



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

Année 2024

Thèse N° 136/2024

**Le cancer du sein HER2 Low expérience du service  
d'oncologie médicale CHU Mohamed VI (2017–2022).**

**THÈSE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/05/2024

PAR

**Mr. Keddabi Hatim**

Née le 24/04/1998 à ES-Smara

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

**MOTS-CLÉS**

Cancer du sein - immunohistochimie – HER2 Low – anticorps conjugués

**JURY**

<b>Mme.</b>	<b>R. BELBARAKA</b> Professeur d'Oncologie médicale	<b>PRESIDENTE</b>
<b>Mr.</b>	<b>M. EL FADLI</b> Professeur agrégé d'Oncologie médicale	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mme</b>	<b>H. RAIS</b> Professeur d'Anatomopathologie	<b>JUGE</b>



# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

{ رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ  
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ  
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ  
لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ  
وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ }

سورة الأحقاف

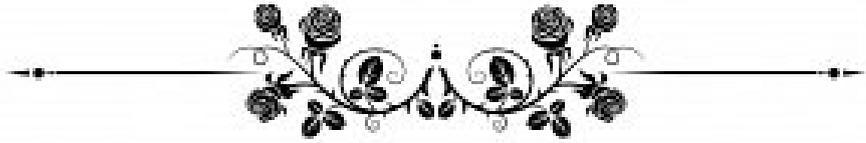


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



## 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 doyenne à la Recherche et la Coopératio : Pr. Hanane RAISS  
Vice doyenne aux Affaires Pédagogiques : Pr. Ghizlane DRAISS  
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGL

**LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	BOUSKRAOUI Mohammed (Doyen)	P.E.S	Pédiatrie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie

13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUJAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	ZOUHAIR Said	P.E.S	Microbiologie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
30	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
31	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
34	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
35	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
36	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
37	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique

38	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
40	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
42	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
43	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
47	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
49	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
50	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
51	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
52	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
54	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
62	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques

63	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
64	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
65	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
67	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
68	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
73	LAKMICHY Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
74	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
75	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
76	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
77	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
78	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
80	GHOUNDALE Omar	P.E.S	Urologie
81	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
82	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
83	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
84	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
85	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
86	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
87	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie

88	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
89	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
90	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
91	BELKHOUS Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
92	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
93	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
94	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
95	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
96	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
97	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
98	BOURRAHOUSAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
99	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
102	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
103	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
104	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
105	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
106	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
107	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
108	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
110	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
111	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
112	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie

113	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
114	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
115	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
116	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
117	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
118	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
119	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
120	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
121	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
122	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
123	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
124	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
125	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
126	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
127	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
128	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
129	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
130	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
131	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
133	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
134	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
135	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
136	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie

137	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
138	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
139	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique
140	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
141	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
142	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
143	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
144	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
145	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
146	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
147	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
148	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
149	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
150	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
151	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
152	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
153	NADER Youssef	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
154	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
155	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
156	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
157	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
158	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
159	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)

160	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
161	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
162	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
163	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
164	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
165	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
166	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-pathologique
167	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
168	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie

169	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
170	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
171	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
172	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
173	GEBRATI Lhoucine	Pr Hab	Chimie
174	FDIL Naima	Pr Hab	Chimie de coordination bio-organique
175	LOQMAN Souad	Pr Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
176	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
177	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
178	MILOUDI Mouhcine	Pr Ag	Microbiologie-virologie
179	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
180	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
181	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
182	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
183	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique

184	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
185	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
186	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
187	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
188	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
189	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
190	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
191	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
192	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
193	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
194	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
195	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
196	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
197	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
198	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
199	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
200	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
201	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
202	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
203	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
204	CHAHBI Zakaria	Pr Ass	Maladies infectieuses
205	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ass	Anatomie
206	DARFAOUI Mouna	Pr Ass	Radiothérapie
207	EL-QADIRY Rabiya	Pr Ass	Pédiatrie
208	ELJAMILI Mohammed	Pr Ass	Cardiologie

209	HAMRI Asma	Pr Ass	Chirurgie Générale
210	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ass	Parasitologie mycologie
211	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
212	BENZALIM Meriam	Pr Ass	Radiologie
213	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
214	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ass	Microbiologie-virologie
215	HAJHOUI Farouk	Pr Ass	Neurochirurgie
216	EL KHASSOUI Amine	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
217	MEFTAH Azzelarab	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
218	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
219	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
220	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
221	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
222	WARDA Karima	Pr Ass	Microbiologie
223	EL AMIRI My Ahmed	Pr Ass	Chimie de Coordination bio-organique
224	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
225	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
226	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
227	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
228	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
229	FASSI Fihri Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
230	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
231	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
232	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie

233	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
234	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
235	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
236	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
237	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
238	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
239	SBAI Asma	Pr Ass	Informatique
240	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
241	CHEGGOUR Mouna	Pr Ass	Biochimie
242	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
243	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
244	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
245	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
246	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
247	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
248	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
249	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
250	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
251	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
252	ZIRAQI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
253	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
254	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
255	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
256	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
257	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie

258	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
259	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
260	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
261	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
262	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
263	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
264	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
265	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
266	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
267	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
268	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
269	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
270	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale
271	AHMANNA Hussein-choukri	Pr Ass	Radiologie
272	AIT M'BAREK Yassine	Pr Ass	Neurochirurgie
273	ELMASRIOUI Joumana	Pr Ass	Physiologie
274	FOURA Salma	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
275	LASRI Najat	Pr Ass	Hématologie clinique
276	BOUKTIB Youssef	Pr Ass	Radiologie
277	MOUROUTH Hanane	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
278	BOUZID Fatima zahrae	Pr Ass	Génétique
279	MRHAR Soumia	Pr Ass	Pédiatrie
280	QUIDDI Wafa	Pr Ass	Hématologie
281	BEN HOUMICH Taoufik	Pr Ass	Microbiologie-virologie
282	FETOUI Imane	Pr Ass	Pédiatrie

283	FATH EL KHIR Yassine	Pr Ass	Traumato-orthopédie
284	NASSIRI Mohamed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
285	AIT-DRISS Wiam	Pr Ass	Maladies infectieuses
286	AIT YAHYA Abdelkarim	Pr Ass	Cardiologie
287	DIANI Abdelwahed	Pr Ass	Radiologie
288	AIT BELAID Wafae	Pr Ass	Chirurgie générale
289	ZTATI Mohamed	Pr Ass	Cardiologie
290	HAMOUCHE Nabil	Pr Ass	Néphrologie
291	ELMARDOULI Mouhcine	Pr Ass	Chirurgie Cardio-vasculaire
292	BENNIS Lamiae	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
293	BENDAOUUD Layla	Pr Ass	Dermatologie
294	HABBAB Adil	Pr Ass	Chirurgie générale
295	CHATAR Achraf	Pr Ass	Urologie
296	OUMGHAR Nezha	Pr Ass	Biophysique
297	HOUMAID Hanane	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
298	YOUSFI Jaouad	Pr Ass	Gériatrie
299	NACIR Oussama	Pr Ass	Gastro-entérologie
300	BABACHEIKH Safia	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
301	ABDOURAFIQ Hasna	Pr Ass	Anatomie
302	TAMOUR Hicham	Pr Ass	Anatomie
303	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
304	EL FAHIRI Fatima Zahrae	Pr Ass	Psychiatrie
305	BOUKIND Samira	Pr Ass	Anatomie
306	LOUKHNATI Mehdi	Pr Ass	Hématologie clinique
307	ZAHROU Farid	Pr Ass	Neurochirurgie

308	MAAROUFI Fathillah Elkarim	Pr Ass	Chirurgie générale
309	EL MOUSSAOUI Soufiane	Pr Ass	Pédiatrie
310	BARKICHE Samir	Pr Ass	Radiothérapie
311	ABI EL AALA Khalid	Pr Ass	Pédiatrie
312	AFANI Leila	Pr Ass	Oncologie médicale
313	EL MOULOUA Ahmed	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
314	LAGRINE Mariam	Pr Ass	Pédiatrie
315	OULGHOUL Omar	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
316	AMOCH Abdelaziz	Pr Ass	Urologie
317	ZAHLAN Safaa	Pr Ass	Neurologie
318	EL MAHFOUDI Aziz	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
319	CHEHBOUNI Mohamed	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
320	LAIRANI Fatima ezzahra	Pr Ass	Gastro-entérologie
321	SAADI Khadija	Pr Ass	Pédiatrie
322	DAFIR Kenza	Pr Ass	Génétique
323	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	Pr Ass	Neurologie
324	ABAINOU Lahoussaine	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
325	BENCHANNA Rachid	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
326	TITOU Hicham	Pr Ass	Dermatologie
327	EL GHOUL Naoufal	Pr Ass	Traumato-orthopédie
328	BAHI Mohammed	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
329	RAITEB Mohammed	Pr Ass	Maladies infectieuses
330	DREF Maria	Pr Ass	Anatomie pathologique
331	ENNACIRI Zainab	Pr Ass	Psychiatrie
332	BOUSSAIDANE Mohammed	Pr Ass	Traumato-orthopédie

333	JENDOUCI Omar	Pr Ass	Urologie
334	MANSOURI Maria	Pr Ass	Génétique
335	ERRIFAIY Hayate	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
336	BOUKOUB Naila	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
337	OUACHAOU Jamal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
338	EL FARGANI Rania	Pr Ass	Maladies infectieuses
339	IJIM Mohamed	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
340	AKANOUR Adil	Pr Ass	Psychiatrie
341	ELHANAFI Fatima Ezzohra	Pr Ass	Pédiatrie
342	MERBOUH Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
343	BOUROUMANE Mohamed Rida	Pr Ass	Anatomie
344	IJDDA Sara	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques

**LISTE ARRETEE LE 09/01/2024**



**DÉDICACES**



*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »*

*Marcel Proust.*



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

*Je dédie cette thèse ...* 



*Tout d'abord à Allah,*

اللهم لك الحمد حمداً كثيراً طيباً مباركاً فيه عدد خلقك ورضى نفسك ووزنة عرشك  
ومداد كلماتك اللهم لك الحمد ولك الشكر حتى ترضى ولك الحمد ولك الشكر عند  
الرضى ولك الحمد ولك الشكر دائماً وأبداً على نعمتك

A mes très chers parents : KEDDABI Abdessadak, EL HAMRI Fatíha.

Envers qui je voudrais exprimer ma gratitude, ma profonde affection, ma sincère reconnaissance et mon profond respect et sans qui je ne serai pas là aujourd'hui. Vos prières et vos sacrifices m'ont comblé tout au long de mon parcours. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Je vous souhaite santé et longue vie.

À mes chers frère et sœur :

Je vous remercie énormément mes chers frère Ayoub et soeur Sarah, Avec toute mon affection pour votre soutien illimité, vos sacrifices et votre dévouement.

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

À toute la famille

KEDDABI.

À toute la famille

EL HAMRI.

À mes très chers amis:

Anas K, Achraf M, Nourdine A, Noamane L ,  
Ayamne C, Zakaria L , Mohammed L , Adnane M ,  
Mehdi K , Imane k , Kenza L. Wissal L

À tous mes enseignants de primaire, collège, lycée, et de  
la faculté de médecine de Marrakech.

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



# REMERCIEMENTS



À notre maître et présidente de thèse : Professeur Belbaraka Rhizlane  
Professeur d'oncologie médicale

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous avez donné en acceptant de présider notre jury de thèse. Votre engagement et votre expertise ont grandement enrichi ce processus académique, et nous sommes véritablement honorés de bénéficier de votre éminente présence. Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la sympathie et la modestie qui émanent de votre personne. Veuillez considérer ce modeste travail comme expression de notre reconnaissance.*

À notre maître et rapporteur de thèse : Professeur Mohammed El Fadli  
Professeur d'ONCOLOGIE MEDICALE

*C'est avec une immense reconnaissance que je souhaite exprimer mon profond honneur et ma grande gratitude pour avoir accepté de diriger mon travail. Votre disponibilité remarquable et vos précieuses recommandations ont été des éléments cruciaux qui ont grandement contribué à la réussite de ce travail. Le temps que vous avez consacré à guider ce travail a été inestimable, et je suis véritablement touché par votre soutien constant et bienveillant tout au long du processus. Je tiens également à souligner que vos qualités professionnelles et humaines représentent pour moi un modèle inspirant. Votre rigueur et votre bienveillance m'ont non seulement guidée, mais m'ont également permis de m'épanouir dans la réalisation de ce travail. Professeur, je tiens à vous adresser toute ma profonde gratitude. Votre contribution a été inestimable, et je suis honoré d'avoir bénéficié de votre direction éclairée.*

À notre maître et juge de thèse : Professeur Hanane Rais

Professeur d'ANATOMOPATHOLOGIE

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil très aimable. Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre modestie qui demeurent exemplaires. Veuillez trouver, chère Maître, le témoignage de notre grande reconnaissance et de notre profond respect.*



**LISTE DES ABRÉVIATIONS**



## LISTE DES ABRÉVIATIONS

**ADC:** Antibody–drug conjugates

**ACR:** American College of Radiology

**ADP:** Adénopathie

**ASCO:** American Society of Clinical Oncology

**BIRADS:** BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM

**CA 15–3:** Cancer Antigen 15–3

**CISH :** Hybridation Chromogénique In Situ

**CRCR :** Registre des Cancers de la Région Du Grand Casablanca

**EV :** Emboles vasculaires

**EGFR :** Epidermal Growth Factor Receptor

**FDA :** Food and Drug Administration

**FISH :** Hybridation in situ par fluorescence

**HER 2 :** Human Epidermal Growth Factor Receptor–2

**HR :** Hazard Ratio

**IC :** Intervalle de confiance

**IHC :** Immunohistochimie

**IRM :** Imagerie par résonance magnétique

**ISH :** hybridation in situ

**RCR :** Registre des Cancers de Rabat

**RCP :** Réponse pathologique complète

**RH:** Récepteurs hormonaux

**RE:** Récepteurs aux œstrogènes

**RP :** Récepteurs à la progestérone

**RTH :** Radiothérapie

**SISH:** Hybridation in situ à l'argent

**TNBC :** Cancer du sein triple négatif

**TNM :** Tumor, Nodes, Metastasis



# PLAN

<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>4</b>
<b>I. TYPE DE L'ETUDE</b>	<b>5</b>
<b>II. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION</b>	<b>5</b>
<b>III. ANALYSE STATISTIQUE</b>	<b>5</b>
<b>RÉSULTATS</b>	<b>6</b>
<b>I. Caractéristiques épidémiologiques</b>	<b>7</b>
1. Description de la population étudiée	7
2. Le sexe	9
3. L'âge	9
4. Répartition géographique	10
5. Statut marital	10
6. Les antécédents	11
6.1. ATCDs personnels	11
6.2. ATCDs familiaux	13
<b>II. DONNEES DIAGNOSTIQUES</b>	<b>14</b>
1. Délai de consultation	14
2. Circonstances de diagnostic	14
3. Examen des seins	14
4. Taille clinique de la tumeur	15
5. Modification cutanée	15
6. Examen des aires ganglionnaires	16
7. L'état général	16
8. Examens paracliniques diagnostique	17
9. Caractéristiques anatomopathologiques	18
10. Profil des marqueurs immunohistochimiques	19
11. Bilan d'extension	22
<b>III. DONNEES DU TRAITEMENT</b>	<b>25</b>
1. Chirurgie	25
2. Radiothérapie	25
3. Chimiothérapie	26
4. Hormonothérapie	28
<b>IV. Evolution</b>	<b>30</b>
<b>V. Survie</b>	<b>31</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>33</b>
<b>I. Rappel/ Généralités :</b>	<b>34</b>
1. Epidémiologie cancer du sein	34
2. Classification moléculaire	36
3. Définition de la maladie HER2-low	38
4. Détermination du statut HER2 :	41
4.1. Rappel sur le récepteur HER2	41
4.2. Techniques utilisées pour déterminer le statut HER2	43
4.3. Limites des techniques d'interprétation du statut HER2	47
4.4. Détermination du statut HER2 low	50
<b>II. Rappel sur les anticorps anti HER2 :</b>	<b>52</b>
1. Introduction	52
2. Rappel des anticorps monoclonaux :	53

2.1.	Trastuzumab	53
2.2.	Pertuzumab	63
3.	Les anticorps conjugués :	69
3.1.	Trastuzumab Emtansine	71
3.2.	Trastuzumab Derextucan	77
3.3.	Trastuzumab Duocarmazine	82
3.4.	Disitamab Vedotin	83
III.	Rappel sur ADC anti trop2 ; Sacituzumab govitecan	85
IV.	Données épidémiologiques HER2-low :	90
V.	Caractéristiques anatomopathologiques et biologiques de HER2 low :	93
1.	Biologie de HER2 low	93
2.	Discordance entre HER2 0 et HER2 low	94
3.	Caractéristiques anatomopathologiques et pronostiques	96
VI.	Preuve de concept établie pour les traitements anti-HER2 et ADC anti TROP2 dans la maladie HER2 low :	105
1.	Les anticorps monoclonaux	105
2.	Les anticorps conjugués	106
VII.	Des perspectives	115
VIII.	Limites de l'étude	119
	RECOMMANDATIONS	120
	CONCLUSION	123
	RESUMES	125
	ANNEXES	129
	BIBLIOGRAPHIE	140





# INTRODUCTION



Le cancer du sein est un défi majeur de santé publique, étant la principale cause de morbidité et de mortalité chez les femmes à l'échelle mondiale. Bien que rare, il peut également toucher les hommes ; Avec près de 2,3 millions de nouveaux cas diagnostiqués dans le monde en 2020, le cancer du sein est désormais le cancer le plus fréquent au monde, dépassant pour la première fois le cancer du poumon. En termes de mortalité toutes causes confondues, le cancer du sein occupe la 5ème place dans le monde, ayant provoqué 685 000 décès en 2020.[1]

Au Maroc le cancer du sein représentait 20% de tous les cancers tous sexes confondus et 35,8% des cancers chez la femme. Plus de 12 000 femmes marocaines sont diagnostiquées chaque année avec un cancer du sein, et 3 700 décès sont enregistrés.[2]

Le pronostic et le traitement du cancer du sein dépendent de plusieurs facteurs, dont le statut des récepteurs hormonaux (RH) et du récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2). Le HER2 est une protéine qui stimule la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses du sein. Il est surexprimé dans environ 15 à 20% des cancers du sein, ce qui confère un caractère plus agressif et une résistance aux traitements conventionnels. Le développement d'anticorps monoclonaux dirigés contre le HER2, tels que le trastuzumab, le pertuzumab et plus récemment les anticorps drogues conjugués tels que trastuzumab emtansine et le trastuzumab déruxtécán, a transformé le cancer du sein HER2 positif en une pathologie chronique, avec une amélioration drastique du pronostic des survies médianes de 5 ans même à un stade métastatique. [3]

Récemment on a identifié une nouvelle catégorie de cancers du sein qui présentent une faible expression du HER2, appelés HER2-low autrefois considérés comme HER2 négatif. Ces cancers sont définis par une immunohistochimie (IHC) de 1+ ou 2+ et une hybridation in situ chromogénique (CISH) ou fluorescente (FISH) négative.

Cette nouvelle entité dans la classification des cancers du sein a suscité un intérêt particulier en raison de la grande hétérogénéité au sein de cette population, qui regroupe des tumeurs avec des caractéristiques cliniques, biologiques et moléculaires diverses. Des essais

cliniques ont démontré une efficacité prometteuse pour de nouvelles thérapies ciblant le HER2–low dans le cancer du sein. L'un de ces anticorps conjugués, le trastuzumab déruxtécan (T-DXd) est un anticorps qui utilise le trastuzumab comme vecteur pour transporter des drogues cytotoxiques vers la cellule tumorale, et présente une efficacité remarquable chez les patients dont les tumeurs expriment faiblement HER2.[4] Cette découverte nous amène à reconsidérer la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancers du sein qui étaient classés jusque-là comme luminal ou triple négatif (représentant 60 à 75 % de tous les cas de cancer du sein).

L'objectif de ce travail est d'identifier les tumeurs peuvent être classées HER2 low, ainsi de décrire les caractéristiques cliniques et histologiques chez la population marocaine, sur une série des patients atteints de cancer du sein au niveau du service d'oncologie CHU Med 6 de Marrakech.



# MATERIELS ET METHODES



## **I. TYPE DE L'ETUDE :**

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service d'oncologie médicale au centre d'oncologie et d'hématologie au niveau du CHU MED VI de Marrakech et portant sur les patients admis pour la prise en charge d'un cancer du sein HER2 négatif (-) durant une période de six (06) ans allant du 01 janvier 2017 au 31 décembre 2022.

## **II. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :**

### **1. Critères d'inclusion :**

- Patientes atteintes d'un cancer du sein prouvé histologiquement tout stade confondu (localisé, localement avancé et métastatique) avec :
- Expression faible de la protéine HER2 : soit un score 1 à l'Immunohistochimie, ou score 2 avec FISH /CISH négatif.

### **2. Critères d'exclusion :**

- Patients dont les dossiers médicaux sont incomplets ou introuvables.
- Patients pour lesquels les résultats de l'immunohistochimie ne sont pas disponibles.
- Cancer du sein présentant un score 0 à l'immunohistochimie ou HER2 surexprimé (score 2 avec Fish + ou score 3+).
- Les dossiers HER2 (-) ou les résultats de Hercepttest non mentionnés.
- Patients diagnostiqués avec un carcinome in situ.

## **III. Analyse statistique :**

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une fiche d'exploitation contenant :

- Les données épidémiologiques
- Les données cliniques
- Les données thérapeutiques et évolutives

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel EXCEL 2022 et le logiciel JAVOMI.



