yoshioka T, Hosoda M, Yamamoto M, Taguchi K, Hatanaka KC, Takakuwa E.** Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer.
Breast Cancer. 2015 Mar;22(2):185-91.
- 63. Alco G, Bozdogan A, Selamoglu D, Pilanci KN, Tuzlali S, Ordu C, Igdem S, Okkan S.**
Clinical and histopathological factors associated with Ki-67 expression in breast cancer patients.
Oncol Lett. 2015 Mar;9(3):1046-1054.
- 64. Song B, Wang L, Zhang Y, Li N, Dai H, Xu H, Cai H, Yan J.**
Combined Detection of HER2, Ki67, and GSTP1 Genes on the Diagnosis and Prognosis of Breast Cancer.
Cancer Biother Radiopharm. 2019 Mar;34(2):85-90.
- 65. Haroon S, Hashmi AA, Khurshid A, Kanpurwala MA, Mujtuba S, Malik B, Faridi N.** Ki67 index in breast cancer: correlation with other prognostic markers and potential in pakistani patients.
Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(7):4353-8.

قسم الطب



أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلا رعايتي الطبية
لل قريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.
وأن أثار على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من صغرتني، وأكون أختا لكل زميل في
المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.
وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانياتي،
نقية مما شئنها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

علاقة الترابط بين الخاصيات الشكلية وتعبير ki67 في سرطان الثدي ذو التصنيف الجزيئي HER2 enrichi

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/60/01

من طرف

الآنسة أميمة مركوك

22 يوليوز 1996 بمراكش

المزداة في

طبيبة داخلية سابقة بالمستشفى الجامعي محمد السادس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان الثدي – التصنيف الجزيئي – HER2 enrichi – ki67 - الترابط – العوامل المنذرة

اللجنة

الرئيس

ن. المنصوري

السيدة

أستاذة في جراحة الوجه والفك وجراحة التجميل

المشرف

ح. الرايس

السيدة

أستاذة في علم التشريح المرضي

ح. أسموكي

السيد

أستاذ في طب النساء والتوليد

م. خوشاني

السيدة

أستاذة في طب العلاج بالأشعة

غ. بلبركة

السيدة

أستاذة في أمراض السرطان

أ. بلبشير

السيد

أستاذ في علم التشريح المرضي

الحكام