



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

Année 2022

Thèse N° 318

Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/11/2022

PAR

Mlle. Oumaima REGRAGUI

Née le 03 Février 1997 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

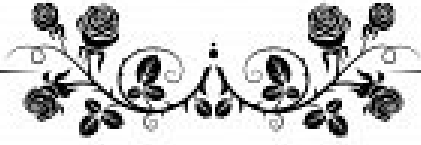
MOTS-CLÉS :

Carcinome mammaire - Classification moléculaire - HER2 équivoque - Ki67
Corrélation - Facteurs pronostiques - Statut amplifié - Statut non amplifié.

JURY

Mme. M. KHOUCHANI Professeur en Oncologie Médicale	PRESIDENT
Mme. H. RAIS Professeur en Anatomie Pathologique	RAPPORTEUR
Mme. R. BELBARAKA Professeur en Radiothérapie	JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



اقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ۝ خَلَقَ الْإِنْسَانَ
مِنْ عَلَقٍ ۝ اقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ۝ الَّذِي
عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۝ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ۝
صدقة الله العظيم

سورة العلق
الآية 1-5



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

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la coopération : 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	Anésthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
AISSAOUI Younes	Anésthésie-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 mrabih 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	MOUTAJ Redouane	Parasitologie

BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-ptisiologie	MOUTAOUAKIL 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
BOURRAHOUE 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	QAMOUISS 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	Traumatologie-orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISI 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	Traumatologie-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	Traumatologie-orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BOUZERDA	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique

Abdelmajid			
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 Rabiyy	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI FIGHRI 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 HANCHI Asmae	Microbiologie- virologie

BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophthalmologie	MAOUJOURD 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	YAHYAOUY 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	ZOUIA Btissam	Radiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation		

LISTE ARRETEE LE 03/03/2022



DÉDICACES



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



Z *Je dédie cette thèse*

À la mémoire de mes grands-parents paternels

Mohammed REGRAGUI et Zahia SALMI

Je ne vous ai jamais rencontré, mais je suis certaine que vous aurez été l'exemple des grands-parents respectueux et aimables.

J'espère que vous êtes fiers de moi là où vous êtes, vous serez toujours présents dans mes prières.

اللهم ارحمهما واغفر لهما وتقبلهما في روضة من رياض الجنة.

À ma maman, Nadia OUARRAK, Sett El Habayeb

Tous les mots de la Terre ne seront pas suffisants pour exprimer ce que je ressens envers toi. Tu m'as tout donné, tout transmis et tu as sacrifié ta vie pour que je sois là où je suis aujourd'hui. Tu es ma mère, ma sœur, ma meilleure amie et ma confidente.

Maman, tu es ma boussole, tu m'as toujours guidée dans mes moments de doute et de faiblesse. Tes yeux, remplis d'amour et de courage, m'ont élevée au-dessus de tous les obstacles de la vie. Le sens de la responsabilité et la détermination que tu m'as inculquée seront toujours en moi. Tu ne peux pas savoir la joie que je ressens lorsqu'on me félicite de l'éducation que j'ai reçue, et des qualités que tu as su cultiver en moi. Je suis fière d'avoir eu une femme, ambitieuse, généreuse, cultivée, joyeuse, qui a tant donné pour des générations d'élèves qui viennent te remercier de ce que tu leur as transmis. Je suis chanceuse d'avoir une personne comme toi à mes côtés, et je remercie Dieu pour cela à chaque instant.

Cette réussite est autant la mienne que la tienne. Puisse Dieu te garder auprès de moi, en bonne santé, aussi longtemps que possible. Je t'aime maman.

À mon père, Abderrazzak REGRAGUI

Long a été le chemin, nombreuses ont été les contraintes. Mais tu as su tenir tête et te sacrifier depuis le jour de ma naissance. Comblée est le mot, quand je repense à l'amour que tu me portes et qui a bercé mon enfance. Ta sagesse, ta patience et ta modestie font de moi ce que je suis aujourd'hui. Tu as su créer la balance, aux côtés de maman, afin que je puisse recevoir la meilleure éducation possible.

Tu as toujours été l'exemple du père respectueux, honnête et méticuleux, je tiens à honorer l'homme que tu es.

Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et

ma formation. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

J'espère te rendre fier papa, et honorer ton nom. Je t'aime.

À mon très cher et unique frère Zakaria REGRAGUI

Mon Zaki, le frère, l'unique, le meilleur ami de tous les jours et pour toujours et l'homme magnifique. Tu étais toujours là pour moi, tu m'épaules et tu soutiens toutes mes décisions. Tu es une idole, mon idole et je te regarde toujours avec beaucoup d'émerveillement et de fierté. Je voyais à travers tes yeux l'amour, je sens à tes cotés la protection, la sécurité et la sérénité. Mon frère, tu es mes plus beaux fous rires et mes plus beaux souvenirs.

Je te dédie ce travail, et je te souhaite un avenir prometteur plein de joie, de succès. Je serais toujours là pour toi comme tu l'étais, tu l'es et tu le seras toujours pour moi.

À mon cher Adam MNAHAJ,

Le plus beau cadeau que la vie m'ait offert.

Je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien, ta présence, ton dévouement, ton écoute et le bonheur que tu me procure.

Ta confiance en moi a pu guider mes pas égarés vers un horizon meilleur. Merci pour ton amour sincère, merci d'avoir donné un sens à ma vie. Merci pour tout.

Tous les mots et les expressions ne sauraient exprimer l'amour, la gratitude et la reconnaissance que j'éprouve envers toi.

J'implore Dieu le tout puissant de nous accorder une longue vie de bonheur, de prospérité et de réussite.

Je te souhaite le brillant avenir que tu mérites.

À mes grands-parents maternels

Haj El Kbir OUARRAK et Hajja Cherkia KHACHCHABI

Aux êtres les plus doux, merveilleusement aimants et à jamais présents pour m'apaiser et me rassurer.

J'aurais aimé que vous soyez présents, vous voir assis au premier rang, vous serez dans mes bras et voir vos yeux pleins de fierté.

Toutes les lettres ne sauraient exprimer l'amour sincère que je vous porte. Merci pour vos bénédictions, que Dieu vous accorde longue vie, santé, prospérité et beaucoup de bonheur.

Puisse ce travail conforte la confiance que vous me portez et être le fruit de vos prières.

À mes très chères tantes :

Latifa OUARRAK, Souaad OUARRAK, Soumia OUARRAK, Hasna OUARRAK, Touria et Rabha

Que d'amour et de tendresse j'ai reçu de votre part. Merci pour tous les magnifiques moments que nous avons passé ensemble depuis ma naissance, pour votre soutien, vos conseils, et votre amour incomparable. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondé et je vous dédie ce travail. Je vous aime.

À mes chers oncles :

Mohamed OUARRAK, Mustapha OUARRAK et Mohamed HOUKMI

Merci pour vos encouragements et 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.

À ma tante Malika REGRAGUI et mes oncles Abdelghani REGRAGUI et Abderrahim REGRAGUI

Je vous remercie pour vos encouragements, vos prières et vos conseils. J'espère vous avoir rendu fiers.

À mes très chers cousines et cousins :

Ma douce Meryem HOUKMI, la belle Khaoula OUARRAK, Nouhaila OUARRAK, Soundous OUARRAK, Hajar OUARRAK, Ismail HOUKMI, Fettah OUARRAK, Amine BADIR, Adam BADIR, Kaoutar KHACHCHABI, Samira EL KADIRI et Faiza EL KADIRI

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance sincères que j'ai pour vous.

Merci pour vos encouragements et vos soutiens inestimables, vous avez toujours fait preuve à mon égard.

Je vous dédie ce travail pour tous les moments qu'on a passés ensemble.

Que Dieu bénisse et renforce les liens qui nous unissent, je vous souhaite tout le bonheur du monde.

À ma deuxième famille

Ma tante Khadija DAOU, Mon oncle Abdelhaq MNAHAJ, Hafsa MNAHAJ et Nabila MNAHAJ

J'ai de la chance de vous avoir comme deuxième famille.

Je vous dédie ce travail pour les moments qu'on a passés ensemble et pour tous ceux qui viendront Inchallah.

J'espère vous avoir rendu fiers.

À toute la famille REGRAGUI et OUARRAK

J'ai eu une chance inestimable d'être née dans deux familles aussi aimantes, généreuses et soudées. Je me suis toujours sentie bercée par votre amour, portée par vos encouragements, et confiante par la sécurité que vous m'avez conférée., J'espère rendre fier mes arrière-grands-parents, comme ils continuent à nous rendre tous fiers, des siècles après.

À ma meilleure amie, Fatima HAFID

Ou plutôt ma sœur, tu étais et tu resteras l'une des personnes les plus proches de mon cœur.

Grâce à toi beaucoup de moments de difficulté ont paru faciles. Je te remercie de m'avoir aidé à maintes reprises et d'avoir partagé mes moments de bonheurs et mes malheurs.

A la mémoire de nos souvenirs, nos moments merveilleux, nos fou-rires et nos aventures époustouflantes, je te dédie ce travail et j'espère que notre amitié durera le temps d'une éternité. Je t'aime mon amie.

À ma sœur et ma meilleure amie, Achwaq RAHHALI

Cela fait déjà treize ans qu'on s'est rencontrées, treize ans d'aventures, de fou-rires et de merveilleux moments.

C'est vrai qu'on était loin l'une de l'autre mais nous avons toujours su gérer cette distance et faire la mise à jour (comme on dit). Je ne pourrai jamais te remercier assez pour ta serviabilité, ta bonté et ton amabilité.

Merci pour tes encouragements et ton dévouement chère amie, je t'aime tout simplement.

À mon très cher Imad Edine RAIHANI

Imad, que puis-je dire et que puis-je demander de plus à la vie ?
Le plus beau cadeau de la médecine.

Mon confident, mon âme sœur et celui qui me donne les conseils
les plus précieux.

Merci pour tes encouragements, merci d'exister dans ma vie,
merci de m'accepter comme je suis, merci d'être mon ami et
surtout merci d'être toi.

Je te souhaite beaucoup de succès cher ami.

À mon ami, Riyad RAGHAY

J'ai de la chance d'être ton amie et j'espère être une amie aussi
bonne pour toi que tu l'es pour moi. Merci de me soutenir et d'être
toujours là pour me conseiller et m'épauler.

Tu es un ami en or et j'espère que notre amitié durera le temps
d'une vie.

À mes chers amis :

Imad EL FAKIR

Merci pour ta présence, pour ton soutien et tes conseils.

Je ne te remercierai jamais assez.

Assim MOUABBAD

Mon cher ami, je te remercie énormément pour tes précieux
conseils. Je te souhaite beaucoup de succès.

À mes tantes :

**Khadija HARNAH, Sabah ELMOURABIK, Amal et Sabah
CHAKIR**

Aucune expression ne saura exprimer la gratitude, le respect et
l'amour sincère que j'ai pour vous.

Merci pour votre présence, votre soutien et surtout vos conseils
très précieux.

J'espère vous avoir rendu fières.

À Monsieur Fouad RACHAK

Merci pour ta gentillesse, ton soutien et tes conseils. J'espère
t'avoir rendu fier.

A Dr. BELMAACHI Salma

**Résidente Au Service d'Anatomie Pathologique au CHU
Mohammed VI Marrakech**

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec
lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Nous avons eu le
grand plaisir de travailler sous vos conseils, et avons trouvé
auprès de vous la conseillère et le guide. Vous nous avez reçu en
toute circonstance avec sympathie et bienveillance. Votre
compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités
humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande
admiration et un profond respect. Nous voudrions être dignes de la
confiance que vous nous avez accordée et vous prions de trouver
ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde
gratitude.

A Dr. SELLAMI Souad

Un remerciement spécial à vous pour les efforts immenses que vous avez fournis pour la réalisation de ce travail. Vous étiez toujours disponible et présente depuis le premier jour de l'élaboration de ce travail.

Je vous exprime ma haute considération et mon profond respect.

**A TOUTE L'EQUIPE DU SERVICE D'ANATOMIE
PATHOLOGIQUE DE L'HOPITAL ARRAZI DU CHU
MOHAMMED VI 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 Dr. CHOUAF Jamal

Je vous remercie pour vos efforts et votre aide à la réalisation de ce travail.

Je vous exprime ma haute considération et mon profond respect.

A Professeur Lahcen BOUKHANI

Je vous remercie, pour avoir accepté de vous associer à notre jury de thèse. Vous n'avez malheureusement pas pu assister suite à des raisons de santé. Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter ma grande estime.

Veuillez trouver ici, l'assurance de mon profond respect, ma profonde admiration et ma sincère gratitude.

À mes professeurs de l'école Les sœurs la Saadia

**À mes professeurs de l'établissement EL ARAKI pour
l'éducation et l'enseignement**

**À mes professeurs de la Faculté de Médecine et de
Pharmacie de Marrakech**

**À tout le personnel de la Faculté de Médecine et de
Pharmacie de Marrakech**

**À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la
réalisation de ce travail**

**À tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du
cœur.**

Merci d'avoir été là pour moi



REMERCIEMENTS



**À Notre Maître et PrésidentE De Thèse, Madame
La Professeure KHOUCHANI Mouna
Che de service et Professeure de Radiothérapie**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Votre gentillesse, votre compétence pratique, votre sens du devoir, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants, nous inspirent une grande admiration et un profond respect. Je vous remercie de la confiance que vous avez bien voulu m'accorder. J'ai eu la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité ma profonde admiration. En président ce jury, veuillez accepter, chère maître, le témoignage de notre profonde gratitude.

**À Notre Maître et Rapporteur de Thèse,
Madame La Professeure RAIS Hanane
Chef De Service et Professeure d'Anatomie Pathologique du
CHU Mohammed VI de Marrakech**

Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail. Depuis le premier jour où j'ai eu l'occasion de travailler avec vous, j'ai trouvé en vous, la professeure généreuse de son savoir, le médecin humaniste et la mère affectueuse. Vous m'avez comblé de gratitude par votre modestie et votre gentillesse. Je suis très fière d'appartenir à votre équipe et d'apprendre non seulement votre science mais également vos qualités humaines en espérant être à la hauteur de vos attentes. L'intérêt que vous portez à la réussite de ce travail, votre disponibilité malgré vos occupations et responsabilités me touchent profondément. Si ce travail a pu être réalisé aujourd'hui, c'est grâce à votre précieuse collaboration. Je vous prie, sans pouvoir trouver les mots pour le dire, de trouver ici le témoignage de mes hautes considérations, de ma profonde reconnaissance et de mon sincère respect.

À Notre Maître Et Juge De Thèse
Madame La Professeure BELBARAKA Rhizlane
Professeure d'Oncologie Médicale

Je vous remercie de votre gentillesse d'accepter de juger ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous m'avez accueillie.

Veuillez trouver ici, chère Professeur, le témoignage de mon plus grand respect.

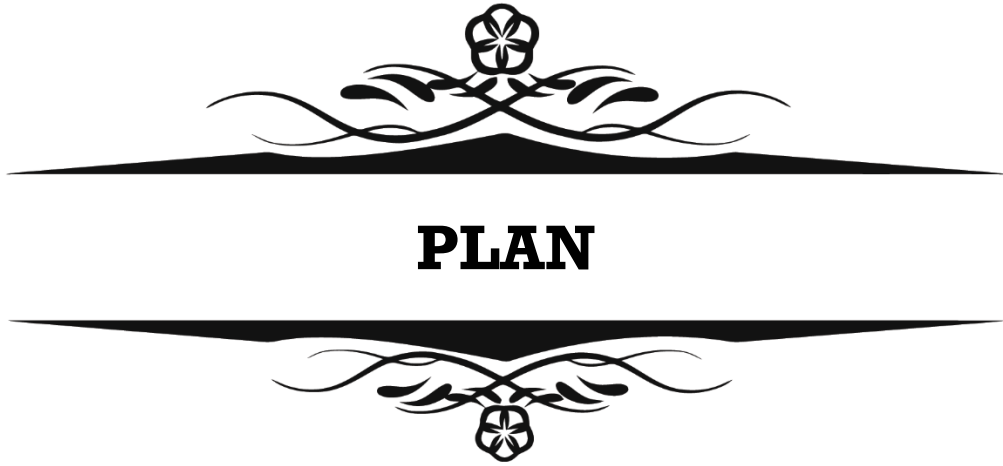


ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

RH	:	Récepteurs hormonaux
IHC	:	Immunohistochimie
HIS	:	Hybridation In Situ
FISH	:	Hybridation Fluorescente In Situ
CIS	:	Carcinome In Situ
RE	:	Récepteurs à l'Œstrogène
RP	:	Récepteurs à la Progestérone
BP	:	Bourgeon Primaire
UTDL	:	L'unité Terminale Ducto-lobulaire
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
SBR	:	Scarff, Bloom et Richardson



INTRODUCTION	01
MATERIELS ET METHODES	04
MATERIELS	05
I. Type de l'étude	05
II. Méthodes de travail	05
1. Sélection de la population étudiée	05
1.1 Les critères d'inclusion	05
1.2 Les critères d'exclusion	05
2. Etapes techniques et étude immunohistochimique	06
2.1. La réception	06
2.2. Fixation	07
2.3. Macroscopie :	07
2.4. Circuit technique :	10
METHODES STATISTIQUES	26
RESULTATS	29
ETUDE DESCRIPTIVE	30
I. Caractéristiques clinico-pathologiques des carcinomes mammaires infiltrants	30
1. Incidence	30
2. Provenance des prélèvements	31
3. Age	31
4. Sexe	32
5. Statut hormonal	32
6. Type de prélèvements mammaires	33
7. Type de biopsie mammaire	33
8. Type histologique	34
9. Type de carcinomes mammaires invasifs selon l'OMS 2019	34
10. CIS associé	37
11. Architectures	38
12. Atypies	39
13. Mitoses	39
14. Grade SBR	40
15. Emboles vasculaires	41
II. Profil phénotypique des marqueurs immunohistochimiques des carcinomes mammaires infiltrants	43
1. Récepteurs à l'Œstrogène (RE) :	43
2. Récepteurs à la Progestérone (RP)	45
3. Le profil prolifératif (Ki67) des carcinomes mammaires infiltrants	47
4. Le statut amplifié / non amplifié	50
ETUDE ANALYTIQUE	53

I. Corrélation entre les caractéristiques clinico-pathologiques des carcinomes mammaires infiltrants et le statut amplifié/ non amplifié	53
II. Corrélation entre le profil phénotypique des marqueurs immunohistochimiques des carcinomes mammaires infiltrants et le statut amplifié / non amplifié	56
DISCUSSION	57
RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE	58
I. Organisation histologique morphologique et immunohistochimique	58
1. Structure du sein :	58
1.1 Organisation générale de la peau	58
1.2 Organisation histologique du sein	59
II. Etude histologique	61
1. Les types histologiques selon l'OMS 2019	61
2. Stadification des cancers du sein	65
2.1. Classification pTNM des cancers du sein et stades cliniques (8ème édition AJCC 2018)	66
2.2. Le grade histo-pronostique SBR modifié par Ellis et Elston :	71
III. Evaluation du statut HER2 et Ki67 en étude immunohistochimique	73
1. Définition	73
2. Evaluation du statut HER2	73
3. Evaluation du statut Ki67	75
3.1. Définition	75
3.2. Expression du Ki67	76
3.3. Intérêt de l'évaluation du Ki67 dans le cancer du sein	76
IV. L'évaluation du statut HER2 par hybridation in situ en fluorescence	77
1. Principe	77
2. Indications	77
3. Résultats	78
V. Les applications thérapeutiques	80
SYNTHESE ET ETUDE COMPARATIVE	82
I. Les carcinomes mammaires infiltrants HER2 équivoques	83
II. Les critères clinico-immuno-pathologiques des carcinomes mammaires infiltrants HER2 équivoques	84
1. L'âge	84
2. Le type histologique	86
3. Le grade histo-pronostique SBR modifié par Ellis et Elston	87
4. Les emboles vasculaires	89
5. Le profil proliférative Ki67	90
III. Corrélation entre les caractéristiques clinico-pathologiques des carcinomes mammaires infiltrants et la statut amplifié / non amplifié	92
1. Le sexe	92

2. Le statut hormonal	93
3. Le carcinome in situ associé	93
4. Les atypies	93
5. Les mitoses	94
6. Le grade histopronostique SBR	95
7. Emboles vasculaires	95
IV. Corrélation entre le profil phénotypique des marqueurs immunohistochimiques des carcinomes mammaires infiltrants et le statut amplifié / non amplifié	96
1. Les récepteurs à l'œstrogène	96
2. Les récepteurs de la progestérone	96
3. Le marqueur Ki67:	96
RECOMMANDATIONS	98
CONCLUSION	101
RESUMES	104
ANNEXES	109
BIBLIOGRAPHIE	113



INTRODUCTION



Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

Le récepteur 2 au facteur de croissance épidermique humain (HER2) est une protéine réceptrice du facteur de croissance transmembranaire avec une activité tyrosine kinase intracellulaire responsable de la croissance et de la survie des cellules. Le proto-oncogène de l'HER2, autrement appelé ERBB2 ou erythroblastic leukemia viral oncogene homologue 2, est localisé sur le bras long du chromosome 17 et est exprimé dans les cellules épithéliales glandulaires normales. Des amplifications aberrantes de l'HER2 ont été établies dans les carcinomes du sein qui présentent une surexpression de l'HER2. L'amplification de l'HER2 est connue pour avoir un impact direct sur la biologie de ces tumeurs, les carcinomes HER2-positifs se comportant plus agressivement et ayant un mauvais pronostic. En tant que tel, l'HER2 est un facteur pronostique établi et une cible thérapeutique vitale dans la prise en charge des carcinomes du sein et les tests de diagnostic pour déterminer le statut HER2 sont d'une importance primordiale.

La détermination du statut HER2 se fait par technique de FISH à la sonde HER2 pour mettre en évidence l'amplification de ce gène ou par la mise en évidence de la surexpression protéique membranaire au niveau des cellules tumorales par technique immunohistochimique en utilisant l'anticorps Anti-HER2 (Herceptest).

En considérant l'implication de ces tests dans la prise en charge thérapeutique personnalisée de la patiente, l'adhésion à un processus d'assurance de qualité est cruciale pour garantir des résultats fiables.

En 2018, les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) pour l'évaluation de l'HER2 ont été mises à jour. Les nouvelles recommandations ASCO/CAP 2018 proposent de catégoriser les résultats de l'hybridation in situ (HIS) double sonde en 5 groupes (certains laboratoires nord-américains effectuant une HIS en première intention). Le groupe d'expert ASCO/CAP identifie ainsi à l'issue d'une HIS double sonde, 5 situations possibles. Parmi lesquelles 3 nécessitent une confrontation à l'immunohistochimie afin de déterminer le statut HER2, ce qui est nouveau par rapport aux recommandations ASCO/CAP de 2013. Ces recommandations exclues les statuts équivoques du test HER2.

Le but de cette étude rétrospective est de réaliser une corrélation morphologique et moléculaire des carcinomes mammaires infiltrants HER 2 équivoques diagnostiqués au sein du service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI Marrakech. Cette corrélation nous permettra d':

- Étudier le lien entre les facteurs morphologiques et immunohistochimiques des carcinomes mammaires HER2 équivoques amplifié et non amplifié.

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

- Étudier le rapport entre l'index de prolifération tumorale et le statut HER 2.



MATERIELS ET METHODES



Matériels

I. Type de l'étude :

Notre étude est de type rétrospectif, descriptif et analytique. Elle est étalée sur une période de 45 mois « du 1er Janvier 2018 jusqu'au 30 septembre 2021 ». Elle a été menée au service d'anatomie pathologique de l'Hôpital Arrazi du CHU Mohamed VI de Marrakech.

II. Méthodes de travail :

1. Sélection de la population étudiée :

1.1. Les critères d'inclusion :

· Prélèvements de carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie diagnostiqués au service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech ou émanant du secteur militaire ou libéral.

· Carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie qui entrent dans l'intervalle temporaire « Janvier 2018, Septembre 2021 ».

1.2. Les critères d'exclusion :

- Tumeurs mammaires non carcinomateuses ;
- Carcinomes mammaires non infiltrants ;
- Prélèvements autolysés ne permettant pas une étude immunohistochimique ;
- Prélèvements non contributifs (contingent infiltrant exigü).

2. Etapes techniques et étude immunohistochimique :

➤ Les étapes techniques :

2.1.La réception :

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

- **Un échantillon interne :** Examen histopathologique réalisé au service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech ;
- **Un échantillon externe :** Examen histopathologique réalisé dans un laboratoire d'anatomie pathologique hors du CHU (secteur libéral ou public) avec un complément immunohistochimique demandé au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Il faut noter que les échantillons tissulaires externes ont été acheminés à notre service sous forme de blocs communiqués, inclus en paraffine et leur étude histologique a été réalisée en dehors de notre structure.

Le type de prélèvement était sous forme de :

Tableau I : La répartition des types de prélèvements

Biopsie	Pièce opératoire
Biopsies percutanées par trocut	Tumorectomie
Macro-biopsies	Pyramidectomie
Biopsies chirurgicales	L'échantillon extemporané non congelé
Biopsies d'un site métastatique secondaire à un cancer du sein	Mastectomie+/- curage ganglionnaire

Il faut noter l'importance des données cliniques et radiologiques fournies par le clinicien. Ces informations sont cruciales pour guider le pathologiste dans son étude. Elles améliorent la prise en charge des patients et aident à avoir des résultats plus précis. Par exemple : Le sexe, le statut hormonal (Ménopause, Préménopause, ...), l'âge, les signes cliniques et radiologiques, chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie antérieure...

2.2.Fixation :

Tous les prélèvements mammaires et les pièces opératoires étudiés en interne doivent être acheminés rapidement au laboratoire d'anatomie pathologique. Un retard ou une mauvaise fixation nuisent à la qualité morphologique des coupes histologiques et à l'étude immunohistochimique (10). Tout retard de fixation peut être délétère avec des conséquences

Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

non rattrapables (11). Les tests impliquent les préleveurs – radiologues, chirurgiens, oncologues –, qui doivent être informés de l'importance de la phase pré-analytique des prélèvements pour la réussite des techniques d'IHC et d'HIS. Notamment, le temps d'ischémie froide ne doit pas dépasser 10 minutes pour les micro-biopsies et 1 heure pour les pièces opératoires. Le fixateur de référence est le formol neutre tamponné à 10%. Les pièces opératoires doivent être tranchées tous les centimètres pour permettre un contact immédiat du formol avec la tumeur. La durée de fixation doit être comprise entre 6 et 72 heures. Ces conditions rendent nécessaire une optimisation des circuits d'acheminement des échantillons depuis les lieux de prélèvement jusqu'aux laboratoires. En ce qui concerne les automates de déshydratation et d'inclusion, il faut, pour les programmes du week-end, privilégier un départ différé le dimanche soir. Les températures d'imprégnation en paraffine des fragments et de séchage des coupes tissulaires ne doivent pas dépasser 60 °C. Enfin, il faut réaliser les techniques sur des coupes fraîches de moins de 2 semaines. Un contrôle rigoureux de ces étapes pré analytiques est un prérequis absolu pour la réalisation de tests fiables (12, 13). Depuis plusieurs années, des actions de sensibilisation des différents acteurs impliqués ont été mises en place, avec succès.