**RESULTATS**



## **I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :**

### **1. Description de la population étudiée :**

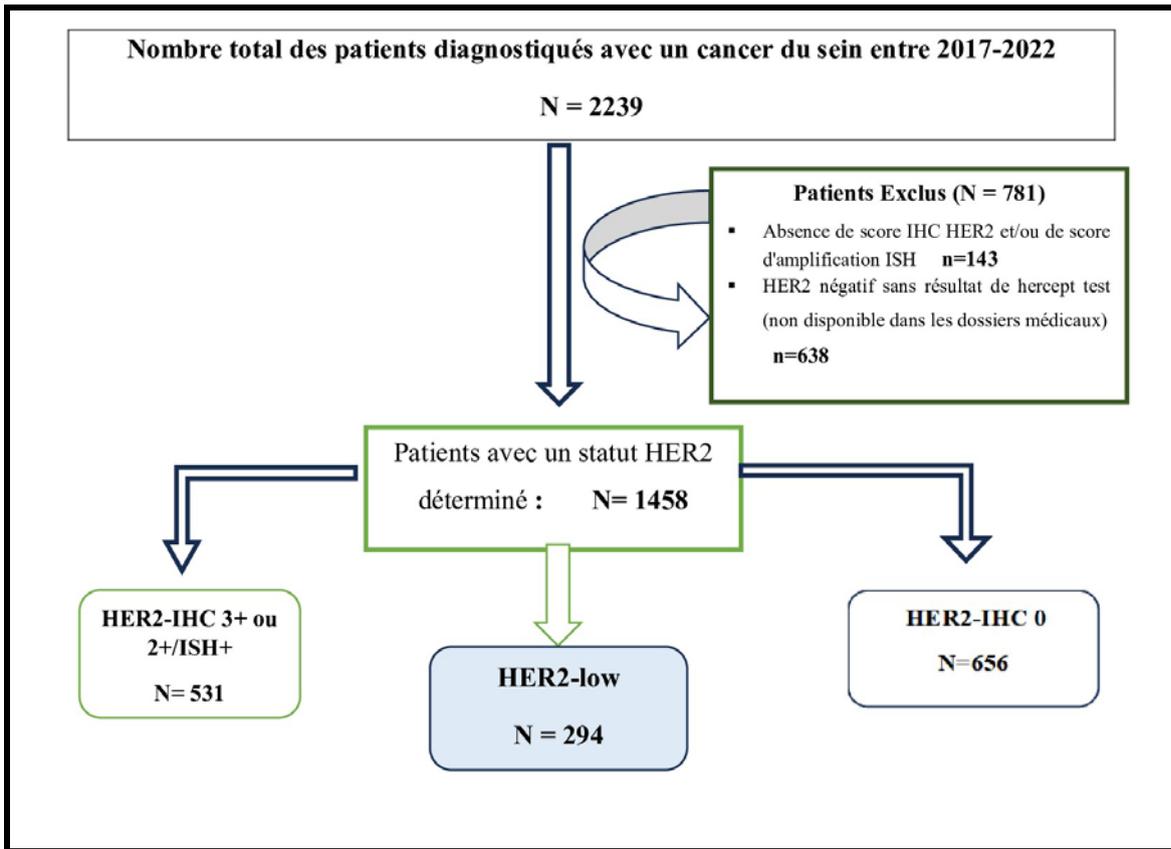
Durant une période de 06 ans (2017 - 2022), le service d'oncologie médicale du CHU Mohammed VI de Marrakech avait enregistré un total de 2239 de nouveau cas de patients atteints de cancer du sein soit une moyenne de 373 dossiers par an.

**Tableau I : Répartition de nombre des dossiers selon les années.**

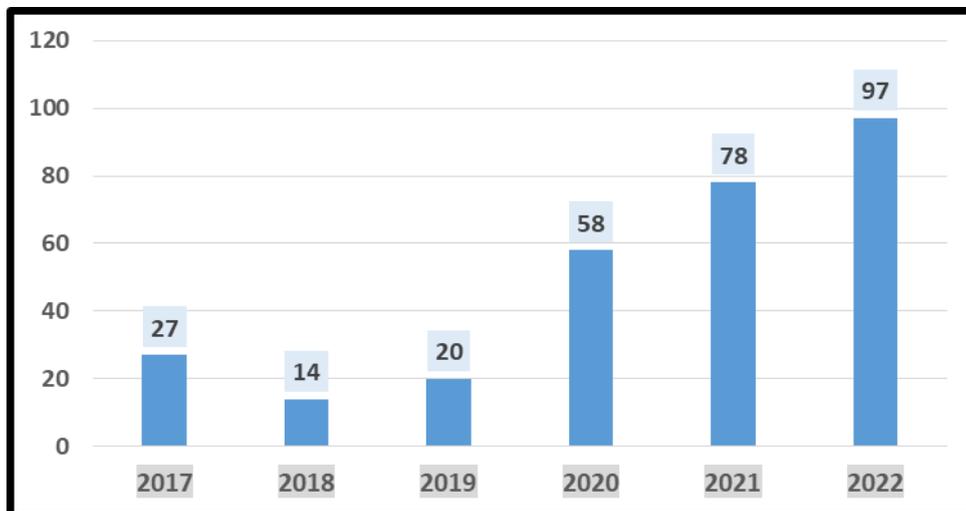
<b>Année</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>
<b>Nombre de dossiers</b>	<b>437</b>	<b>186</b>	<b>225</b>	<b>380</b>	<b>504</b>	<b>505</b>

Selon nos critères d'inclusion et d'exclusion, notre étude a inclus 294 dossiers de patient présentant un cancer du sein de type HER2 low, soit une moyenne de 49 dossiers par an.

Un aspect important qui manque dans les résultats est lié aux cas où ni l'immunohistochimie (IHC) ou l'hybridation in situ (ISH) n'ont pas été réalisées, ou lorsque les résultats détaillés de l'hercep test n'étaient pas disponibles ou n'avaient pas été mentionnés dans les dossiers médicaux. Ceci est illustré par la répartition suivante :



**Figure 1 : Structure et sélection de la Population de l'Étude**



**Figure 2 : Répartition du nombre de cas HER2 low selon les années.**

## 2. Sexe :

Dans notre travail, 290 cas étaient du sexe féminin (98,64%) et 4 hommes (1,36%) ont été touchés.

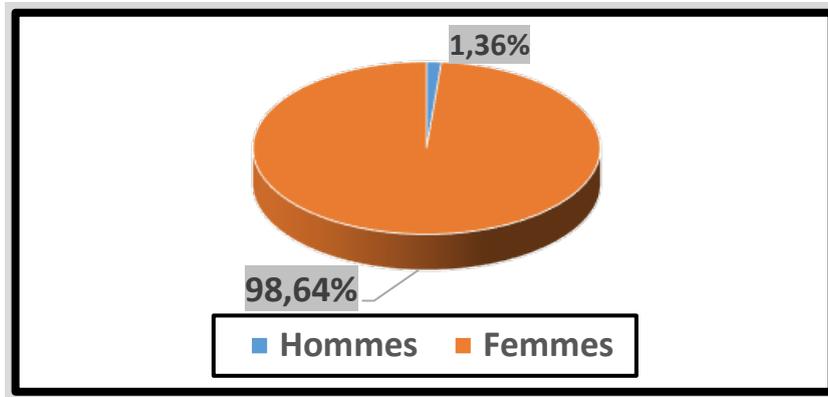


Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe.

## 3. Age :

L'âge moyen des patientes était de 50.10 ans avec des extrêmes de 20 ans et 80 ans.

La tranche d'âge 40–49 ans a été la plus touchée avec un taux de 32.31%.

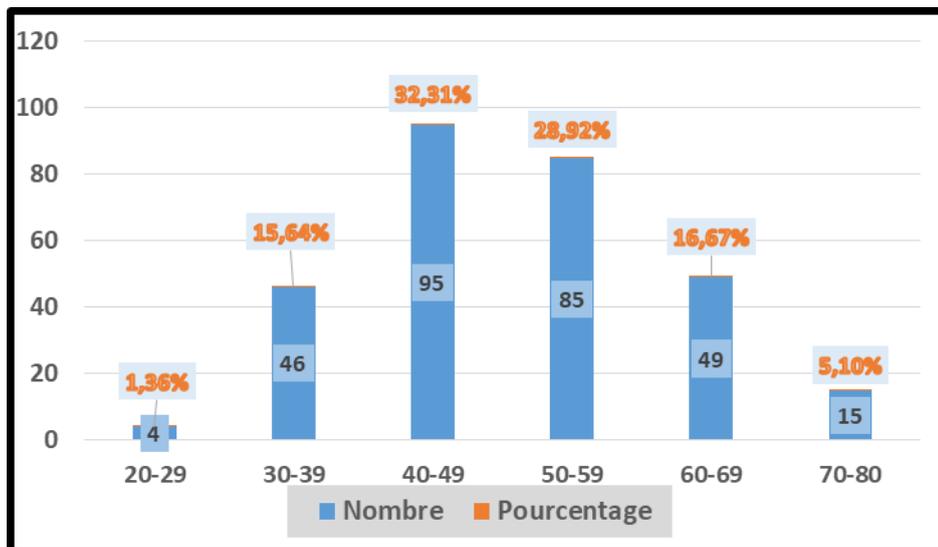


Figure 4 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

#### 4. Répartition géographique :

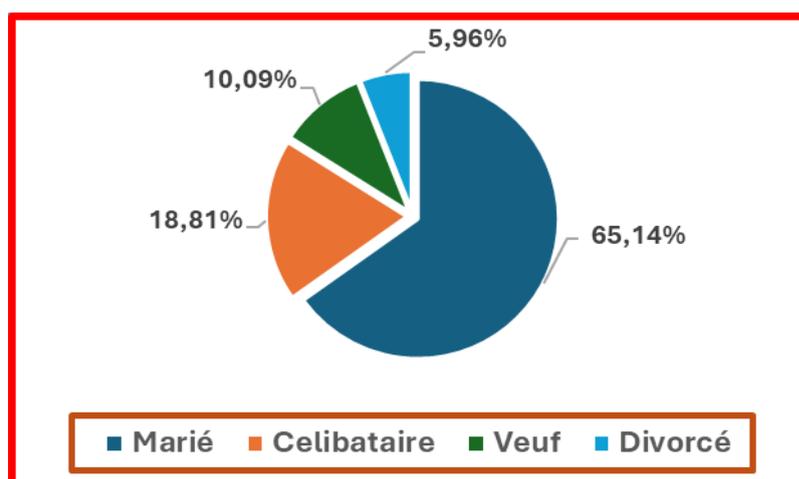
Les patients provenaient de différentes régions et villes du Maroc, la majorité étant originaire de la région de Marrakech–Safi, représentant environ 67% des cas. L'origine géographique de 55 patients n'était pas mentionnée dans les dossiers.

**Tableau II: Répartition des régions.**

Residence	Fréquence	Pourcentage
Marrakech Safi	197	67%
Drâa – Tafilalet	16	5.44%
Beni Mellal– khénifra	12	4.09%
Casablanca – Settat	4	1.36%
Laayoune–sakia elhamra	3	1.02%
Fes Meknes	3	1.02%
Souss–Massa	2	0,68%
Tanger Tétouan Al Houceima	1	0.34%
Dakhla–Oued Ed–Dahab	1	0,34%
Non précisée	55	18.71%
<b>Total</b>	<b>294</b>	<b>100%</b>

#### 5. statut marital :

Dans notre série, 65,14% des patients étaient mariés, 18,81 % étaient célibataires, 10,09% étaient veufs et 5.96% étaient divorcés.



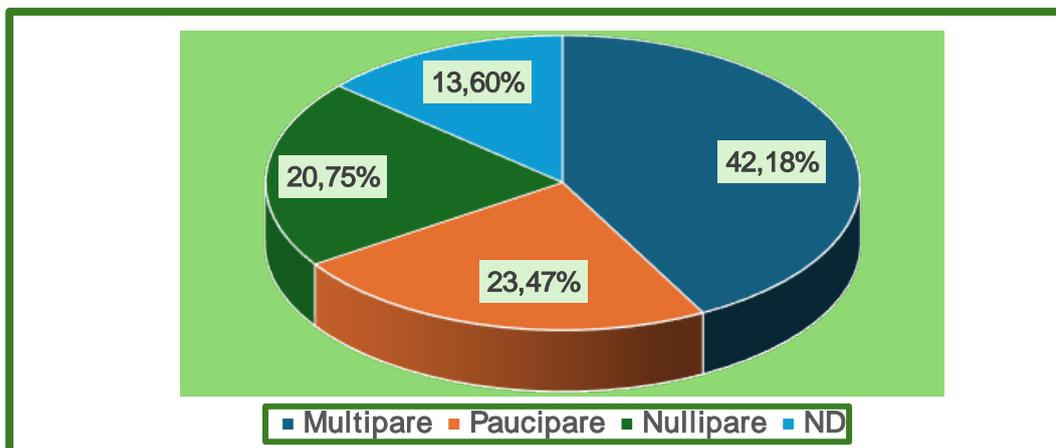
**Figure 5 : Répartition des patients selon le statut familial.**

## 6. Les antécédents :

### 6.1 Personnels :

#### parité

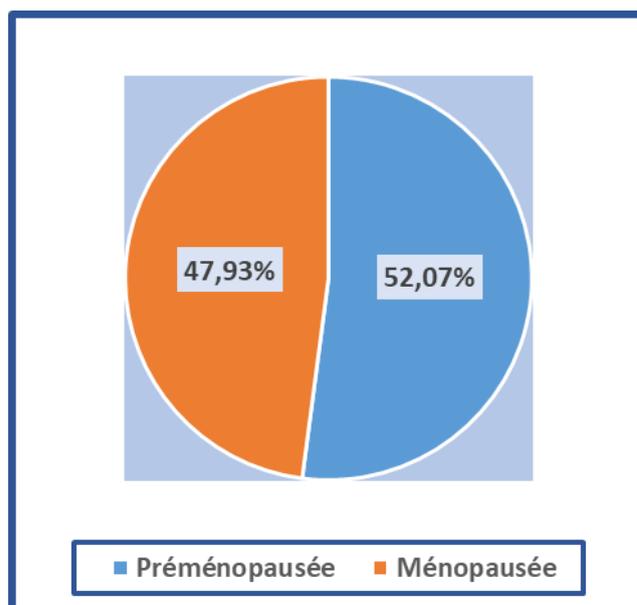
La parité a été précisée chez 252 patientes soit 86.40%, une prédominance de la multiparité a été notée avec un taux de 42.18%, suivie par la pauciparité avec un taux de 23,47%.



**Figure 6 : Répartition selon la parité.**

#### Statut hormonal :

Les patientes toujours en activité génitale au moment du diagnostic représentaient la majorité avec un pourcentage de 52.07% des cas (151 patientes), alors que les patientes ménopausées représentaient 47.93 % (139 patientes) de l'échantillon étudié.



**Figure 7: Répartition selon l'état hormonal.**

**Médicaux :**

80 patients (soit 27,21% de l'échantillon étudié) présentaient des ATCDS médicaux. L'hypertension artérielle et le diabète, représentaient la majorité des antécédents médicaux retrouvés chez nos patients avec un pourcentage de 37.5%, 30% des cas respectivement.

**Tableau III : Répartition selon les antécédents médicaux**

ATCDS médicaux	Fréquence	Pourcentage
HTA	30	37.5%
Diabète	24	30%
Dysthyroïdie	7	8.75%
Asthme	5	6.25%
Dépression/anxiété	3	3.75%
Cardiopathie	3	3.75%
Hépatite B	2	2.5%
VIH	1	1.25%
Autres	5	6.25%
Total	80	100%

**Chirurgicaux :**

La majorité des patients n'avaient pas un antécédent chirurgical (83 %).

Les antécédents chirurgicaux ont été dominés par la cholécystectomie.

**Tableau IV : Répartition selon les antécédents chirurgicaux**

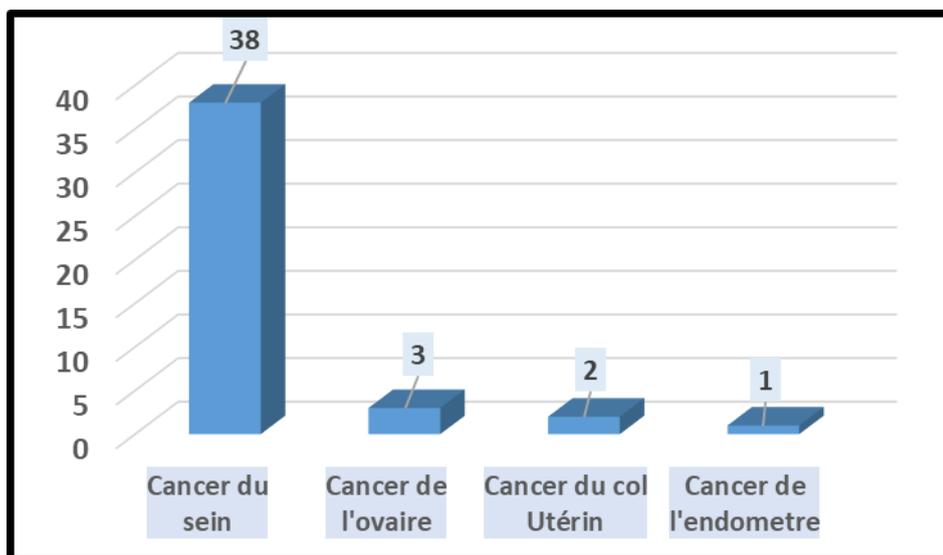
ATCDS chirurgicaux	Nombre
Cholécystectomie	17
Masse utérine	5
Goitre	5
Hernie	5
Appendicectomie	4
Autres	14
Total	50

**Antécédents personnels de cancer du sein :**

Seulement 09 patientes (soit 3.06 % des cas étudiés) présentaient un antécédent personnel de cancer du sein.

**6.2 Familiaux :**

Un antécédent familial de cancer du sein a été retrouvé chez 38 patients soit 12.92% des cas. Par ailleurs, nous avons noté 03 cas de cancer de l'ovaire ; 02 cas de cancer du col utérin et 01 cas de cancer de l'endomètre.



**Figure 8 : Répartition des ATCDS familiaux.**

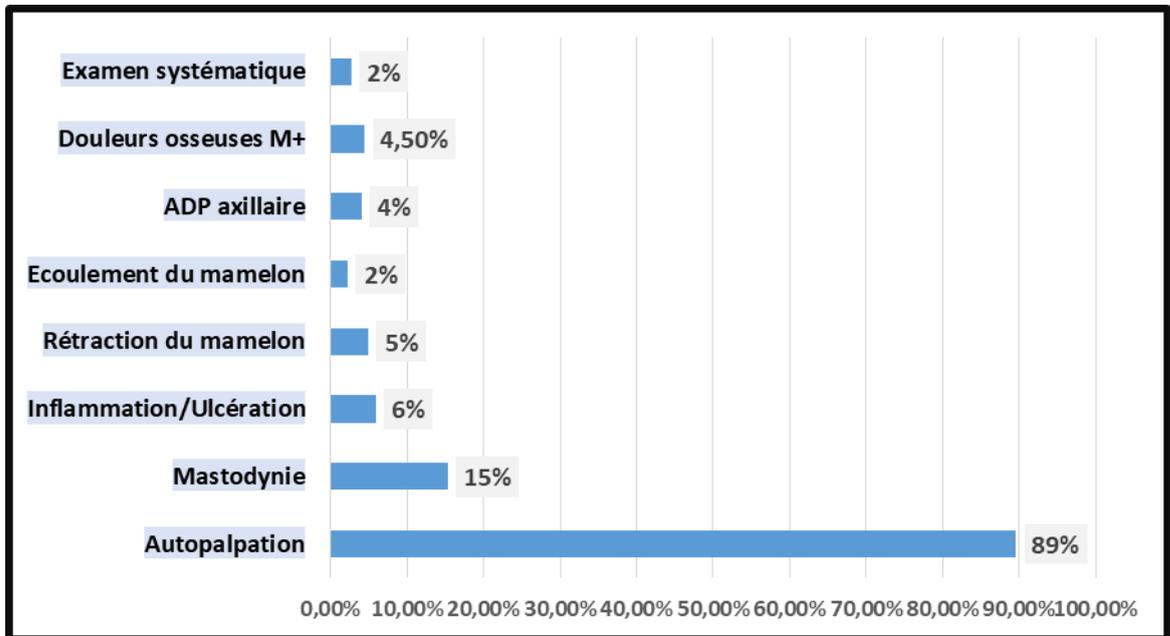
## II. DONNEES DIAGNOSTIQUE :

### 1. Délai de consultation :

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la date de la première consultation a été précisé chez 194 patients. Ainsi, le délai moyen était de 10.66 mois avec des extrêmes de 1 mois et 8 ans.

### 2. Circonstances de découverte :

Le cancer du sein a été découvert dans 98% des cas par les patients eux-mêmes devant des signes révélateurs, alors que seulement 6 cas ont été dépistés lors d'un examen médical systématique, (soit 2%). L'autopalpation d'un nodule était le mode de découverte le plus fréquent puisqu'on le retrouve dans 89% des cas.



**Figure 9 : Répartition des circonstances de découverte.**

### 3. Localisation de la tumeur :

#### 3.1 Siège de la tumeur :

Le côté gauche était le plus atteint dans notre série avec un pourcentage de 50% des cas (147 patients). La lésion était bilatérale dans 2.72 % des cas (8 patients) et la localisation droite était trouvée chez 139 patients soit 47.28% des cas.

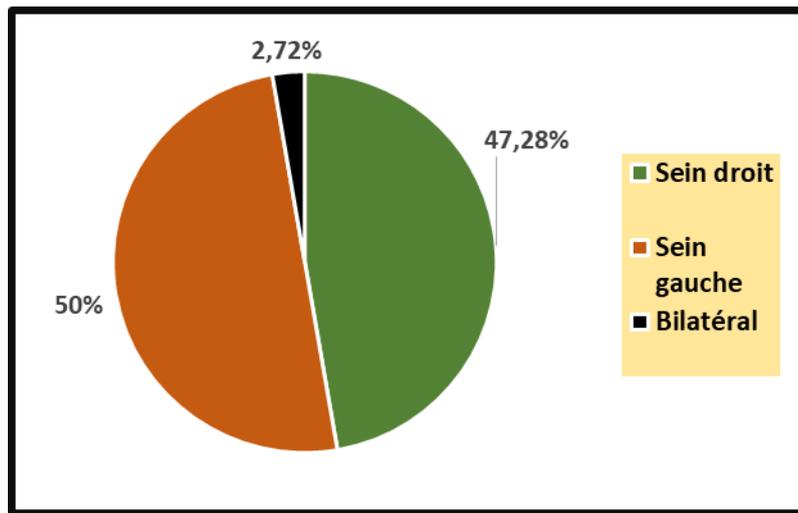


Figure 10 : Répartition selon le siège de la tumeur.

#### 4. Taille clinique de la tumeur (CT) :

La taille tumorale clinique était rapportée chez 115 patients soit 39 % de l'échantillon étudié. Les tumeurs classées cT4 ont été prédominantes à 64.35% (chez 74 patients).

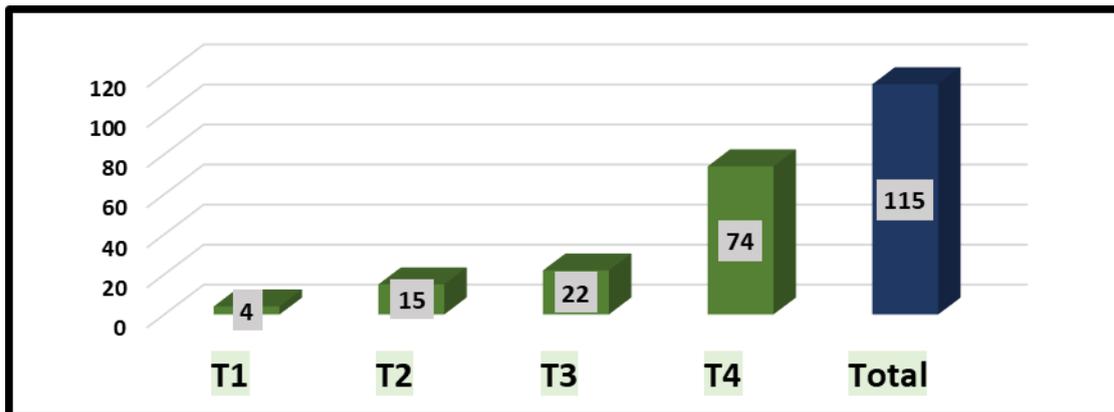


Figure 11 : Répartition de la taille de la tumeur.

#### 5. Modifications cutanées :

Un aspect de peau d'orange a été retrouvé chez 32 patients soit 10.9% de l'échantillon étudié, alors qu'un aspect de sein inflammatoire était retrouvé chez 21 patientes soit 7.1% des cas.

Pour le reste des patients (82%) aucune modification du revêtement cutané mammaire n'a été rapportée sur les dossiers.

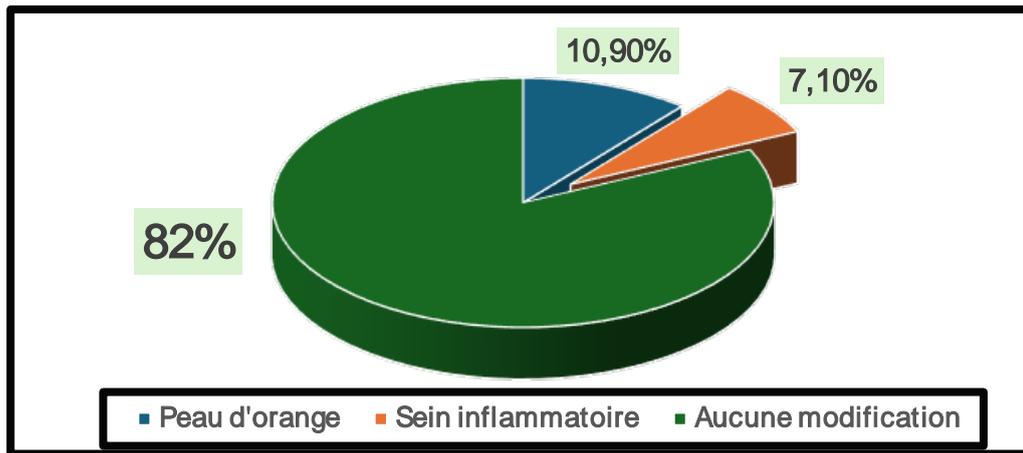


Figure 12 : Répartition des modifications cutanées.

## 6. Examen des aires ganglionnaires :

Les résultats de l'examen clinique ganglionnaire ont été rapportés chez 132 patients soit 44.9% de notre série. Des atteintes ganglionnaires ont été trouvées chez 70 patients soit 53% des cas (70/132).

Aucune atteinte ganglionnaire (N0) n'a été rapportée dans 47% (62/132) des cas.

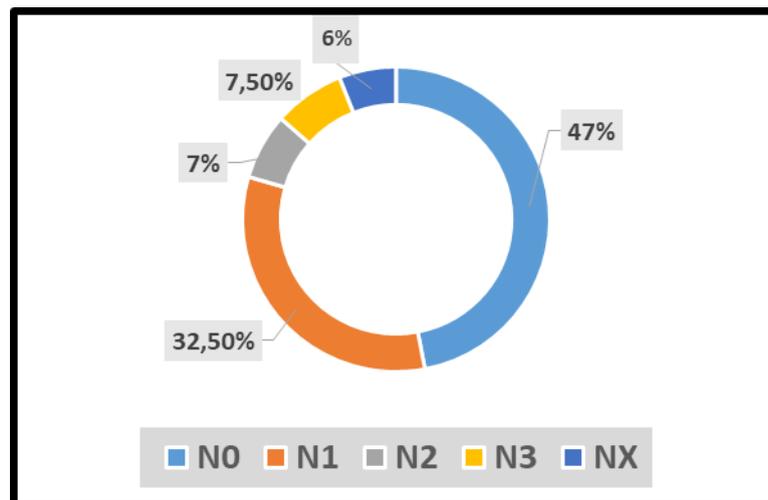


Figure 13 : Répartition des atteintes ganglionnaires.

## 7. Etat général :

L'état général a été évalué selon l'index de performance (PS) de l'OMS. La valeur de PS était de 0 chez 21 patients (7.5% des cas) ; et était de 1 chez 239 patients (81% des cas). Alors que chez 28 patients (9.5% des cas) la valeur de PS était de 2 et elle était de 3 chez seulement 6 patients (2% des cas).

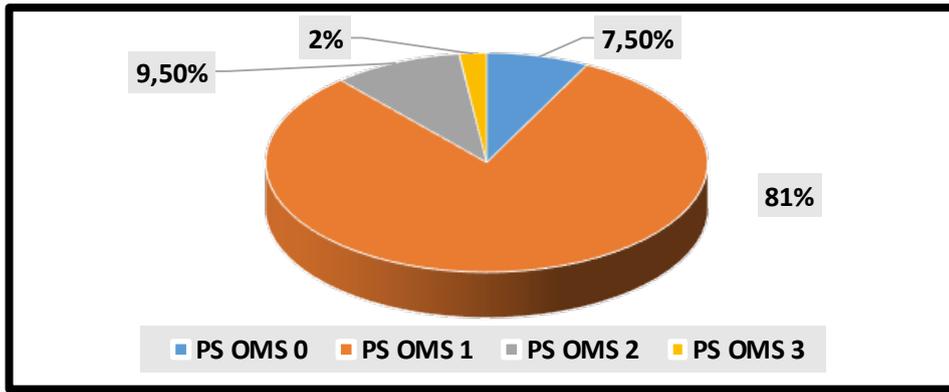


Figure 14 : Répartition selon l'état général

## 8. Examens para cliniques–diagnostique :

### 8-1 Le couple écho-mammographie :

Tous les patients ont bénéficié d'une mammographie complétée au besoin par une échographie mammaire.

Une prédominance des tumeurs classées ACR5 a été notée chez 118 patients soit 40% des cas.

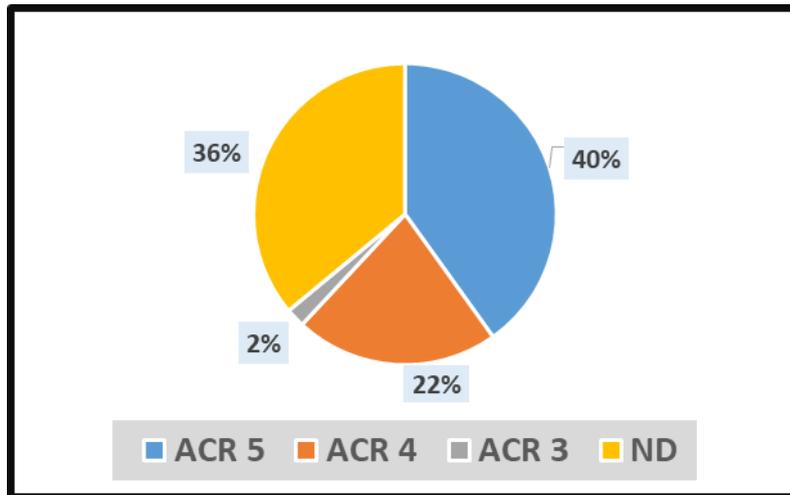


FIGURE 15 : REPARTITION DES RESULTATS DE MAMMOGRAPHIE.

### 8-2 Biopsie mammaire :

Dans notre étude ; tous les patients ont bénéficié d'une biopsie avec étude anatomopathologique.

La micro-biopsie au trocút était faite chez 181 patientes (61.56%). (La technique de biopsie ne fut pas précisée chez 52 patients).

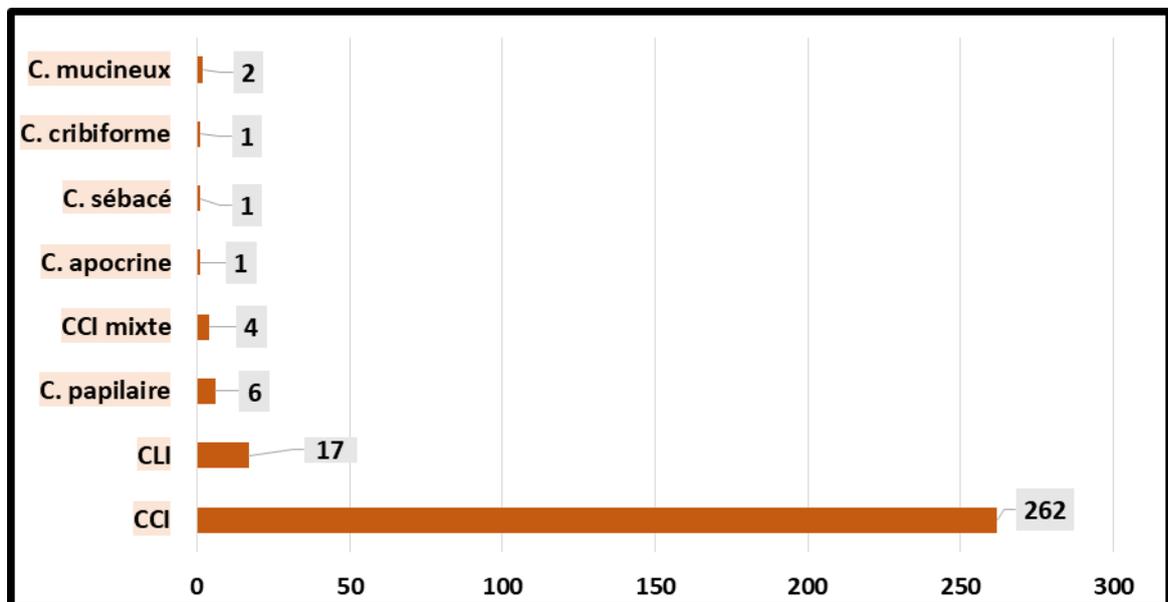
**Tableau V : répartition selon la modalité de confirmation histologique**

Technique de biopsie	Nombre	Pourcentage (%)
Microbiopsie	181	61.56
Examen extemporané	43	14.63
Biopsie chirurgicale	18	6.12
Non précisé	52	17.69
Total	294	100

## 9. Caractéristiques anatomopathologiques :

### 9.1 type histologique :

Le type anatomopathologique le plus fréquent était le carcinome canalaire infiltrant chez 262 cas (88,77%). Le carcinome lobulaire infiltrant était retrouvé chez 17 patients (5.78%). Les autres types histologiques étaient retrouvés à des taux plus faibles.

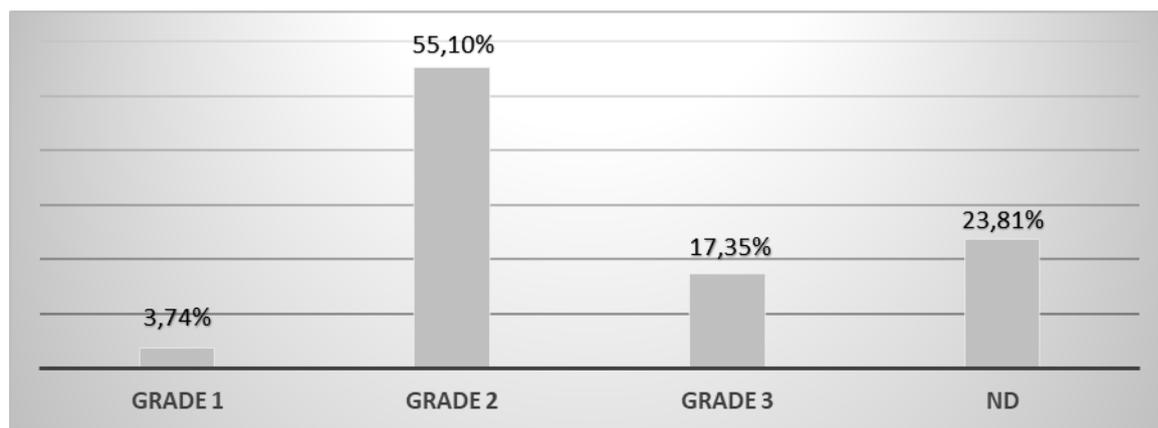


**FIGURE 16 : REPARTITION DES TYPES HISTOLOGIQUES.**

### 9.2 Grade histopronostique (SBR) :

Le grade histopronostique de Scarff–Bloom et Richardson (SBR) a été précisé chez 224 cas/294 (soit 76.20%).

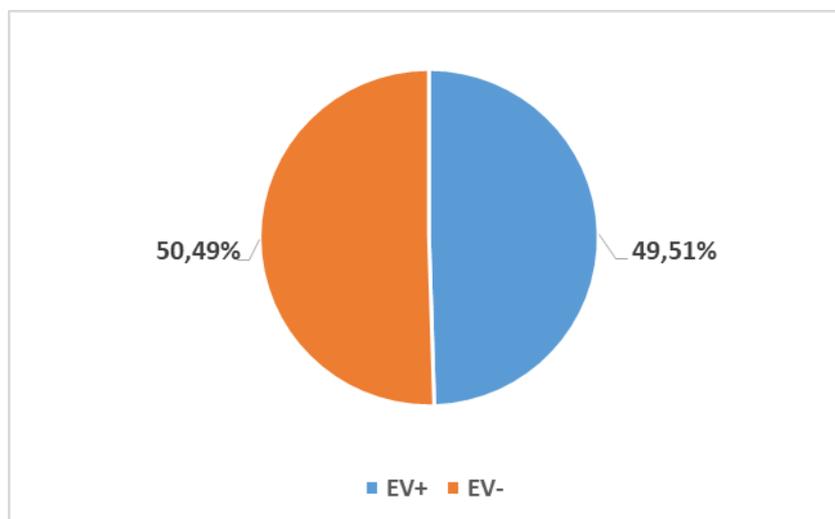
Le grade SBR II était le plus fréquent avec un taux de 55,10%, suivi du grade SBR III à un taux de 17,35%.



**FIGURE 17 : REPARTITION SELON LA GRADE SBR.**

### 9.3 Emboles vasculaire :

Dans notre série, les emboles vasculaires étaient présents dans 49,51% des cas.



**FIGURE 18 : REPARTITION DES EMBOLES VASCULAIRES.**

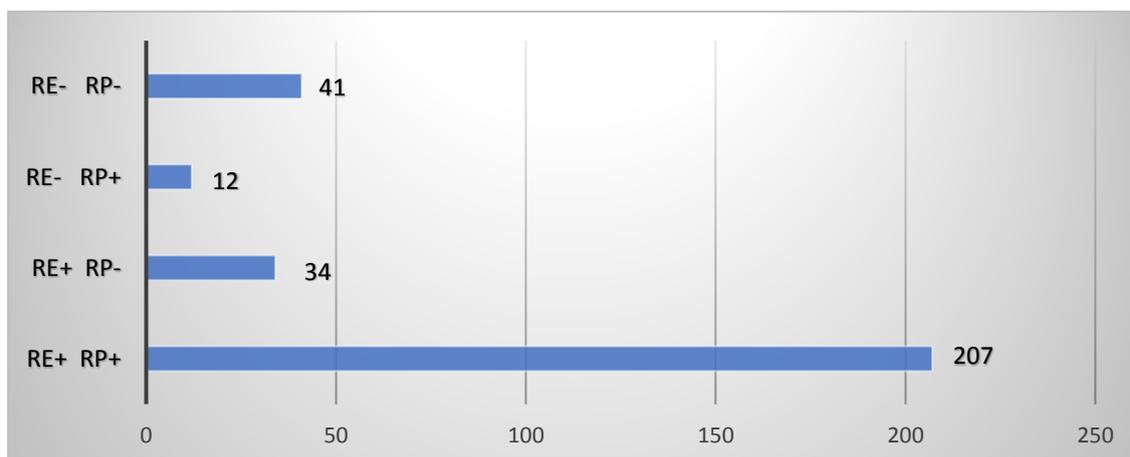
## 10. Profil des marqueurs immunohistochimiques :

### 10.1 Les récepteurs hormonaux :

La recherche des récepteurs hormonaux (RH) a été réalisée chez tous les patients. Ces récepteurs à l'œstrogène (RE) et à la progestérone (RP) étaient tous les deux positifs dans 70.41% des cas, dissociés dans 15.64% et négatifs dans 13.95%.

**Tableau VI : répartition en fonction de la positivité des récepteurs hormonaux**

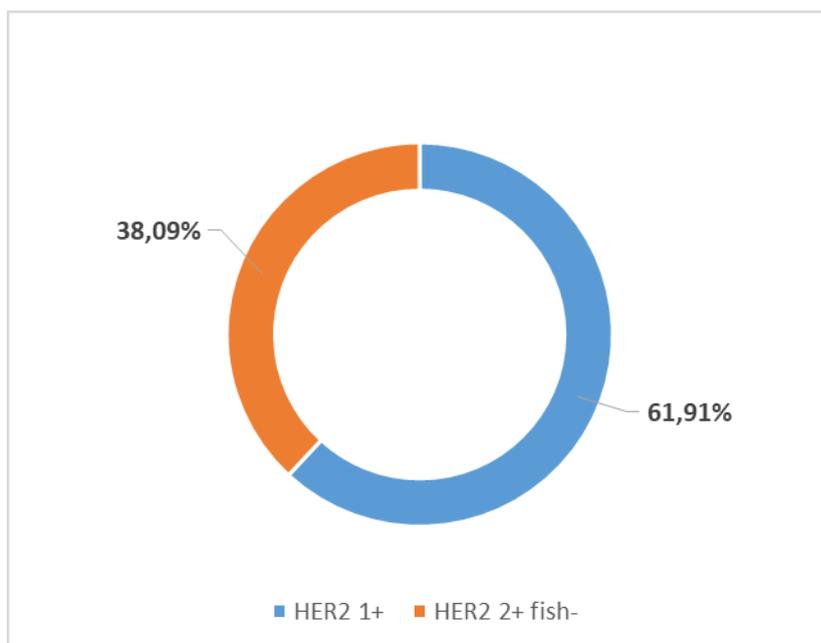
RH	Effectif	Pourcentage
Positif	253	86,05%
Négatif	41	13.95%



**FIGURE 19 : REPARTITION DES RECEPTEURS HORMONAUX.**

### 10.2 Le profil HER2 :

Le statut HER2 a été recherché tous les des cas. La tumeur est caractérisée d'HER2 low (score 1+) via un examen par immunohistochimie (IHC) chez 182 patients, soit 61.91% de la population étudiée. Un test supplémentaire par méthode d'hybridation « in situ » par la Fluorescence (FISH) a été nécessaire chez 112 autres patients chez qui l'IHC retrouvait une expression à 2+, soit 38.09%.



**FIGURE 20 : RESULTATS DU PROFIL HER2.**

### **10.3 Le profil prolifératif (Ki67)**

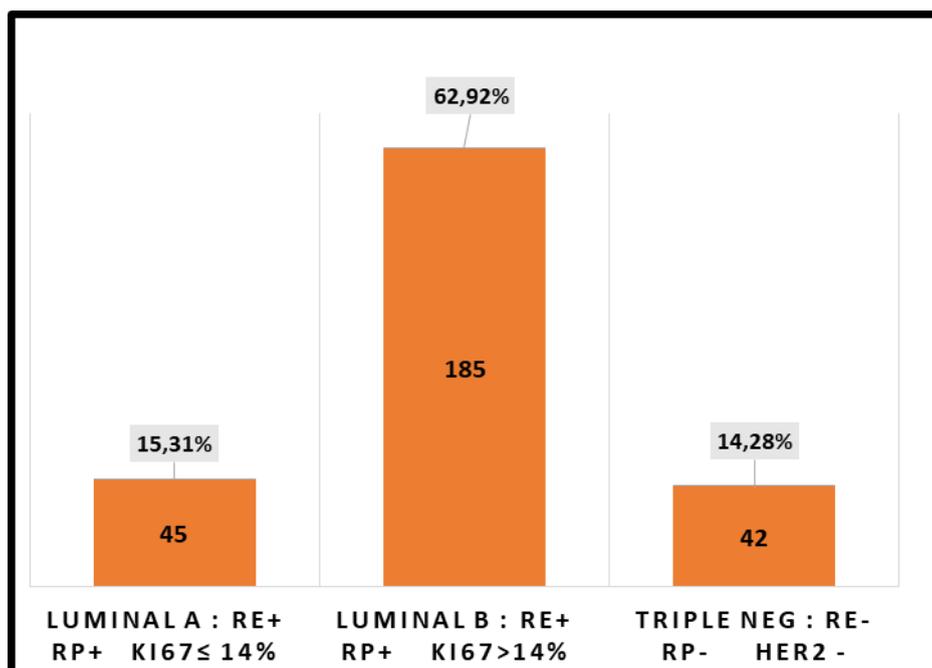
Antigène nucléaire Ki67 a été réalisé chez 268 patients (91.1%).