2.3.Macroscopie :

Le but de l'étude macroscopique des prélèvements mammaires est de réaliser un échantillonnage tissulaire selon des critères valides et consensuels ainsi que d'avoir des informations sur leurs aspects morphologiques, topographiques et histopronostiques. Ces informations sont un atout important dans le diagnostic et le traitement des carcinomes mammaires. L'étude macroscopique nous permet de détecter les facteurs pronostiques macroscopiques, notamment la localisation et la taille tumorale, la distance de la tumeur par rapport aux limites d'exérèse chirurgicale. Elle aide aussi à sélectionner les territoires à prélever pour l'étude microscopique.

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**



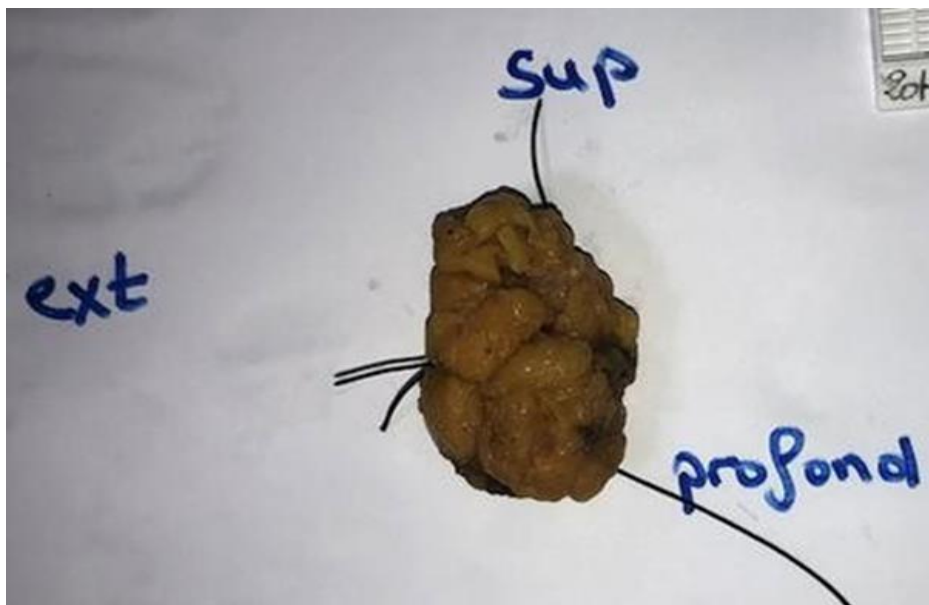
Figure 1: Pièce de mastectomie et curage ganglionnaire axillaire droite orientée (face antérieure). Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech.



Figure 2 : Pièce de mastectomie et curage ganglionnaire axillaire gauche orientée (face postérieure), conditionnement avec coupes longitudinales en feuille de livre pour permettre la fixation. 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**

2.4.Circuit technique :

Les prélèvements sont déshydratés pendant 16h grâce à un automate d'inclusion référence Leica ASP300S, inclus en paraffine. Les blocs confectionnés sont coupés en microtome et colorés en Hématéine Eosine, cette coloration était réalisée manuellement, actuellement on l'a fait à l'aide de l'automate DAKO CoverStainer.

- 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.

- L'éclaircissement :

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

- 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)

- L'enrobage (Fig.6) :

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

- 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)

- La coloration des lames en Hématoxyline Eosine (HE) (Fig.10) :

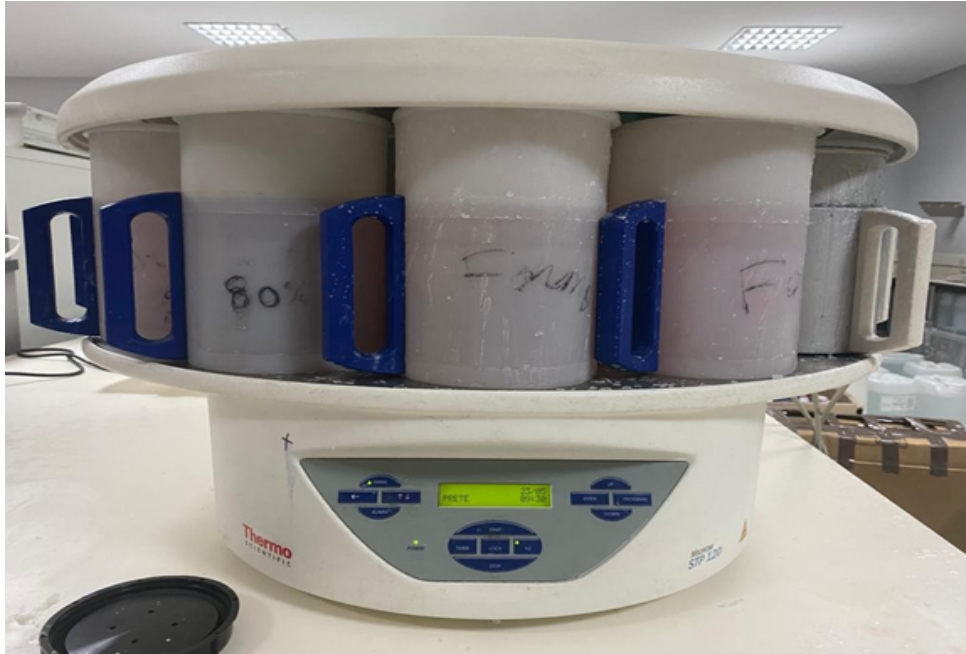
Les coupes ont été colorées par une coloration standard hématéine-éosine grâce à un

Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

automate, après déparaffinage éventuel.

- Le montage des lames :

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



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

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**



Figure 6 : Enrobage en paraffine. Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech

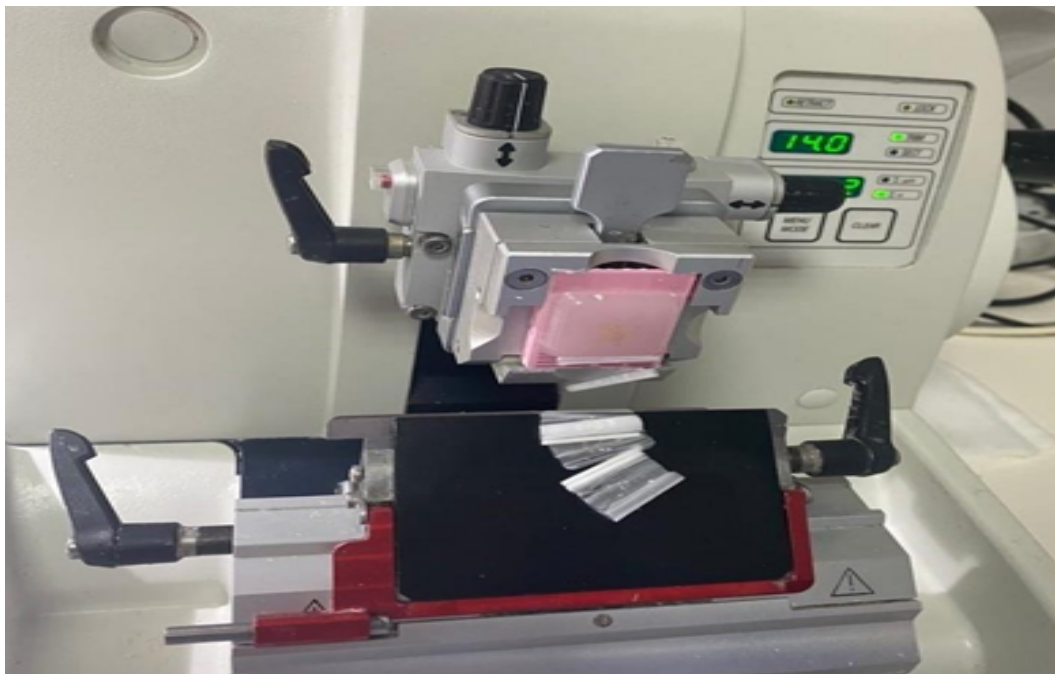


Figure 7 : Après enrobage en paraffine, les tissus sont coupés grâce à un microtome automatique. Service d'anatomie pathologique CHU Mohammed VI Marrakech

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

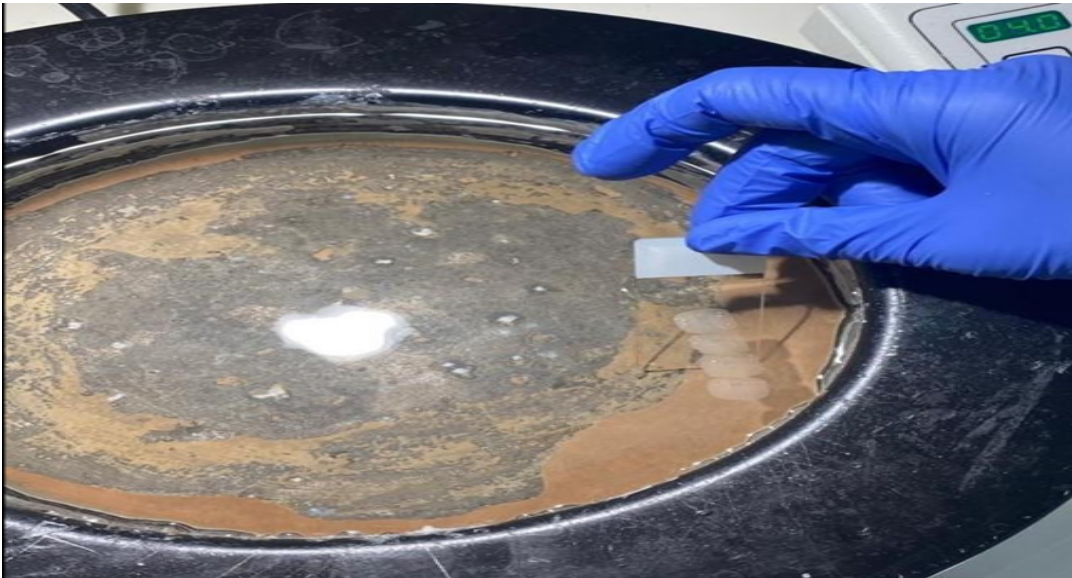


Figure 8 : Etalement du ruban sur la lame en verre du bain Marie. Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI Marrakech

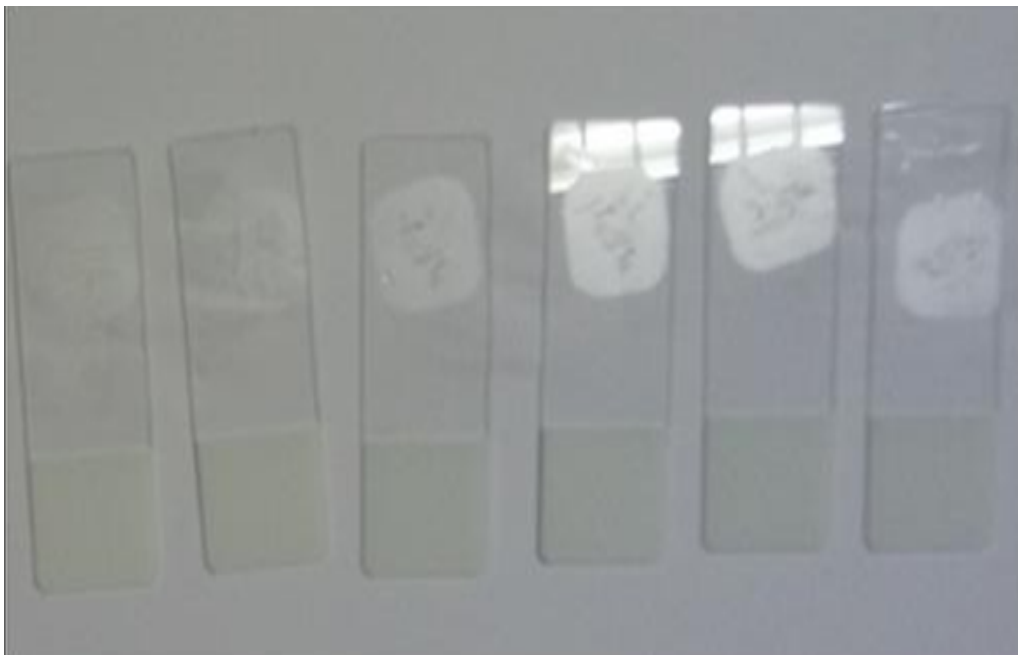


Figure 9 : Lames blanches destinées à l'étude immunohistochimique et moléculaire. Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech

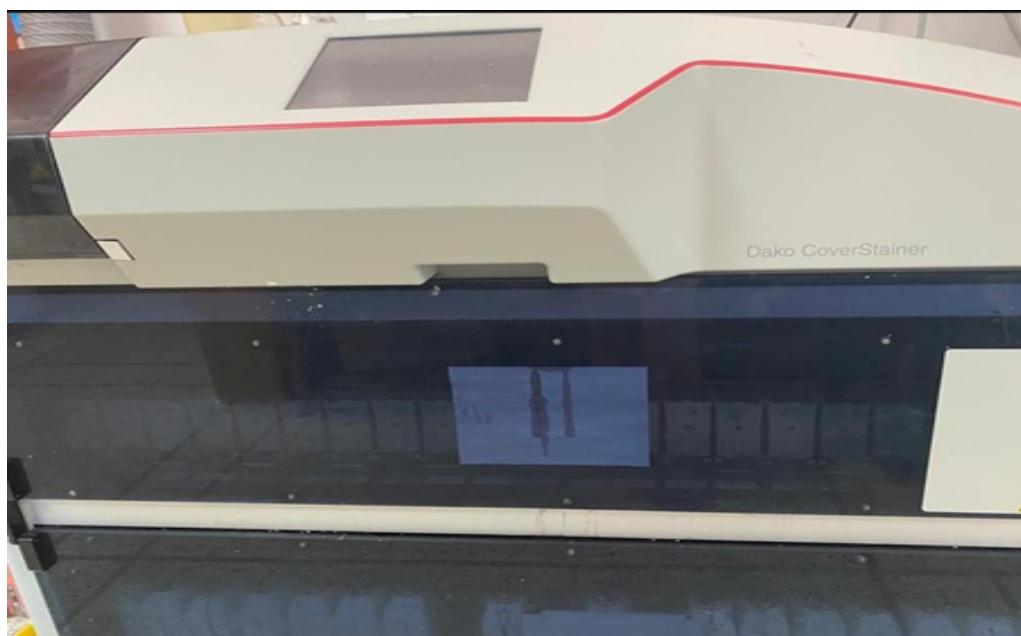


Figure 10 : Automate Coverstainer de Dako utilisé pour colorations standard à l'hématoxyline éosine. Service d'anatomie pathologique CHU Mohammed VI Marrakech

➤ **L'étude histopathologique :**

L'étude morphologique en microscopie optique nous permet de poser un diagnostic positif des carcinomes mammaires infiltrants et de les typer. Nos cas sont classés selon la classification histologique de l'OMS 2019 et gradés selon le grading de SBR modifié par Ellis Elston (14). On a aussi recherché la présence des embolus vasculaires qui présentent en association avec la taille tumorale, le grade de SBR, les limites d'exérèse et le type histologique des facteurs pronostiques histologiques de la tumeur.

➤ **L'étude immunohistochimique :**

Elle consiste à rechercher l'expression tumorale des Récepteurs Hormonaux (RH) à l'Œstrogène et à la Progestérone par étude immunohistochimique. Cette expression a une valeur pronostique ainsi qu'une valeur prédictive de la réponse aux traitements. Ces marqueurs, associés au Ki67 et HER2, permettront une classification moléculaire des carcinomes mammaires infiltrants. L'examen immunohistochimique est réalisé au service d'Anatomie Pathologique par technique automatisée grâce à l'appareil Auto Stainerlink 48 (Dako) et depuis 2020 par un automate DAKOOMNIS c'est le seul en Afrique. Cet aspect automatisé de la technique permet de standardiser la technique et d'avoir une paillasse de qualité. Cette dernière est soumise au

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

contrôle qualité de l'AFAQAP (Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie et Cytologie Pathologiques).

La technique d'IHC est la plus répandue et sert à sélectionner les patients en première intention. Seuls les cas équivoques sont actuellement vérifiés par une technique d'HIS. Comme l'IHC, les techniques d'HIS fluorescentes, colorimétriques chromogéniques ou argentiques (BrISH [Brightfield In Situ Hybridization]) permettent un bon contrôle morphologique du tissu (15), le statut devant être évalué dans le seul contingent infiltrant. Les kits et les automates d'IHC sont préconisés pour limiter au maximum le risque de variation technique. Les critères d'interprétation et les conduites à tenir sont résumés dans les figures 3 et 4.

- Règle de lecture de l'intensité de marquage
- Forte : bien visible au x4-x5
 - Modérée : perceptible au x4-x5 et bien visible au x10-x20
 - Faible : imperceptible au x4-x5, perceptible au x10-x20 et bien visible au x40

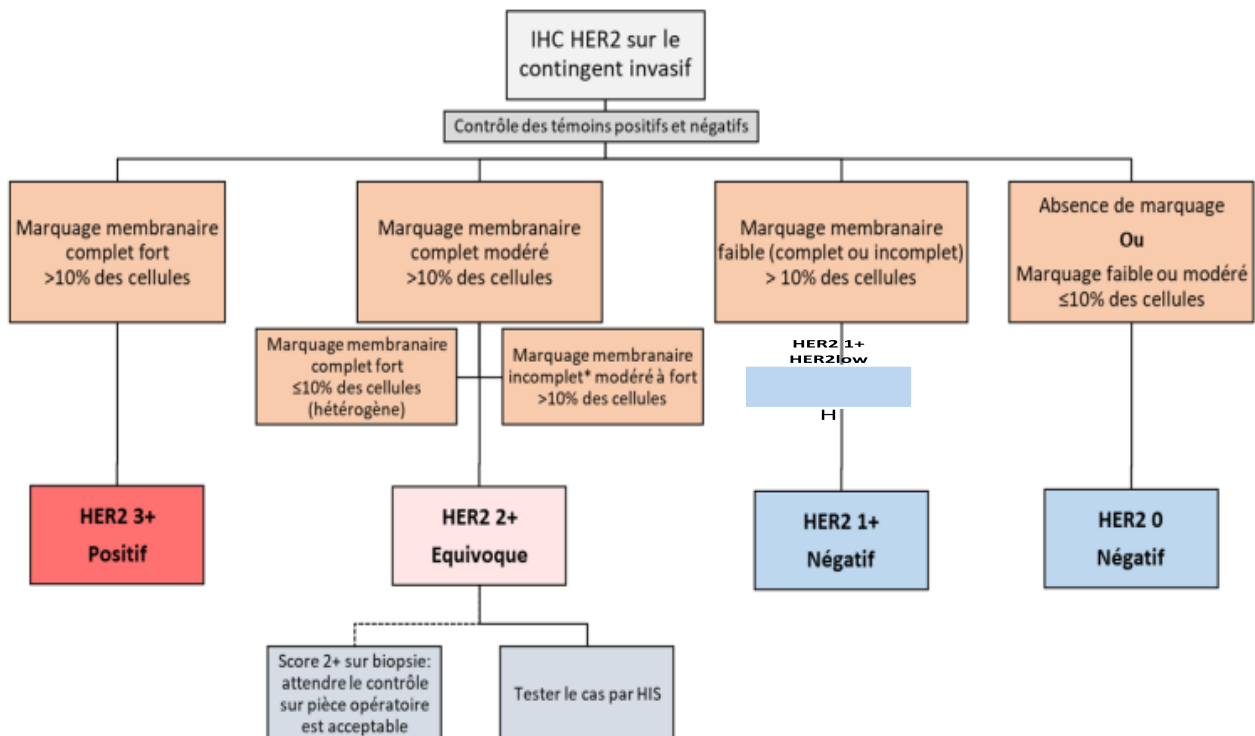


Figure 11 : Évaluation de l'expression de HER2 à partir d'une technique valide sur une population cellulaire invasive homogène et contiguë

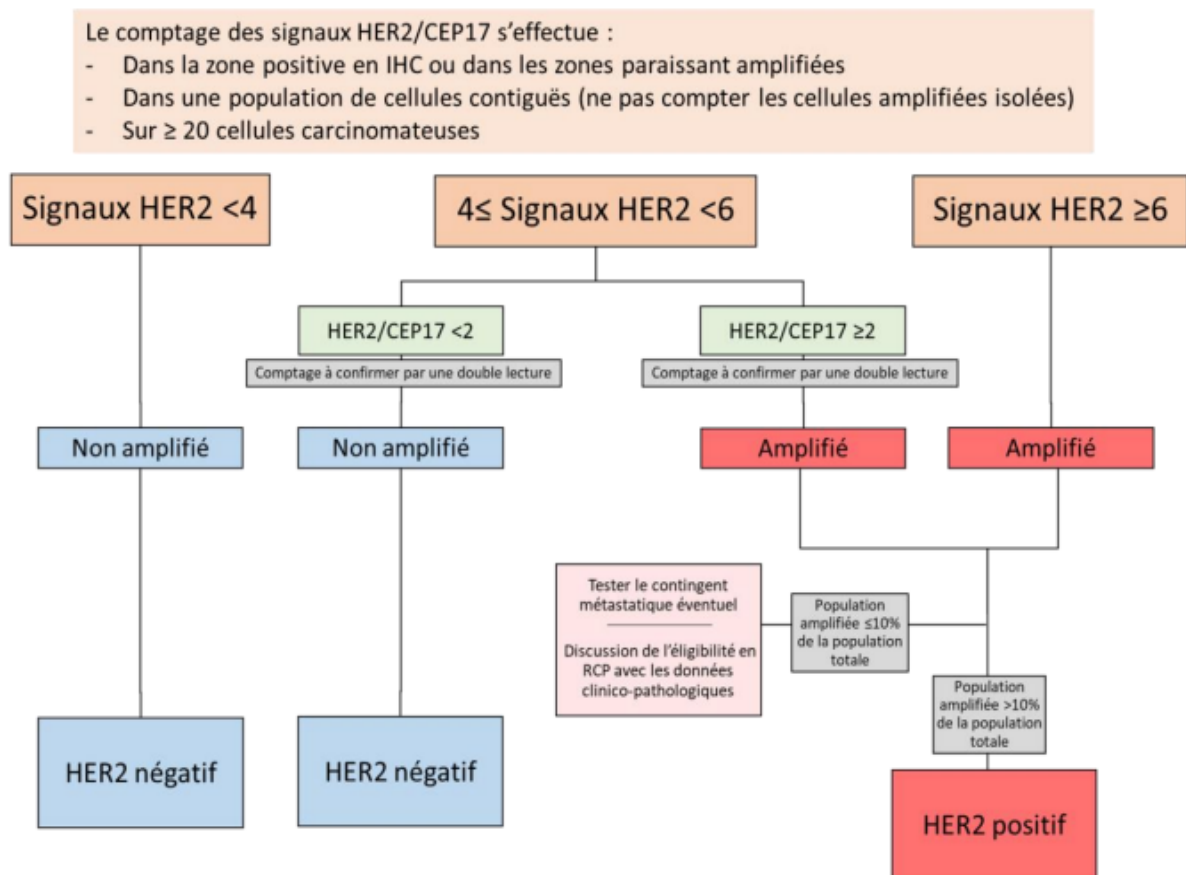


Figure 12 : Évaluation du score HIS (hybridation in situ) de HER2 à partir d'une technique valide.

Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

Les anticorps utilisés pour l'examen d'immunisation chimique sont les suivants :

Tableau II : Les Anticorps immunohistochimiques utilisés et leur cible cellulaire analysée.

Marqueurs	Fabriquant	Clone	Isotype	Localisation
ER	Cellmark	SP1	IgG	Nucléaire
PR	Cellmark	SP2	IgG1	Nucléaire
HER 2	Dako (kit)	RBT-HE	IgG	Moléculaire
KI67	Dako	MIB-1	IgG1/K	Nucléaire

- **L'hybridation fluorescente in situ : FISH**

L'hybridation fluorescente in situ (FISH) est une technique d'étude de l'ADN qui utilise la propriété de reconnaissance et d'appariement spécifiques de brins complémentaires d'acides nucléiques. Elle permet l'identification et la localisation microscopique d'aberrations chromosomiques dans la cellule en métaphase et/ou en interphase. Elle est la technique de référence pour détecter une amplification génique de l'Her2. [16] La FISH est utilisée pour l'évaluation des cas 2+ (à condition que le prélèvement ne soit pas fixé dans le liquide de Bouin) et pour l'étalonnage de la technique immunohistochimique. [17]

- **Principes :**

La technique FISH va permettre la quantification du nombre de copies du gène d'HER2 par noyau de cellule tumorale, sur une coupe histologique de cancer du sein, grâce à l'emploi d'une sonde fluorescente spécifique. La détection du signal fluorescent se fait, sur coupes tissulaires congelées ou fixées. Les coupes tissulaires doivent être effectuées sur des lames sialinisées afin d'éviter le décollement [16]. Une détermination simultanée du nombre de copies du gène d'HER2 et du centromère du chromosome 17 peut être effectuée. Les nombres moyens de copies d'HER2 et du centromère du chromosome 17 sont établis à partir de 40 noyaux de cellules carcinomateuses invasives dans deux territoires tumoraux distincts. [18]

Le circuit traversé par les prélèvements reçus dans notre service pour l'obtention d'un résultat histologique et Immunohistochimique des carcinomes mammaires infiltrants est sur la photo au-dessous.

Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire



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

- **Les récepteurs hormonaux :**

L'expression des récepteurs hormonaux est évaluée en pourcentage et intensité du marquage nucléaire des cellules tumorales en calculant un score d'Allred (18). Une expression nucléaire de plus de 1% des cellules tumorales à l'anticorps anti Estrogène et Progestérone est considérée positive. Elle devient éligible à un traitement hormonal selon les recommandations de l'ASCO.

- RE < 1% : Récepteur à l'œstrogène Négatif
- RE > 1% : Récepteur à l'œstrogène Positif
- RP < 1% : Récepteur à la progestérone Négatif
- RP > 1% : Récepteur à la progestérone Positif

- **Les récepteurs de L'Her2 :**

- Lecture : intensité et %, positif si > 10% et marquage continu (voir algorithme ci-dessous, ASCO 2018)
- Systématique pour tous les cancers infiltrants et rechutes
- Conclusion :

Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

- HER2 négatif : absence de surexpression (score 0)
- HER2 1+ : HER2 Low
- HER2 équivoque : surexpression faible (score 2+) à confirmer par technique d'Hybridation In situ
- HER2 positif : surexpression forte (score 3+)

Etude de l'amplification par technique d'Hybridation In situ

- Indications : score 2+ et cas hétérogènes en IHC
 - Méthode : sonde HER2, sonde ADN Pathvysion HER-2 II, et centromère chr. 17
 - Lecture : Nombre de spots sur au moins 20 cellules
- Résultat :
 - Si les signaux HER2 sont < 4 en moyenne, le cas est dit non amplifié quel que soit le nombre de signaux pour le centromère 17.
 - Pour un nombre de copies $4 \leq \text{HER2} < 6$, il faut regarder le ratio HER2/CEP17 (qui doit être confirmé par une double lecture, en aveugle) :
 - o Si le ratio HER2/CEP17 est ≥ 2 , le cas est considéré comme éligible à un traitement anti-HER2.
 - o Si le ratio HER2/CEP17 est < 2 , le cas est considéré comme HER2 négatif, (grande nouveauté des recommandations ASCO/CAP 2018). Il faut noter que dans cette situation, et contrairement à ce qui était recommandé jusqu'ici, aucun autre test ne doit être réalisé, en particulier, un nouveau test par sonde alternative ou bien sur un autre bloc/prélèvement n'est pas recommandé ; seul une confirmation du ratio par une seconde lecture en aveugle sur la même lame est nécessaire. Cette catégorie, autrefois dite équivoque, représente dans différentes séries environ 5% des cas (tout score IHC confondus) (Press et al : 89% IHC 0/1+, 10% IHC 2+, 0.9% IHC 3+).