**Tableau VII : Dosage Ki67**

Ki 67	Fréquence	Pourcentage (%)
≤ 14%	47	17,53
> 14%	221	82,47
Total	268	100

### **10.4 Classification moléculaire :**

La corrélation immunohistochimique de la classification moléculaire a été établie chez 272 patients (92.51%) à partir des données sur les récepteurs hormonaux, le statut HER2 et l'index de prolifération Ki67. Ainsi, le sous type Luminal B était le plus fréquent avec un taux de 63%, le sous type Luminal A était de 15% alors que le sous type Basal dit « triple négatif » était de 14%



**FIGURE 21 : RESULTATS SELON LA CLASSIFICATION MOLECULAIRE.**

## **11. Bilan d'extension :**

### **11.1 Radiologique :**

En ce qui concerne le bilan d'extension ;

\*La TDM Thoraco–abdomino–pelvienne a été réalisée chez 97% des patients. (285 patients).

\*La scintigraphie osseuse chez 44% des patients. (129 patients)

Le bilan d'extension a révélé la présence de métastases chez 68 patients (23.13%) dont la localisation osseuse était prédominante chez 48 patients (70%).

Il convient de souligner que les pourcentages de sites métastatiques ne totalisent pas 100% en raison du chevauchement.

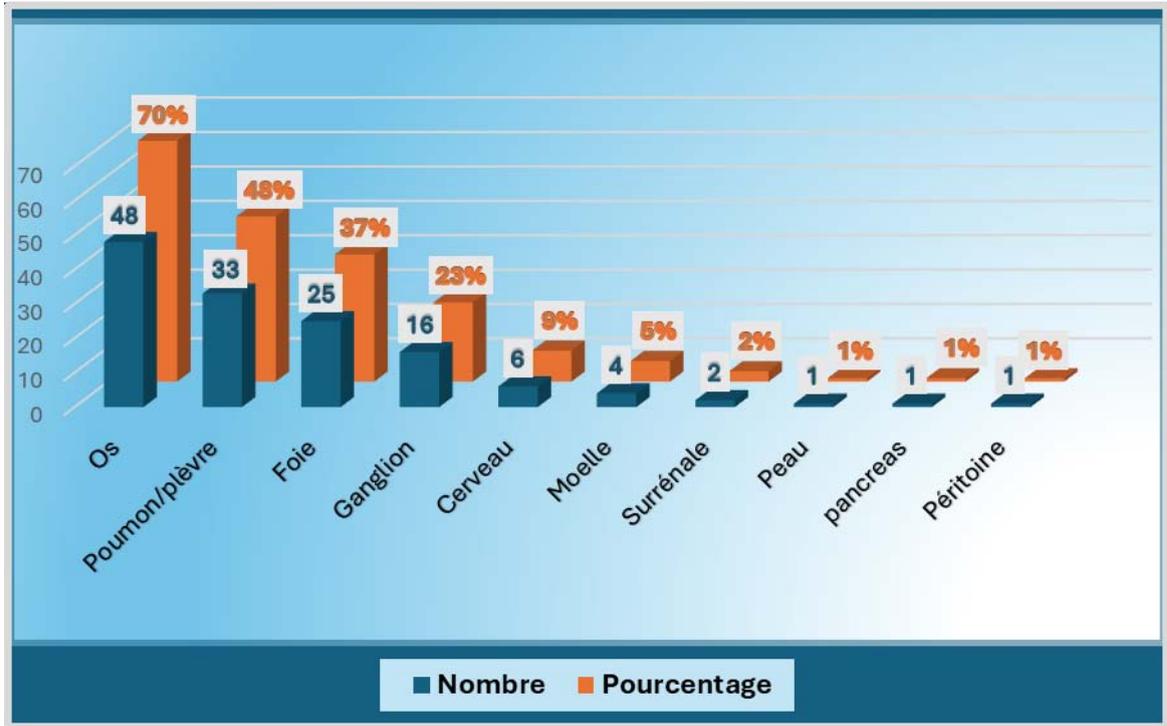


FIGURE 22 : RECAPITULATIF DES SITES METASTATIQUES.

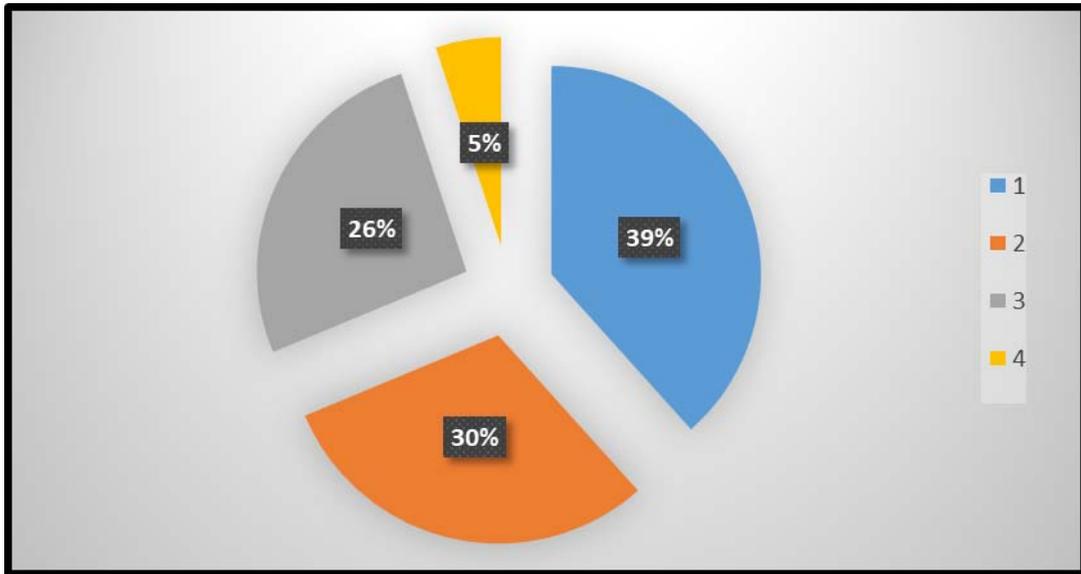


FIGURE 23 : REPARTITION SELON LE NOMBRE DES SITES METASTATIQUES.

### 11.2 Biologiques :

- Dosage du CA 15-3

Le dosage du marqueur tumoral CA15-3 au moment du diagnostic a été effectué chez 149 patients soit 51% des cas étudiés.

La valeur de CA15-3 était normale (inférieur à 30 UI / ml) chez 100 patients soit 67% des cas,

**Tableau VIII : Répartition selon les résultats de CA 15-3**

Dosage du CA15-3	Fréquence	Pourcentage (%)
>30Ui/ml	49	32.88
<30Ui/ml	100	67.11
Total	149	100

### 11.3 Classification TNM

A l'issue de l'examen et du bilan d'extension, la classification pTNM de l'UICC 2018 a pu être établie pour tous les malades.

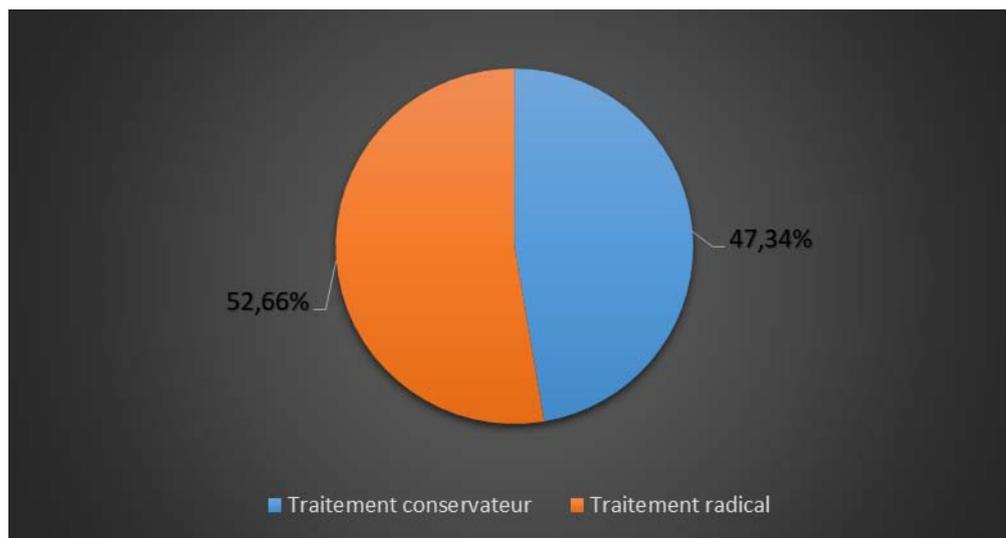
**Tableau IX : Récapitulatif de la classification TNM**

T1	T2	T3	T4a	T4b	T4c	T4d	ND
38	102	46	4	43	8	21	32
N0	N1	N2	N3	ND			
111	79	43	34	27			
M0	M1	Mx					
196	68	30					

### III. Données du traitement

#### 1. Chirurgie :

Dans notre série, 245 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical mammaire, soit 83.33 % des cas étudiés. Un traitement radical (mastectomie) a été fait chez 129 patients (52.66%) ; alors que 116 patients ont bénéficié d'un traitement conservateur par tumorectomie (47.34%).



**Figure 24 : Répartition selon le geste chirurgical**

Dans les chirurgies réalisées, les marges d'exérèse chirurgicale étaient saines chez 237 cas (96,73%).

#### Taille tumorale histologique :

La taille tumorale était précisée chez 135 patients soit 55% des cas étudiés avec une taille moyenne de 32.5 mm, la taille minimale retrouvée était de 8 mm et la maximale était de 85 mm.

#### 2. Radiothérapie :

##### 2.1 Curative :

La radiothérapie primitive du lit tumoral du sein après chirurgie des aires ganglionnaires a été effectuée chez 136 patients soit 65.38% des cas localisés.

Chez 29 patients au stade localisé soit 9.8% des cas, aucune information sur la radiothérapie n'a été mentionnée dans les dossiers.

## 2.2 Palliative :

Une radiothérapie des localisations métastatiques a été réalisée chez 14 patients soit (4.76%) ;

- 6 patients ont bénéficié d'une radiothérapie décompressive pour compression médullaire ou sur le bassin.
- 4 patients ont bénéficié d'une radiothérapie cérébrale Encéphale in toto.
- 4 patients d'une radiothérapie antalgique.

## 3. Chimiothérapie :

### 3.1 Indications :

Sur l'ensemble des patients, 282 ont bénéficié d'une chimiothérapie (95.92%) tandis que 12 patients ont été perdus de vue avant de débiter leur traitement, ou n'ayant pas d'indication.

-133 de nos patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante (en post opératoire) soit (47.16%).

-La chimiothérapie néoadjuvante (avant la chirurgie) a été prescrite chez 81 patients soit (28.72%).

-Enfin, 68 patients ont reçu une chimiothérapie palliative (45 d'emblée métastatiques et 23 après traitement initial).

**Tableau X : Répartition en fonction d'indication de la chimiothérapie.**

Type de chimiothérapie	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Adjuvante	133	47.17
Néo-adjuvante	81	28.72
Palliative	68	24.11
Total	282	100

### 3.2 Protocoles en neo--adjuvante :

La chimiothérapie néoadjuvante a été basée sur un traitement séquentiel, à base 3 à 4 cures d'anthracyclines (selon le protocole AC 60 (adriamycine 60 mg / m<sup>2</sup> + cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>) ou EC100 ( Epirubicine 100 mg/m<sup>2</sup> + cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup> ) ) , suivies de 03 à 04 cures de taxanes (paclitaxel (80mg/m<sup>2</sup>/semaine ou 175mg/m<sup>2</sup>/3semaines) ou docetaxel (75mg /m<sup>2</sup>/ 3semaines) ) selon la disponibilité, avec un intervalle de 3 semaines.

### 3.3 protocoles en adjuvante :

133 patients ont bénéficié d'un schéma séquentiel (anthracyclines suivis de taxanes) en adjuvant : avec une moyenne de 6 cures.

### 3.4 protocoles au stade métastatique :

La chimiothérapie palliative était administrée chez les patients atteints de cancer au stade métastatique, les différents protocoles utilisés en première ligne sont illustrés dans le tableau ci-dessous ;

**Tableau XI : Répartition des protocoles utilisés en 1ère ligne métastatique.**

Protocole	Nombre des cures	Moyenne des cures	Nombre des patients	Pourcentage
Anthracyclines	3-12	5.5	34	50%
Taxanes	2-8	5	13	19%
Navelbine	1-4	2.25	3	4.5%
Pacli- Avastin	1-7	5	3	4.5%
Genzar-carbo	2-6	3.6	3	4.5%
Xeloda	2-4	3	3	4.5%
Taxane-trastuzumab	6-8	7	2	3%
5-Fluorouracile	3	3	1	1%
<b>Total</b>			<b>62/68</b>	<b>91%</b>

32 patients (51% des cas) étaient en progression après une première ligne de chimiothérapie ou hormonothérapie. 9 protocoles de chimiothérapie ont été utilisés en deuxième ligne métastatique :

- 18 patients ont reçu 1 à 9 cures des Taxanes (paclitaxel ou docétaxel).
- 4 patients ont reçu les Anthracyclines (moyenne de 5 cures).

- 3 patients ont reçu en moyenne 6 cures de Xeloda.
- 2 patients ont reçu Navelbine (AC60 6 cures / epirubicine 4 cures).
- Le reste des patients ont reçu une seule cure de ces protocoles :  
FUN/ Pacli-avastin / CMF/ navelbine-trastuzumab/ pacli weekly-trastuzumab.

**Tableau XII: Répartition des protocoles utilisés en 2ème ligne métastatique.**

Protocole	Nombre des cures	Moyenne des cures	Nombre des patient
Taxanes	1–9	5.5	18
Anthracyclines	2–7	5	4
Xeloda	4–9	6	3
Navelbine	3–5	4	2
FUN	3	3	1
Pacli-avastin	6	6	1
CMF	2–4	3	1
navelbine-trastuzumab	3	3	1
pacli weekly-trastuzumab.	4	4	1
<b>Total</b>			<b>32</b>

#### **4. Hormonothérapie :**

Une hormonothérapie a été prescrite chez 132 patients soit 52% des cas avec une expression des récepteurs hormonaux ; Elle a consisté à administrer des anti-oestrogènes type tamoxifène chez 79 patients (soit 60% des cas) et des inhibiteurs de l'aromatase chez 53 patients (40%).

Au stade métastatique, sur un total de 45 patients, 44% ont reçu du tamoxifène, 31% ont reçu du létrozole et 25% ont reçu une combinaison entre ces deux traitements. Ces résultats sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau XIII : Distribution des patients en fonction du traitement hormonal initié au stade  
Métastatique.**

traitement hormonal	Nombre des patients	Pourcentage (%)
Tamoxifène	20	44,44
Létrozole	14	31.11
Tamoxifène /Létrozole	11	24.45
Total	45	100

#### IV. Evolution :

Lors du suivi, 44 patients (soit 15% de l'ensemble des cas) ont eu une rechute de leur maladie sous forme d'une récurrence locorégionale, dissémination métastatique ou les deux à la fois. Le délai moyen de rechute était de 19,66 mois.

Rechute locorégionale (RLR) :

Elle a été observée chez 21 patientes soit 48 % des rechutes sous plusieurs formes :

- 10 cas de nodules ou inflammation sur cicatrice de la chirurgie.
- 6 cas des ADPs axillaires ou sus claviculaire.
- 5 cas de nodules du sein controlatérale.

Rechute métastatique :

Elle a été observée 23 cas de récurrences métastatiques (incluant les métastases locorégionales). Les sites de métastases sont principalement les poumons (36%), les os (27%) et le foie (23%). Des métastases cérébrales ont également été détectées dans 14% des cas.

18 patients ont bénéficié d'une nouvelle immunohistochimie, qui a objectivé :

- 10 patients ont présenté une discordance entre l'expression HER2 primitif et la rechute.
- Le profil Her2 low n'a pas été modifié chez 08 patients.
- Le tableau ci-dessous représente ces différents résultats ;

**Tableau XIV : résultats de la réévaluation du profil HER2 après la rechute.**

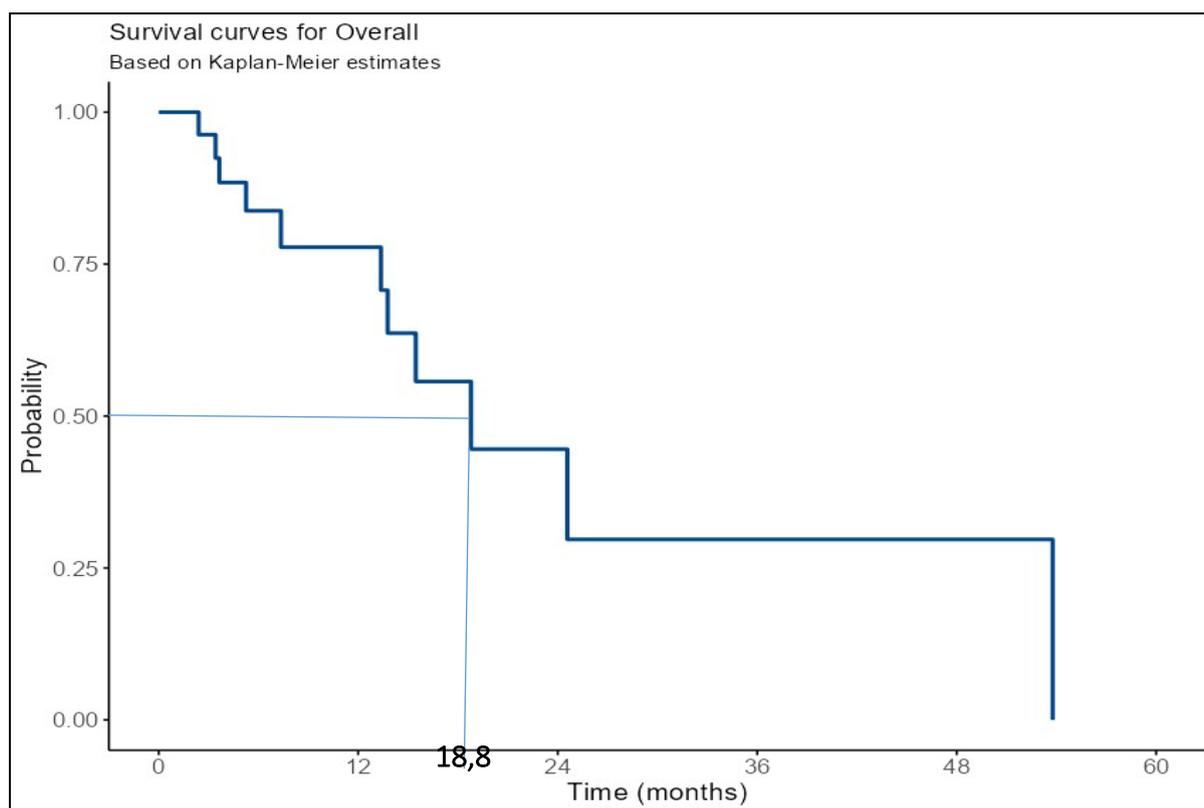
<b>HER2 initial</b>	<b>Low</b>	<b>Low</b>	<b>Low</b>
<b>HER2 après la rechute</b>	<b>Positif</b>	<b>Négatif</b>	<b>Low</b>
<b>Nombre</b>	<b>06</b>	<b>04</b>	<b>08</b>

## V. Survie :

La survie globale de l'ensemble de la population présentant un stade localisé n'a pas pu être évaluée en raison de la nécessité d'un suivi à long terme. Cependant on a pu estimer la survie globale et la survie sans progression chez un groupe de 32 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Parmi elles, 26 avaient des récepteurs hormonaux positifs (RH+), tandis que 6 avaient des récepteurs hormonaux négatifs (RH-). Ces patientes ont présenté une progression métastatique en deuxième ligne et ont été traitées par la chimiothérapie ou hormonothérapie.

### 1. La survie globale (SG) :

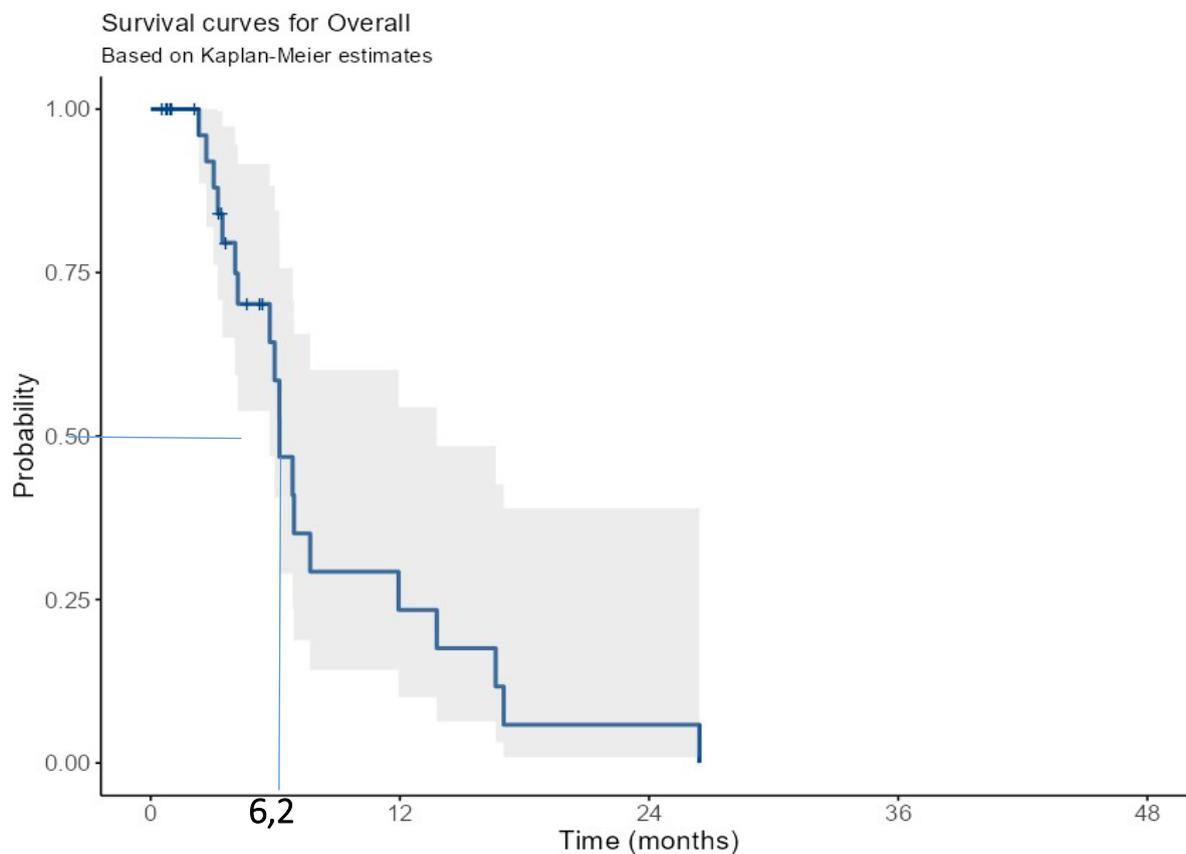
Selon la représentation graphique de Kaplan–Meier, la survie globale médiane en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique est estimée à 18,8 mois (13,8 - NA ; IC à 95). La probabilité de survie globale à 1 an est de 78 % (62 %-98 % ; IC à 95 %), puis elle diminue à 30 % à 3 ans.



**Figure 25 : Courbe de survie globale estimée par la méthode de Kaplan Meier.**

## 2. La survie sans progression (SSP) :

La survie sans progression médiane en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique est évaluée à 6,2 mois [5,7 – 13,8, IC à 95 %]. La SSP à 12 mois est de 23 % [10 % – 54 %, IC à 95 %].



**Figure 26 : Courbe de survie sans progression estimée par la méthode de Kaplan Meier.**



**DISCUSSION**



## **I. Rappel/Généralités :**

### **1. Epidémiologie cancer du sein :**

#### **1.1 Incidence mondiale :**

Le cancer du sein représente un problème de santé publique majeur, avec une incidence et une mortalité élevée à l'échelle mondiale. En 2020, il a été le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes, avec environ 2,3 millions de nouveaux cas et 685 000 décès. [1]

Les données statistiques révèlent d'importantes disparités dans les taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein à travers le monde. Selon les régions définies par l'OMS Les régions avec les taux d'incidence les plus élevés sont l'Australie/Nouvelle-Zélande (95,5 pour 100 000 habitants), l'Europe de l'Ouest (90,7) et l'Amérique du Nord (89,4). À l'inverse, les taux les plus bas sont observés en Asie du Sud-Central (26,2), en Afrique du Moyen-Orient (33) et en Amérique centrale (39,5).

En ce qui concerne la mortalité, les taux les plus élevés sont enregistrés en Mélanésie (37,5), en Polynésie, en Afrique de l'Ouest (22,3) et dans les Caraïbes (18,9). Les taux de mortalité les plus bas sont observés en Asie de l'Est (9,8), en Amérique centrale (10,4) et en Australie/Nouvelle-Zélande (12,1).

Il est également important de noter que les taux d'incidence augmentent dans les régions où ils étaient historiquement bas, comme l'Amérique du Sud, l'Afrique et l'Asie. À l'échelle mondiale, on estime qu'en 2040, environ 2 964 197 nouveaux cas de cancer du sein chez les femmes seront diagnostiqués, ce qui représente une augmentation de 31 % par rapport aux 2 260 127 cas enregistrés en 2020.[5]

Pour l'année 2023 : aux États-Unis, on prévoit environ 297 790 cas de cancer du sein invasif chez les femmes, 55 720 cas non invasifs, et 2 800 cas chez les hommes. Actuellement, plus de 3,8 millions de femmes vivent avec cette maladie dans le pays. Les prévisions pour la même année indiquent 43 700 décès liés au cancer du sein, dont 43 170 chez les femmes et 530 chez les hommes. L'âge moyen au moment du diagnostic pour les femmes est de 62 ans.[6]

– Canada a enregistré environ 29 400 cas de cancer du sein chez les femmes, ce qui constitue 26% de l'ensemble des nouveaux diagnostics de cancer chez les femmes. De plus, ce cancer a causé près de 5 400 décès féminins, soit 13% de l'ensemble des décès féminins dus au cancer. Chez les hommes, 260 nouveaux cas ont été signalés, avec 55 décès.[7]

– En France, environ 61 214 nouveaux cas estimés pour l'année 2023 et une prévalence dépassant les 900 000 personnes. Occupant le premier rang des cancers féminins en termes de fréquence, il représente 33 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer. Chaque année, ce cancer entraîne le décès de 12 100 personnes. Il est notable que près de 80 % des cas de cancer du sein se développent après l'âge de 50 ans, avec un âge médian au moment du diagnostic fixé à 64 ans. [8]

### **1.2 Incidence au Maroc :**

Selon les données de "Global Cancer Observatory" du CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) en 2018, le cancer du sein est la forme prédominante de cancer chez les femmes au Maroc, avec environ 10 136 nouveaux cas estimés cette année-là. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale s'élevait à 51 pour 100 000 femmes en 2018, représentant 36,9% de tous les cas de cancer diagnostiqués chez les femmes et environ 19,2% de l'ensemble des cas diagnostiqués chez les deux sexes.[9]

Au niveau national, le Maroc ne dispose pas d'un registre national pour mesurer l'incidence du cancer sur l'ensemble du territoire. Par conséquent, l'incidence est estimée à partir de deux registres de population, considérés comme la principale source de données fiables en termes de morbidité du cancer au Maroc : le registre des cancers du Grand Casablanca et le registre des cancers de Rabat, qui couvrent respectivement environ 12,0% et 2,1% de la population marocaine.[2][10]

Entre 2013 et 2017, le registre du cancer du Grand Casablanca a enregistré 5669 nouveaux cas de cancer du sein., représentant 22,5% de tous les cancers, avec une incidence plus élevée chez les femmes (38,1%) que chez les hommes (1,1%). L'incidence brute était de 51,2 pour 100000 femmes, tandis que chez les hommes, elle ne dépassait pas 1,1 pour 100000. La majorité des cas de cancer du sein chez les femmes se situaient dans les tranches d'âge de 45

à 49 ans, 50 à 54 ans et 55 à 59 ans, qui ensemble représentaient 46,6% de tous les cas de cancer du sein chez les femmes.[10]

En l'absence de données réelles sur la mortalité liée au cancer sein au Maroc, les estimations sont basées sur les données publiées par GCO, de CIRC. Selon GCO, le taux de mortalité standardisé sur la population mondiale par cancer du sein au Maroc est de 17,6 pour 100 000 femmes en 2018. Le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez la femme Marocaine. Il représente 24,7 % des décès liées aux cancers féminins, avec environ 3518 décès en 2018.[9]

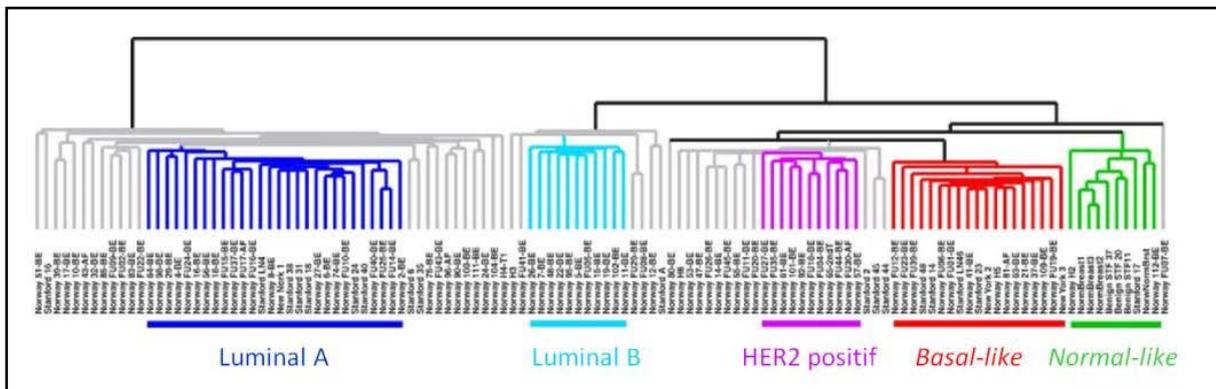
## **2. Classification moléculaire :**

Sur la base d'une étude pionnière de Perou et al,[11] validée ensuite par plusieurs analyses transcriptionnelles, les tumeurs du sein ont été classées en fonction de leur profil génique : luminales (A et B), HER2-enrichi, « normal-like » et « basal-like ». Chacun de ces sous-types est associé à un profil d'expression distinct de biomarqueurs moléculaires :[12]

- **Les tumeurs « Luminal A »** ; représentent 50 à 60% des cas de cancer du sein, sont caractérisées par une expression élevée des récepteurs hormonaux RE et RP avec HER2- et un faible taux de prolifération Ki67. Elles ont généralement un grade SBR entre I et II, indiquant une croissance lente. Ces tumeurs répondent bien à l'hormonothérapie mais sont moins sensibles à la chimiothérapie, ce qui est généralement associé à un bon pronostic.
- **Les tumeurs « Luminal B »** ; représentent 10% des cas de cancer du sein, sont soit RH+/HER2-, soit RH+/HER2+ et expriment faiblement les récepteurs hormonaux. Elles présentent un taux de prolifération élevé ((Ki-67 supérieure ou égale à 14%) et un fort index mitotique. Ces tumeurs ont souvent un grade SBR élevé, indiquant une croissance rapide. Par conséquent, elles sont associées à un pronostic plus défavorable que les tumeurs Luminal A. Cependant, elles sont connues pour être sensibles à la chimiothérapie, et leur réponse à l'hormonothérapie est variable.
- **Her2-like ou HER2 positive** : Les tumeurs sont soit HER2+/RH-, soit HER2+/RH+ avec généralement un grade SBR à III. Caractérisées par une forte prolifération, ces

tumeurs sont agressives et présentent donc un pronostic plus faible que les tumeurs lumineales. Néanmoins, elles présentent une bonne réponse aux thérapies anti-HER2 et aux chimiothérapies ; elles représentent 15% des cancers du sein. Elles sont généralement mutées pour le gène TP53.

- **Le profil basal-like ou « triple négatif »** ; représente 10 à 20% des cancers du sein, il est caractérisé par l'absence d'expression des RH et du récepteur HER2. Ces tumeurs expriment cependant plusieurs gènes des cellules basales de l'épithélium. En fait, 75% des tumeurs de phénotype triple négatif sont de profil génomique basal, tandis que 25% présentent des profils variés (claudin low basal, interféron rich, moléculaire apocrine, etc.), ce qui contribue à l'hétérogénéité de ce groupe. Ces tumeurs sont agressives et présentent un phénotype invasif. Le traitement actuel repose principalement sur la chimiothérapie.
- **Le profil normal-like** : représente seulement 5 à 10 % des cancers. Ces cancers sont également caractérisés par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et du récepteur HER2. Néanmoins, ils expriment certains gènes des tissus mammaires sains et adipeux.



**Figure 27 : Représentation sous forme de dendrogramme démontrant la classification des tumeurs en cinq sous-groupes.[13]**

- Une nouvelle catégorie, appelée "HER2-low", a récemment été établie dans la prise en charge du cancer du sein. Cette classification vise à mieux identifier les tumeurs HER2-faibles afin de déterminer les patientes qui pourraient bénéficier de traitements adaptés.

### 3. Définition de la maladie HER2–low :

La détermination du statut HER2 joue un rôle crucial dans le diagnostic du cancer du sein, à tous les stades de la maladie, car elle guide le choix d'un traitement spécifique ciblant HER2. Cette détermination repose sur deux techniques : l'immunohistochimie (IHC) pour analyser la protéine et l'hybridation in situ fluorescente (FISH) pour examiner le gène.[14][15] Traditionnellement, le statut HER2 était classé de manière dichotomique (positif/négatif), car on considérait initialement que seuls les cancers du sein HER2 positifs répondaient aux traitements anti-HER2. Cependant, l'émergence de nouvelles thérapies efficaces pour des niveaux intermédiaires d'expression de HER2 remet en question ce paradigme.

Les critères de positivité en immunohistochimie et en FISH ont connu des évolutions au fil du temps, culminant dans les recommandations actuelles de 2018 de l'ASCO et du Collège des Pathologistes Américains. En 2021, le GEPICS (Groupe d'Etude des Facteurs Pronostics Immunohistochimiques dans le cancer du sein) a présenté une mise à jour française visant à ajuster la classification dichotomique de HER2.[15][16]

- Un score 0 en immunohistochimie correspond à un statut HER2 négatif (score 0) ;
- Un score 1+ correspond à un statut HER2 négatif (score 1+), appartenant à la catégorie HER2 faible ;**
- Un score 2+ négatif en FISH correspond à un statut HER2 négatif (score 2+ non amplifié), appartenant à la catégorie HER2 faible ;**
- Un score 2+ positif en FISH correspond à un statut HER2 positif (score 2+ amplifié) ;
- Un score 3+ correspond à un statut HER2 positif (score 3+).

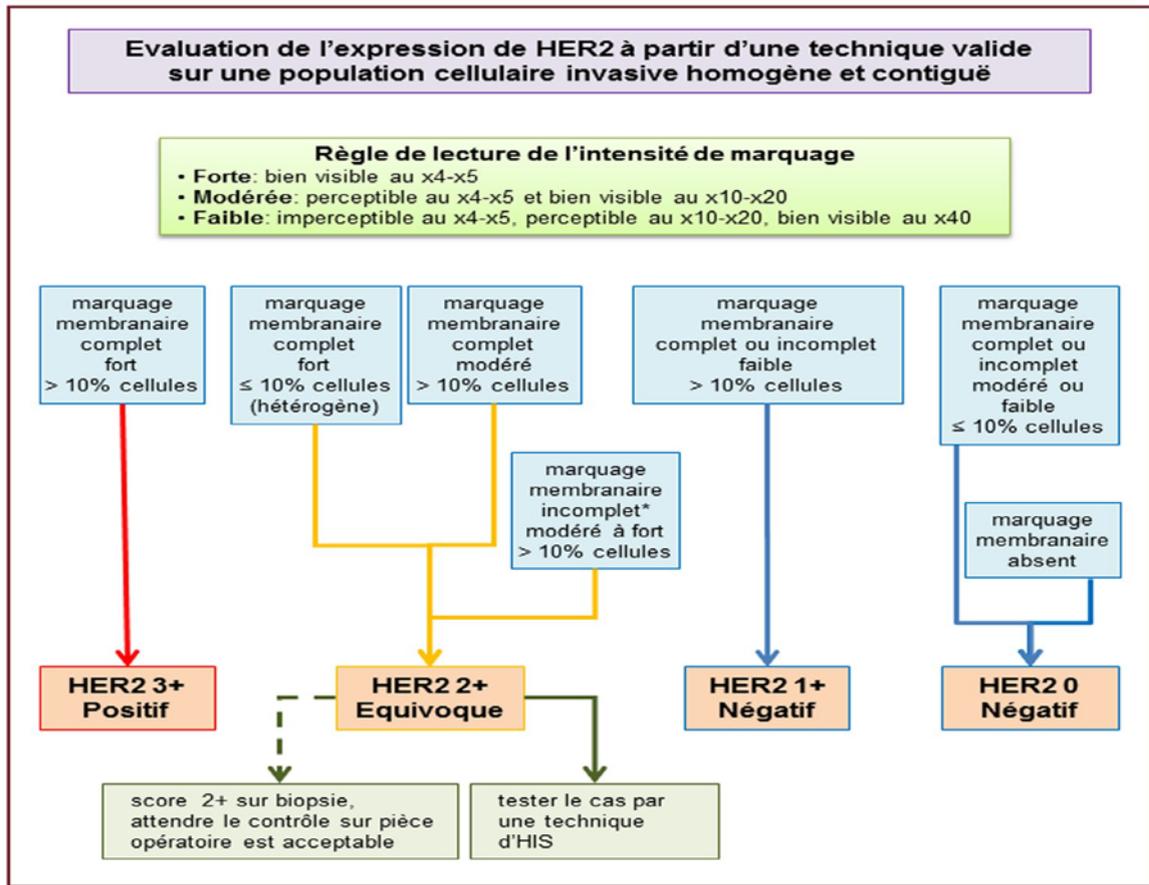


Figure 28: Ancienne classification selon les recommandations ASCO 2013 [17]

--> La synthèse des algorithmes décisionnels en immunohistochimie (IHC) et FISH est illustré aux figures 29 et 30 :

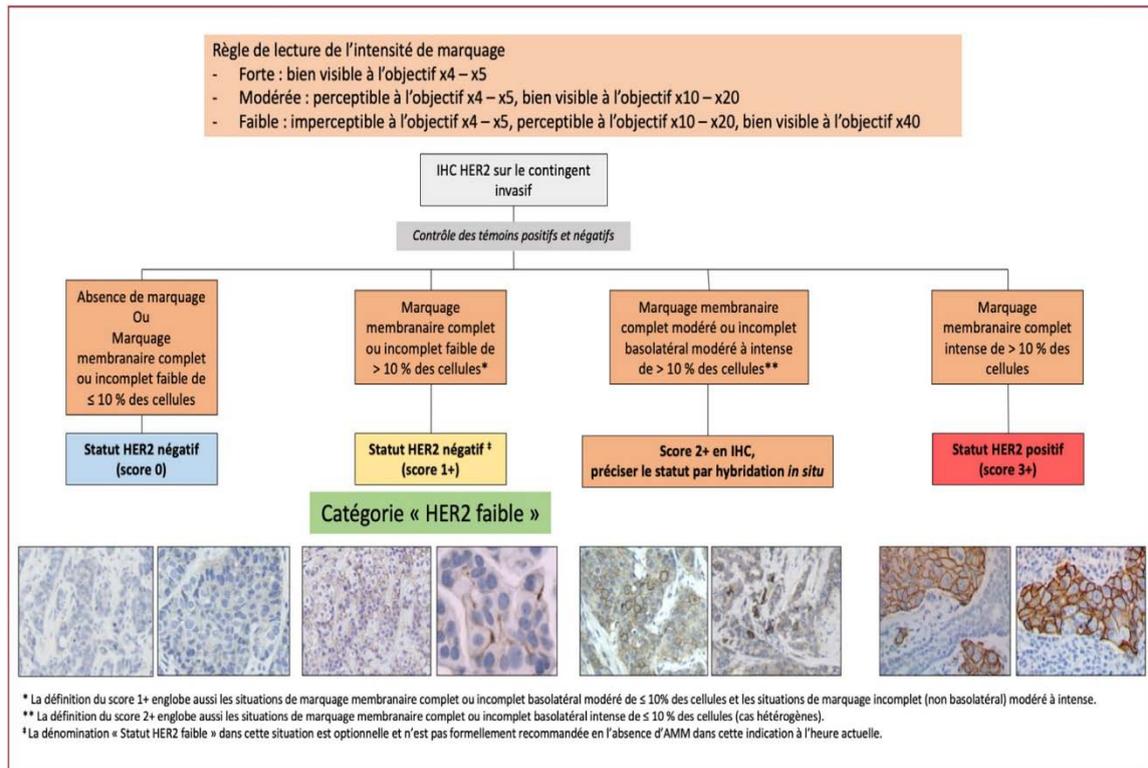


Figure 29 : Algorithme de lecture en IHC du statut HER2 selon les nouvelles recommandations ASCO 2018. [14]

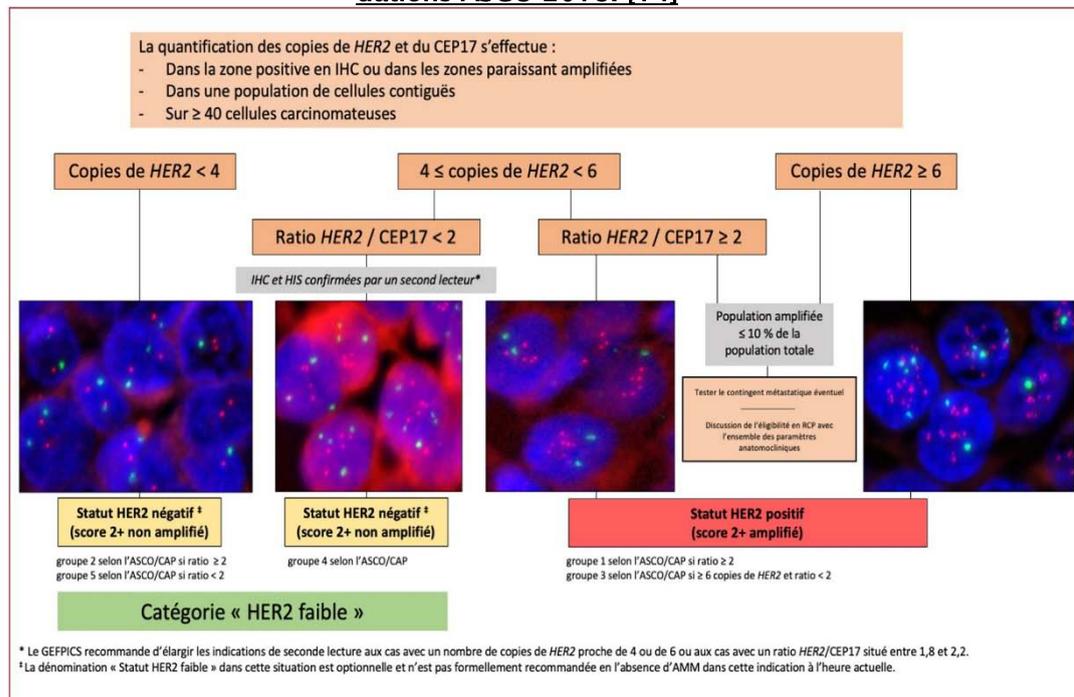


Figure 30 : Processus d'analyse en (FISH) du statut HER2, notamment en situation de résultat équivoque (2+ en immunohistochimie) ASCO 2018. [14]