Les nouvelles recommandations ASCO/CAP 2018 proposent de catégoriser les résultats de l'HIS double sonde en 5 groupes (certains laboratoires nord-américains effectuant une HIS en première intention). Le groupe d'expert ASCO/CAP identifie ainsi à l'issue d'une HIS double sonde, 5 situations possibles.

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

- Le groupe 1 (Signaux HER2 ≥ 4 , Ratio ≥ 2) et le groupe 5 (Signaux HER2 < 4 , Ratio < 2 , Ratio < 2) représentent 95% des résultats et leur interprétation est sans équivoque (groupe 1 : HER 2 positif)
- Le groupe 5 : HER 2 négatif
- Le groupe 2 (Signaux HER2 < 4 , Ratio ≥ 2)
- Le groupe 3 (Signaux HER2 ≥ 6 , Ratio < 2)
- Le groupe 4 ($4 \leq$ Signaux HER2 < 6 , ratio HER2/CEP17 < 2) ne représentent que 5% des résultats mais constituent en fait la majorité des situations d'interprétation problématique.

Ce sont ces groupes 2, 3, 4 qui nécessitent une confrontation à l'immunohistochimie afin de déterminer le statut HER2, ce qui est nouveau par rapport aux recommandations ASCO/CAP de 2013.

**Tableau III : Interprétation des résultats du statut HER2 selon ASCO/CAP 2013 vs
ASCO/CAP 2018 [70]**

HER2 IHC CRITERIA	2013 ASCO/CAP recommendations	2018 ASCO/CAP recommendations
Specimens to be tested	All newly diagnosed patients with breast cancer must have a HER2 test performed. Patients who then develop metastatic disease must have a HER2 test performed in a metastatic site, if tissue sample is available.	No change
HER2 score 0 (negative)	No staining is observed or membrane staining that is incomplete and is faint/barely perceptible and within $\leq 10\%$ of tumor cells.	No change
HER2 score 1+ (negative)	Incomplete membrane staining that is faint/barely perceptible and within $> 10\%$ of tumor cells.	No change
HER2 score 2+ (equivocal)	<ul style="list-style-type: none"> • Circumferential membrane staining that is incomplete and/or weak/moderate and within $> 10\%$ of tumor cells, or 	<ul style="list-style-type: none"> • Weak to moderate complete membrane staining observed in $> 10\%$ of tumor cells.

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

	<ul style="list-style-type: none"> Complete and circumferential membrane staining that is intense and within $\leq 10\%$ of the invasive tumor cells. 	<ul style="list-style-type: none"> Basolateral staining for HER2 in a rare subtype of breast cancer with micropapillary histology and circumferential staining that is intense but $< 10\%$ of the tumor cells.
HER2 score 3+ (positive)	Circumferential membrane staining that is complete, intense, and with $>10\%$ of tumor cells that must show homogeneous, dark circumferential (chicken wire)	No change
HER2 ISH CRITERIA	2013 ASCO/CAP recommendations	2018 ASCO/CAP recommendations
Amplification	<p>Dual-probe Her2/CEP17 ratio ≥ 2.0; with an average Her2 gene copy number ≥ 4.0 signals/cell (Group 1)</p> <p>Dual-probe Her2/CEP17 ratio < 2.0 with an average Her2 gene copy number ≥ 6.0 signals/cell (Group 3)</p> <p>Dual-probe Her2/CEP17 ratio ≥ 2.0 with an average Her2 gene copy number < 4.0 signals/cell (Group 2)</p>	<p>Dual-probe Her2/CEP17 ratio ≥ 2.0; with an average Her2 gene copy number ≥ 4.0 signals/cell (Group 1)</p> <p>Dual-probe Her2/CEP17 ratio < 2.0 with an average Her2 gene copy number ≥ 6.0 signals/cell (Group 3) *</p> <p>Dual-probe Her2/CEP17 ratio ≥ 2.0 with an average Her2 gene copy number < 4.0 signals/cell (Group 2) *</p> <p>If a case has is Group 3 and 2, a definitive diagnosis will be rendered based on additional work-up. If not already assessed by the institution or laboratory performing the ISH test, IHC testing for HER2 should be performed using sections from the same tissue sample used for ISH, and the slides from both ISH and IHC should be reviewed together to guide the selection of areas to score by ISH.</p>
Equivocal	<p>Single-probe average Her2 gene copy ≥ 4.0 and ≤ 6.0 signals/cell</p> <p>Dual-probe Her2/CEP17 signal ratio of < 2.0 with an average Her2 gene copy number ≥ 4.0 and ≤ 6.0 signals/cell (Group 4).</p>	<p>Dual-probe Her2/CEP17 signal ratio of < 2.0 with an average Her2 gene copy number ≥ 4.0 and ≤ 6.0 signals/cell (Group 4)</p> <p>If a case has an Her2 gene copy ≥ 4.0 and < 6.0 signals/cell ((Group 4) *), formerly diagnosed as ISH positive for HER2, a definitive</p>

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

		diagnosis will be rendered based on additional work-up. If not already assessed by the institution or laboratory performing the ISH test, IHC testing for HER2 should be performed using sections from the same tissue sample used for ISH, and the slides from both ISH and IHC should be reviewed together to guide the selection of areas to score by ISH.
Non-amplification	Single-probe average Her2 gene copy <4.0 signals/cell Dual-probe Her2/CEP17 signal ratio of <2.0 with an average Her2 gene copy number of <4 signals/cell (Group 5)	No change
Acceptable (IHC and ISH) tests	Should preferentially use an FDA-approved IHC, brightfield ISH, or FISH assay	No change

* In the 2013 Guideline Update, the work-up of cases in the less common dual-probe ISH categories (groups 2 to 4) include only ISH as additional work-up on diagnosis.

- **L'indice de prolifération Ki67 :**

Le Ki67 est un reflet du caractère prolifératif des cellules tumorales. Il nous permet de différencier les tumeurs ER+ et Her2 -en Luminal A ou B. En effet, Cheang et al.(20) ont montré que le taux de Ki67 était corrélé avec le sous-type moléculaire Luminal A (Ki67 bas) ou B (Ki67 élevé). Il persiste toutefois, des difficultés concernant la standardisation des techniques d'IHC, ainsi que la définition d'un seuil de Ki67, du fait de sa variabilité avec une hétérogénéité intra-tumorale spatiale et temporelle et une variabilité de son analyse IHC intra- et inter-observateur et inter-laboratoire. Dans ce contexte, les dernières recommandations internationales qui ont été formulées en 2017 recommandent que Les scores Ki67 doivent être interprétés à la lumière des valeurs locales des laboratoires (21). Durant les deux premières années de notre étude, à savoir 2010 et 2011, la recherche du Ki67 dans les prélèvements reçus dans notre service n'était pas réalisée de façon systématique. En 2012 et 2013, la recherche du Ki67 était réalisée pour tous les prélèvements avec un grade SBR II ou à la demande du clinicien. A partir de 2014, la recherche du Ki67 s'est réalisée systématiquement pour tous les prélèvements de carcinomes mammaires infiltrants reçus.

- **La classification des carcinomes mammaires infiltrants :**

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

On a classé nos tumeurs selon les recommandations du panel St Gallen 2015. Ainsi, les quatre sous types moléculaires ont été définis comme suivant :

Tableau IV : Les critères de classification moléculaire adoptés [47]

	LUMINAL A	LUMINAL B	HER2-Positif	Triple négatif
RE	+++	+	-(+)	-
RP	++	+/-	-(+)	-
HER2	-	-	+++	-
Ki67	Faible pourcentage	Fort pourcentage	Fort pourcentage	Fort pourcentage

Méthodes statistiques :

- **Recueil des données :**

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. D'ailleurs, il faut noter que la lecture des prélèvements au service d'anatomie pathologique de CHU Mohammed VI se fait en triple lecture en aveugle en vue d'avoir des résultats fiables.

- **La fiche d'exploitation :**

Tableau V : Les données exploitées dans notre étude.

Numéro de dossier :

Age :

Sexe : Masculin : Féminin :

Statut hormonal : Préménopause : Postménopause :

Type de prélèvement mammaire :

Cas : interne : externe :

Caractéristiques histopathologiques :

Type histologique :

Architectures

CIS associé :

Atypies

Mitose

Score SBR modifié

Emboles vasculaires

ER

PR

Caractéristiques Immunohistochimiques :

HER 2

Ki67 %

Biologie moléculaire :

Amplifiée

Non amplifiée

La fiche d'exploitation est détaillée dans l'annexe.

L'archivage des données en vue de traitement a été réalisé dans un tableau Excel 2016.

- **Analyse statistique :**

L'analyse des données a été réalisée au service d'épidémiologie et de statistique du centre hospitalier universitaire Mohammed VI, au moyen du logiciel The Jamovi Project 2021. L'étude s'est déroulée en deux étapes :

La première étape a consisté en une description générale des variables de la population étudiée (âge, sexe, statut hormonal, provenance des pièces opératoires, type du prélèvement, type histologique, grade SBR, composante in situ associée, présence d'emboles vasculaires, type

Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

d'architectures, type d'atypies, présence de mitose, intensité et pourcentage d'expression des récepteurs hormonaux, score de l'Her-2, pourcentage du Ki67 et le résultat de la biologie moléculaire).

La deuxième étape a consisté en une analyse univariée avec recherche des corrélations, entre les caractéristiques clinico-pathologiques des carcinomes mammaires infiltrants et le statut amplifié, entre les caractéristiques clinico-pathologiques des carcinomes mammaires infiltrants et le statut non amplifié, entre le profil phénotypique des marqueurs immunohistochimiques des carcinomes mammaires infiltrants et le statut amplifié, entre le profil phénotypique des marqueurs immunohistochimiques des carcinomes mammaires infiltrants et le statut non amplifié.



RESULTATS



Etude descriptive

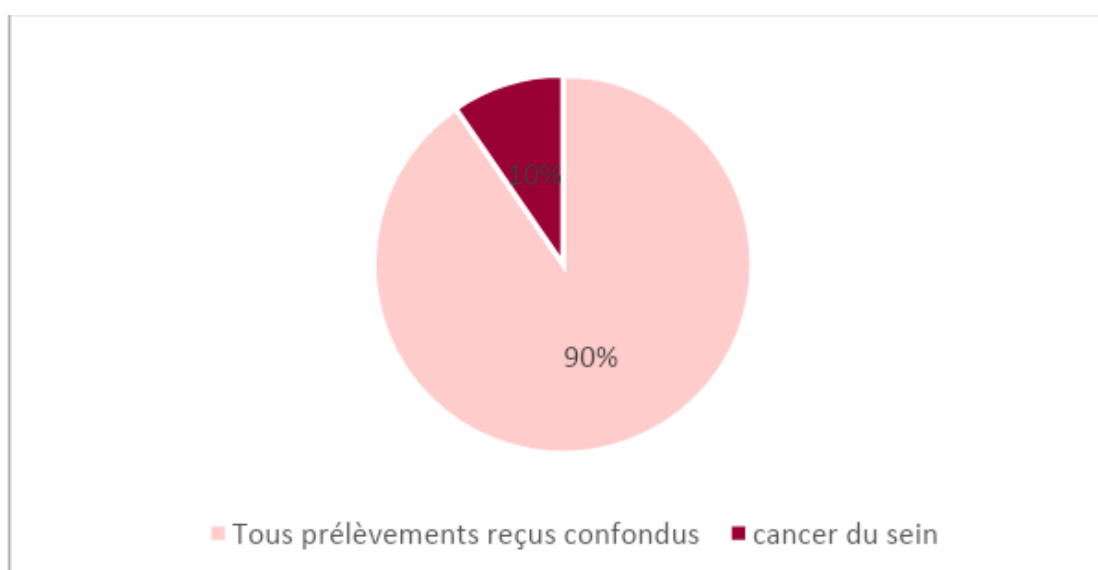
Notre étude portait sur 111 cas de carcinomes mammaires infiltrants diagnostiqués au service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une durée de 45 mois allant du 1^{er} janvier 2018 au 30 Septembre 2021.

I. Caractéristiques clinico-pathologiques des carcinomes mammaires infiltrants

Nous avons reçu 111 cas de carcinomes mammaires infiltrants de classification moléculaire HER2 équivoque dans notre service durant la période entre Janvier 2018 et Septembre 2021.

1. Incidence :

Dans notre service, le cancer du sein représentait 9,6% de tous les prélèvements reçus et 13% de tous les cancers.

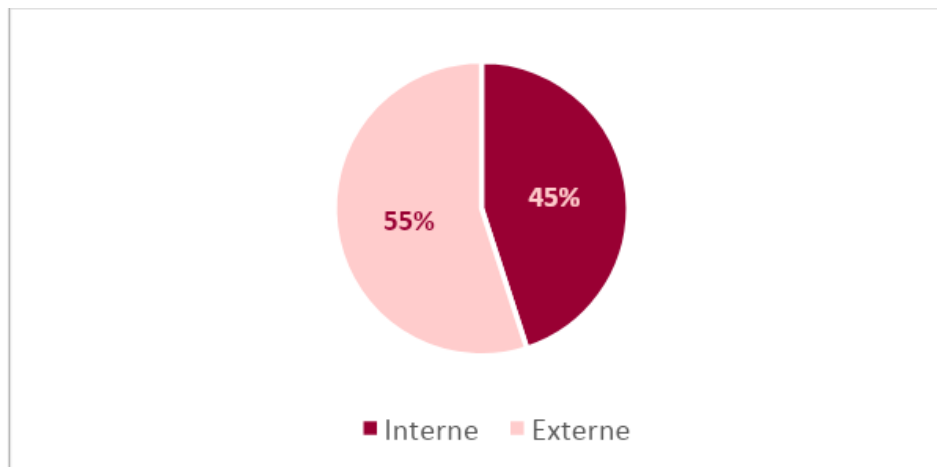


Graphique 1 : Répartition selon l'incidence du cancer du sein

2. Provenance des prélèvements :

La majorité des cas concernés par notre étude (61cas) étaient adressés par des formations sanitaires à titre externes et 50 cas sont adressés par différents services du CHU Mohammed VI de Marrakech.

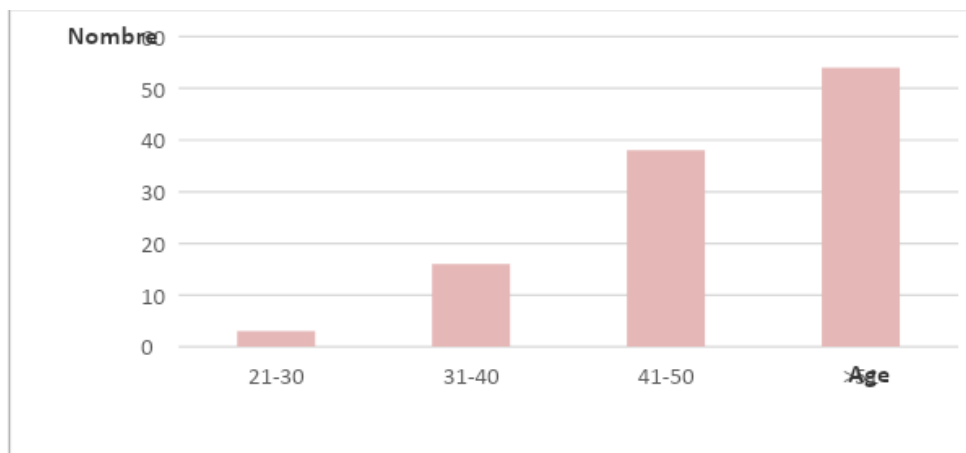
Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire



Graphique 2 : Répartition selon la provenance des prélèvements

3. Age :

L'âge de nos patients variait entre 21ans et 87 ans avec une moyenne de 50.5ans et une médiane de 49 ans (graphique1).

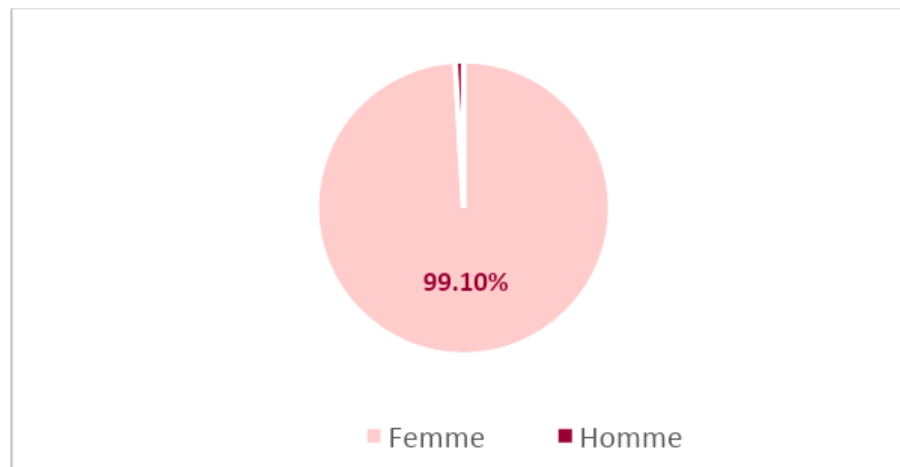


Graphique 3 : Répartition selon l'âge

4. Sexe :

Nos patients étaient composés de 110 femmes avec un pourcentage de 99,1% et 1 homme. (Graphique 2)

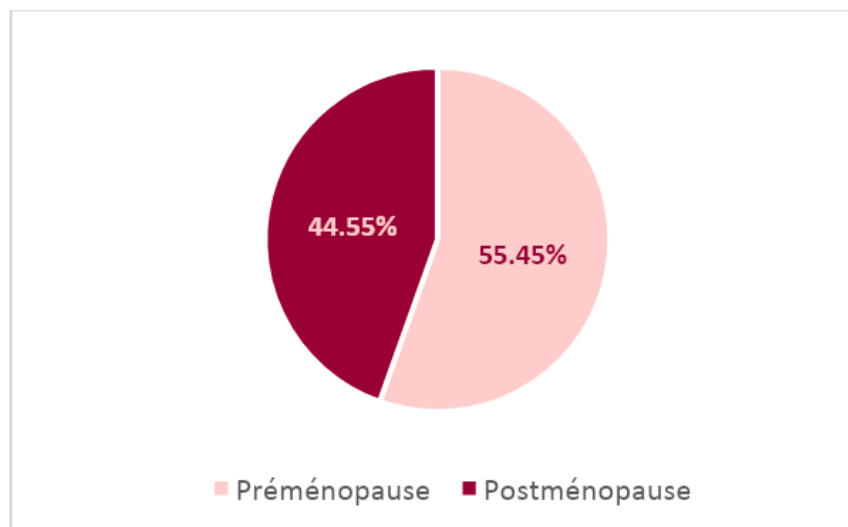
**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**



Graphique 4 : Répartition des patients selon le sexe

5. Statut hormonal :

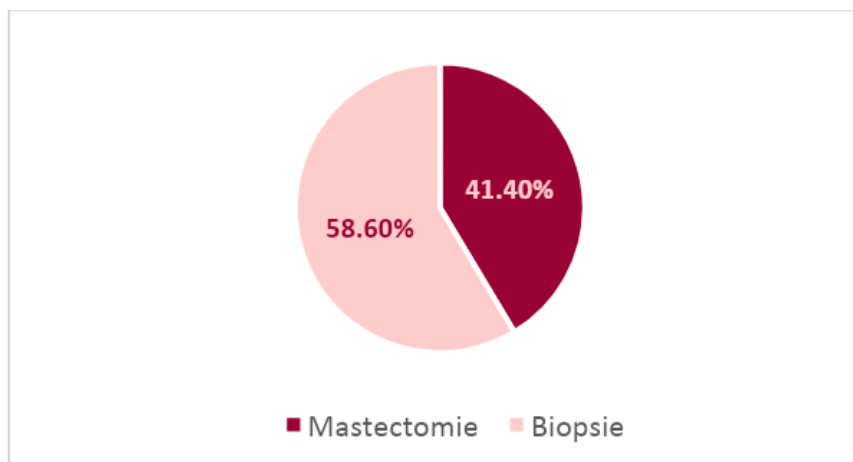
Soixante et un de nos patientes étaient en préménopause avec un pourcentage de 55,45% et 49 étaient en postménopause avec un pourcentage de 44,55%.



Graphique 5 : Répartition selon le statut hormonal

6. Type de prélèvements mammaires :

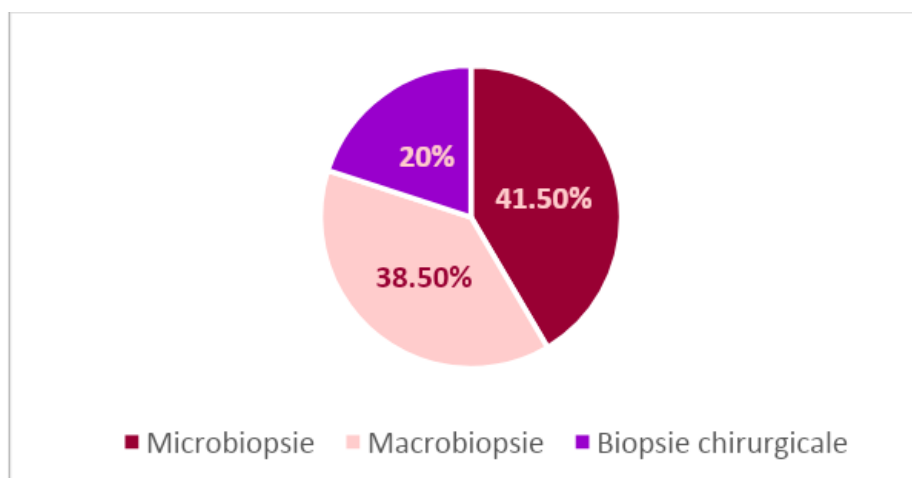
Nous avons reçu 2 types de prélèvements : mastectomie avec curage axillaire dans 46 cas (41,4%), biopsie dans 65 cas (58,6%).



Graphique 6 : Répartition selon le type de prélèvement

7. Type de biopsie mammaire :

Nous avons réparti les biopsies mammaires sur 3 groupes : micro-biopsie, macro-biopsie et biopsie chirurgicale. Les résultats reçus sont : 27 micro-biopsie avec un pourcentage de 41,5%, 25 macro-biopsie avec un pourcentage de 38,5% et 13 biopsie chirurgicale avec un pourcentage de 20%.



Graphique 7 : Répartition selon le type de biopsie mammaire

8. Type histologique :

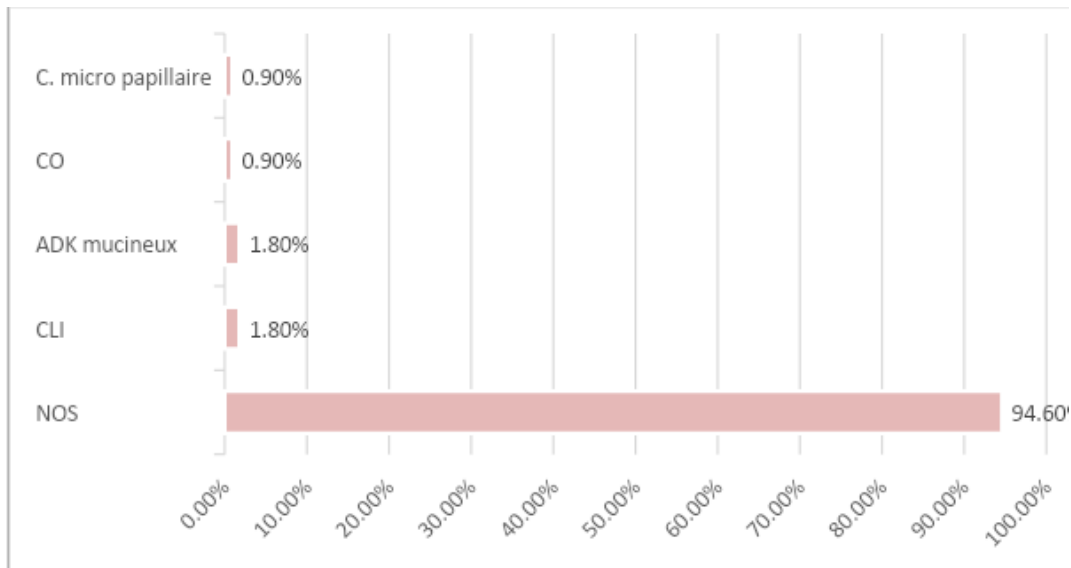
Tous nos prélèvements étaient des carcinomes mammaires invasifs.

9. Type de carcinomes mammaires invasifs selon l'OMS 2019 :

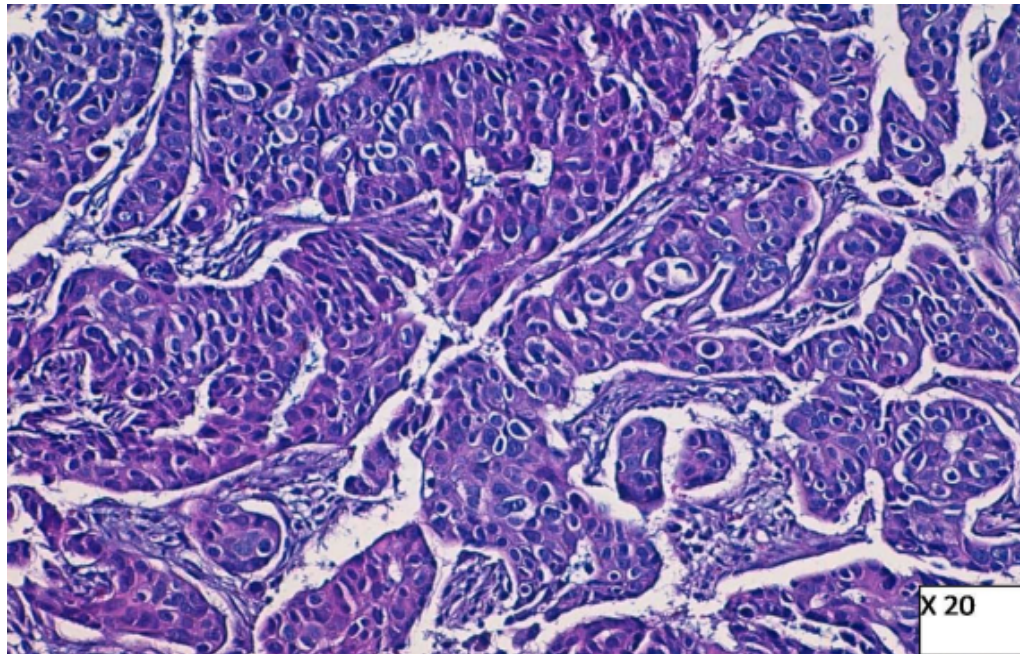
Les types histologiques étaient largement dominés par le carcinome canalaire invasifs non spécifique retrouvé dans 105 cas, soit 94,6%, suivi par le carcinome lobulaire infiltrant

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

retrouvé dans 2 cas (1.8%). Les autres types histologiques (4 cas soit 3,6%) étaient représentés par l'adénocarcinome mucineux(2cas), le carcinome oncocytaire (1cas) et le carcinome micro papillaire (1 cas).



Graphique 8 : Répartition selon le type histologique du carcinome mammaire invasif



**Figure 14 : Carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique (coloration HE).
Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI Marrakech**

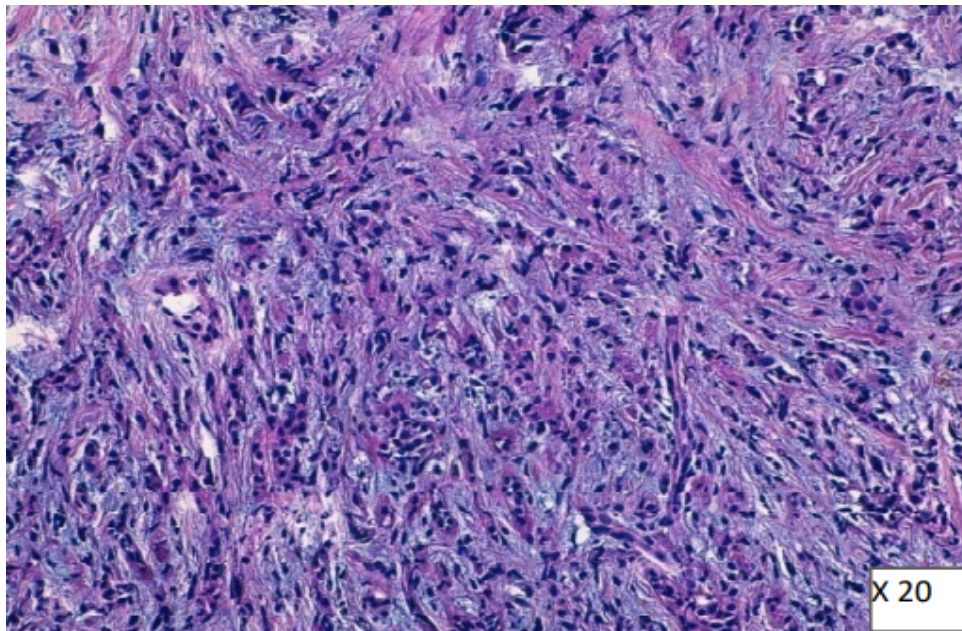


Figure 15 : Carcinome mammaire infiltrant de type spécifique Lobulaire (coloration HE). Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI Marrakech

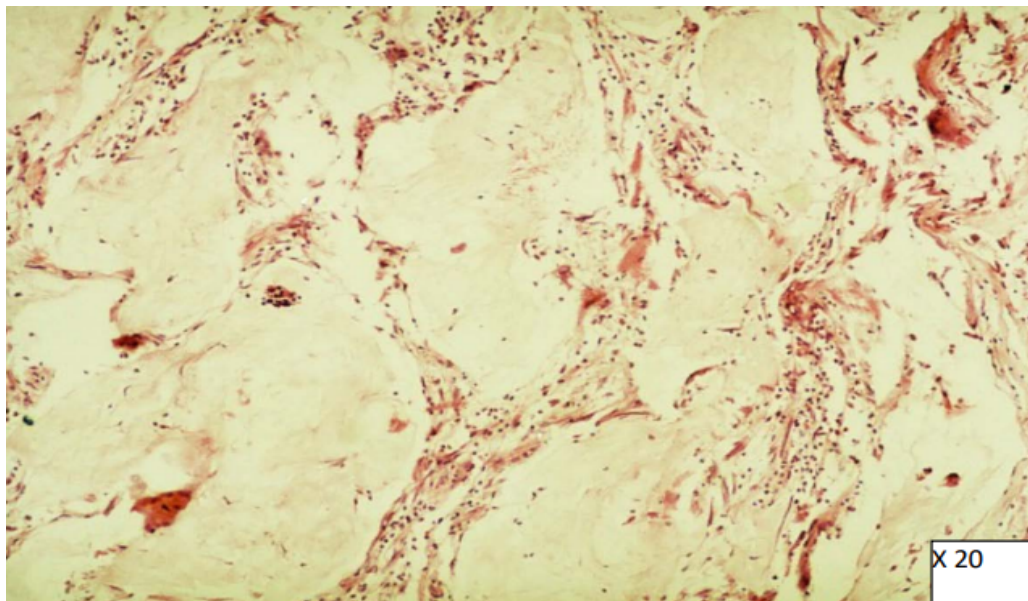


Figure 16 : Carcinome mammaire infiltrant de type spécifique mucineux (coloration HE). Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI Marrakech

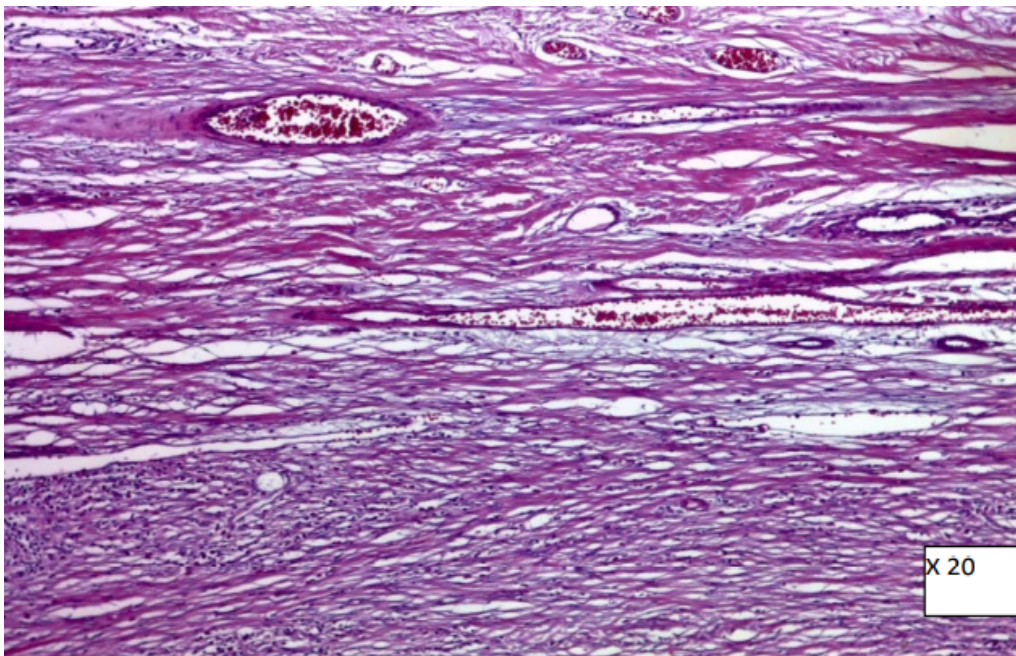
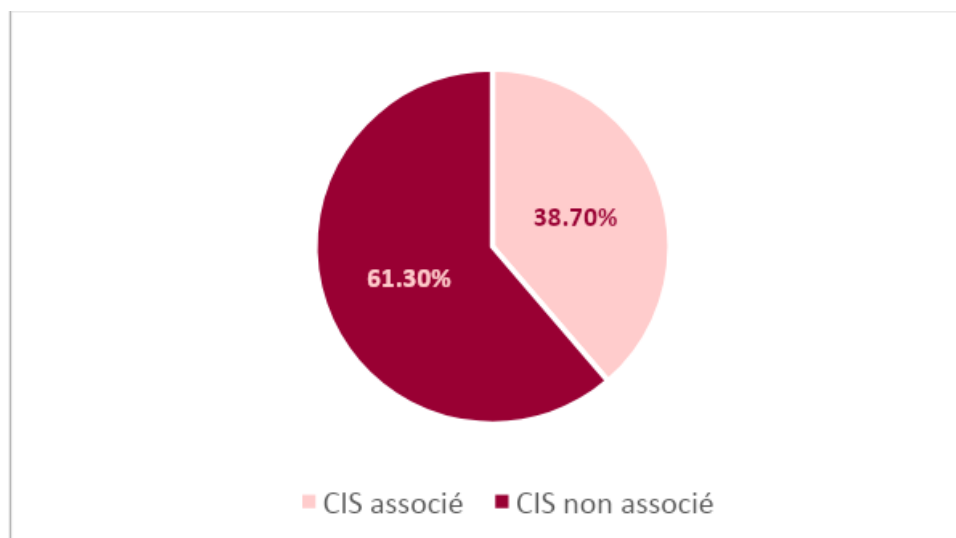


Figure 17 : Carcinome mammaire infiltrant de type spécifique métaplasique (coloration HE). Service d'anatomie pathologique au CHU Mohammed VI Marrakech

10. CIS associé :

Parmi les 111 cas de carcinomes mammaires invasifs, 43 cas avaient une composante in situ associée, soit 38,7% et 68 cas n'avaient pas de composante in situ soit 61,3%.



Graphique 9 : Répartition selon l'association ou non de CIS

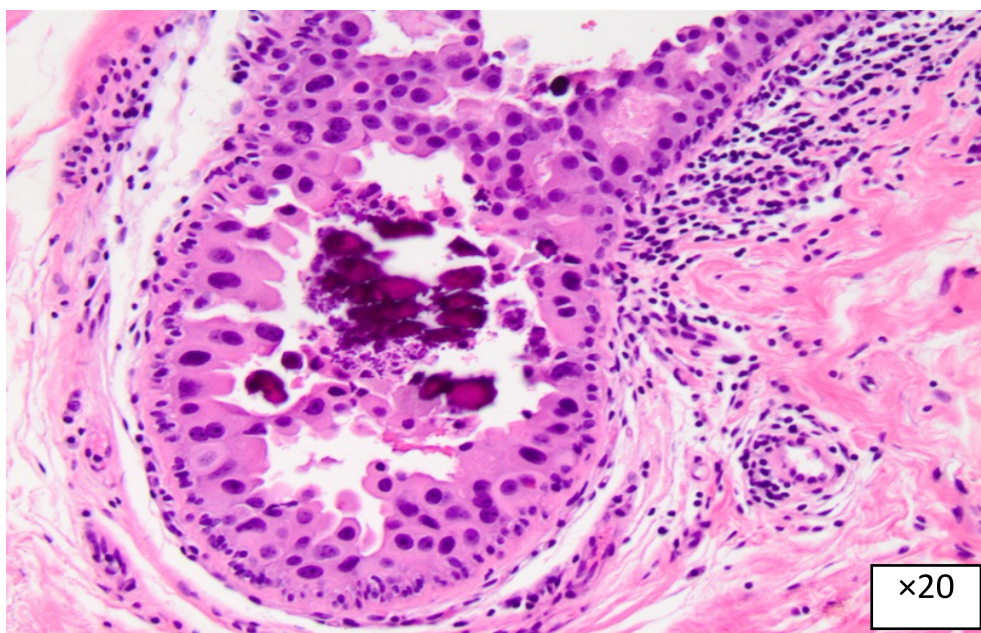
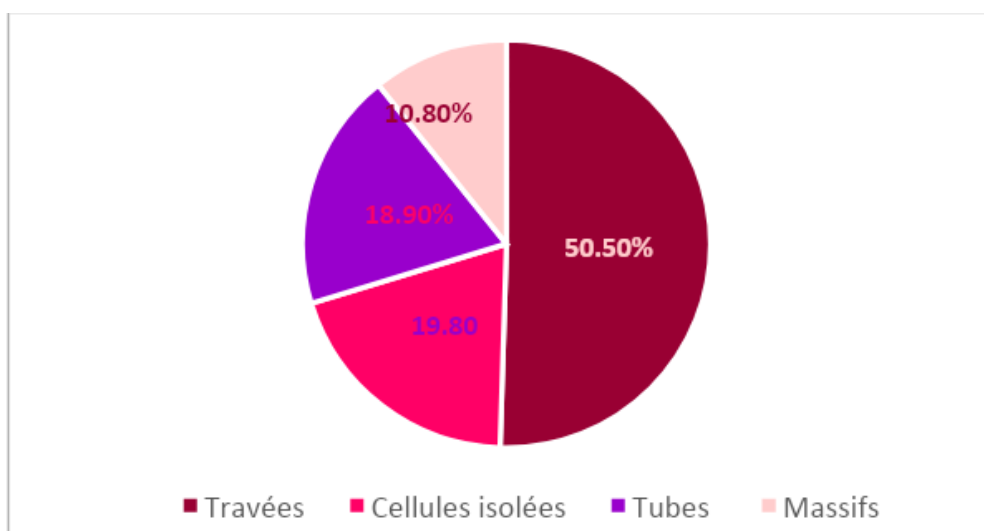


Figure 18 : Vue à haute puissance d'un carcinome canalaire in situ avec atypie nucléaire de haut grade. Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech

11. Architectures :

Le type d'architecture dominant était les travées dans 56 cas soit 50,5% suivi des cellules isolées et des tubes dans 22 et 21 cas respectivement soit 19,8% et 18,9% et les massifs dans 12 cas soit 10,8%.



Graphique 10 : Répartition selon le type d'architecture

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

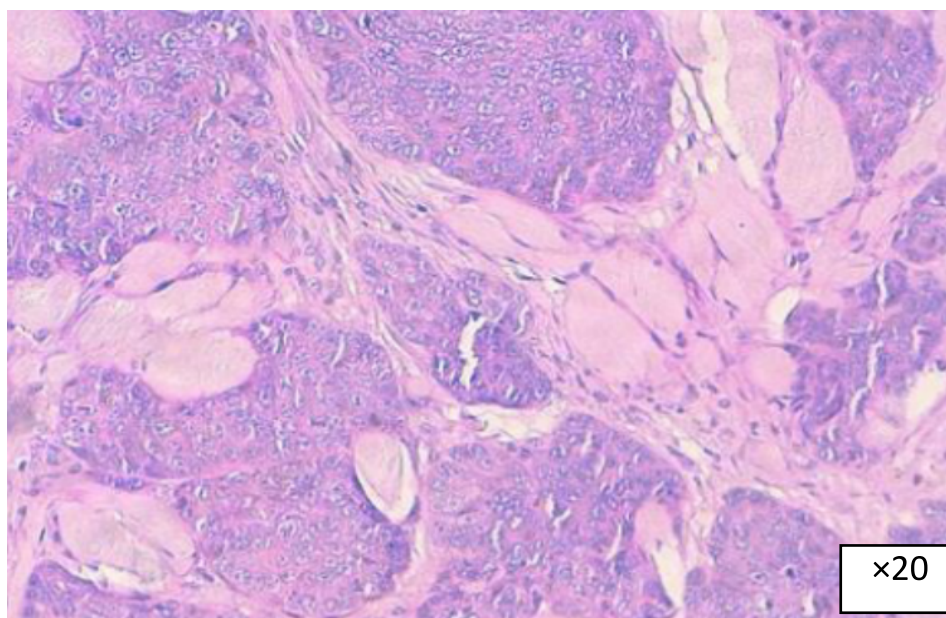
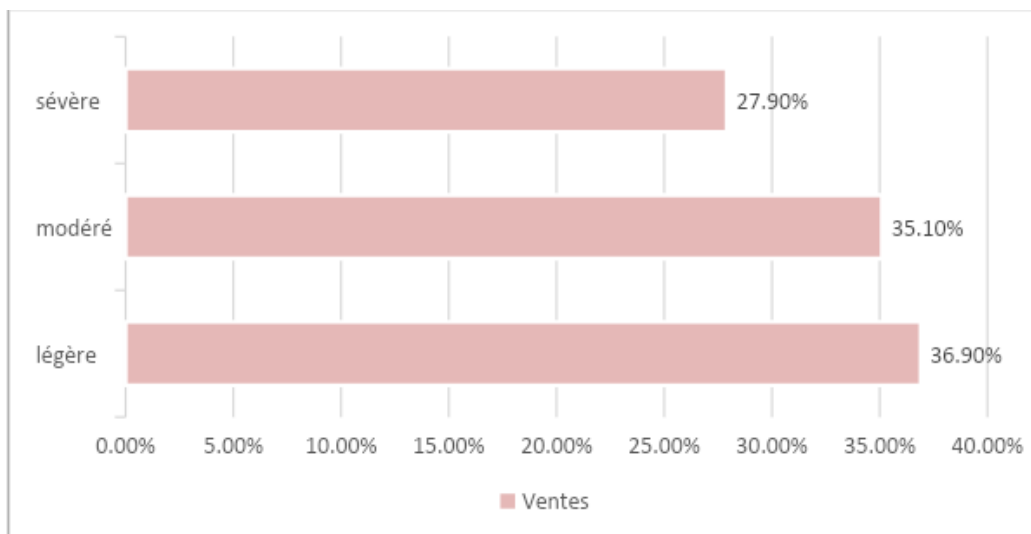


Figure 19 : Aspect histologique montrant une prolifération carcinomateuse faite de massifs et de travées. Service d'anatomie pathologique au CHU Mohammed VI de Marrakech

12. Atypies :

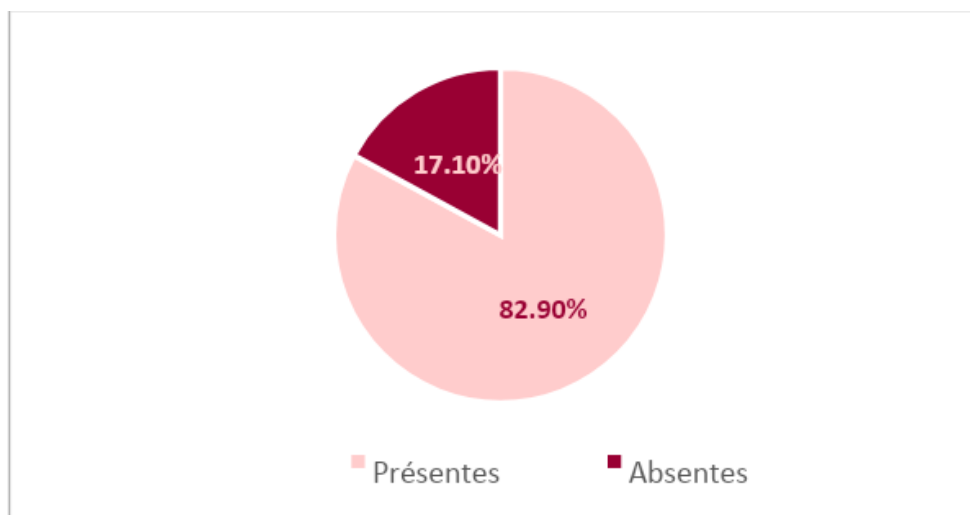
Les atypies étaient le plus souvent modéré dans 41 cas soit 36,9%, légère dans 39 cas soit 35,1% et sévère dans 31 cas soit 27,9%.



Graphique 11 : Répartition selon le type d'atypies

13. Mitoses :

Parmi les 111 cas étudiés, les mitoses étaient présentes dans 92 cas soit 82,9% et absentes dans 19 cas soit 17,1%.



Graphique 12 : Répartition selon la présence ou pas de mitoses

14. Grade SBR :

Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

La plupart était de grade II (88cas soit 79,3%) de SBR, suivi du grade III dans 18 cas soit 16,2% puis du grade I dans 5 cas soit 4,5%.

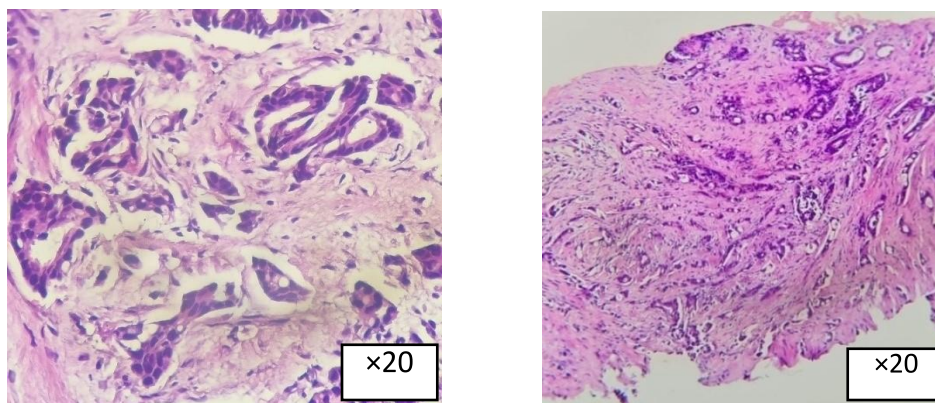


Figure 20 : Carcinome mammaire non spécifique SBR II. Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

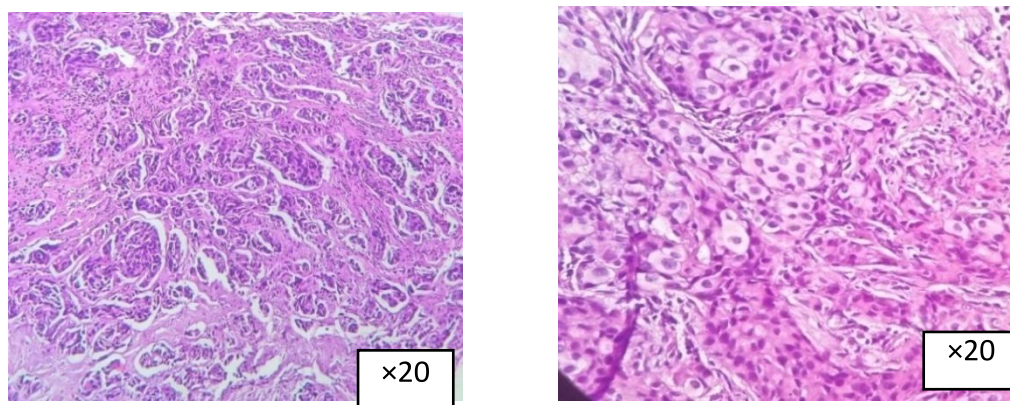


Figure 21 : Carcinome mammaire non spécifique SBR III. Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

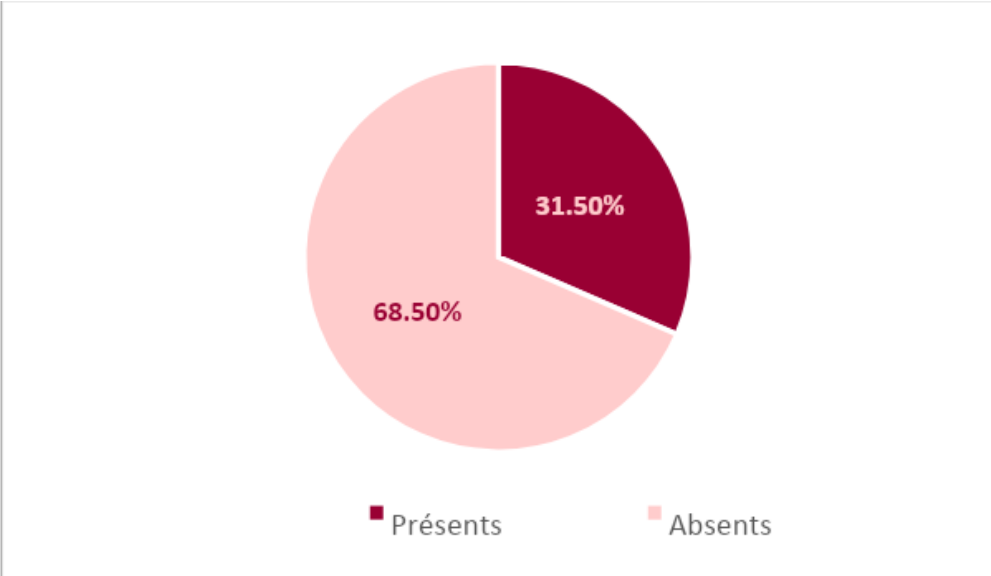
Tableau VI : Répartition selon le grade SBR

Grade SBR	Nombre de cas	Pourcentage %
I	5	4,5
II	88	79,3
III	18	16,2
Total	111	100

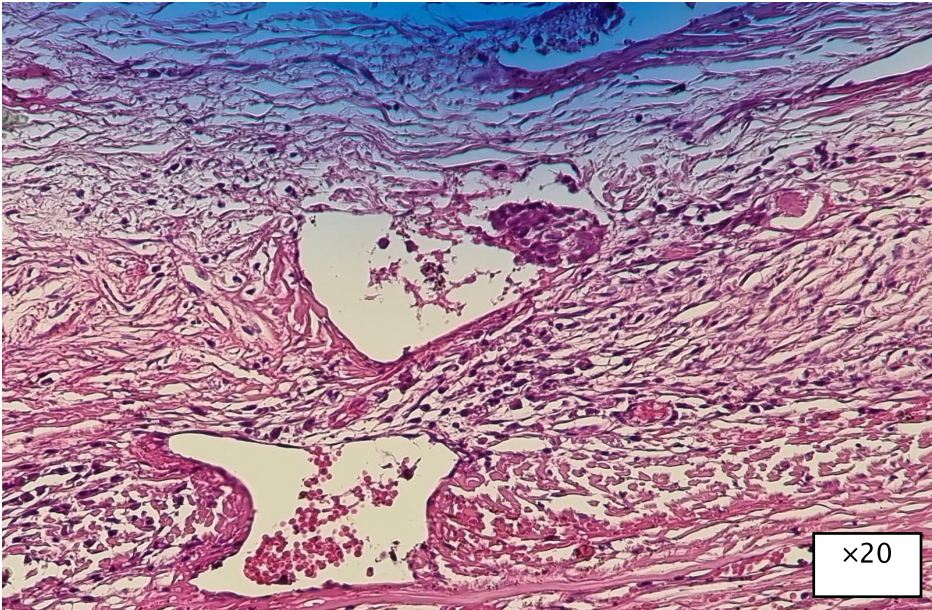
15. Emboles vasculaires :

Les emboles vasculaires étaient présents dans 35 cas, soit 31,5% de l'ensemble des cas.