## 4. Détermination du statut HER2

### 4.1 Récepteur 2 de facteur épidermique humain :

#### Le récepteur HER2 :

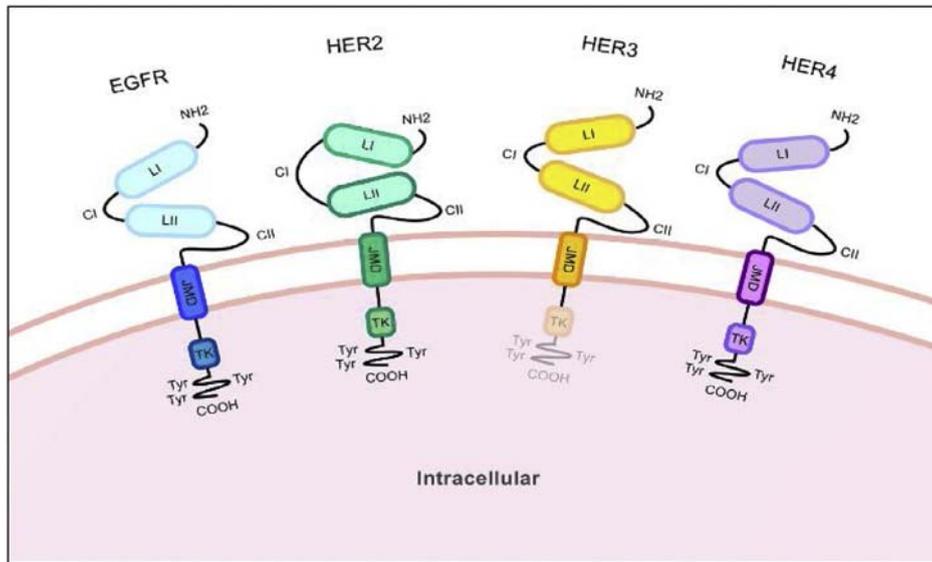
L'oncogène HER2 (HER2/neu) était découvert pour la première fois en 1984 par Weinberg et ses collègues.[18] HER2, un proto-oncogène, est responsable de la synthèse d'une protéine transmembranaire présente dans les cellules humaines. Son encodage est assuré par le gène ERBB2, localisé sur le bras long du chromosome 17. À ce jour, le ligand spécifique de HER2 demeure inconnu. HER2 appartient à la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique, qui sont des récepteurs à activité tyrosine kinase. Il s'agit de l'un des 4 sous-types (avec HER1(EGFR), HER3 et HER4) de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR). [19]

Les récepteurs de cette famille sont localisés sur la surface de la membrane cellulaire épithéliales normales de la glande mammaire sous forme de monomères inactifs.[20]

#### La structure de récepteur HER2 :

La structure moléculaire de la famille EGFR se compose d'un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire unique (TM) et un domaine intracellulaire juxta-membranaire (JM), un domaine tyrosine kinase et une région régulatrice C-terminale. L'HER3 est le seul récepteur dépourvu de l'activité tyrosine kinase, par conséquent, il ne montre aucune transition du signal.[21]

En raison de son état constitutivement actif, l'HER2 subit une hétérodimérisation avec les trois autres membres de la famille EGFR, ou une homodimérisation lorsqu'il est surexprimé, indépendamment de la présence du ligand. Le signal émis par les homodimères HER1, HER2 et HER4 est moins intense en comparaison avec l'hétérodimère HER2.[22]



**Figure 31 : Structure protéique des 4 récepteurs de la famille des facteurs de croissance épidermique [21]**

**□ Rôle de l'HER2 :**

D'une part, HER2 joue un rôle dans la transmission des signaux régissant la prolifération, la différenciation cellulaire, la survie, l'adhésion, la migration et l'apoptose. D'autre part, il participe à l'embryogenèse et à la motilité cellulaire via diverses voies de signalisation.[23]

**□ L'HER2 et cancer du sein :**

Des études ont établi que l'oncogène HER2 joue un rôle important dans la croissance et la progression du cancer du sein ; L'activation de l'oncogène HER2 / neu passe le plus souvent par une amplification génique et se traduit par une surexpression protéique entraînant une répllication cellulaire incontrôlée en stimulant la croissance , l'invasion et la survie des cellules tumorales mammaires et conduisant à l'initiation de la métastase et de mauvais résultats cliniques ,par l'activation de plusieurs voies de signalisation.[24]

**□ Voies de signalisations de récepteur HER2 :**

À la suite de la liaison du ligand, la famille ErbB s'active par des interactions homo et hétérodimériques, déclenchant ainsi les cascades de signalisation et concrétisant les effets biologiques des récepteurs ErbB. Contrairement aux autres membres de la famille EGFR, HER2 n'a pas de ligand identifié, mais il est le partenaire de dimérisation privilégié des trois autres ré-

cepteurs de la famille HER3, qui sont dépourvus d'activité tyrosine kinase. Cela fait du couplage HER2/HER3 une association de dimérisation prédominante.[25]

Toute modification structurelle, quelle que soit son étendue, entraîne des altérations fonctionnelles significatives. Celles-ci peuvent entraver l'homodimérisation ou l'hétérodimérisation, conduisant ainsi à une réduction de l'activité non seulement de HER2, mais également des autres membres de la famille. Cela entraîne une modification de l'activation des voies de signalisation en aval.[19]

L'importance de la formation d'homodimères et d'hétérodimères réside dans le rapprochement des domaines intracellulaires, conduisant à l'autophosphorylation de la tyrosine kinase. Il s'agit d'une interaction asymétrique entre le lobe amino-terminal d'une tyrosine kinase et le lobe carboxy-terminal de l'autre tyrosine kinase appartenant au deuxième récepteur EGFR, entraînant ainsi l'activation de plusieurs voies de signalisation en aval telles que la voie de protéine kinase activée par mitogène Ras / MAPK et la voie phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3- kinase PI3K / AKT. Ces voies de signalisation sont fortement associées à la tumorigenèse du sein.[22,26]

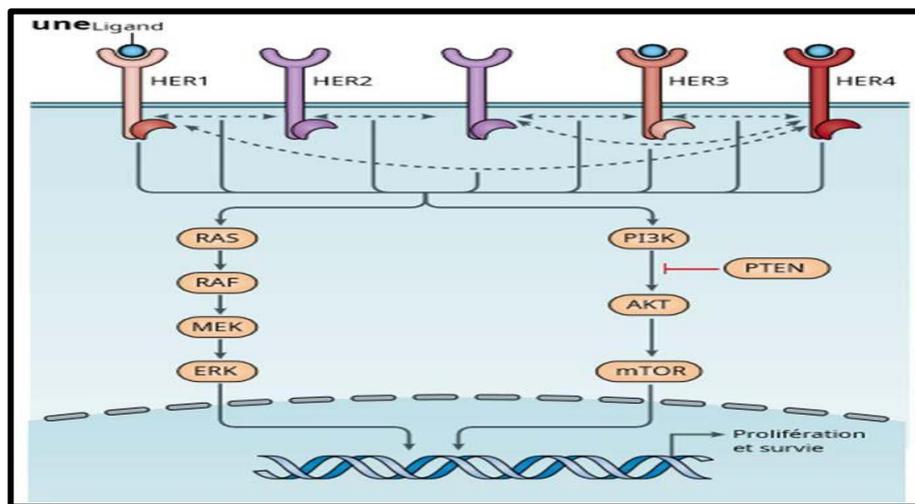


figure 32 : : activation et voies de signalisation de récepteur HER2.[26]

#### 4.2 Techniques utilisées pour déterminer le statut Her2 :

Actuellement, l'immunohistochimie (IHC), l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) et l'hybridation in situ chromogénique (CISH), y compris l'hybridation in situ à l'argent (SISH), sont

reconnues comme des méthodes de référence pour déterminer le statut HER2 dans le cancer du sein.

a) **Immunohistochimie**

La technique immunohistochimique (IHC) est une méthode semi-quantitative largement utilisée pour détecter l'expression des protéines dans les tissus humains. Elle offre une évaluation rapide dans le contexte morphologique des tissus. L'optimisation des variables pré-analytiques, telles que la qualité de la fixation, la déshydratation, le séchage et le stockage, est primordiale pour préserver l'immunoréactivité des tissus.[27]

La fixation adéquate de l'échantillon est essentielle, nécessitant au moins six heures de fixation avec un temps d'ischémie froide minimale, généralement inférieur à une heure. Une surfixation peut artificiellement diminuer la détection de l'expression des protéines, conduisant à des scores moins positifs. Ainsi, une absence complète de marquage peut résulter davantage d'une surfixation que d'une absence totale d'expression de la protéine HER2.[27]

Le formol est le fixateur le plus approprié. Les fixateurs contenant de l'alcool entraînent une coloration des tissus, perturbant ainsi la lecture des lames d'immunohistochimie. Le séchage devrait être effectué à 60 °C pendant une heure ou à 37 °C pendant la nuit. L'immunoréactivité diminue avec le temps de stockage. Par conséquent, la coloration immunohistochimique doit être réalisée au plus tard deux à trois jours après la coupe et le séchage. En cas de stockage inévitable des lames, l'utilisation d'un dessiccateur est la condition optimale. Les lames conservées de cette manière ne présentent aucune perte d'immunoréactivité par rapport aux lames fraîchement coupées.[21,28,29]

b) **Hybridation in situ**

- **FISH**

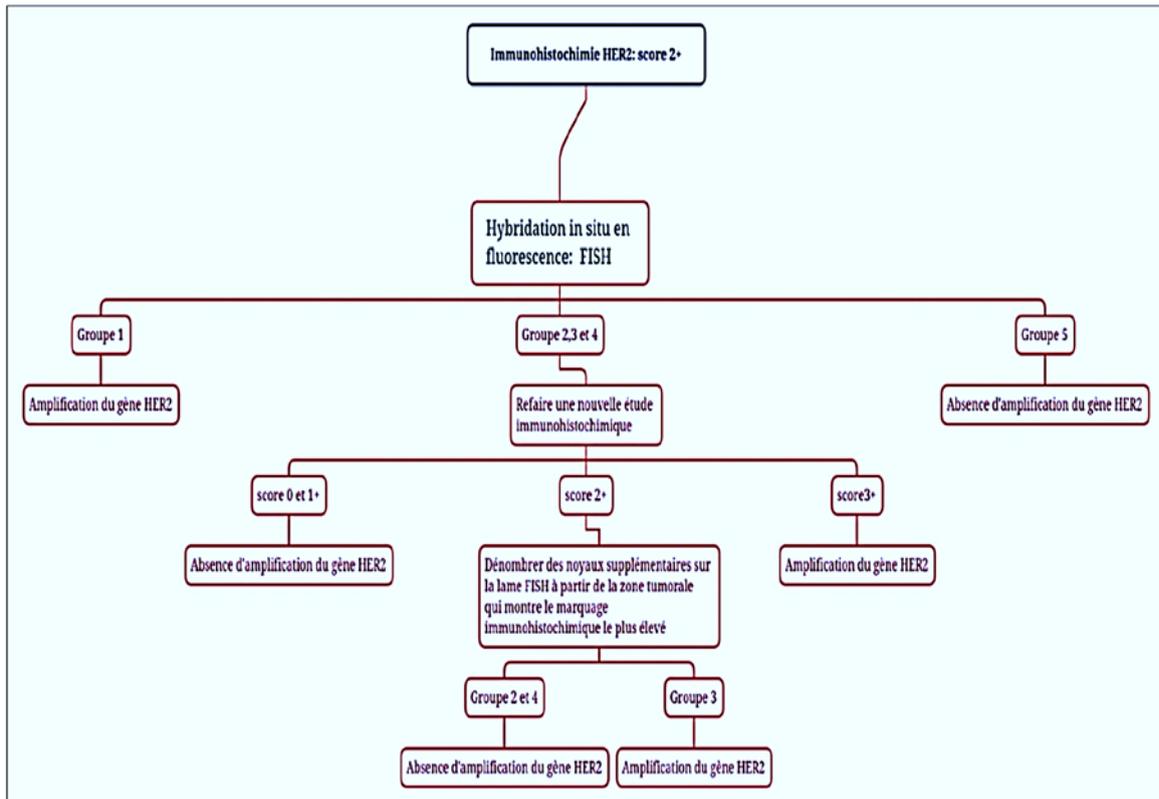
La technique FISH, une méthode sensible et spécifique, est utilisée pour déterminer l'amplification du gène HER2. Elle implique l'utilisation simultanée de deux sondes, marquant le locus HER2 et le centromère 17 pour éviter la confusion entre la polysomie du chromosome 17 et l'amplification du gène HER2. Avant l'hybridation, la sonde d'ADN est marquée par diverses techniques telles que le marquage aléatoire amorcé, la translation de coupure, et l'amplification

par PCR. Le protocole standard de la FISH, réalisé sur des échantillons de tissus inclus en paraffine et fixés au formol, commence par la sélection d'une population représentative de cellules tumorales sur un échantillon de tissu coloré à l'hématoxyline et à l'éosine. Les étapes suivantes comprennent le déparaffinage, la réhydratation, la digestion enzymatique, et l'hybridation avec des sondes marquées par un fluorochrome. Enfin, l'analyse implique la détection du signal fluorescent à l'aide d'un microscope à épifluorescence équipé d'un ensemble de filtres ajustés.[30,31]

L'interprétation des résultats de la FISH se fait selon les dernières recommandations de l'ASCO. En 2018, les algorithmes de l'interprétation du statut HER2 évalué par d'hybridation in situ à double sonde, ont été modifiés afin de réduire les faux positifs et les faux négatifs, selon la nomenclature suivante :[14]

- groupe 1 :  $\geq 4$  copies de HER2 par noyau, ratio HER2/chromosome 17 (CEP17)  $\geq 2$  ;
- groupe 2 :  $< 4$  copies de HER2 par noyau, ratio HER2/CEP17  $\geq 2$  ;
- groupe 3 :  $\geq 6$  copies de HER2 par noyau, ratio HER2/CEP17  $< 2$  ;
- groupe 4 :  $4 \leq$  copies de HER2 par noyau  $< 6$ , ratio HER2/CEP17  $< 2$  ;
- groupe 5 :  $< 4$  copies de HER2 par noyau, ratio HER2/CEP17  $< 2$ .

--> Les résultats seront interprétés selon le schéma suivant :



**Figure 33 : Approche recommandée devant un score HER2 2+ en immunohistochimie conformément aux directives récentes de l'ASCO.[15],[32]**

D'autres méthodes pour évaluer le statut HER2 sont envisageables, notamment l'hybridation in situ chromogénique (CISH) et l'hybridation in situ à l'argent (SISH)

**–CISH :**

Elle repose sur l'utilisation d'une sonde marquée avec un chromogène.[33]

Cette méthode est standardisée à l'aide de kits complets et ne nécessite pas l'utilisation d'un microscope à fluorescence. Les sondes, marquées avec de la digoxigénine. Les signaux sont ensuite comptés sous un microscope à fond clair. L'avancement récent dans le développement de sondes bicolores uniques permet la détection simultanée de HER2 et CEP17, facilitant l'identification de la polysomie. Des cellules normales servent de témoin pour valider la technique.[27][29]

La CISH présente une sensibilité de 97,5 % et une spécificité de 94 % pour détecter l'amplification du gène HER2. Le taux de concordance entre les résultats de FISH et CISH est de 96 %.[31]

**–SISH :**

C'est une nouvelle technique d'hybridation in situ, entièrement automatisée, alternative à la FISH et CISH qui utilise la précipitation d'ions argent pour le repérage des sondes d'ADN hybridées.

Une forte corrélation a été constatée entre la surexpression de la protéine HER2 par immunohistochimie et l'amplification génique par l'hybridation in situ. C'est pourquoi les associations professionnelles recommandent de réaliser initialement l'évaluation du statut HER2 par immunohistochimie, une méthode moins coûteuse et plus accessible dans les laboratoires de cytopathologie. La technique d'hybridation in situ devrait être réservée aux cas équivoques.

**Tableau XV : Comparaison des techniques d'immunohistochimie et d'hybridation in situ par fluorescence [15][28]**

Technique	Immunohistochimie	FISH
Les avantages	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rapide</li> <li>- Peu coûteuse</li> <li>- Accessible dans les laboratoires d'anatomie et cytologie pathologique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plus sensible : moins d'erreurs expérimentales vu que l'ADN est moins affecté par les artefacts de traitement des tissus</li> </ul>
Les inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les résultats sont influencés par les facteurs pré-analytiques et/ou le type de réactif et l'anticorps primaire utilisé</li> <li>- Interprétation subjective</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux d'échec plus élevé</li> <li>- Longue durée de la procédure</li> <li>- Plateau technique non accessible dans les laboratoires d'anatomie et cytologie pathologique</li> <li>- Coût élevé des réactifs</li> <li>- Décroissance rapide du signal fluorescent</li> </ul>

**4.3 Limites des techniques d'interprétation du statut HER2 :**

**a. Hétérogénéité intratumorale de l'HER2**

La surexpression et l'amplification de HER2 peuvent présenter un profil hétérogène. L'hétérogénéité de l'HER2 peut être trouvée sous la forme de groupes distincts de cellules amplifiées parmi les cellules non amplifiées ou apparaître sous la forme d'un mélange de cellules amplifiées et non amplifiées. Elle entraîne une évaluation inexacte du statut HER2 et une ré-

ponse inégale aux thérapies ciblées. Ce phénomène est plus fréquent dans le cancer du sein HER2–Low.[34,35]

**b. Nombre élevé des copies CEP17**

La modification génétique fréquemment observée dans les cancers du sein, consistant en un gain du nombre de copies de CEP17 avec une fréquence signalée entre 3 et 46%, peut influencer de manière significative l'interprétation des résultats de FISH.[15] Cette amplification peut conduire à des résultats de FISH faussement positifs, car le gain du nombre de copies CEP17 n'est pas toujours lié à une augmentation de l'expression de la protéine HER2, ou faussement négatifs en raison d'une sous-estimation du statut HER2. Initialement pensée être liée à la polysomie 17, une augmentation du nombre de copies de CEP17 résulte en réalité de l'amplification de la région centromérique ou péri-centromérique, et n'est pas fréquemment associée à une véritable polysomie 17. Ce phénomène a été identifié récemment comme un facteur de mauvais pronostic indépendant, suggérant qu'il pourrait refléter une instabilité chromosomique dans le cancer du sein.

En cas de résultats équivoques en immunohistochimie, les recommandations de l'ASCO/CAP 2018 suggèrent de répéter la FISH avec une sonde alternative pour CEP17 ou pour un autre gène du chromosome 17 dont on ne s'attendait pas à ce qu'il soit co-amplifié avec HER2. Cependant, des études ultérieures ont révélé qu'utiliser des sondes alternatives conduit à une proportion significative de cas équivoques passant au statut HER2 positif, même si les caractéristiques clinicopathologiques ne correspondent pas à celles des cancers du sein HER2 amplifiés.[36] En raison de preuves limitées sur sa validité analytique et clinique, les directives ASCO/CAP mises à jour en 2018 ne recommandent pas l'utilisation d'une sonde alternative comme pratique standard.[15]

**c. Variabilités isoformes de la protéine HER2**

Les tumeurs du sein présentent diverses isoformes de protéines HER2, résultant de changements au cours de la transcription, de la traduction, ou de modifications post-traductionnelles comme l'initiation alternative de la traduction et l'excrétion protéolytique. La variabilité des isoformes de la protéine HER2 a un impact significatif sur l'immunomarquage et

la réponse aux thérapies ciblées, et la résolution de cette complexité reste un défi difficile à relever.[19]

**d. Changement du statut HER2 après chimiothérapie néoadjuvante**

Des modifications du statut des biomarqueurs surviennent parfois après une chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein, avec une fréquence plus élevée de changements dans le statut des récepteurs hormonaux par rapport au statut HER2. Le changement du statut HER2 est observé dans environ 15% des cas, pouvant se produire dans les deux sens sans prédominance, c'est-à-dire de positif à négatif ou de négatif à positif.[37]

Dans les cas de conversion du statut HER2 de négatif à positif après une chimiothérapie néoadjuvante, la plupart présentaient une faible amplification de HER2, avec un rapport HER2/CEP17 variant de 2,2 à 4,4.[37] Les mécanismes sous-jacents à cette conversion ne sont pas entièrement compris, mais ils peuvent être en partie expliqués par l'hétérogénéité tumorale et la sélection de l'un des clones HER2 positifs ou négatifs par les traitements de chimiothérapie et les thérapies ciblées.[38] En conséquence, une réévaluation des biomarqueurs dont HER2 après une chimiothérapie néoadjuvante est recommandée dans certaines situations pour une bonne prise en charge thérapeutique.[39]

**e. Discordance du statut HER2 entre biopsie et pièce opératoire**

Le cancer du sein est une maladie hétérogène présentant une hétérogénéité intra-tumorale phénotypique et génétique. L'étude de différentes zones de la même tumeur révèle une hétérogénéité intra-tumorale plus importante dans l'expression des protéines biomarqueurs (IHC) que celle observée au niveau des niveaux d'ARN messager. De plus, une discordance significative de HER2 entre la biopsie au trocart et la biopsie chirurgicale a été observée chez les tumeurs hétérogènes. Cela peut être dû à plusieurs facteurs, y compris l'hétérogénéité de la tumeur et les différences dans les techniques d'échantillonnage. Cela souligne l'importance de prélever des échantillons de différentes régions tumorales, comme avec les biopsies au trocart, pour obtenir une évaluation précise du statut HER2. [40][41]

#### **4.4 Détermination du statut HER2 low :**

Le progrès dans le développement des thérapies ciblées s'accompagne de recherches visant à mettre au point de nouveaux tests permettant de préciser le statut HER2. Actuellement, des techniques sont en phase d'essai et une fois validées, elles pourraient surmonter les incertitudes liées à l'interprétation subjective des résultats de l'immunohistochimie anti-HER2.

Atallah et al ont proposé une définition affinée du HER2 faible dans le cancer du sein après avoir étudié 363 cancers du sein avec des scores IHC HER2 de 0, 1+ et 2+ sans amplification du gène HER2, avec l'aide d'un modèle de réseau neuronal artificiel et des niveaux d'ARNm HER2 corrélés. Plus précisément, la définition proposée pour un score IHC HER2 de 1+ dans cette étude était une coloration membranaire dans les cellules tumorales invasives, caractérisée soit par (1) une intensité légère dans  $\geq 20\%$  des cellules, indépendamment de la complétude circonférentielle ; (2) une coloration complète faible dans  $\leq 10\%$  ; (3) une coloration incomplète faible dans  $> 10\%$  ou (4) une coloration incomplète modérée dans  $\leq 10\%$ . Cette définition affinée présentait une forte concordance intra-observateur (valeur kappa de 0,8) et inter-observateur (valeur kappa de 0,9).[42]

Les technologies basées sur l'apprentissage profond, avec l'assistance de l'intelligence artificielle (IA), jouent un rôle de plus en plus crucial dans le domaine de la pathologie, en particulier dans l'analyse des images et les évaluations quantitatives.[43,44] Gustavson et al ont utilisé une analyse d'images basée sur l'apprentissage profond et ont généré un nouveau score quantitatif continu de HER2 (QCS). Le QCS HER2 était largement cohérent avec la notation HER2 du pathologiste et pourrait potentiellement améliorer la prédiction du résultat du patient avec T-DXd en augmentant la sensibilité et la spécificité de la réponse, en particulier dans la population HER2 faiblement exprimée.[45] Une étude menée en Chine a évalué le rôle de l'IA dans l'interprétation précise de l'IHC HER2 0 et 1+ chez 246 patientes atteintes de cancer du sein. L'exactitude de l'interprétation a considérablement augmenté avec l'aide de l'IA (précision de 0,93 contre 0,80), ainsi que la précision de l'évaluation de HER2 0 et 1+. L'algorithme d'IA a également amélioré la cohérence totale (ICC = 0,542 à 0,812), en particulier dans les cas de HER2 1+, ainsi que la précision dans les cas d'hétérogénéité (précision de 0,68 à 0,89).[46]

Le développement des méthodes précises et quantitatives pour faciliter l'identification du cancer du sein HER2 low est également en cours d'investigation active. Moutafi et al. ont récemment élaboré un réseau quantitatif d'immunofluorescence couplé à une matrice HER2 standardisée par spectrométrie de masse pour mesurer les quantités absolues de protéine HER2 sur des sections d'histologie conventionnelles. Les résultats de l'étude ont démontré la linéarité du test entre 2 et 20 attomols/mm<sup>2</sup>, ce qui se situait dans la plage d'expression de l'épithélium mammaire normal, mais en dessous des niveaux observés dans les lignées cellulaires ou les tumeurs amplifiées de HER2, suggérant ainsi qu'il pourrait permettre une évaluation objective et quantitative de HER2 faible.[47] Kennedy et al. ont également signalé qu'une méthode d'enrichissement par immunoaffinité couplée à la spectrométrie de masse avec surveillance réactionnelle multiple (immuno-MRM-MS) présentait des caractéristiques analytiques acceptables et une concordance élevée avec les essais antérieurs, même à des niveaux d'expression faible de HER2.[48] Par ailleurs, selon une étude dirigée par Xu et al, il est suggéré que des approches moléculaires telles que l'utilisation de l'ARN messenger (mRNA) pourraient offrir une meilleure définition du cancer HER2 faiblement exprimé pour répondre aux besoins de la prise de décision thérapeutique, en raison de leur plage dynamique relativement plus large.[49]

Jusqu'à ce que des méthodes quantitatives plus précises et fiables soient couramment disponibles en pratique clinique pour détecter le cancer du sein HER2 low, l'immunohistochimie (IHC) reste la méthode privilégiée pour la sélection des patients présentant une faible expression de HER2 et susceptibles de bénéficier du nouvel agent ciblant HER2 approuvé. Il est essentiel que le pathologiste soit bien informé sur le concept et la définition du cancer du sein HER2 low, en suivant rigoureusement les directives de test HER2 les plus récentes de l'ASCO/CAP et en évaluant soigneusement la lame d'IHC HER2, notamment à un grossissement de 400×. En cas de cas complexes ou limites, la recherche d'un consensus entre les pathologistes, la répétition de l'IHC HER2 sur le même ou un autre échantillon, ainsi que le maintien d'une communication étroite avec l'équipe clinique peuvent s'avérer bénéfiques.[50]

## II. Rappel sur les anticorps anti Her2

### 1. Introduction :

La surexpression de HER2 stimule son activité kinase intrinsèque lors de la dimérisation, déclenchant l'activation de cascades de signaux intracellulaires qui contribuent à la prolifération cellulaire, la survie, l'angiogenèse, l'invasion et la métastase, favorisant ainsi une biologie tumorale agressive. Les cancers du sein HER2-positifs, représentant environ 15% de tous les cancers du sein invasifs, sont associés à un cours clinique agressif et un pronostic défavorable. Cependant, avec le développement d'agents ciblant HER2, tels que l'anticorps monoclonal trastuzumab et divers anticorps monoclonaux humanisés comme le pertuzumab, ainsi que les inhibiteurs de tyrosine kinase (par exemple, lapatinib, neratinib et tucatinib) et les conjugués anticorps-médicament (comme , trastuzumab emtansine T-DM1), le pronostic des cancers du sein HER2-positifs a été considérablement amélioré.[3]

En l'absence de surexpression de HER2/, les tumeurs HER2-négatives ont été historiquement classées et traitées en fonction de l'expression des récepteurs hormonaux.[51] Il est important de noter que, malgré la définition de HER2-négatif, la plupart de ces tumeurs contiennent toujours des quantités détectables de protéine HER2 sur les membranes cellulaires. Environ les deux tiers des tumeurs positives pour les récepteurs hormonaux et un tiers des tumeurs triple négatives présentent une expression faible de HER2.[52] Cependant, le ciblage de l'expression faible de HER2 avec des anticorps monoclonaux anti-HER2, comme le trastuzumab, n'a pas amélioré la survie des patients atteints d'un cancer du sein à faible taux de HER2.[53] Le pertuzumab et le T-DM1 n'ont pas été spécifiquement testés dans la population HER2-faible, mais les données cliniques rétrospectives n'ont pas montré de résultats suffisants pour justifier des essais dédiés.[54][55]

Néanmoins, les avancées de l'ingénierie pharmaceutique ont permis le développement de nouvelles approches thérapeutiques. Parmi les plus avancées, les anticorps drogues conjugués (ADCs) ont récemment permis de cibler efficacement même une expression faible de HER2.[56] Plusieurs ADCs anti-HER2 ont montré une activité antitumorale dans des essais de phase précoce chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-low, notamment le

trastuzumab deruxtecan (T-DXd), le trastuzumab duocarmazine, et le disitamab vedotin, , entre autres... [57]

## **2. Rappel des anticorps monoclonaux :**

### **2.1 Trastuzumab**

Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé (95% humain, 5% murin) recombinant de la classe des IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Il est produit par technologie génétique à partir de cellules de mammifères « d'ovaires de hamster chinois » et purifié par chromatographie d'affinité et d'échange d'ions, comportant des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques.[58]

- **mécanisme d'action :** [59]

Il se lie de manière hautement spécifique et avec une grande affinité au sous-domaine IV, une région juxta membranaire du domaine extracellulaire de HER2. Cette liaison inhibe l'activation des voies de signalisation HER2 de manière indépendante d'un ligand, tout en prévenant le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire. Le Trastuzumab est un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps -dépendante. In vitro il a été établi que cette cytotoxicité du Trastuzumab s'exerce préférentiellement sur les cellules cancéreuses surexprimant l'HER2, comparé aux cellules qui ne présentent pas cette surexpression.

- **Historique de découverte :**

En 1984, Schechter et al ont identifié le gène "neu" dans des neuroglioblastomes de rats induits par l'éthyl-nitrosurée, confirmant sa capacité à transformer les cellules NIH3T3 et codant une protéine de 185 kDa.[60] Un an plus tard, Coussens et al ont caractérisé un gène humain homologue dans la région q21 du chromosome 17, initiant la compréhension du rôle du "neu" chez l'homme.[61]

En raison de similitudes protéiques entre l'EGFR (HER1) et le "neu", le gène a été nommé HER2, suggérant son rôle en tant que récepteur kinase cellulaire. Drebin et al. ont démontré en 1986 la tumorigénicité des cellules NIH3T3 après transfection in vivo du gène HER2.[62] L'utilisation d'un anticorps anti-HER2 a significativement réduit la croissance tumorale, confirmant le caractère oncogène de HER2.[63]

En 1987, Slamon et al ont révélé une amplification du gène HER2 dans 30 % des tumeurs du sein, associée à un pronostic défavorable.[64] Hudziak et al ont isolé l'anticorps "4D5" spécifique de HER2 en 1989, montrant des effets antiprolifératifs. [65] Cet anticorps a été humanisé en 1992, devenant le "Trastuzumab", qui a montré des avantages cliniques significatifs chez les patients atteints de cancer du sein HER2-positif et a amélioré l'efficacité des chimiothérapies conventionnelles.[66] Le trastuzumab a été approuvé aux États-Unis en 1998 et en Europe en 2000.[67]

- **Évolutions des indications thérapeutiques de trastuzumab :**

Selon la haute autorité de santé (HAS) :

- 28/08/2000 : date initiale de mise sur le marché ;
- 10/06/2004 : en association au Docetaxel ;
- 22/05/2006 : traitement adjuvant du cancer du sein précoce ;
- 24/04/2007 : en association à un inhibiteur de l'aromatase ;
- 19/12/2011 : traitement néoadjuvant du cancer du sein précoce ;
- 26/08/2013 : AMM de la forme sous-cutanée

- **Présentation pharmaceutique :**

- Pour le Trastuzumab (Herceptin®) perfusion IV 150 mg et 440 mg de poudre à diluer.
- Une nouvelle forme du trastuzumab en SC (Herceptin® en sous cutanée) de 600 mg dans 5 ml.

- **Posologie :**[68]

En général, le trastuzumab est administré par voie intraveineuse (en perfusion) ou par voie sous-cutanée (en injection).

Il peut être administré selon les schémas suivants :

- Dose de charge de 4mg/kg, administrée en 90 minutes en milieu hospitalier, suivie d'une dose hebdomadaire de 2 mg/kg
  - Dose de charge de 8 mg/kg, suivie d'une dose de 6mg/kg toutes les trois semaines
- Ces 2 schémas peuvent être utilisés successivement chez la même patiente.

Le Trastuzumab est administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la dose de charge initiale a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes.

- ***Biosimilaires :***

Après l'expiration du brevet du trastuzumab en 2014 aux États-Unis et en 2019 en Europe, plusieurs biosimilaires de cette molécule ont été développés. Quatre de ces biosimilaires ont reçu l'approbation de l'Agence européenne des médicaments (EMA) : CT-P6 (Herzuma®), SB3 (ONTRUZANT®), ABP 980 (KANJINTIM), et MYL-1401O (OGIVRI®). Notamment, l'un de ces biosimilaires, MYL-1401O (OGIVRI®), est disponible au Maroc sous le nom Hertraz®.

- ***Activité clinique :***

Plusieurs essais de phase II et III ont confirmé l'efficacité du trastuzumab chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+, que ce soit en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie. Il s'agit du premier agent anti-HER2 à avoir obtenu son enregistrement. Son intégration dans la pratique clinique courante a considérablement amélioré le pronostic des cancers du sein surexprimant HER2 :

**-En situation métastatique**

Les premiers essais de phase I/II utilisant le trastuzumab en monothérapie ont démontré des Réponses Objectives. Dans l'une des premières grandes études de phase II évaluant le trastuzumab en monothérapie, menée par Vogel et al., les femmes atteintes d'un Cancer du Sein Métastatique HER2-positif qui ont refusé la chimiothérapie ont été incluses pour recevoir un traitement de première ligne avec le trastuzumab. Lorsque la surexpression de HER2 est déterminée par immunohistochimie, le taux de RO était de 26%, mais ce taux augmentait à 34% lorsque l'amplification du gène HER2 était confirmée en utilisant l'hybridation par fluorescence in situ (FISH). Les résultats en Temps Médian Jusqu'à Progression ont montré une tendance similaire.[69]

L'étude historique qui a démontré l'efficacité du trastuzumab en tant que traitement de première ligne en situation métastatique chez des patientes présentant une tumeur HER2+ a été publiée par Slamon et al en 2001. Il s'agissait d'un essai randomisé de phase III évaluant, en

première ligne métastatique, l'efficacité et la tolérance de l'association trastuzumab et chimiothérapie standard (doxorubicine–épirubicine, cyclophosphamide ou paclitaxel chez les patientes traitées préalablement par anthracyclines) par rapport à la chimiothérapie seule, chez 469 patientes présentant un cancer du sein métastatique HER2+ (immunohistochimie IHC 2+/3+). Les résultats de l'étude ont indiqué des avantages significatifs dans la survie sans progression (7,4 vs 4,6 mois), le taux de réponse globale (50 vs 32 %) et la survie globale (25,1 vs 20,3 mois). Dans le sous-groupe de 145 patientes avec un score IHC 3+, l'essai a montré un avantage significatif en termes de SSP (7,1 mois vs 3,0 mois,  $p = 0,0001$ ), sans variation en termes de qualité de vie entre les deux groupes. Ces résultats ont conduit à la première approbation d'un agent anti-HER2, le trastuzumab, pour le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique HER2-positif.[66]

D'autres combinaisons thérapeutiques ont également été explorées avec des résultats prometteurs :

- Une étude de phase II menée par Marty et al. a révélé que l'association du trastuzumab avec le docetaxel est plus efficace que le docetaxel seul (à une dose de 100 mg/m<sup>2</sup>) sur tous les paramètres évalués, y compris la survie globale ( 31.2 mois vs 22.7 mois).[70]
- De même, l'association de trastuzumab avec le paclitaxel hebdomadaire (80 mg/m<sup>2</sup>) s'est avérée être un traitement efficace.[71]
- L'étude TRAVIOTA de Burstein et al a mis en évidence l'efficacité de la vinorelbine hebdomadaire (25 mg/m<sup>2</sup>) en association avec le trastuzumab, se comparant favorablement à l'association basée sur les taxanes chez 81 patientes évaluables.[72]
- Une autre étude, dirigée par Bartsch et al, a révélé que l'association de capécitabine avec le trastuzumab était un traitement efficace chez 40 patientes préalablement traitées, générant un temps médian jusqu'à la progression de 08 mois et une survie globale de 24 mois.[73]
- L'essai de phase III BCIRG 007 a démontré que l'association double à base de trastuzumab et de docétaxel est aussi efficace que la triple association à base de trastuzu-

mab, de carboplatine et de docétaxel. Lorsqu'il est combiné avec le trastuzumab, le docétaxel est administré à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup>, comparé à 75 mg/m<sup>2</sup> dans la triple association. Cependant, en pratique clinique aux États-Unis, la triple association est préférée en raison de la moindre tolérance au docétaxel à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup>. [74]

Même si la durée optimale des traitements anti-HER2 chez les patientes atteintes d'une maladie contrôlée à long terme demeure inconnue, la recommandation est de poursuivre le traitement anti-HER2, que ce soit avec le trastuzumab ou le lapatinib, jusqu'à la progression de la maladie ou l'intolérance. [75]

L'association de l'hormonothérapie avec le trastuzumab a été examinée dans l'étude randomisée de phase III TANDEM. Cette étude a mis en comparaison l'efficacité de l'association trastuzumab-anastrozole et celle de l'anastrozole seul chez 208 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ avec des récepteurs hormonaux positifs. La Survie Sans Progression (SSP) était le critère principal d'évaluation. Les résultats ont montré une SSP deux fois plus longue dans le groupe trastuzumab-anastrozole que dans le groupe anastrozole seul (4,8 mois contre 2,4 mois,  $p = 0,0016$ ). De plus, le Taux de Réponse Objective (TRO) était également plus élevé dans le groupe trastuzumab-anastrozole (20,3 contre 6,8,  $p = 0,026$ ). [76]

Des conclusions similaires sont observées dans l'étude ELECTRA, mettant en évidence la supériorité de l'association trastuzumab-letrozole par rapport au letrozole en monothérapie dans la même situation clinique. [77]

**Tableau XVI : Résumé des principales études sur l'efficacité du trastuzumab dans le cancer du sein à un stade métastatique**

Auteurs	Traitements	N	Taux de réponse objective %	Réponse complète %	Médiane du Temps jusqu'à progression	Médiane de Survie globale
Slamon [66]	AC	138	58	6,7	6,1 mois	21,4mois
	AC+trastuzumab hebdomadaire	143	56	9,1	7,8 mois p<0,001	26,8 mois p=0,16
Slamon [66]	Paclitaxel 175mg/m <sup>2</sup> Toutes les 3 semaines	96	17	4,5	3 mois	18,4 mois
	identique+trastuzumab hebdomadaire	92	41	10,5	6,9 mois p<0,001	22,1 mois p=0,17
Marty [70] Étude M77001	Docetaxel 100mg/m <sup>2</sup> Toutes les 3 semaines	94	34	5,7	6,1 mois	22,7 mois
	id+trastuzumab hebdomadaire	92	61	11,7	11,7 mois p<0,001	31,2 mois p<0,03
Gasparini [71]	Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> Hebdomadaire	58	57	9,3	6,8 mois	NA
	identique+ trastuzumab hebdomadaire	60	75	12	10 mois p<0,07	NA
Burstein [72]	Vinorelbine +trastuzumab	41	51	-----	8.5 mois	-----
	Taxane +trastuzumab	40	40	--	6 mois	
Kaufman [76] Etude TANDEM	Anastrozole	104	7	-----	2,4 mois	23,9 mois
	identique+trastuzumab hebdomadaire	103	20	---	4,8 mois	28,5 mois
Huober [77] Etude eLECTRA	Letrazole	31	13			-----
	Letrozole + trastuzumab hebdomadaire	26	27		14.1 mois	

**-En situation localisée (adjuvante / néoadjuvante) :**

L'essai HERA de phase III, une étude randomisée, a évalué l'efficacité et la tolérance d'un traitement adjuvant par trastuzumab débutant après la chimiothérapie chez des patientes présentant un cancer du sein HER2+ avec atteinte ganglionnaire ou à haut risque évolutif. Les patientes ont été réparties aléatoirement en trois groupes : un groupe d'observation, un groupe

recevant trastuzumab pendant un an, et un groupe recevant trastuzumab pendant deux ans. Le critère principal d'évaluation était la survie sans maladie (SSM). Les résultats de l'analyse intermédiaire après un suivi médian de 12 mois ont montré une amélioration significative de la SSM dans le groupe trastuzumab un an par rapport au groupe d'observation (HR = 0,54 ; IC à 95 %, 0,43–0,67,  $p < 0,0001$ ).[78] Après un suivi médian de 23,5 mois, un bénéfice en survie globale a également été observé dans le groupe trastuzumab un an (HR = 0,66 ; IC à 95 % 0,47–0,91 ;  $p = 0,0115$ ).[79]

Parallèlement, Deux études de phase III, NCCTG N9831 et NSABP B31, ont été menées en parallèle pour évaluer l'efficacité et la tolérance du trastuzumab en association avec le paclitaxel comme traitement adjuvant chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ opérable à haut risque de récurrence. Le trastuzumab a été administré pendant une durée totale de 52 semaines, après une chimiothérapie associant doxorubicine et cyclophosphamide (AC). En raison de leurs similitudes, ces deux essais ont été combinés dans une analyse conjointe. La Survie Sans Maladie (SSM) était le critère de jugement principal. Les résultats ont montré un gain de SSM dans le groupe trastuzumab par rapport au groupe témoin (HR = 0,52 ; IC 95% 0,45–0,60 ;  $p < 0,001$ ). De plus, un gain en Survie Globale (SG) (HR = 0,61 ; IC 95% 0,50–0,75 ;  $p < 0,001$ ) et en temps jusqu'à métastase (HR = 0,47 ; IC 95% 0,37–0,61 ;  $p < 0,0001$ ) a également été observé dans le groupe trastuzumab.[80][81]

Ces résultats ont été confirmés par une autre étude de phase III randomisée, BCIRG 006. Cette étude a proposé un groupe expérimental sans anthracyclines (carboplatine + docétaxel – trastuzumab) qui a obtenu des résultats similaires à l'autre groupe expérimental (anthracyclines puis docétaxel avec trastuzumab), avec un (SSM) à cinq ans de 81% contre 84%, par rapport à un groupe témoin à 75%.[82]

En stratégie néoadjuvante chez les patientes présentant une surexpression de HER2, une première étude randomisée a été menée par l'équipe du M.D. Anderson, comparant l'association trastuzumab–chimiothérapie à la chimiothérapie seule. Le taux de réponse histologique complète (pCR) est significativement plus élevé avec 65,2 % contre 26,3 % en faveur du bras incluant l'anticorps monoclonal. Une mise à jour des résultats de cet essai démontre une amé-

lioration de la survie sans récurrence en faveur de l'utilisation du trastuzumab ( $p = 0,041$ ). La principale critique de cette étude réside dans l'arrêt prématuré par les coordinateurs en raison de la divergence des résultats, limitant ainsi l'observation à seulement 42 patientes.[83] Une seconde étude de phase III randomisée, l'essai NOAH, confirme l'impact du trastuzumab en préopératoire, avec un taux de pCR qui augmente de 22 % sans trastuzumab à 43 % avec l'anti-corps ( $p = 0,0007$ ). Ces résultats se traduisent par un taux de survie sans événements à trois ans majoré de presque 15% (65 vs 52 %), avec un HR de 0,59 (IC à 95 %, 0,38-0,90 ;  $p = 0,013$ ).[84]

**Tableau XVII ; Synthèse des principales études d'efficacité de trastuzumab en situation adjuvante**

Étude	N patients/ Durée de suivi	Bras d'essai	Survie sans maladie (DFS)	Survie globale
<b>NCCTG N9831 / NSABP B-31</b> [81]	4046 8.4 ans	AC suivi de paclitaxel ; AC, suivi de paclitaxel plus trastuzumab, suivi de trastuzumab	HR=0.60 ( $p < 0.001$ ); 62% vs 74%	HR=0,63 ( $p < 0.001$ ) ; 75% vs 84%
<b>HERA</b> [78] (NCT00045032)	5099 8 ans	4 cycles de chimiothérapie standard ; 4 cycles de chimiothérapie standard suivis de trastuzumab (1 an) ; 4 cycles de chimiothérapie standard suivis de trastuzumab (2 ans)	HR=0,99 ( $p=0,86$ ) ; 82% contre 81% (2 ans contre 1 an) ; HR=0,76 ( $p < 0,001$ ) ; 71% contre 65% (1 an contre observation)	HR=1,05 ( $p=0,63$ ) ; 86% contre 88% (2 ans contre 1 an) ; HR=0,76 ( $p < 0,001$ ) ; 83% contre 77% (1 an contre observation)
<b>BCIRG006</b> [82] (NCT00021255)	3222 5 ans	AC suivi de docétaxel ; AC, suivi de docétaxel plus trastuzumab, suivi de trastuzumab ; docétaxel plus carboplatine plus trastuzumab, suivi de trastuzumab	HR=0.64 ( $p < 0.001$ ), HR=0.75 ( $p=0.04$ ); 75% vs 84% vs 81%	HR=0,63 ( $p < 0.001$ ) ; HR=0,77 ( $p=0.04$ ) ; 87% vs 92% vs 91%
<b>Fin Her</b> [85]	232 5.1 ans	Docétaxel ou vinorelbine, suivi de FEC ; docétaxel ou vinorelbine plus trastuzumab, suivi de FEC	HR=0,65 ( $p=0.12$ ); 73% vs 83%	HR=0.55 ( $p=0.09$ ) ; 82% vs 91%

**Tableau XVIII : Synthèse des principales études d'efficacité de trastuzumab en situation néoadjuvante**

Étude	Traitement de comparaison	N	Résultats
MD Ander- son [83]	-Paclitaxel suivi de FEC -Paclitaxel plus trastuzumab, suivi de FEC plus trastuzumab	42	pCR= 26.3% (9 · 1–51 · 2) vs pCR= 65.2% (43 · 0–84 · 0)
NOAH [84]	-Chimiothérapie (incluant des combinaisons de paclitaxel, doxorubicine cyclophospha- mide, méthotrexate et 5-fluorouracile) -Chimiothérapie + trastuzumab	235	pCR=19% vs pCR=38%
TECHNO [86]	Épirubicine plus cyclophosphamide suivi de paclitaxel plus trastuzumab	217	pCR=22.6%

- **Toxicité** : [68]

- **Évènements cardiaques – Cardiotoxicité**

L'HERCEPTIN® peut souvent causer une cardiotoxicité qui augmente le risque de dysfonctionnement cardiaque ou d'insuffisance cardiaque de classe II à IV. Avant de débiter ce traitement, un bilan cardiaque complet est indispensable, incluant un examen clinique, un échocardiogramme, un électrocardiogramme, voire une scintigraphie cardiaque et une IRM, pour évaluer et prévenir les complications cardiaques. Le médicament est contre-indiqué dans plusieurs cas (antécédent d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine, d'arythmie cardiaque nécessitant un traitement médicamenteux, d'ICC, d'une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure à 55%, ou d'un épanchement péricardique).