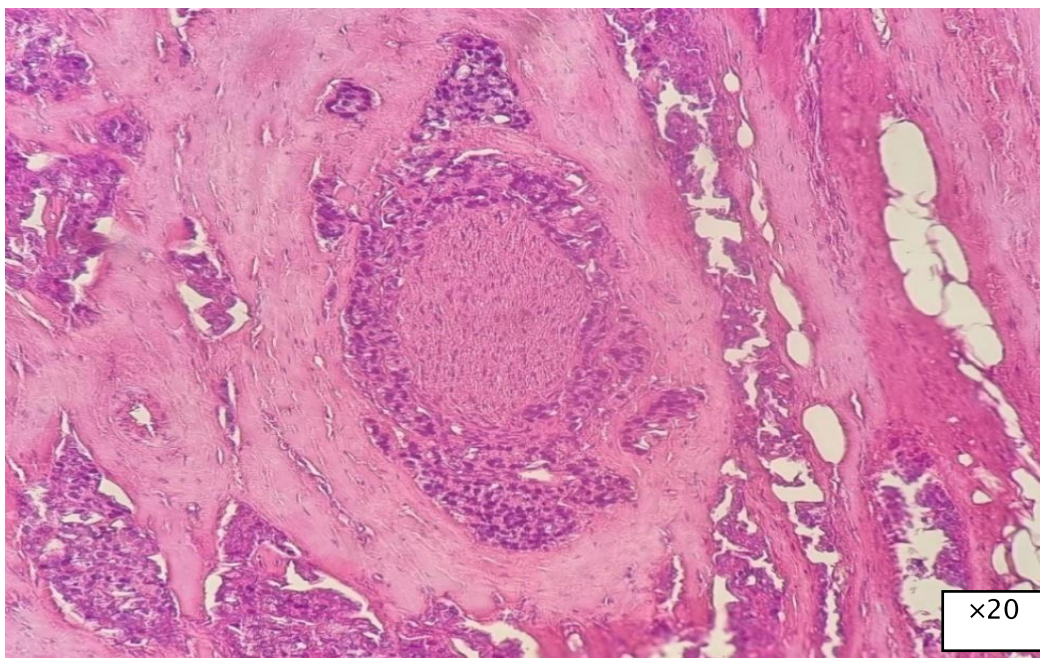
**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**



Graphique 13 : Répartition selon la présence d'embolies vasculaires



**Figure 22 : Embolies vasculaires dans un carcinome mammaire infiltrant. Service
d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech.**



**Figure 23 : Embolement péri nerveux d'un carcinome mammaire infiltrant. Service
d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech.**

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

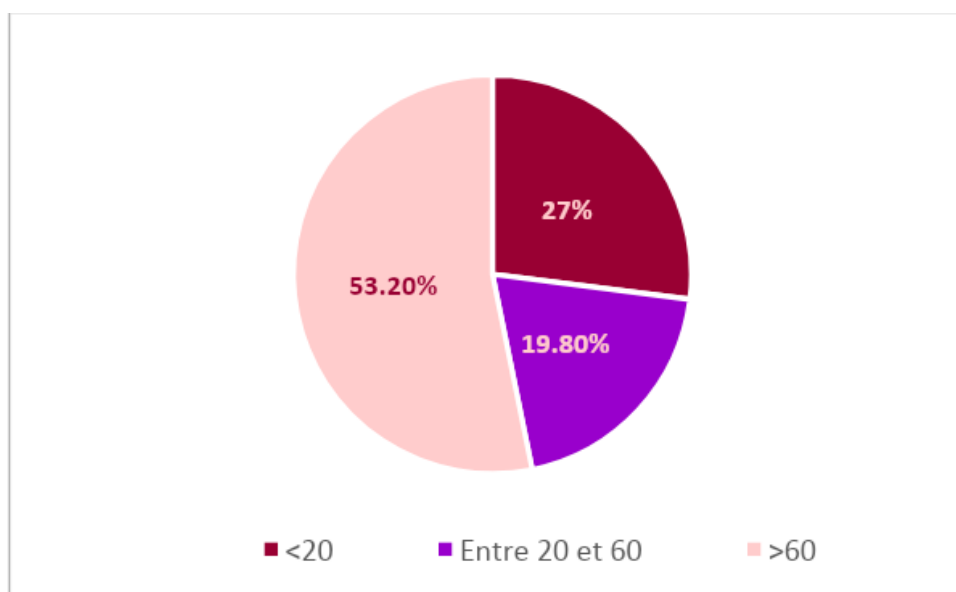
Les résultats des récepteurs hormonaux étaient exprimés en pourcentage de cellules tumorales marquées (<20%, entre 20 et 60% et >60%). Le seuil de positivité est de 20%.

1. Récepteurs à l'Œstrogène (RE) :

Les RE étaient positifs dans 81 cas soit 73%, avec un pourcentage de cellules tumorales marquées entre 20 et 60% dans 22 cas et >60% dans 59 cas.

Tableau VII : Nombre et pourcentage des cas RE positifs et RE négatifs

RE	Nombre de cas	Pourcentage
Positifs	81	73%
Négatifs	30	27%
Total	111	100%



Graphique 14 : Répartition selon le pourcentage de cellules tumorales exprimant les récepteurs à l'œstrogène

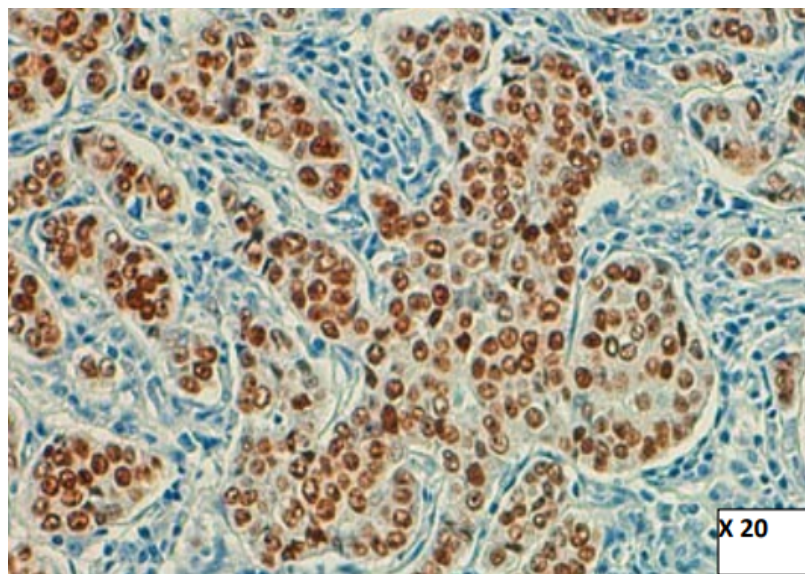


Figure 24 : Carcinome mammaire infiltrant avec récepteurs de l'œstrogène positifs (expression nucléaire intense de plus de 90% des cellules tumorales exprimant l'anticorps anti-Estrogène). Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI Marrakech

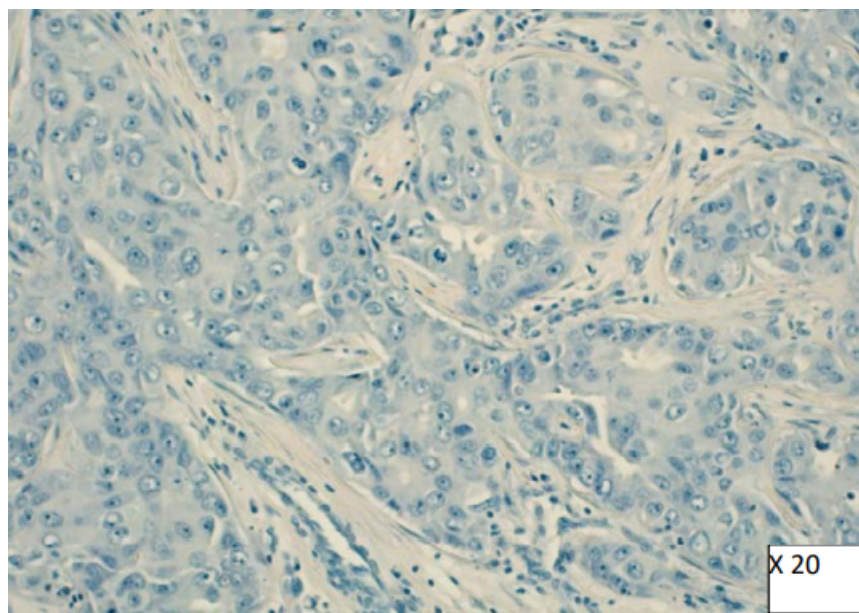


Figure 25 : Carcinome mammaire infiltrant avec récepteurs de l'œstrogène négatifs (Absence d'expression nucléaire des anticorps anti-Estrogène). Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI Marrakech

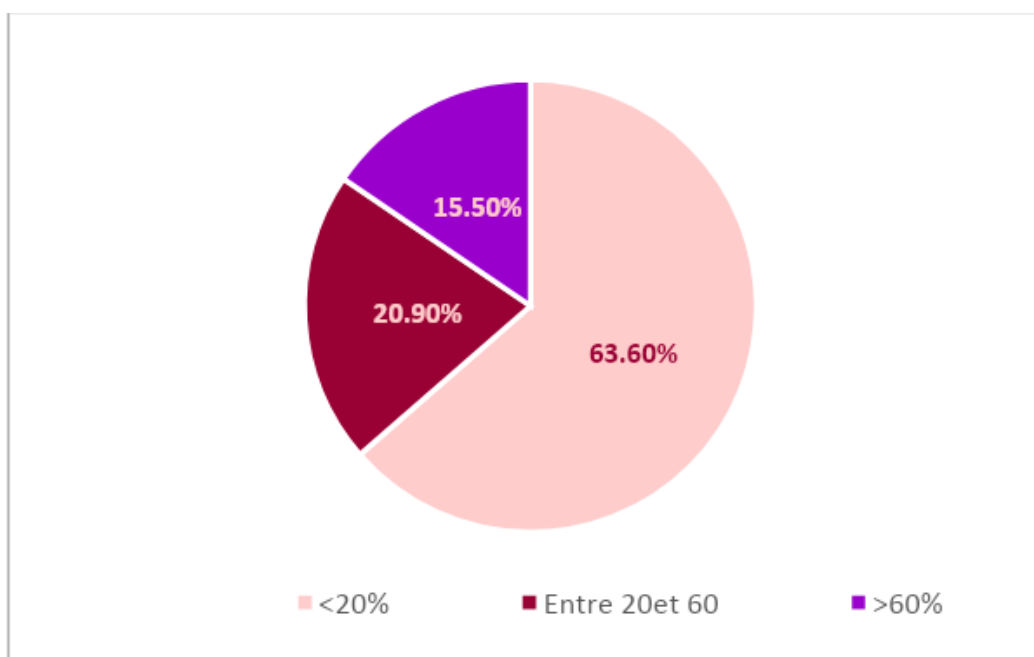
2. Récepteurs à la Progestérone (RP) :

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

Les RP étaient positifs dans 41 cas (soit 36.4%), avec un pourcentage de cellules tumorales marquées entre 20 et 60% dans 23 cas et >60% dans 17 cas.

Tableau VIII : Nombre et pourcentage des cas RP positifs et RP négatifs

RP	Nombre de cas	Pourcentage
Positifs	41	36,4
Négatifs	70	63,3
Total	111	100



Graphique 15 : Répartition selon le pourcentage de cellules tumorales exprimant les récepteurs à la progestérone

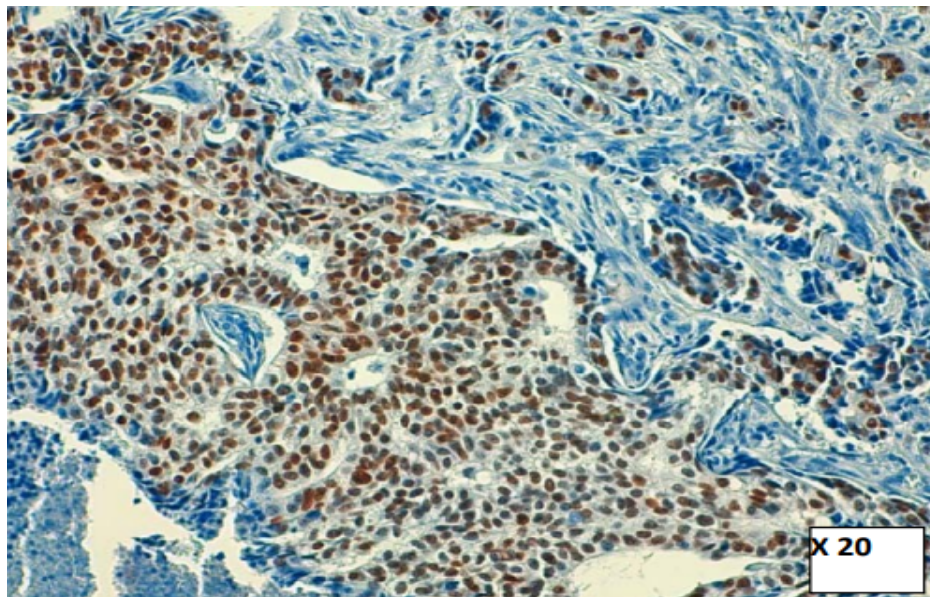


Figure 26 : Carcinome mammaire infiltrant avec récepteurs de la Progestérone positifs (expression nucléaire intense de plus de 90% des cellules tumorales exprimant l'anticorps anti- Progestérone). Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI Marrakech

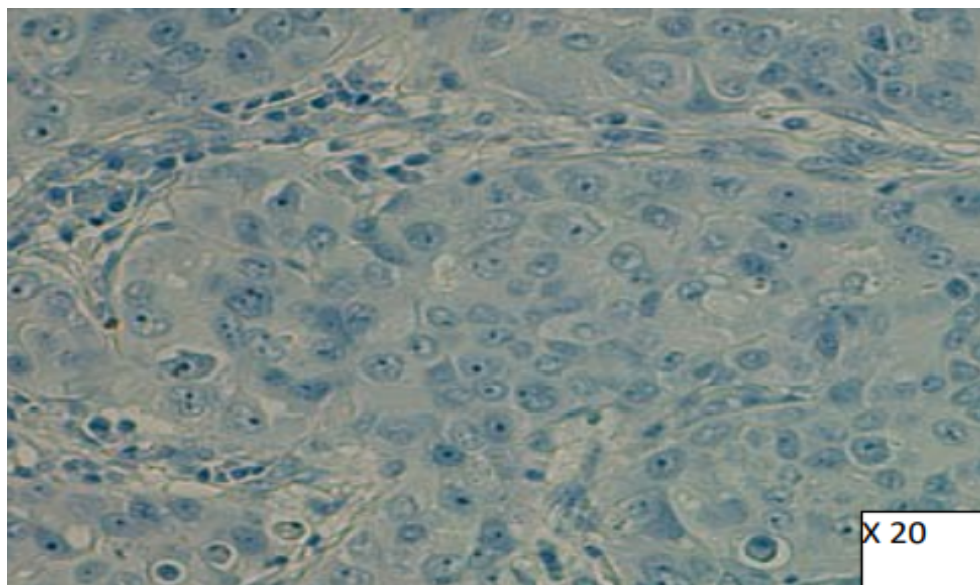


Figure 27 : Carcinome mammaire infiltrant avec récepteurs de la progestérone négatifs (Absence d'expression nucléaire des anticorps anti-Progestérone). Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI Marrakech

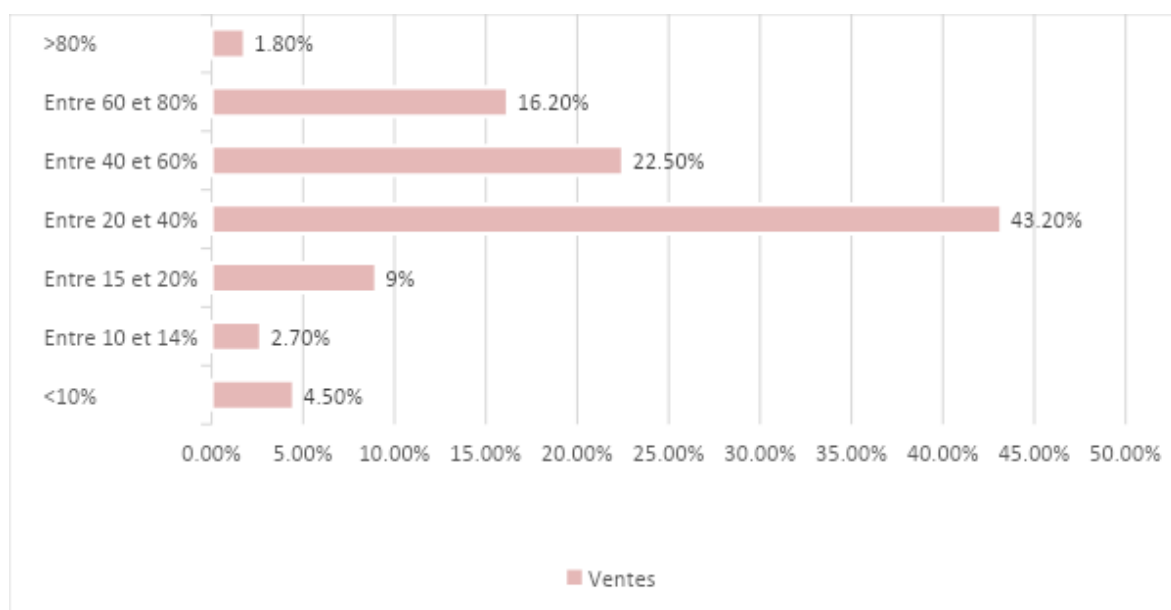
3. Le profil prolifératif (Ki67) des carcinomes mammaires infiltrants :

Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

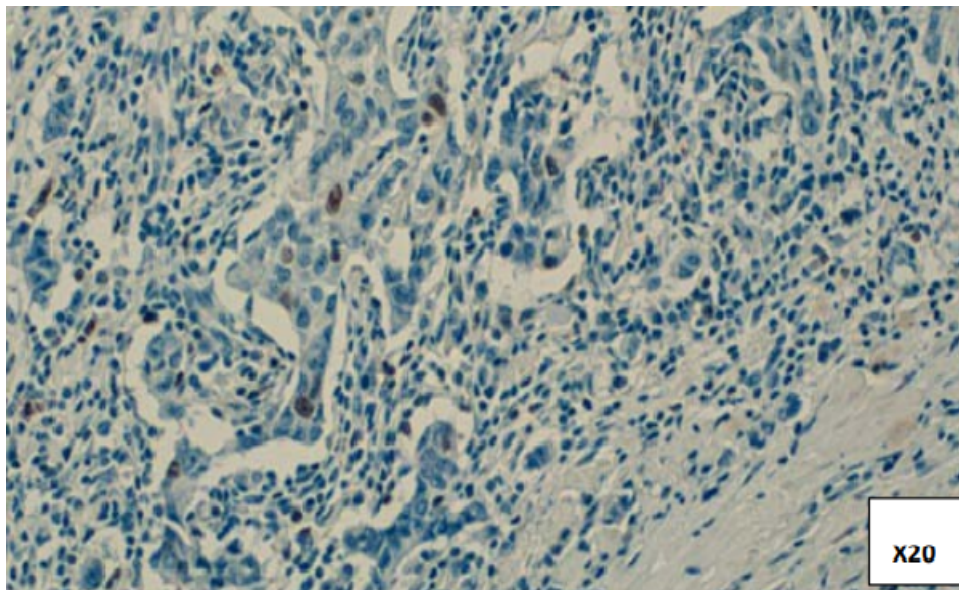
L'antigène Ki67 était positif dans 106 cas soit 95,5% alors qu'il avait une expression < 10% dans 5 cas, soit 4,5% des cas, avec un seuil de positivité de 10%.

Tableau IX : Nombre et pourcentage des cas Ki67 positifs et Ki67 négatifs

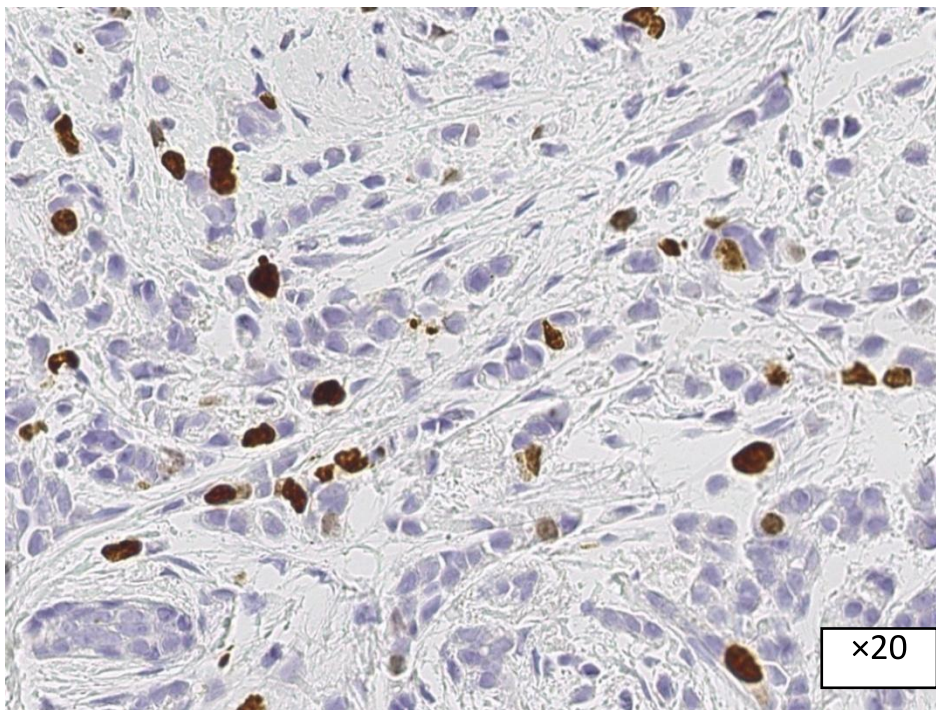
Ki67	Nombre de cas	Pourcentage
Positifs	106	95,5%
<10%	5	4,5%
Total	111	100%



**Graphique 16 : Répartition selon le pourcentage d'expression des cellules
carcinomateuses infiltrantes à l'anticorps Ki67**



**Figure 28 : Expression nucléaire modérée à intense de 10% des cellules
carcinomateuses de l'indice prolifératif Ki67. Service d'anatomie pathologique du CHU
Mohammed VI Marrakech.**



**Figure 29 : Expression nucléaire modérée à intense de 25% des cellules
carcinomateuses de l'indice prolifératif Ki67. Service d'anatomie pathologique du CHU
Mohammed VI Marrakech.**

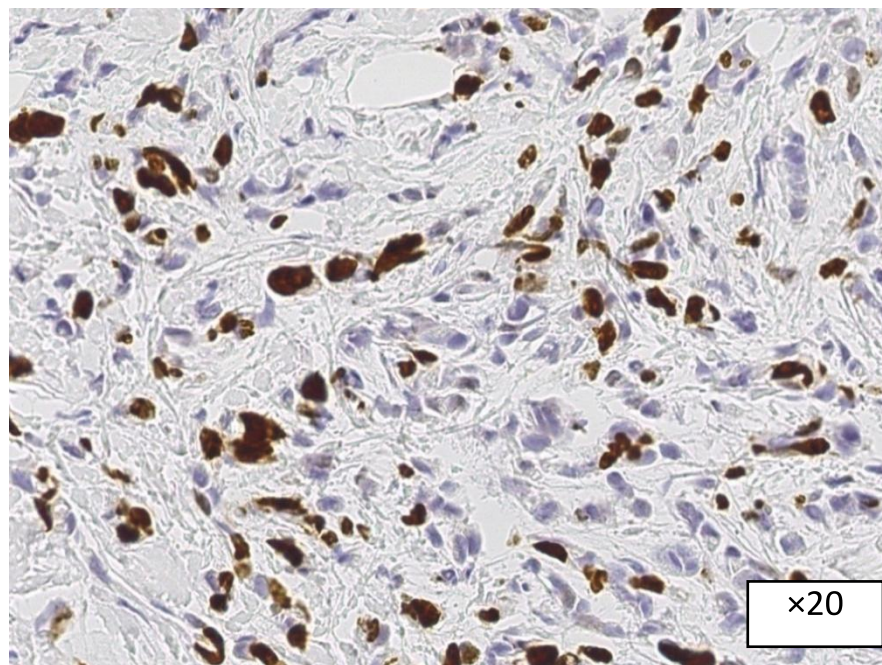


Figure 30 : Expression nucléaire modérée à intense de 45% des cellules carcinomateuses de l'indice prolifératif Ki67. Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI Marrakech.

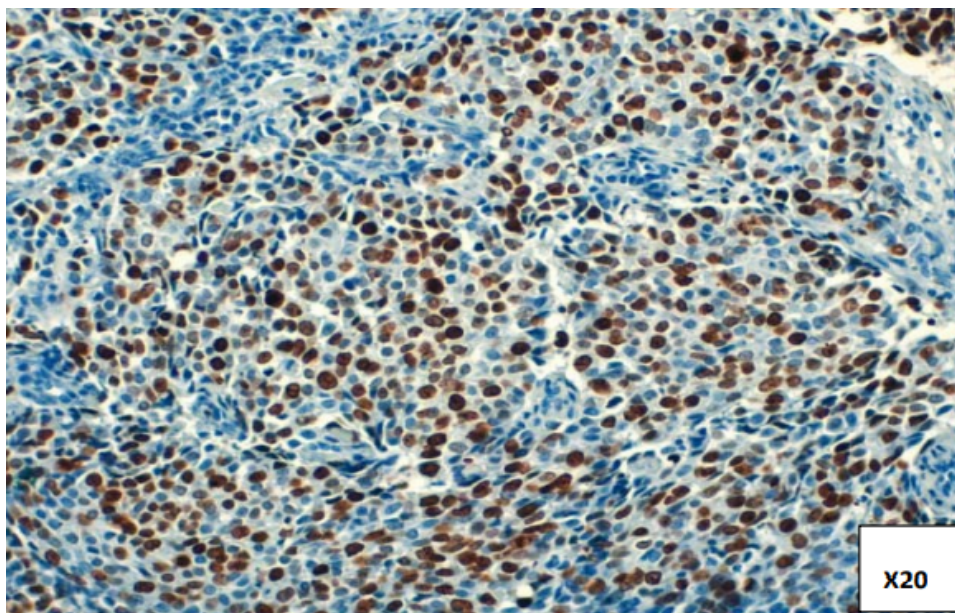
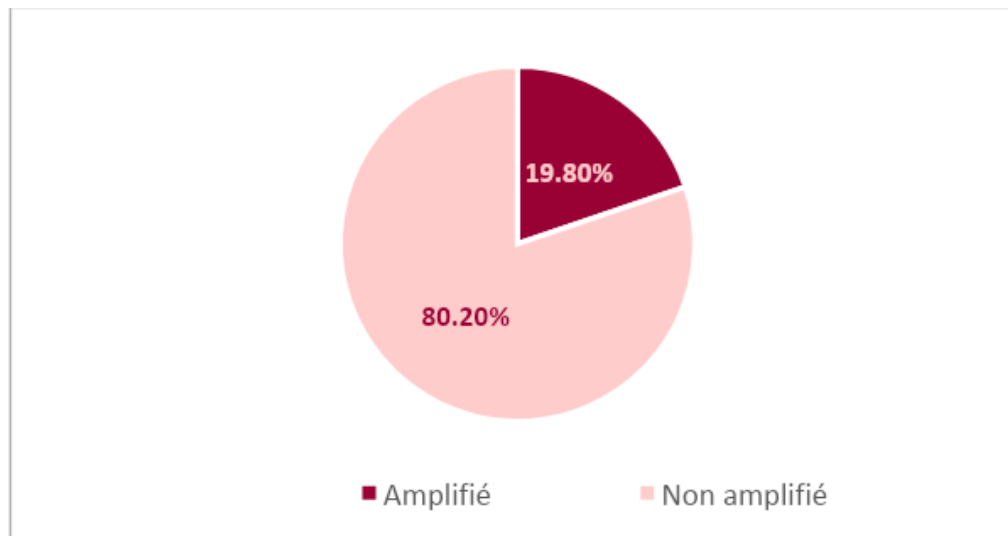


Figure 31 : Expression nucléaire intense de 60% des cellules carcinomateuses de l'indice prolifératif Ki67. Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI Marrakech.

4. Le statut amplifié / non amplifié :

Vingt-deux prélèvements étaient amplifiés, soit 19,8%, alors que 89 prélèvements étaient non amplifiés soit 80,2%.



Graphique 17 : Répartition selon le statut amplifié ou non amplifié des carcinomes mammaires infiltrants.

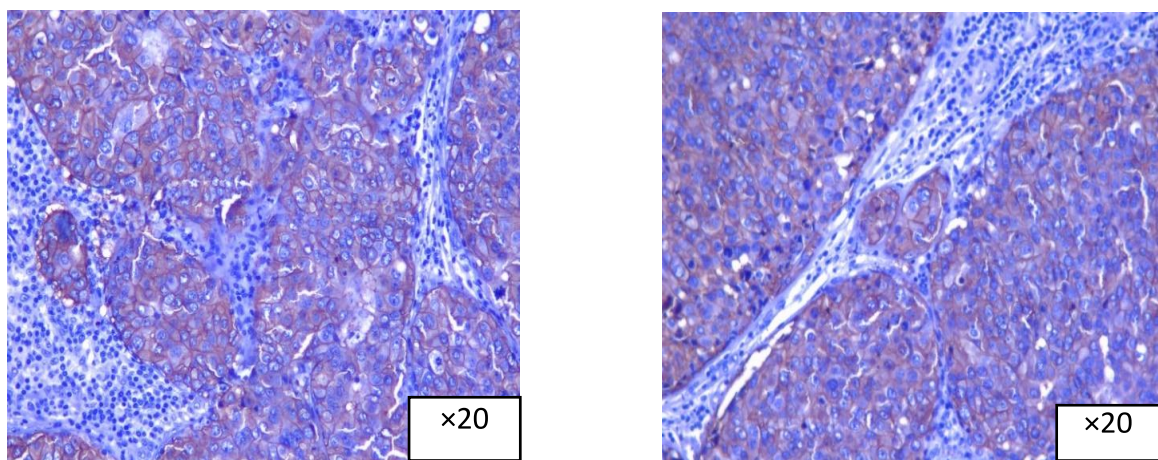
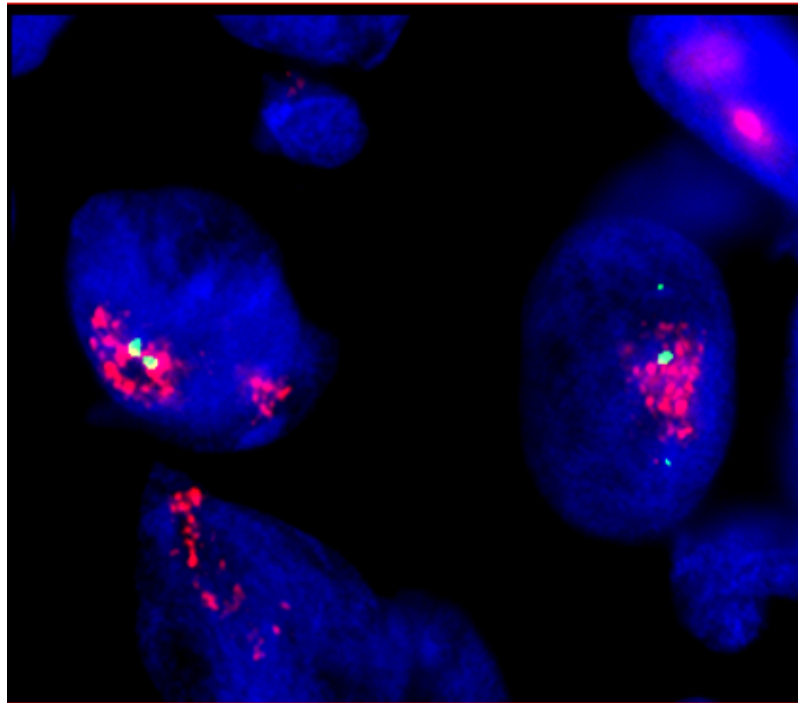
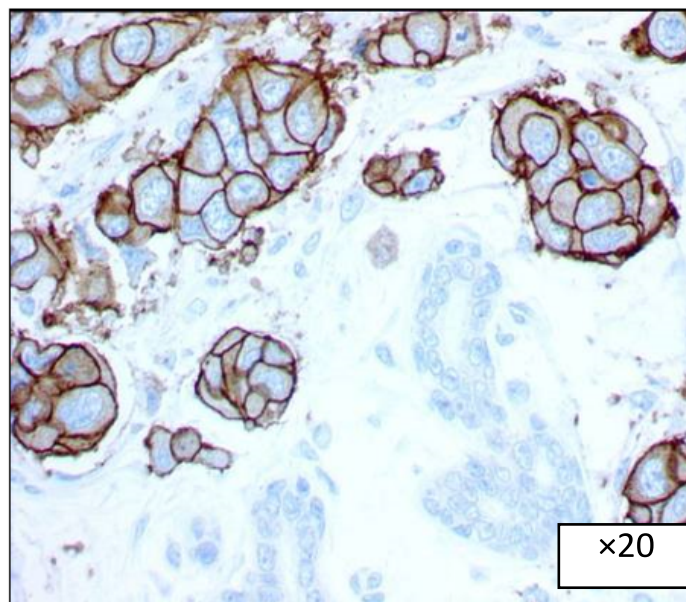


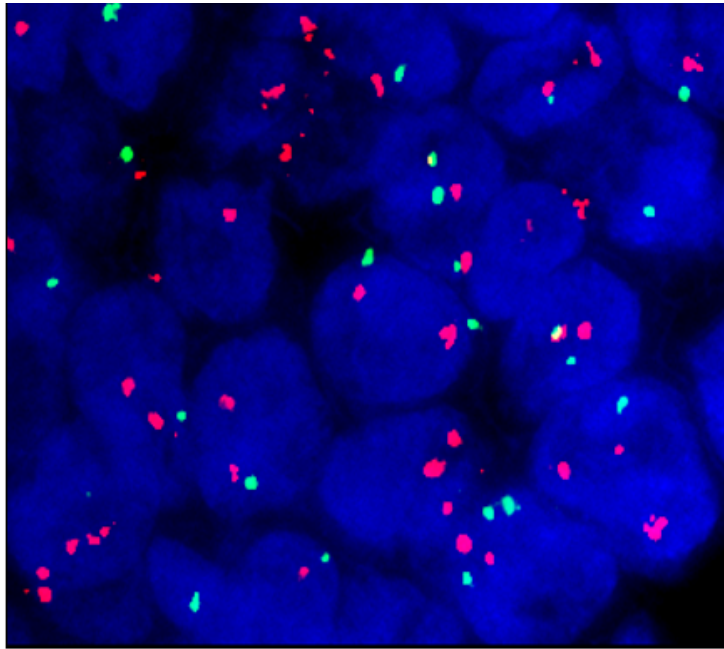
Figure 32 : Expression membranaire modérée complète de plus de 10% des cellules tumorales infiltrantes à l'anticorps HER2 (Carcinome mammaire infiltrant her2 équivoque grade SBR III amplifié à la FISH). Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech.



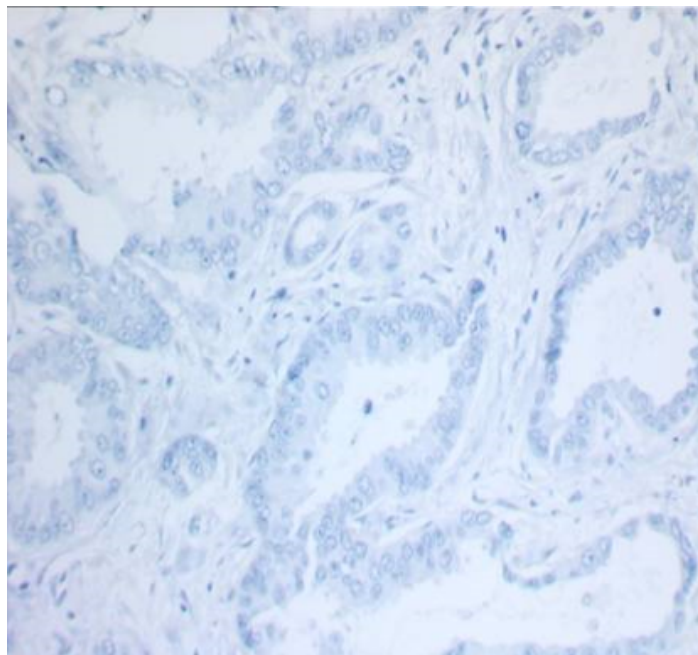
**Figure 33 : Fort niveau d'amplification d'un carcinome mammaire infiltrant HER2 à la
Fish. Service d'anatomie pathologique CHU Mohammed VI de Marrakech.**



**Figure 34 : Forte surexpression de l'Her2 dans un carcinome mammaire infiltrant Her2
amplifié. Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech.**



**Figure 35 : Carcinome mammaire infiltrant HER2 non amplifié à la Fish. Service
d'anatomie pathologique CHU Mohammed VI de Marrakech.**



**Figure 36 : Pas de surexpression de l'Her2 dans un carcinome mammaire infiltrant
Her2 non amplifié. Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de
Marrakech.**

Etude analytique

I. Corrélation entre les caractéristiques clinico-pathologiques des carcinomes mammaires infiltrants et le statut amplifié/ non amplifié :

Dans notre étude, nous avons eu les résultats suivants :

- Parmi les 110 femmes diagnostiquées ayant un carcinome mammaires infiltrants Her 2 équivoques, 20% ont un statut amplifié.
- Concernant le statut hormonal :
 - Parmi les 61 cas étant en préménopause 24,6% avaient un statut amplifié.
 - Parmi les 50 cas étant en postménopause 14% avaient un statut amplifié.
- Concernant l'architecture :
 - Parmi les 21 cas présentant des tubes 4,8% avaient un statut amplifié.
 - Parmi les 56 cas présentant des travées 25% avaient un statut amplifié.
 - Parmi les 22 cas présentant des cellules isolées 18,2% avaient un statut amplifié.
 - Parmi les 12 cas présentant des massifs 25% avaient un statut amplifié.
- Concernant le CIS associé :
 - Parmi les 43 cas ayant un CIS associé 34,9% avaient un statut amplifié.
 - Parmi les 68 cas n'ayant pas de CIS associé 10,3% avaient un statut amplifié.
- Concernant les atypies :
 - Parmi les 39 cas présentant une atypie légère 5,1% avaient un statut amplifié.
 - Parmi les 41 cas présentant une atypie modérée 14,6% avaient un statut amplifié.
 - Parmi les 31 cas présentant une atypie sévère 45,2% avaient un statut amplifié.
 - Avec une forte association ($p= 0.000$)
- Concernant les mitoses :
 - Parmi les 92 cas ayant des mitoses 21,7% avaient un statut amplifié.
 - Parmi les 19 cas n'ayant pas de mitoses 10,5% avaient un statut amplifié.

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

- Concernant le score SBR :
 - Parmi les 5 cas étant grade I 20% avaient un statut amplifié.
 - Parmi les 88 cas étant grade II 15,9% avaient un statut amplifié.
 - Parmi les 18 cas étant grade III 38,9% avaient un statut amplifié.
- Concernant les emboles vasculaires :
 - Parmi les 35 cas présentant des emboles vasculaires 40% avaient un statut amplifié.
 - Parmi les 76 cas présentant des emboles vasculaires 10,5% avaient un statut amplifié.
 - Avec une forte association ($p= 0.001$)
- Concernant le Ki67 :
 - Parmi les 5 cas ayant un $Ki\ 67 < 10\%$ 100% avaient un statut non amplifié.
 - Parmi les 3 cas ayant un $10\% < Ki\ 67 < 14\%$ 100% avaient un statut non amplifié.
 - Parmi les 103 cas ayant un $Ki\ 67 > 14\%$ 78,6% avaient un statut non amplifié.

Tableau X : Corrélation entre les caractéristiques clinico-pathologiques des carcinomes mammaires infiltrants et le statut amplifié/ non amplifié

	Amplifié	Non amplifié	P
Sexe : - Féminin - Masculin	20% 0%	80% 100%	0,802
Statut hormonal : - Préménopause - Postménopause	24,6% 14%	75,4% 86%	0,164
Architectures : - Tubes - Travées - Cellules isolées - Massif	4,8% 25% 18,2% 25%	95,2% 75% 81,8% 75%	

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

CIS associé : - Oui - Non	34,9% 10,3%	65,1% 89,7%	0,002
Atypies : - Légère - Modérée - Sévère	5,1% 14,6% 45,2%	94,9% 85,4% 54,8%	0,000
Mitoses : - Oui - Non	21,7% 10,5%	78,3% 89,5%	0,217
Score SBR : - Grade I - Grade II - Grade III	20% 15,9% 38,9%	80% 84,1% 61,1%	
Emboles vasculaires : - Oui - Non	40% 10,5%	60% 89,5%	0,001
Ki 67 : - <10% - 10%<Ki 67< 14% - >14%	0,0% 0,0% 21,4%	100% 100% 78,6%	

II. Corrélation entre le profil phénotypique des marqueurs immunohistochimiques des carcinomes mammaires infiltrants et le statut amplifié / non amplifié :

Les résultats sont les suivants :

-__Concernant les récepteurs d'œstrogène :

●__Parmi les 81 cas étant positifs, 22,2% étaient amplifiés.

●__Parmi les 30 cas étant négatifs, 13,3% étaient amplifiés.

-__Concernant les récepteurs de progestérone :

●__Parmi les 40 cas étant positifs, 30% étaient amplifiés.

●__Parmi les 71 cas étant négatifs, 14,08% étaient amplifiés.

**Tableau XI : Corrélation entre le profil phénotypique des marqueurs
immunohistochimiques des carcinomes mammaires infiltrants et le statut amplifié**

	Amplifié	Non amplifié	P
Récepteurs d'œstrogène :			
- Positif	22,2%	86,7%	0,223
- Négatif	13,3%	77,8%	
Récepteurs de progestérone :			
- Positif	30%	70%	0,43
- Négatif	14,08%	85,92%	



DISCUSSION



Rappel bibliographique

I. Organisation histologique morphologique et immunohistochimique :

1. Structure du sein :

1.1. Organisation générale de la peau :

Le sein a la forme d'un cône à base thoracique, il est composé de l'enveloppe cutanée et de la glande mammaire. Cette enveloppe est représentée par la peau, séparée de la glande par une couche graisseuse, 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.

1.2. Organisation histologique du sein :

a. La glande mammaire :

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

Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

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 (UTDL) :

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 hormono-réceptivité, représente le lieu de développement de la plupart des proliférations épithéliales bénignes et malignes.

Le revêtement épithélial des canaux et des acinis 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 est responsable de la production du lait maternel. La cellule luminaire 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.

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 de contact et d'échange entre le tissu conjonctif et les structures épithéliales.

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. L'invasion de la membrane basale définit aussi le carcinome infiltrant.

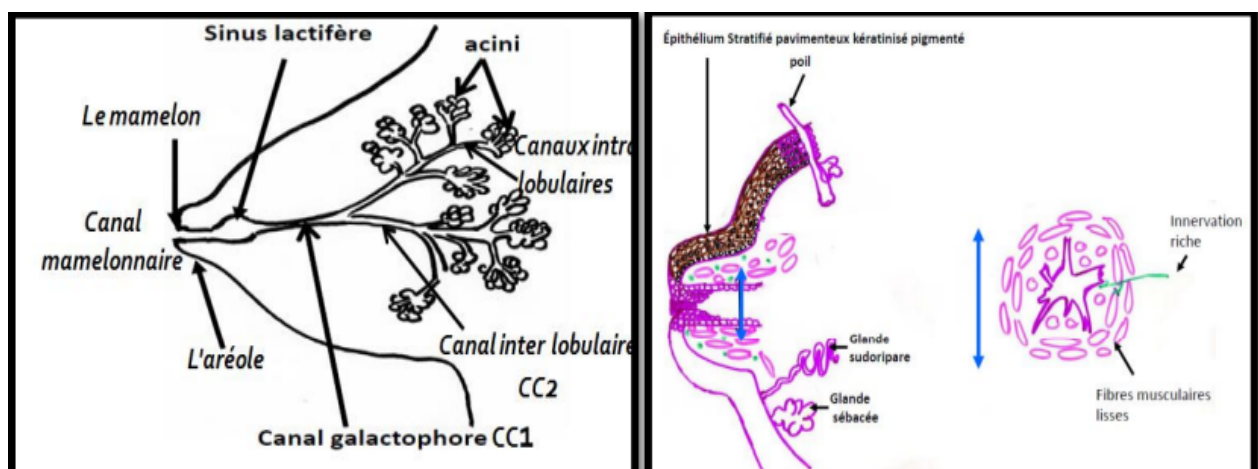


Figure 29 : Représentation schématique de la structure générale d'un sein (24)

c. Les récepteurs hormonaux et profil immunohistochimique :

La mesure des récepteurs d'œstrogène et des récepteurs de progestérone au sein des cellules cancéreuses se fait par immunohistochimie utilisant des anticorps anti-œstrogène et anti-progestérone, lorsque la biopsie révèle un cancer.

Cette mesure est calculée en pourcentage et plus le pourcentage est élevé plus il y a de récepteurs hormonaux (RH) dans les cellules, plus le traitement hormonal sera efficace. On retrouve des récepteurs d'œstrogène et des récepteurs de progestérone dans la majorité des cancers infiltrants. La présence ou l'absence de ces récepteurs constitue un facteur prédictif important de la réponse à l'hormonothérapie adjuvante.

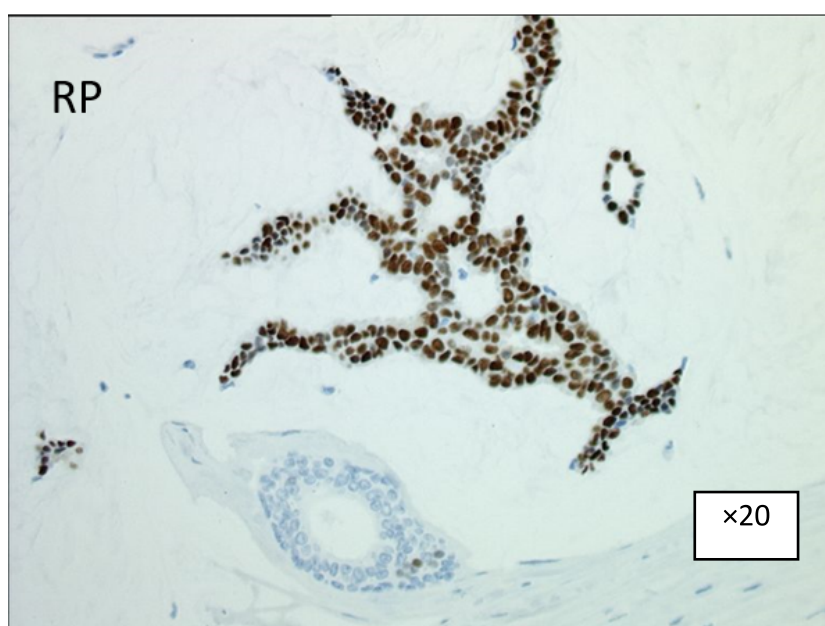


Figure 37 : Récepteurs à la progestérone en immunohistochimie sur un carcinome mucineux. Image prise au service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

II. Etude histologique :

1. Les types histologiques selon l'OMS 2019 :

La classification des tumeurs du sein actuellement utilisée est celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2019. Elle est organisée selon un ordre précis commençant par les proliférations épithéliales bénignes, passant par les néoplasmes bénins et arrivant jusqu'aux carcinomes in situ et invasifs [25]. Le "carcinome infiltrant de type non spécifique" est la forme la plus fréquente de carcinome infiltrant, il représente 80% des carcinomes mammaires. Ce type est

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

défini par l'absence de particularités morphologiques contrairement aux autres types cités dans le tableau ci-dessous.

Tableau XII : Types histologiques selon classification OMS 2019 [25]

Types	Sous type
<p>Tumeurs épithéliales</p>	<p style="text-align: center;">Carcinomes mammaires infiltrants</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinome canalaire infiltrant (NOS) • Carcinome oncoytaire • Carcinome riche en lipide • Carcinome riche en glycogène • Carcinome sébacé • Carcinome pléomorphe • Carcinome à stroma à cellules géantes ostéoclaste-like • Carcinome choriocarcinomateux • Carcinome lobulaire infiltrant • Carcinome tubuleux • Carcinome cribriforme • Adénocarcinome mucineux • Cystadénocarcinome mucineux (nouvelle entité) • Carcinome micropapillaire invasif du sein • Adénocarcinome apocrine • Carcinome métaplasique <p style="text-align: right; margin-right: 20px;">} Variantes rares du NOS</p> <p style="text-align: center;">Tumeurs rares et de type glandes salivaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinome sécrétant • Carcinome à cellules acineuses • Carcinome mucoépidermoïde • Adénocarcinome polymorphe • Carcinome adénoïde kystique • Carcinome à cellules hautes à polarité inversée <p style="text-align: center;">Néoplasmes papillaires :</p>

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome canalaire papillaire in situ • Carcinome papillaire encapsulé • Carcinome papillaire solide • Carcinome papillaire invasif <p style="text-align: center;">Carcinomes neuroendocrines :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinome neuroendocrinien bien différencié • Carcinome neuroendocrinien peu différencié à petites cellules • Carcinome neuroendocrinien peu différencié à grandes cellules <p style="text-align: center;">Néoplasie lobulaire non invasive</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperplasie lobulaire atypique • Carcinome lobulaire classique in situ • Carcinome lobulaire floride in situ • Carcinome lobulaire pléomorphe in situ <p style="text-align: center;">Carcinome canalaire in situ (CCIS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinome canalaire, non infiltrant, NOS
Tumeurs mésoenchymateuses	
Tumeurs fibro-épithéliales	Tumeurs phyllodes malignes
Tumeurs du mamelon	Maladie de Paget du mamelon
Lymphomes	
Tumeurs métastatiques	

Ci-dessous un tableau présentant l'évolution de la classification des types histologiques des cancers mammaires selon l'OMS entre 2012 et 2019.

Tableau XIII : Comparaison de la classification des types histologiques des cancers mammaires selon l'OMS 2012 et l'OMS 2019

	Statut à l'OMS 2012	Changement OMS 2019
Index mitotique	Exprimé par 10 HPF	Donné par mm ²
Carcinome avec différenciation médullaires	Entité à part	Maintenant considéré comme un carcinome mammaire invasif-NST riche en TIL

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

Carcinomes oncocytaires, riches en lipides, riches en glycogène, sébacés, pléomorphes, choriocarcinomateux, carcinomes à stroma à cellules géantes ostéoclaste-like	Entités distinctes	Maintenant considéré comme des variantes rares du carcinome NST
Carcinomes mammaires inflammatoires, bilatéraux et non synchrones	Entités distinctes	Désormais reconnu comme des présentations cliniques distinctes plutôt que comme des sous-types spécifiques
Carcinome lobulaire in situ	Types classiques et pléomorphes	Types classiques, pléomorphes et florides
Néoplasmes neuroendocriniens		Les véritables néoplasmes neuroendocriniens primitifs sont typés NET, SCNEC ou LCNEC
Différenciation neuroendocrinienne	-	Remplacé par les types de tumeur morphologique (NST, mucineux, papillaire solide)
Liposarcome bien différencié dans les tumeurs phyllodes	Critère histologique de la malignité en soi	N'est plus un critère histologique de malignité en soi
Cystadénocarcinome mucineux	Non reconnu	Reconnu comme une nouvelle entité
Tumeur du sein ressemblant à la variante à cellules hautes du carcinome papillaire de la thyroïde; carcinome papillaire solide à polarité inversée	Entités similaires mentionnées séparément	Désormais regroupé sous le nom de carcinome à cellules hautes à polarité inversée
Tumeur stromale péricanalaire	Entité fibroépithéliale distincte	Variante de la tumeur phyllode

Tumeurs mésoenchymateuses, tumeurs hématolymphoïdes et syndromes tumoraux	-	Chapitres dédiés
--	---	------------------

2. Stadification des cancers du sein :

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

Le système fréquemment utilisé pour déterminer le stade du cancer mammaire est la classification TNM, proposée par Pierre DENOIX en 1959, qui est toujours utilisée par l'union internationale contre le cancer (UICC) pour la définition du pronostic et du traitement.

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

La classification pTNM est une classification internationale qui permet de se rendre compte du stade d'un cancer.

La lettre T est l'initiale de tumeur et correspond à la taille de la tumeur ; la lettre N est l'initiale de node qui signifie ganglion en anglais et indique si des ganglions lymphatiques ont été ou non envahis ; la lettre M est l'initiale de métastase et signale la présence ou l'absence de métastases.

La classification TNM prend en compte : [25]

- 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.

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

a. La taille de la tumeur :

Tableau XIV : Classification pTNM des cancers mammaires [25]

Tx	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	La tumeur primitive n'est pas palpable
Tis	Carcinome in situ
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 : ≤ 1 mm• T1a : 1 mm < T ≤ 1 cm• T1c : 1cm
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	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique et/ou à la peau (ulcération ou nodules cutanés) : <ul style="list-style-type: none">• T4a : extension à la paroi thoracique (côtes, muscles intercostaux) en excluant les muscles pectoraux• T4b : œdème cutané (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.
- Le suffixe (m) est utilisé en cas de multifocalité.
- En cas de traitement néoadjuvant, le préfixe (y) est utilisé avant le pT.

b. Classification des adénopathies régionaux (N) :

Tableau XV : Classification pTNM des cancers mammaires [25] suite

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

Nx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
N0 (1-)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
N0(1+)	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 ml	Micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm
N1	<p>Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique</p> <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	<p>Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire</p> <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
N3	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

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

	<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 XVI : Classification pTNM des cancers mammaires [25] 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 XVII : Classification pTNM des cancers mammaires [25] suite

STADE	TUMEUR (T)	Ganglions (N)	Métastase (M)
0	Tis		M0
I	T1	N0	
	T0	N1	
IIA	T1	N1	
	T2	N0	
IIB	T2	N1	
	T3	N0	
IIIA	T0	N2	
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1	

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

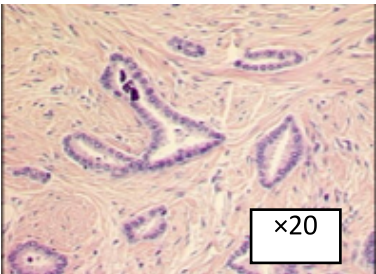
	T3	N2	
IIIB	T4	N0	
	T4	N1	
	T4	N2	
IIIC	Tout T	N3	
IV	Tout T	Tout N	M1

2.2. Le grade histo-pronostique SBR modifié par Ellis et Elston :

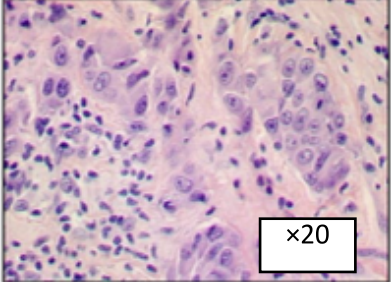
Le grade de Scarff- Bloom- Richardson ou autrement appelé le grade histo-pronostique se détermine en notant différentes les caractéristiques histologiques des cellules tumorales et permet d'établir un pronostic le plus fiable possible.[25]

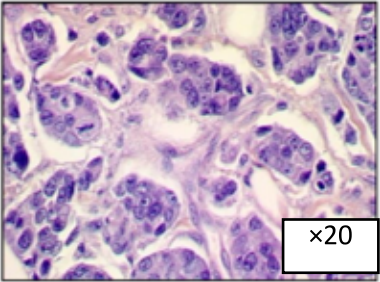
L'analyse anatomopathologique permet d'évaluer trois paramètres morphologiques majeurs : l'architecture tumorale, la forme et la taille du noyau de la cellule et le nombre de cellules qui se divisent (ou activité mitotique) qui reflète la vitesse à laquelle les cellules cancéreuses se développent.

Tableau XVIII : Grade histopronostique de SBR modifié par Ellis et Elston (grade de Nottingham) [25]

Différenciation architecturale	Proportion de formation de structures tubulo-glandulaires dans la tumeur
	Score 1 : Bien différencié (> 75% de la tumeur) Score 2 : Moyennement différencié (10 à 75%) Score 3 : Peu différencié (< 10% de la tumeur)
Pléomorphisme nucléaire	Atypies nucléaires
	Score 1 : noyaux réguliers entre eux de taille < à 2 fois la taille de noyaux de cellules normales Score 2 : critères intermédiaires

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

	<p>Score 3 : Noyaux irréguliers avec anisocaryose ou de taille >à 3 fois celle de noyaux normaux, avec nucléoles proéminents</p>
---	---

<p>Mitoses</p>	<p>Compte mitotique sur 10 champs au fort grossissement rapporté au diamètre du champ (ici : 0,57 mm de diamètre)</p>
	<p>Score 1 : 0 à 9 mitoses Score 2 : 10 à 18 mitoses Score 3 : > 18 mitoses</p>
<p>Grade histo-pronostique</p>	<p>Score total obtenu en additionnant les 3 items</p>
<p>I II III</p>	<p>3 à 5 Pronostic favorable 6 et 7 Pronostic intermédiaire 8 et 9 Pronostic défavorable</p>

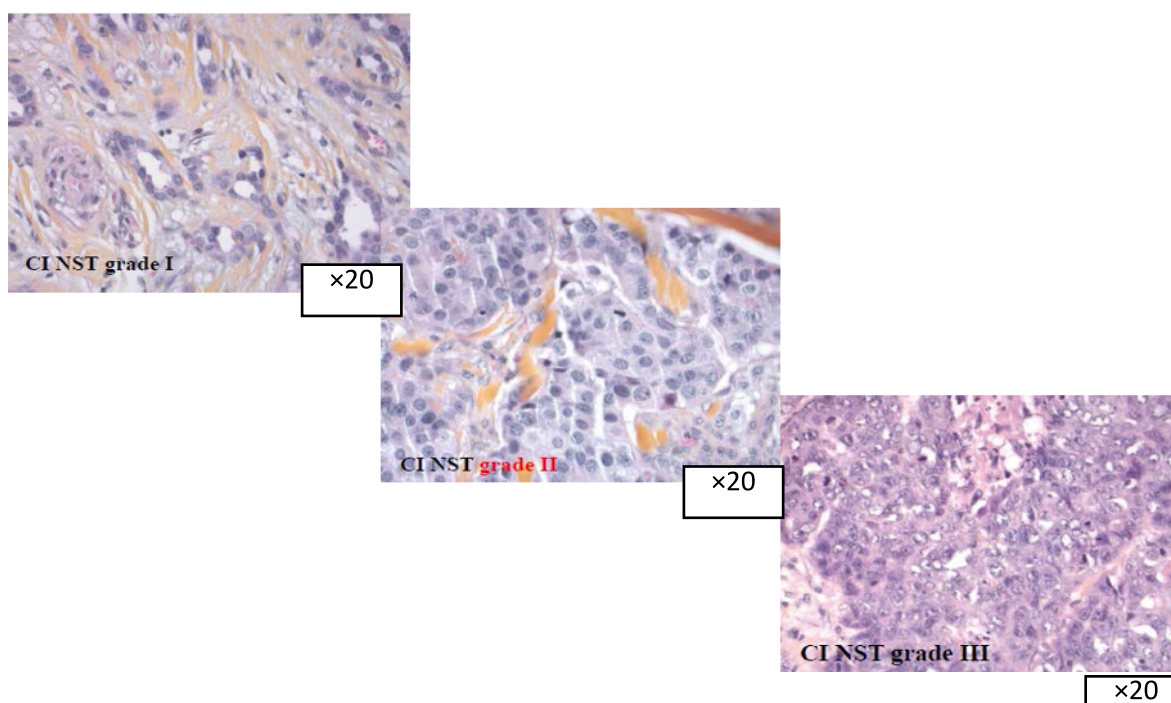


Figure 38 : Les différents grade de SBR. Images prises au sein du service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech

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

1. Définition :

Le Human Epidermal growth factor Receptor 2 ou HER2 est un oncogène qui participe à la régulation de la division cellulaire et de la croissance.

Le gène HER2 est situé au niveau du bras long du chromosome 17.

2. Evaluation du statut HER2 :

On analyse le statut HER2 à l'aide d'un prélèvement fait par biopsie sur la tumeur. Il y a 2 façons d'évaluer le statut HER2.

L'**immunohistochimie (IHC)** évalue la quantité de la protéine HER2 présente dans les cellules cancéreuses.

L'**hybridation in situ en fluorescence (FISH)** évalue le nombre de copies du gène HER2 présentes dans les cellules cancéreuses.

Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

Si les résultats de l'IHC ne sont pas clairs, on peut avoir recours à la FISH pour obtenir un résultat plus sûr, et vice versa.

Le score HER2 en IHC est établi comme suit après vérification des témoins négatifs et positifs sur une échelle de 0 à 3+.

**Tableau XIX : Evaluation du statut HER2 par immunohistochimie selon les
recommandations de GEPFICS 2021[27]**

Echelle	Signification
3+	Marquage membranaire complet et intense dans >10% des cellules tumorales infiltrantes
2+	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
1+	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)
0+	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 :

Fortes : 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 x40

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 GEPFICS 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. [27]

3. Evaluation du statut Ki67 :

3.1. Définition :

Cette protéine a été identifiée pour la première fois par J. Gerdes et al., en 1983, dans une lignée cellulaire d'un lymphome de Hodgkin. [28] La molécule a été nommée Ki en référence à l'université de Kiel ; le nombre 67 était le numéro du clone de l'anticorps capable de la détecter. Le gène codant pour Ki67 (MKI67) est situé sur le chromosome 10 en position 10q25-ter et est constitué de 15 exons et de 14 introns. L'exon 13 comporte 16 répétitions d'un motif hautement conservé de 66 paires de bases, appelé le motif Ki67.

Ki67 est exprimé dans le noyau pendant les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire, mais non pendant la phase G0 (état de quiescence cellulaire). Durant l'interphase, la protéine Ki67 est localisée dans les fibres denses du nucléole. Pendant la mitose, elle est associée à la périphérie des chromosomes condensés. L'expression de Ki67 varie tout au long du cycle cellulaire et atteint son niveau maximal pendant la mitose. Bien que sa fonction ne soit pas complètement élucidée, son rôle dans la division cellulaire et dans la synthèse de l'ARN ribosomal est clairement établi.

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. [28]

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

L'évaluation du Ki67 a un intérêt pronostic majeur dans les carcinomes mammaires, elle permet de déterminer la nécessité d'un traitement adjuvant supplémentaire en stade précoce de la maladie. Cet index est corrélé au type histologique, au grade histologique et au compte mitotique.

Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

C'est un biomarqueur utilisé pour l'estimation de la prolifération cellulaire, il sert principalement à distinguer les cancers du sein luminaux A des luminaux B et, par conséquent, à orienter la décision thérapeutique [28].

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 [28].

Par ailleurs, l'expression de Ki67 est l'un des paramètres utilisés pour caractériser les différents types histologiques du cancer du sein. Par exemple, des niveaux élevés d'expression du Ki67 sont caractéristiques des cancers du seins riches en lipides et sébacés.

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

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.

Le GEPFICS 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.

2. Indications :

La technique HIS est réservée [25] :

- 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+.

3. Résultats :

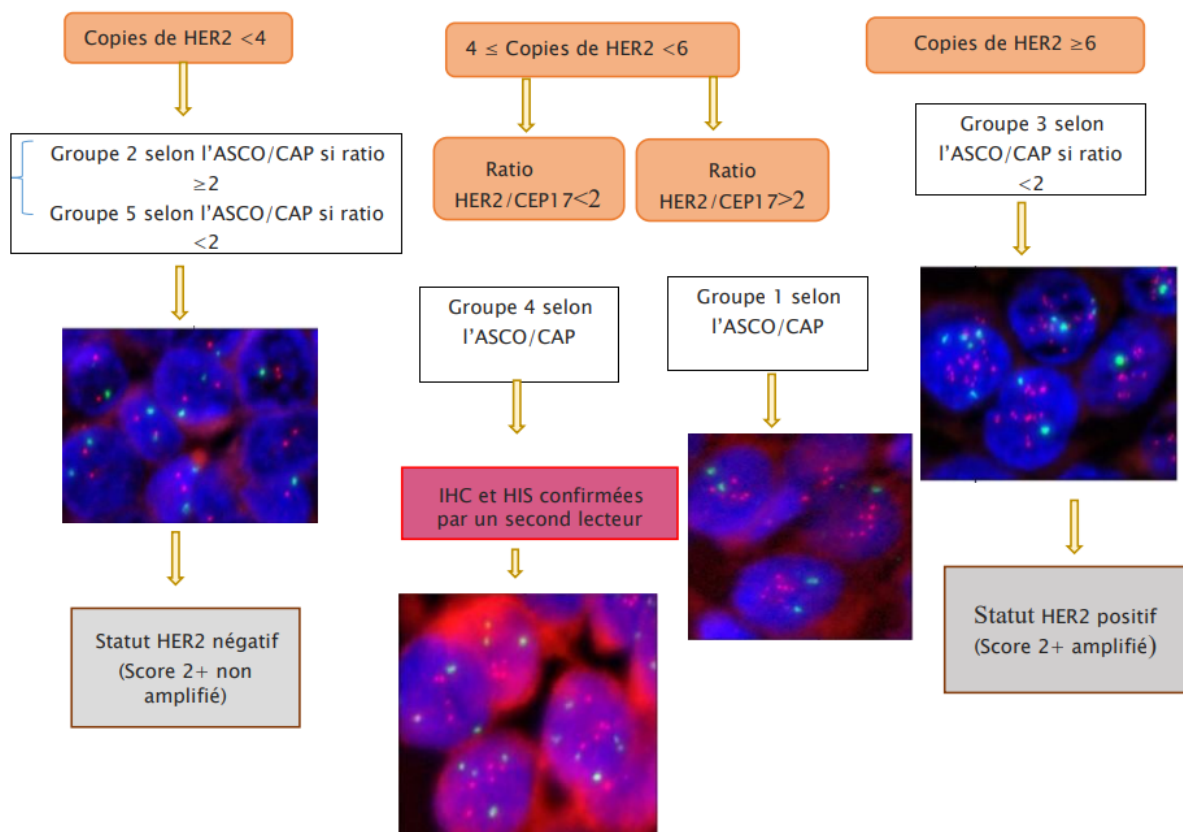
Les recommandations ASCO/CAP 2018 proposent de catégoriser les résultats de l'HIS double sonde en cinq groupes [25]:

- **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 [25] :

- 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.

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**



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

Figure 39 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 par hybridation in situ des cas avec score 2+ en immunohistochimie [25]

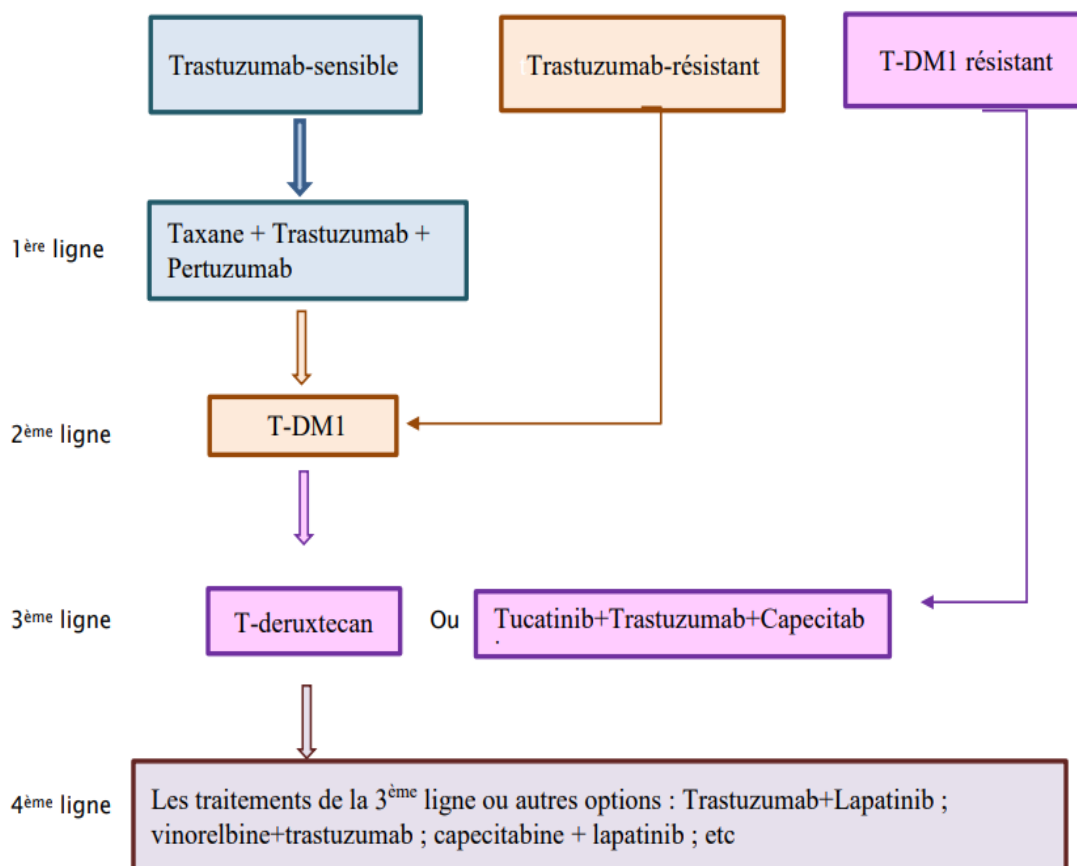
V. Les applications thérapeutiques :

Afin d'optimiser les traitements indispensables et éviter les surtraitements, on évalue le statut HER2 dans les carcinomes mammaires qui a un intérêt majeur dans la prédiction du bénéfice clinique apporté par la thérapie anti-HER2 telles que le Trastuzumab (Herceptin®) qui est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur HER2.

Les effets secondaires du Trastuzumab sont rares, ils sont 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.

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

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**



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

Synthèse et étude comparative

D'après l'organisation mondiale de la santé (OMS), le carcinome mammaire est le cancer le plus fréquent chez la femme. Il présente la première cause de mortalité par cancer chez la femme entre 40 et 59 ans.

Selon les registres de cancer de Casablanca et Rabat au Maroc, le carcinome mammaire occupe la première place en termes de fréquence, il représente 19,2% des cancers diagnostiqués chez les deux sexes et 35,8% des cas diagnostiqués chez les femmes marocaines. En effet, au Maroc comme à la plupart des pays occidentaux, le cancer du sein représente un problème majeur de santé publique et sa fréquence est en augmentation régulière depuis la dernière décennie.

En vue de mettre en place une prise en charge adéquate à cette pathologie, il est crucial d'évaluer le pronostic de ces tumeurs qui repose sur l'analyse des paramètres cliniques (l'âge, le sexe, le statut hormonal), anatomopathologique (la taille tumorale, le statut ganglionnaire, la présence d'embolies, le grade tumoral) et biologiques (l'expression des récepteurs hormonaux, le statut de l'HER2 et du Ki67).

La littérature internationale a décrit des centaines d'études qui prouvent que la classification moléculaire des carcinomes mammaires se basant sur l'expression des récepteurs hormonaux, de l'HER2 et du Ki67 a un intérêt pronostic et prédictif.

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.

C'est dans cette optique que s'inscrit le présent travail et son but est d'étudier la corrélation entre les facteurs morphologiques immunohistochimiques et les cancers de sein respectivement HER2 amplifié et HER2 non amplifié afin de définir une liste de critères permettant d'établir une vision sur le choix du traitement, le suivi et le pronostic de ces tumeurs.

I. Les carcinomes mammaires infiltrants HER2 équivoques :

Le carcinome mammaire HER2 équivoque est défini par :

Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

- En immunohistochimie :
 - Marquage incomplet, modéré à fort, >10% des cellules
 - Marquage complet, modéré, >10% des cellules
 - Marquage complet fort, \leq 10% des cellules
- En Hybridation In Situ par sonde HER2 :
 - ≥ 4 et <6 copies en moyenne de HER2 par noyau
- En Hybridation In Situ / Sondes HER2 et centromérique :
 - $HER/CEN 17 < 2.0$ et $4 \leq HER2 < 6$

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 histo-pronostique. [29]

L'avènement de la thérapie ciblant l'HER2 a considérablement changé le pronostic de cette catégorie de tumeurs [30], en 2001 l'Herceptin (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 patients 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 patients atteints 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 sur-exprimant l'HER2.

II. Les critères clinico-immuno-pathologiques des carcinomes mammaires infiltrants HER2 équivoques :

1. L'âge :

L'âge du diagnostic représente un facteur pronostic important des carcinomes mammaires.

Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

Selon les résultats de notre étude, l'âge de découverte des carcinomes mammaires HER2 équivoques variait entre 21 et 87 ans avec une médiane d'âge de 49 ans.

Nos résultats sont similaires à ceux reportés par les études ciblant les populations Marocaines [32] et [33], Nord Africaines [34] et Arabes [35] qui décrivent un âge de découverte aux alentours de 50ans. En revanche, les pays Asiatiques, notamment en Chine, en Europe et aux Etats Unis décrivent un âge de découverte plus avancé aux alentours de 60 ans. [36-37]

Cette disparité peut être expliquée par plusieurs facteurs :

- Des facteurs génétiques,
- Des facteurs environnementaux
- La structure générale de la population de la région qui est beaucoup plus jeune [33].

D'où l'intérêt de la mise en place d'une stratégie de sensibilisation et de dépistage chez cette tranche d'âge dans les pays arabes.

La revue de la littérature a prouvé que l'âge jeune de découverte des carcinomes mammaires infiltrants s'associe à un diagnostic péjoratif et à l'agressivité de la tumeur. [38] De la sorte, en recherchant la 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.

Au Maroc, les résultats de ces études n'ont pas montré une différence significative entre l'âge de diagnostic des carcinomes mammaires HER2 et les autres sous types moléculaires à savoir le Luminal A, Luminal B et le triple négatif [39] [40] [41], rejoignant ainsi les résultats des études asiatiques [43] et américaines [42]. Cependant, des études faites en Europe, en Inde [44] et en Pakistan [45] ont approuvé que la surexpression de l'HER2 était corrélée à un pronostic péjoratif et à un âge de découverte jeune.

Tableau XX : Les médianes d'âge dans les carcinomes mammaires infiltrants HER2 équivoques des différents pays

Les études	La médiane d'âge
Notre étude	49 ans
Marrakech 2017 [46]	48 ans
Marrakech 2020 [47]	49 ans
Fes [39]	45 ans
Rabat [40]	44 ans

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

Jordanie [35]	42 ans
Arabie Saoudite [48]	40 ans
Chicago [29]	56 ans
Chine [49]	59 ans

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 [48].

Le carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique est le type histologique le plus fréquent dans notre étude avec un pourcentage de 94,6%.

Le carcinome lobulaire et l'adénocarcinome mucineux sont les deuxièmes types les plus fréquents (1,8% chacun).

Ces résultats concordent avec la majorité des études marocaines ([46], [47], [41]), européennes [30], américaines [42], asiatiques ([49], [50], [44], [45]) et arabes ([48], [35]).

La revue de la littérature a reporté que la surexpression de l'HER2 est moins fréquente dans le carcinome lobulaire comparé aux carcinomes lobulaires de types non spécifique [51], et qu'elle a plus de chance d'être associée au sous type pléomorphe des carcinomes lobulaires [52] qui se caractérise généralement par un pronostic péjoratif et un pouvoir métastatique important [53].

**Tableau XXI : La répartition des carcinomes mammaires infiltrants HER2 équivoques
selon le type histologique**

Le type histologique Les Etudes	Le carcinome infiltrant de type non spécifique (%)	Le carcinome lobulaire infiltrant (%)	Autres (%)
Notre étude	94,6	1,8	3,6
M.Touraif [Marrakech](2017) [46]	76,7	1,6	21,6
O.Halloumi [Marrakech](2020) [47]	81,82	3,03	15,15
M.Bilous et al [Etats unis] [42]	95,5	4,5 (carcinomes lobulaires de sous type pléomorphe)	-
Y.Fan et al [Chine](2021) [49]	87,1	1,1	11,8
J.Zekri et al [Arabie Saoudite] (2021) [48]	93	-	7
V.Falcone et al [Europe] (2021) [30]	91,4	1,4	7,1

3. Le grade histo-pronostique SBR modifié par Ellis et Elston:

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 [54].

Dans notre étude 95,5% des tumeurs sont classées Grade II ou III selon Ellis et Elston, 4,5% seulement ont un Grade I qui est de meilleur pronostic.

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 [52] avec des pourcentages variables. Par exemple en Asie et aux Etats Unis ([42], [49]) les tumeurs HER2 équivoques étaient plus de grade III de SBR, alors que celles du Maroc ([41]-[46]) étaient de grade II de SBR, cela pourrait être résultant du comportement biologique différent des tumeurs appartenant à différents groupes ethniques.

Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

Dans d'autres études, aucune tumeur ne présentait un grade I de SBR, tel les études réalisées par S.Siadati et al [55] et V.Ludovini et al [56] qui ont prouvé que toutes les tumeurs de grade I ont un statut HER2 négatif. Néanmoins A. Fouad et al [39] et I. Rharrassi et al [40] ont trouvé des tumeurs HER2 équivoques 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 XXII : La répartition des carcinomes mammaires infiltrants HER2 équivoques selon le grade histopronostique SBR

Grade SBR Les études	Grade I (%)	Grade II (%)	Grade III (%)
Notre étude	4,5	79,3	16,2
M.Touraif [Marrakech](2017) [46]	-	56,6	43,4
O.Halloumi [Marrakech](2020) [47]	-	64,2	35,8
A.Fouad et al [Fes] (2013) [39]	13,1	47,4	39,5
I.Rharrassi et al [Rabat] (2021) [40]	15	75	10
M.Bilous et al [Etats unis] [42]	2,56	28,2	69,2
Y.Fan et al [Chine](2021) [49]	1,3	24,4	74,3
S.S.Mohanty et al [Inde] (2021) [44]	8,94	63,41	27,64

4. Les emboles vasculaires :

La conférence de consensus du collège des pathologistes américains tenue en 1999, recommandait l'évaluation de la présence des emboles vasculaires dans le tissu mammaire péri-tumoral confirmant ainsi son rôle pronostic.

Les emboles vasculaires sont définis par la présence de cellules tumorales dans les vaisseaux (sanguins et/ou lymphatiques) situés en périphérie du carcinome invasif [25].

Dans notre série, on a noté la présence d'emboles vasculaires dans 31,5% des carcinomes mammaires HER2 équivoques. Ce résultat est équivalent à celui trouvé à l'étude de Fes où ils ont noté la présence d'emboles vasculaires dans 37,7% [39] des cas seulement. En revanche, à Rabat [40] les emboles vasculaires étaient notés dans 55,75% et à Oujda [57] avec un pourcentage de 62%.

Nous avons observé que plus les récepteurs hormonaux sont positifs moins on a d'emboles vasculaires.

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

**Tableau XXIII : La répartition des carcinomes mammaires infiltrants HER2 équivoques
selon la présence d'embolés vasculaires**

Les embolés vasculaires Les études	Présent %	Absent %
Notre étude	31,5	68,5
Fes [39]	37,7	62,3
Rabat [40]	55,75	44,25
Oujda [57]	62	38

5. Le profil proliférative Ki67 :

Le Ki67 est un biomarqueur couramment évalué par immunohistochimie dans le cancer du sein [58], 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 [59].

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 [60] avec une possibilité d'utiliser la moyenne intra-laboratoire comme Cut-off point potentiel dans le futur.

Tableau XXIV : Les différents Cut-off points utilisés pour déterminer le niveau de prolifération tumorale

Etudes	Cut-off point %
Notre étude	20%
M.Touraif [Marrakech] (2017) [46]	20%
O.Halloumi [Marrakech] (2020) [47]	20%
R.Tashima et al [Japon] (2015) [61]	20%
J.Sun et al [Chine] (2015) [62]	14%
H.Zhen et al [Chine] (2017) [63]	20%
M.Healey et al [USA] (2017) [58]	14%
M.Elkablawy et al [Arabie saoudite] (2016) [64]	25%
M.Pistelli et al [Italie] (2021) [65]	20%
M.Dovic et al [Europe] (2020) [66]	14%
N.Soliman [Egypte] (2016) [67]	15%

Nous nous sommes basés dans notre étude sur les dernières recommandations qui précisent 20% comme Cut-off point.

Nous avons trouvé que 83,8% des cas avaient un Ki67 supérieur à 20%. Notre résultat rejoint les données de la littérature qui prouvent que le taux de Ki67 est significativement élevé dans le sous-type HER2 équivoques [62], et ceux de l'étude de A. Hashmi et al qui ont trouvé un pourcentage de 90% des cancers du sein HER2 équivoques qui avaient un Ki67 supérieur à 14% [68]. Cependant l'étude de Soliman et al a rapporté que seulement 34% des carcinomes

Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

mammaires HER2 équivoques exprimaient un Ki67 supérieur à 15% et ce résultat a été expliqué par le nombre considérablement faible des HER 2 équivoques impliqués dans son étude [67].

D'après notre résultat, nous avons une activité proliférative accrue des cellules surexprimant l'HER2.

Nous avons remarqué au cours de notre étude une moyenne de positivité de 40% dans notre structure, ce qui permettra d'utiliser ce pourcentage comme Cut-off point possible pour déterminer le statut prolifératif des carcinomes mammaires HER2 équivoque de notre région. Ce résultat est concordant avec celui de plusieurs études représentées dans le tableau ci-dessous :

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

Etude	Valeur médiane du Ki67 (%)
Notre étude	40
L.Stevanovic [Suisse] (2019) [59]	40
R.Tashima [Japan] (2015) [61]	41
J.Sun [Chine] (2015) [62]	40
A.Hashmi [Afghanistan] (2019) [68]	42

III. Corrélation entre les caractéristiques clinico-pathologiques des carcinomes mammaires infiltrants et la statut amplifié / non amplifié :

Au cours de la réalisation de ce travail et suite à notre recherche bibliographique nous avons trouvé un seul article similaire qui a exploré cette partie de notre étude. Cet article ne traite pas toutes les caractéristiques que nous avons mentionnées, c'est pourquoi nous n'avons pas eu la possibilité de toutes les comparer.

Peut-être que notre travail va déclencher la réalisation d'autres recherches surtout en prenant compte de la non disponibilité et du coût de cette analyse.

1. Le sexe :

La présente étude visait à élucider une association entre le sexe du patient et le statut amplifié / non amplifié dans les carcinomes mammaires HER2 équivoques. Nous avons donc trouvé que 20% des cas de sexe féminin avaient un statut amplifié, alors que 80% avaient un statut non amplifié. Concernant les cas de sexe masculin nous avons un seul cas qui avait un statut non amplifié. L'analyse statistique a montré une corrélation sans signification statistique ($p=0,802$).

Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

Nos résultats sont similaires à ceux reportés par l'étude de Jiayu Li et al.[71] faite en 2021 en Chine, qui rapporte une corrélation sans signification statistique ($p=0,130$)

Tableau XXVI : La corrélation entre l'âge et le statut amplifié / non amplifié dans les différentes études

Etude	Amplifié	Non amplifié	p
Notre étude	Féminin : 20% Masculin : 0	Féminin : 80% Masculin : 100%	0,802
Jiayu Li et al.[71] (Chine)	Féminin :	142	0,130

2. Le statut hormonal :

Afin de déterminer l'association entre le statut hormonal et le statut amplifié ou non amplifié, nous avons constaté que 24,6% des cas en préménopause avaient un statut amplifié et 75,4% avaient un statut non amplifié. Alors que pour les cas en postménopause 14% avaient un statut amplifié et 86% avaient un statut non amplifié. C'est une corrélation non significative ($p=0,124$).

3. Le carcinome in situ associé :

Pour déterminer le rôle pronostique du statut amplifié ou non amplifié en fonction du carcinome in situ associé des carcinomes mammaires HER2 équivoques, on a constaté d'après l'analyse de nos données que 34,9% des cas ayant un CIS associé avaient un statut amplifié alors que 65,1% avaient un statut non amplifié. Alors que pour les cas n'ayant pas de CIS associé 10,3% étaient amplifiés et 89,7% étaient non amplifiés. C'est une corrélation non significative ($p=0,002$).

4. Les atypies :

En vue de trouver la corrélation entre les atypies et le statut amplifié ou non amplifié des carcinomes mammaires infiltrants HER2 équivoques, on a trouvé d'après nos données que 5,1% des cas ayant des atypies légères étaient amplifiés et 94,9% étaient non amplifiés. Concernant les cas ayant des atypies modérées et sévères, 14,6% et 45,2%, respectivement, étaient amplifiés. Cette corrélation entre ces variables est significative avec un $p=0,000$.

Nos résultats sont similaires à ceux reportés par l'étude de Jiayu Li et al.[71] faite en 2021 en Chine, qui rapporte une corrélation statistiquement significative ($p<0,001$).

Tableau XXVII : La corrélation entre les atypies et le statut amplifié / non amplifié dans les différentes études

Etude	Amplifié	Non amplifié	p
Notre étude	Atypies légères : 5,1% Atypies modérées : 14,6% Atypies sévères : 45,2%	Atypies légères : 94,9% Atypies modérées : 85,4% Atypies sévères : 54,8%	0,000
Jiayu Li et al.[71] (Chine)	Atypies légères et modérées : 65,66% Atypies sévères : 90%	Atypies légères et modérées : 34,34% Atypies sévères : 10%	<0.001

5. Les mitoses :

L'association entre la présence de mitoses ou non et le statut amplifié ou non amplifié des carcinomes mammaires infiltrants HER2 équivoques, on a constaté que 21,7% des carcinomes ayant des mitoses étaient amplifiés et 78,3% non amplifiés. Alors que pour les cas n'ayant pas de mitoses 10,5% étaient amplifiés et 89,5% étaient non amplifiés. Cette corrélation est non significative ($p=0,217$).

Ce résultat est équivalent à celui trouvé par l'étude de Jiayu Li et al. [71] où ils ont noté que 39,4% des carcinomes ayant des mitoses étaient amplifiés et 60,6% non amplifiés. Cette corrélation est non significative statistiquement ($p=0,668$).

Tableau XXVIII : La corrélation entre les mitoses et le statut amplifié / non amplifié dans les différentes études

Etude	Amplifié	Non amplifié	p
Notre étude	Mitoses présentes : 21,7% Mitoses absentes : 10,5%	Mitoses présentes : 78,3% Mitoses absentes : 89,5%	0,217
Jiayu Li et al. [71](Chine)	39,4%	60,6%	0,668

6. Le grade histopronostique SBR :

L'association entre le grade SBR et le statut amplifié ou non amplifié des carcinomes mammaires infiltrants HER2 équivoques, on a constaté que pour les cas de grade I, II et III le

Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

pourcentage des cas amplifié était 20%, 15,9% et 38,9% respectivement. Cette corrélation n'a pas atteint le niveau de signification statistique ($p=0,108$).

D'après la revue de la littérature, nos résultats sont similaires à ceux décrits par Jiayu Li et al. [71] où ils ont noté une corrélation non significative ($p=0,019$).

Tableau XXIX : La corrélation entre le grade SBR et le statut amplifié / non amplifié dans les différentes études

Etude	Amplifié	Non amplifié	p
Notre étude	SBR I : 20% SBR II : 15,9% SBR III : 38,9%	SBR I : 80% SBR II : 84,1% SBR III : 61,1%	0,108
Jiayu Li et al. [71] (Chine)	SBR I : 0% SBR II : 36,53% SBR III : 33,63%	SBR I : 100% SBR II : 63,47% SBR III : 66,37%	0,019

7. Emboles vasculaires :

L'association entre le statut amplifié ou non amplifié et la présence d'emboles vasculaires, on a trouvé que pour les cas ayant des emboles vasculaires présents 40% étaient amplifiés et 60% non amplifiés. Alors que pour les cas ayant des emboles vasculaires absents 10,5% étaient amplifiés et 89,5% non amplifiés.

Cette corrélation a une forte signification ($p=0.0001$).

IV. Corrélation entre le profil phénotypique des marqueurs immunohistochimiques des carcinomes mammaires infiltrants et le statut amplifié / non amplifié :

1. Les récepteurs à l'œstrogène :

Afin d'étudier l'association entre les récepteurs d'œstrogène et le statut amplifié ou non des carcinomes mammaires HER2 équivoques, nos résultats étaient les suivants ; parmi les cas qui expriment des récepteurs à l'œstrogène positifs 22,2% étaient amplifiés et 77,8% non amplifiés. Et parmi ceux qui n'expriment pas des récepteurs à l'œstrogène 13,3% avaient un statut amplifié et 86,7% avaient un statut non amplifié. Cette corrélation n'est pas significative ($p=0,223$).

2. Les récepteurs de la progestérone :

Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

En vue d'étudier l'association entre les récepteurs de la progestérone et le statut amplifié et non amplifié des carcinomes mammaires HER2 équivoques, nos résultats étaient les suivants ; parmi les cas qui expriment des récepteurs de la progestérone positifs 30% étaient amplifiés et 70% non amplifiés. Alors que parmi ceux qui n'expriment pas des récepteurs de la progestérone 14,3% étaient amplifiés et 85,7% étaient non amplifiés. Cette corrélation n'est pas significative ($p=0.43$).

3. Le marqueur Ki67 :

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 [69].

20,8% des cas positifs au Ki67 étaient amplifiés 79,2% étaient non amplifiés. Alors que pour les cas qui avaient un Ki67 négatifs 100% étaient non amplifiés. La corrélation est non significative ($p=0,324$).

On peut déduire que les carcinomes mammaires infiltrants équivoques amplifiés sont différents des non amplifiés. Ils ont une morphologie cytonucléaire peu différenciée avec un pléomorphisme plus marqué. Ils sont donc de pronostic péjoratif. Les caractéristiques clinico-pathologiques concordent avec le profil moléculaire donc devraient être pris en considération comme facteur pronostique.

Dans les carcinomes mammaires infiltrants HER2 équivoques de notre série, le statut amplifié / non amplifié était corrélé aux atypies cytonucléaires plus marquées à la présence d'emboles vasculaires et aux emboles vasculaires, et négativement corrélée au statut hormonal, au Carcinome In Situ associé, à la présence des mitoses, au score SBR, aux récepteurs œstrogénostatifs et au Ki67.

Tableau XXX: L'association du statut amplifié / non amplifié aux facteurs clinico-immuno-pathologiques des carcinomes mammaires HER2 équivoques :

Les Variables	Le statut amplifié / non amplifié
	La valeur p
Le sexe	$p= 0,802$
Le statut hormonal	$p= 0,124$
Le CIS associé	$p= 0,002$
Les atypies	$p= 0,000$
Les mitoses	$p= 0,217$

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

Le grade SBR	p= 0,108
Les emboles vasculaires	p= 0,001
Les récepteurs à l'œstrogène	p= 0,223
Les récepteurs de la progestérone	p= 0,430
Le Ki67	p= 0,324



RECOMMANDATIONS



Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

Conformément aux récentes recommandations internationales de classification moléculaire, on note que dans la région de Marrakech les carcinomes mammaires HER2(2+) équivoques 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.

Une discordance a été remarquée entre les différentes études Marocaines, qui est probablement due à la non standardisation des études avec les recommandations internationales récentes. Ainsi, on suggère :

- L'utilisation d'une guideline prédéfinie et standardisée qui suit les dernières recommandations récentes de St Gallen 2015, pour classer les carcinomes mammaires infiltrants.
- Réaliser des études similaires au niveau national pour déterminer d'une façon précise les caractéristiques clinico-pathologiques des carcinomes mammaires HER2 équivoques et guider la stratégie thérapeutique.
- Compléter ce travail par une étude génétique plus approfondie sur les carcinomes mammaires et en étudiant leurs profils moléculaires par séquençage nouvelle génération (NGS) pour mieux préciser l'hétérogénéité inter et intra-tumorale.
- 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.

En réalisant notre étude, nous avons remarqué le manque d'un grand nombre d'informations cliniques et radiologiques qui n'ont pas été communiquées par les cliniciens, ainsi qu'une gestion de la phase pré-analytique non optimale avec des problèmes de retard de fixation fréquents. Devant ces observations, nos recommandations seront les suivantes :

- Sensibiliser les chirurgiens, cliniciens et radiologues sur l'importance des données cliniques pour une meilleure lecture histo-pathologique et immuno-histochimique.
- Sensibiliser le personnel paramédical et essentiellement des blocs opératoires sur l'importance du respect de la phase pré-analytique par la mise en place de journées de formation et des posters affichés au bloc opératoire.

Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

- Impliquer le laboratoire d'anatomie pathologique dans des protocoles d'assurance qualité optimale.
- Mettre en place une formation de techniciens spécialisés en Anatomie Pathologique et assurer leur formation continue.
- 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 savoir directement le statut amplifié ou non amplifié des 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 carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

Les thérapies anti-HER2 ont révolutionné le pronostic des carcinomes mammaires HER2 équivoques. 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 équivoques et déterminer la valeur pronostic et prédictive du statut amplifié ou non amplifié de 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 équivoques 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 le statut amplifié ou non amplifié est corrélé positivement à aux atypies et aux emboles vasculaires mais de façon non significative au sexe, au statut hormonal, au Carcinome In Situ associé, à la présence des mitoses, au score SBR, aux récepteurs à l'œstrogène, aux récepteurs de la progestérone et au Ki67.

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



RESUMES



Résumé

La classification moléculaire des carcinomes mammaires infiltrants basée sur l'expression génique puis sur le profil protéique a permis de distinguer cinq groupes moléculaires : luminal A, luminal B, Her2/neu, basal-like et non-classées. L'objectif de cette étude réalisée au service d'anatomie pathologique au CHU Mohamed VI de Marrakech est de réaliser une corrélation morphologique et moléculaire des carcinomes mammaires infiltrants HER 2 équivoques.

Méthodes

Etude rétrospective étalée sur 45 mois, comportant 111 patients colligés au CHU Mohamed VI pour le diagnostic et le suivi. Les carcinomes mammaires infiltrant Her2 équivoques sont analysés morphologiquement et moléculairement et classés en amplifié et non amplifié.

Résultats

80.2% des carcinomes mammaires infiltrants équivoques reçus sont non amplifiés et 19.8% sont amplifiés. Le groupe non amplifié renferme le plus faible taux de CIS associé, de grade III, d'embolies vasculaires ainsi que de métastases et mitoses associés ; alors que le groupe des amplifiés représentent un taux élevé de grade III, une importante proportion d'embolies vasculaires, et un pourcentage positif de progestérone et œstrogène ainsi qu'un Ki67 positif.

Conclusion

Les carcinomes mammaires infiltrants équivoques amplifiés sont différents des non amplifiés et ils sont de pronostic péjoratif. Les caractéristiques clinico-pathologiques concordent avec le profil moléculaire donc devraient être pris en considération comme facteurs pronostiques.

Summary

The molecular classification of invasive breast carcinomas based on gene expression and then on protein profile has made it possible to distinguish five molecular groups: luminal A, luminal B, Her2/neu, basal-like and unclassified. The objective of this study made in the pathological anatomy department at the UH Mohammed VI in Marrakech is to achieve a morphological and molecular correlation of equivocal HER 2 infiltrating breast carcinomas.

Methods

This retrospective study is spread over 45 months, comprising 111 patients collected at the UH Mohammed VI for diagnosis and monitoring. The equivocal Her2-infiltrating breast carcinomas are analyzed morphologically and molecularly and classified as amplified and non-amplified.

Results

Eighty-point two percent of equivocal infiltrating breast carcinomas received are non-amplified and 19.8% are amplified. The non-amplified group contains the lowest rate of associated CIS, grade III, vascular emboli as well as associated metastases and mitoses; while the amplified group represents a high rate of grade III, a significant proportion of vascular emboli, and a positive percentage of progesterone and estrogen as well as a positive Ki67.

Conclusion

Amplified equivocal infiltrating breast carcinomas are different from non-amplified ones and have a pejorative prognosis. The clinicopathologic features are consistent with the molecular profile so it should be considered as prognostic factors.

ملخص

التصنيف الجزيئي لسرطانات الثدي يعتمد على أساس التعبير الجيني ثم على ملف البروتين، مما جعل من الممكن التمييز بين خمس مجموعات جزيئية :
Luminal A , Luminal B , Basallike وغير المصنفة .

الهدف من هذه الدراسة التي أجريت في قسم التشريح المرضي في المركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس في مراكش هو دراسة علاقة الترابط بين الخاصيات الشكلية والجزيئية لسرطان الثدي المنتشر HER(2+) équivoque.

المنهجية:

هذه الدراسة ذات الأثر الرجعي والممتدة على 45 شهرا، تضم 111 مريضا تم جمعهم في المركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس في مراكش لتشخيصهم ومراقبتهم. تمت دراسة وتحليل سرطانات الثدي HER(2+) équivoque شكليا وجزئيا مما مكن من تصنيفها إلى مضخمة وغير مضخمة.

النتائج:

نسبة % 80,2 من سرطانات الثدي المنتشرة HER(2+) équivoque المدروسة غير مضخمة و 19,8 % مضخمة. تضم المجموعة غير المضخمة أقل نسبة من السرطانة اللابدة ، الدرجة الثالثة من تصنيف SBR ، الصمات الوعائية بالإضافة الي النقائل و الانقسام الفتيلي . في حين ان المجموعة المضخمة تمثل نسبة عالية من الدرجة الثالثة من تصنيف SBR ، نسبة كبيرة من الصمات الوعائية ونسبة موجبة من البروجسترون و الإستروجين بالإضافة الى Ki67 موجبة .

خلاصة:

تختلف سرطانات الثدي المضخمة عن سرطانات الثدي غير المضخمة وهي ذات تشخيص مثير للقلق.
تتوافق الميزات الإكلينيكية المرضية مع المظهر الجزيئي لذلك يجب اعتبارها عوامل تنبؤية.



Fiche d'exploitation :

Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie : corrélation morphologique et moléculaire

Numéro de dossier :

Age :

Sexe : Masculin Féminin

Statut hormonal : Préménopause : Postménopause :

Type de prélèvement mammaire:

- Biopsie mammaire :
 - Micro biopsie :
 - Macro biopsie :
 - Biopsie chirurgicale :
- Pyramidectomie :
- Mastectomie :
- Biopsie d'autres site :
A spécifier :

Cas : Interne : Externe :

Caractéristiques histopathologiques :

- Type histologique :
 - 1) Carcinomes mammaires invasifs :
 - NOS :
 - Carcinome oncocytaire
 - Carcinome riche en lipide
 - Carcinome riche en glycogène
 - Carcinome sébacé
 - Carcinome pléomorphe
 - Carcinome à stroma de cellules géantes ostéoclaste-like
 - Carcinome choriocarcinomateux
 - Carcinome lobulaire infiltrant
 - Carcinome tubuleux
 - Carcinome cribiforme
 - Adénocarcinome mucineux
 - Cystadénocarcinome mucineux
 - Carcinome micropapillaire invasif du sein
 - Adénocarcinome apocrine
 - Carcinome métaplasique

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

2) Tumeurs rares et de type glandes salivaires :

- Carcinome sécrétant
- Carcinome à cellules acineuses
- Carcinome mucoépidermoïde
- Adénocarcinome polymorphe
- Carcinome adénoïde kystique
- Carcinome à cellules hautes à polarité inversée

3) Néoplasmes papillaires :

- Carcinome canalaire papillaire in situ
- Carcinome papillaire encapsulé
- Carcinome papillaire solide
- Carcinome papillaire invasif

4) Carcinomes neuroendocrines :

- Carcinomes neuroendocrines bien différencié
- Carcinomes neuroendocrines peu différencié à petites cellules
- Carcinomes neuroendocrines peu différencié à grandes cellules

- Architectures : tube travées cellules isolées massif
- CIS associé : Oui Non
- Si oui : bas grade haut grade
- Atypies : légère modérée sévère
- Mitose : Légère modérée sévère
- Score SBR modifié: grade I grade II grade III
- Emboles vasculaire: Oui Non
- ER : 20%< 20-60% > 60%
- PR : 20%< 20-60% >60%

Caractéristiques Immunohistochimiques:

- HER 2 : négatif
 1+ : négatif
 2+ : équivoque
 3+ : enrichi
- Ki67 : <10% 10-14% 15-20% 20-40%
 40-60% 60-80% > 80%

- Biologie moléculaire : Amplifiée :
 Non amplifiée :



BIBLIOGRAPHIE



**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

1. **Plu-Bureau G .**
Sein et hormones Gynécologie
[810-A-10] ; 2002
2. **Bengobrane H.**
Pronostic du cancer du sein à l'institut de carcinologie
Salah Azaiz de Tunis Eastern Mediterranean Health Journal, Vol.13, No. 2, 2007
3. **El Kacemi H.**
Le cancer du sein à l'INO en 2003, étude épidémiologique, clinique et thérapeutique
[mémoire] Rabat. Université de Rabat ; 2005.
4. **N.M.Almasri, M.Al Hamad**
Immunohistochemical evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 and estrogen and progesterone receptors in breast carcinoma in Jordan
Breast Cancer Research 2005, 7: R598-R604
5. **M.O.Vilain .**
Détection immunohistochimique des récepteurs de l'oestradiol et de la progesterone sur coupes en paraffine après traitement par micro-ondes.
Ann Pathol, 1997, 17, N 2, p. 82-88
6. **I. Treilleux, A. Brémond**
Pronostic des cancers du sein.
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Gynécologie, 865-F-20,2002, 7 p4.
7. **S.A.Aziz .**
Significance of Immunohistochemical c-Eerb-2 Product Localisation Pattern for Prognosis in Human Breast Cancer ;
Pathology oncology research, Vol 7, No 3, p.190, 2001.
8. **S.Ménard .**
Role of HER2 Gene Overexpression in Breast Carcinoma;
Journal of cellular physiology 182:p. 150 (2000).
9. **Chieh L.**
erb-b2 Amplification by Fluorescence In Situ Hybridization in Breast Cancer Specimens Read as 2+ in Immunohistochemical Analysis
Am J Clin Pathol. 2005 ;124(1) :97-102.
10. **Wasielewski R, Mengel M, Nolte M, Werner M, Werner M.**
Influence of Fixation, Antibody Clones, and Signal Amplification on Steroid Receptor Analysis.
Breast Journal. 1998 Jan;4(1):33-40.
11. **Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH.**

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

- Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 1 (11);31(31):3997-4013.
12. **MacGrogan G, Mathieu MC, Poulet B .**
GEFPICS. Recommandations du GEFPICS concernant la phase préanalytique pour l'évaluation de HER2 et des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein : mise à jour 2014.
Ann Pathol 2014;34(5):366-72.
13. **De Gramont A, Watson S, Ellis LM .**
Pragmatic issues in biomarker evaluation for targeted therapies in cancer.
Nat Rev Clin Oncol 2015;12(4):197-212.
14. **Varga Z, Diebold J, Dommann-Scherrer C, Frick H, Kaup D, Noske A Obermann E, et al** How Reliable Is Ki-67 Immunohistochemistry in Grade 2 Breast Carcinomas A QA Study of the Swiss Working Group of Breast- and Gynecopathologists.
PLoS One. 2012; 25;7(5): 37379.
15. **Hanna WM, Rüschoff J, Bilous M**
HER2 in situ hybridization in breast cancer: clinical implications of polysomy 17 and genetic heterogeneity.
Mod Pathol 2014;27(1): 4-18.
16. **Fiche M Fluorescence in situ hybridisation (FISH):**
Current developments and prospects in pathology.
Ann pathology; 2001 Oct; 21 (5): 383-5
17. **Penault-Llorca F .**
L'évaluation immunohistochimique du statut HER2 dans les carcinomes mammaires infiltrants : mise au point du protocole technique et de la lecture des résultats : recommandations.
Annales de pathologie, Vol 22 ; N° 2-Avril 2002 ; 150-157
18. **Antonio C Wolff .**
American society of clinical oncology/college of American pathologists guideline : recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 testing in breast cancer.
J of Clin Oncol 2007; 25: 118-145.
19. **Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BR .**
Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer : American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists
Clinical Practice Guideline Focused Update J Clin Oncol. 2018 ;36:2105-2122.
20. **Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J.**
-

**Les carcinomes mammaires infiltrants Her 2 (2+) équivoques en immunohistochimie :
corrélation morphologique et moléculaire**

- Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer.
JNCI Journal of the National Cancer Institute 2009 (5) 20;101(10):736-50.
21. **Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, Gnant M .**
De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017.
Ann Oncol. 2017 ;28:1700-1712
22. **www.depistagesein.ca/sante-anatomie.html**
23. **Ross MH, Pawlina W.**
Histology - A Text and Atlas. 6th Edition Lippincott Williams et Wilkins - Wolters Kluwer.
2011: 1-996.
24. **http://medecine.univ-batna2.dz/sites/default/files/medecine/files/la_glande_mammaire.pdf**
25. **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.
26. **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.
27. **Franchet C, Djerroudi L, Maran-Gonzalez A, Abramovici O, Antoine M, Becette V**
Mise à jour 2021 des recommandations du GEFPICS pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers infiltrants du sein en France *Ann Pathol.*
2021 Nov;41(6):507-520.
28. **Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H.**
Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation.
Int J Cancer 1983;31: 13-20
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, Gula 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. **Bennis SS, Abbass FF, Akasbi YY, Znati KK, Amrani KK, Elmesbahi OO.**
Prevalence of molecular subtypes and prognosis of invasive breast cancer in north-east of Morocco: retrospective study.
BioMed Central Research Notes. 2012;5(1):436.
33. **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.
BioMed Central Womens Health. 2017;9;17(1):3.
34. **Fourati A, Boussem H, May MVEL, Goucha A, Dabbabi B, Gamoudi A.**
Descriptive analysis of molecular subtypes in Tunisian breast cancer. Asian Pacific Journal of Clinical Oncology.
2014;10:69-74.
35. **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 Research. 2005;7(5):598-604.
36. **Preat F, Simon P, Noel J-C.**
Differences in breast carcinoma immunohistochemical subtypes between immigrant Arab and European women. Diagnostic Pathology.
2014;9:1-5.
37. **Runnak MA, Hazha MA, Hemin HA, Wasan AA, Rekawt RM, Michael HD.**
A population-based study of Kurdish breast cancer in northern Iraq: hormone receptor and HER2 status. A comparison with Arabic women and United States SEER data. BioMed Central Women's Health.
2012; 22(6);12:16.
38. **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
39. **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.
40. **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

- 41. 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.
- 42. 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*
- 43. 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
- 44. 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.
- 45. 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
- 46. 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
- 47. 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
- 48. 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.
- 49. 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.
50. **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.
51. **Krishnamurti U, Silverman JF.**
HER2 in breast cancer: a review and update.
Adv Anat Pathol. 2014 Mar;21(2):100-7.
52. **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
53. **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.
54. **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.
55. **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.
56. **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.
57. **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.
58. **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.

- 59. 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.
- 60. 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.
- 61. 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.
- 62. 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.
- 63. 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.
- 64. 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
- 65. 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.
- 66. 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.
- 67. 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.

- 68. 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.
- 69. 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.
- 70. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al.**
Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update.
J Clin Oncol. (2018) 36:2105-22. doi: 10.1200/JCO.2018.77.8738.
- 71. Jiayu Li , Yehan Zhou , Yunzhu Li , and Yang Liu**
Nuclear Morphological Characteristics in Breast Cancer: Correlation with Hormone Receptor and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

قسم الطبيب

أقسم بالله

العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب

والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

سرطانات الثدي المنتشرة $Her2(2+)$ équivoque في الكيمياء النسيجية المناعية علاقة الترابط بين الخاصيات الشكلية والجزيئية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية 25/11/2022

من طرف

الانسة أميمة الرگراكي

المزداة في 03 فبراير 1997 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

سرطان الثدي - تصنيف Ki67 - $Her2(2+)$ équivoque - علاقة ترابط عوامل منذرة
جزيئي الحالة المضخمة - حالة غير مضخمة

اللجنة

الرئيس

المشرفة

الحكام

السيدة **م. خوشاني**
أستاذة في طب أمراض السرطان

السيدة **ح. الرايس**
أستاذة في علم التشريح المرضي

السيدة **ر. بلبركة**
أستاذ في العلاج الإشعاعي