Pendant le traitement par HERCEPTIN®, un bilan cardiaque est effectué tous les trois mois, puis tous les six mois après l'arrêt du traitement. Cette surveillance se poursuit pendant deux ans, mais peut être prolongée jusqu'à cinq ans si le patient a précédemment reçu des anthracyclines ou si la diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) semble persistante. En cas de détection d'anomalies cardiaques ou de signes d'insuffisance cardiaque lors des bilans trimestriels, le traitement par HERCEPTIN® est interrompu. Cependant, cette inter-

ruption n'est pas nécessairement permanente, car une atteinte cardiaque, si détectée rapidement et traitée, peut être réversible.

Les autres réactions indésirables les plus graves et/ou les plus fréquentes rapportées à ce jour avec l'utilisation du Trastuzumab sont les suivantes :

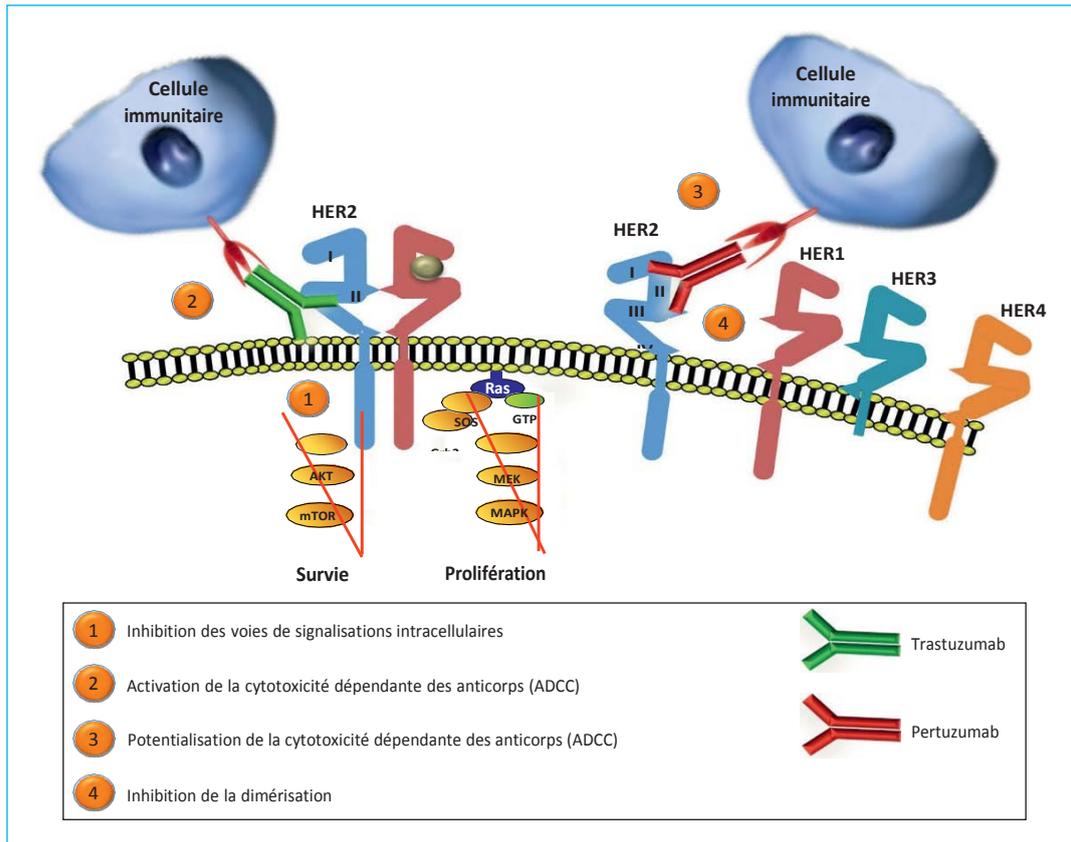
- Des réactions liées à la perfusion.
- Une hématotoxicité, en particulier une neutropénie.
- Des événements indésirables pulmonaires (pneumopathie interstitielle avec des infiltrats, un syndrome de détresse respiratoire aigu, une pneumonie, un épanchement pleural, ou un œdème aigu du poumon).
- Lipodystrophie pour la forme sous cutanée.

## 2.2 Pertuzumab :

Le pertuzumab est d'un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui cible le domaine de dimérisation extracellulaire (sous-domaine II) du récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2). Le pertuzumab a été découvert et développé par Genentech, et a été approuvé pour la première fois en 2012 par la (FDA).[87]

- **Mécanisme d'action :**

En se fixant à HER2, le pertuzumab empêche la dimérisation de HER2, en bloquant l'hétérodimérisation HER2–HER3, qui est le dimère principal impliqué dans l'activation de voies de signalisation mitogènes et anti-apoptotiques. Son mécanisme d'action est complémentaire à celui du trastuzumab, un autre anticorps dirigé contre un autre épitope du domaine extracellulaire de HER2, qui inhibe son activation sans agir sur la dimérisation. En plus du blocage de la dimérisation, l'activité antitumorale du pertuzumab serait également en partie liée à l'activation du système immunitaire, en particulier les cellules NK (natural killer), via le fragment Fc de l'anticorps. Le pertuzumab viendrait ainsi renforcer l'activation de l'immunocytotoxicité ou ADCC (antibodydependant–cell cytotoxicity) induite par le trastuzumab.[87]



**Figure 34 : Mécanisme d'action du trastuzumab et pertuzumab.[87]**

Le Trastuzumab se lie au domaine extracellulaire de la protéine HER2 domaine IV), et bloque les voies de signalisation d'aval (RAS / RAF / MAPK et PI3K/AKT/mTOR), sans affecter la dimérisation. Le pertuzumab cible le domaine de dimérisation (domaine II). Par ailleurs, l'activité antitumorale du pertuzumab et trastuzumab est en partie liée à l'activation du système immunitaire, en particulier des cellules *natural killer* (NK) impliquées dans la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

- **Posologie** .[88]

La dose de charge initiale recommandée de Pertuzumab (Perjeta®) est de 840 mg administré en perfusion intraveineuse de 60 minutes, suivie toutes les trois semaines d'une dose d'entretien de 420 mg administrée sur une période de 30 à 60 minutes. Lorsqu'il est administré en association avec Pertuzumab, la dose de charge initiale recommandée du trastuzumab est de 8 mg/kg de poids corporel administrée en perfusion intraveineuse, suivie toutes les trois semaines d'une dose d'entretien de 6 mg/kg de poids corporel.

- **Activité clinique :**

Le pertuzumab, en tant que premier inhibiteur de la dimérisation d'HER2 avec l'ensemble des récepteurs de la famille HER, lorsqu'il est associé au trastuzumab, permet un blocage plus complet des voies de signalisation médiées par ces récepteurs, ce qui entraîne une efficacité anti-tumorale améliorée.[89] Par ailleurs, depuis 2010, l'accent a été mis sur l'étude du double blocage des récepteurs HER2. Il a été constaté que le traitement du cancer du sein métastatique HER2+ par une chimiothérapie associée au pertuzumab et au trastuzumab améliore la survie globale des patientes, par rapport à celles qui sont traitées par une chimiothérapie associée uniquement au trastuzumab.[90]

- En situation métastatique**

Le pertuzumab a obtenu son autorisation de mise sur le marché en mars 2013 à la suite des conclusions de l'étude de phase III CLEOPATRA. Cette étude, randomisée, multicentrique, en double aveugle contrôlée a comparé l'efficacité de l'association placebo/trastuzumab/docétaxel à celle de l'association pertuzumab/trastuzumab/docétaxel chez des patientes présentant un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable, HER2+. L'étude a démontré que l'ajout du pertuzumab à la combinaison docétaxel et trastuzumab entraînait une augmentation significative de la survie sans progression (18,5 mois contre 12,4 mois, HR = 0,62 ; IC à 95% [0,51–0,75] ; p < 0,001) et de la survie globale (57,1 mois contre 40,8 mois, HR = 0,68, IC à 95% [0,58–0,80] ; p < 0,001) après un suivi médian de 99,9 mois.[91][92]

L'étude PERUSE, une étude de phase III, multicentrique et ouverte, a été menée sur des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-positif ou localement avancé inopérable ; ayant ont reçu un traitement par Docétaxel, Paclitaxel ou Nab-Paclitaxel, associé à un double blocage Trastuzumab et Pertuzumab. L'étude, qui a inclus 1436 patients, avait pour critère principal la sécurité et la tolérance du traitement. Il a été constaté que les effets secondaires de grade  $\geq 3$  les plus fréquents étaient la neutropénie (10%, principalement avec le docétaxel) et la diarrhée (8%). À l'analyse finale (avec un suivi médian de 5,7 ans), la survie sans progression (SSP) médiane était de 20,7 mois (IC à 95% : 18,9–23,1) dans l'ensemble et était

similaire quel que soit le statut RH ou le taxane utilisé. La survie globale (SG) médiane était de 65,3 mois (IC à 95% : 60,9–70,9). Le Paclitaxel en association au double blocage anti-HER2 est donc une alternative pertinente.[93]

Dans une étude de phase II à bras unique, non randomisée, menée auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-positif qui avaient connu une progression pendant un traitement par trastuzumab, l'association de Pertuzumab avec trastuzumab a démontré un taux de réponse de 24,2%, auquel s'ajoute 25,8 % de patientes présentant une stabilisation tumorale pendant au moins 6 mois, montrant que le Pertuzumab est actif après progression sous Trastuzumab.[91]

**-En situation localisée (adjuvante / néoadjuvante) :**

Après le succès du pertuzumab dans la prise en charge du cancer du sein HER2+ métastatique, des études ont été réalisées afin de démontrer son efficacité en situation néoadjuvante et adjuvante :

L'étude NEOSPHERE a évalué l'efficacité et la sécurité du pertuzumab en association avec le trastuzumab en néoadjuvance chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ précoce, localement avancé ou inflammatoire. Sur les 417 patientes réparties en quatre groupes de traitement ; trastuzumab plus docétaxel, trastuzumab plus docétaxel plus pertuzumab, trastuzumab plus pertuzumab, et docétaxel plus pertuzumab. Le critère d'évaluation principal était la réponse pathologique complète (pCR) après douze semaines. Le bras B, recevant du docétaxel, du trastuzumab et du pertuzumab, a présenté le taux de pCR le plus élevé, atteignant près de 46%. L'association d'une chimiothérapie classique avec deux anticorps anti-HER2 s'est avérée plus efficace que l'association d'une chimiothérapie avec un seul anticorps, que ce soit le trastuzumab ou le pertuzumab. Cependant, le bras C, recevant seulement le trastuzumab et le pertuzumab, a également montré un taux de pCR de 17%. Malheureusement, un protocole associant uniquement le trastuzumab et le pertuzumab n'est pas encore envisageable, car il n'existe pas de facteur prédictif permettant d'identifier les patientes qui n'ont pas besoin de chimiothérapie supplémentaire.[94]

L'étude "APHINITY" a évalué l'efficacité du pertuzumab en combinaison avec le trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2-positif non métastatique. Sur les 4805 participants randomisés en deux bras, le Bras A (chimiothérapie associée à un an de trastuzumab et de pertuzumab) a montré, après trois ans, un taux de survie sans progression de 92% pour les patientes avec des ganglions atteints et de 97,5% pour celles sans ganglions, comparé au Bras B (chimiothérapie associée à un an de trastuzumab/placebo) avec des taux respectifs de 90,2% et 98,4%. De plus, la survie sans maladie a été observée chez 7,1% des patientes du groupe pertuzumab, montrant une diminution du risque de 19% par rapport au groupe placebo (8,7%).[95]

En somme l'ajout du pertuzumab dans les protocoles de traitement des patients atteints de cancer du sein HER2+ permet une réduction absolue du risque de rechute dans la population générale de 2,8, à 4,5 % dans la population avec envahissement ganglionnaire, ainsi que dans la population RH+.[96]

**Tableau XIX : Essais cliniques sélectionnés de Pertuzumab dans le cancer du sein HER2-positif**

Etude	N patients	Molécule testée	Critère principal	Résultats
<b>CLEOPATRA</b> [89]	808	trastuzumab+docetaxel+ pertuzumab vs trast+ doc + placebo en 1ère ligne métastatique	Survie sans progression SSP	-SSP : T+D+P: 18.5 mois vs T+D+Pla: 12.4 mois (HR = 0,62 ; P<0.001) -SG : 57.1 mois vs 40.8mois (HR = 0,68 ; p < 0,001)
<b>APHINITY</b> [95]	4805	Pertuzumab et trastuzumab en situation adjuvante	Survie sans maladie invasive (IDFS)	-IDFS: HR = 0,81 ; IC 95 % = 0,66–1 p = 0,045 -SG: HR = 0,89 ; IC 95 % = 0,66–1,21 p = 0,47
<b>PREUSE</b> [93]	1500	Pertuzumab + trastuzumab + taxane En 1ère ligne métastatique	Sécurité et tolérance du traitement	- <b>Evénements indésirable Grade ≥3</b> : Neutropénie : 10% Diarrhée : 8% -SSP : 20.7 mois ; IC 95% : 18,9–23,1
<b>NeoSPHERE</b> [94]	417	Pertuzumab + trastuzumab en situation néoadjuvante	Réponse pathologique complète pCR	-pCR : 45,8 versus 29 % p = 0,0141 -SSP : HR = 0,54 IC 95 % = 0,29–1

- **Toxicité** : [88]

L'administration de Perjeta® et du trastuzumab doit être interrompue pendant au moins 3 semaines en cas de survenue de l'un des événements suivants :

- Des signes cliniques et symptômes suggérant une insuffisance cardiaque congestive (le traitement par Perjeta® doit être interrompu si une insuffisance cardiaque symptomatique est confirmée) ;
- Une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) à une valeur inférieure à 40 %, - une FEVG de 40 %-45 % associée à une diminution ≥ 10 % par rapport à la valeur initiale.

Une surveillance de la fonction cardiaque est recommandée tous les 3 cycles.

### 3. Les anticorps drogues conjugués (ADCs)

#### a. Éléments de définition :

Un ADC est un médicament composé de trois parties :

- l'anticorps (le plus souvent une IgG1), qui a pour cible un récepteur exprimé sur la cellule tumorale ;
- l'espaceur (le linker), qui permet de rattacher la molécule de chimiothérapie à l'anticorps et de contrôler sa distribution dans l'organisme (l'objectif étant de ne pas libérer la molécule cytotoxique prématurément afin de limiter la toxicité systémique)
- la molécule de chimiothérapie à action cytotoxique appelée « payload ». [97,98]

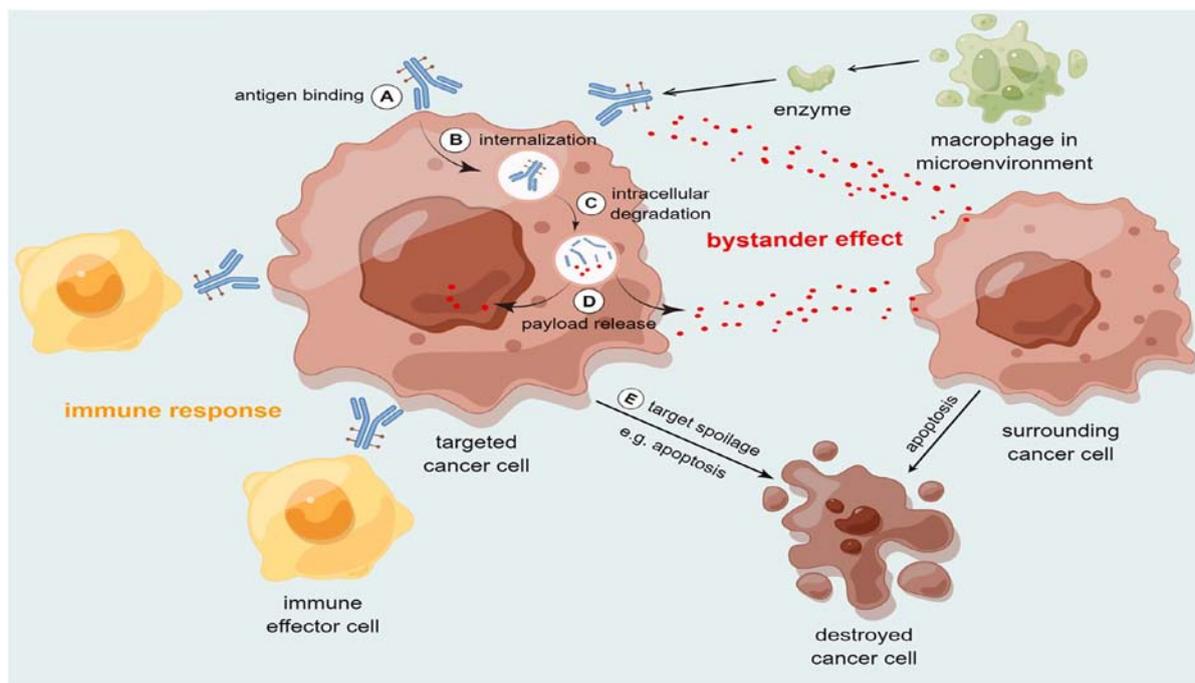
#### b. Mécanisme d'action :

Les ADC, ou conjugués anticorps–médicament, sont des structures complexes constituées d'un anticorps lié à une charge utile ou à un agent cytotoxique (anticancéreux) biologiquement actif. Ils sont conçus pour cibler spécifiquement les cellules tumorales et les éliminer tout en préservant les cellules saines. Le processus par lequel un ADC classique exerce son effet in vivo peut être subdivisé en cinq phases principales : liaison à l'antigène, internalisation, dégradation intracellulaire, libération de la charge utile et dégradation de la cible.[99] ; En raison d'une stabilité orale insuffisante, l'ADC est généralement injecté par voie veineuse périphérique et se lie spécifiquement aux antigènes superficiels.[100]

Après la formation d'un complexe antigène–anticorps, celui-ci sera internalisé par endocytose médiée par la clathrine (rapportée comme le mécanisme le plus dominant) ou les cavéoles et la pinocytose, ce qui est suivi par la formation d'un endosome précoce.[101] Ensuite, à mesure que l'endosome précoce évolue, il va fusionner avec les lysosomes, où les ADC avec des liens non clivables subissent une dégradation protéolytique par des protéases telles que la cathepsine B. En revanche, la dégradation des ADC avec des liens clivables par hydrolyse, clivage réducteur des liaisons disulfures ou d'autres mécanismes peut se produire dans les endosomes précoces ou tardifs, même avant le transfert vers les lysosomes.[99] Ensuite, les charges cytotoxiques libérées migreront des lysosomes vers le cytoplasme, induisant ainsi la mort cel-

lulaire par apoptose et d'autres voies, ciblant soit les sillons mineurs de l'ADN, soit les microtubules.[101]

En plus de leur capacité à détruire directement les cellules cancéreuses, un ADC idéal est censé d'exercer des effets alternatifs, parmi lesquels figure l'effet bystander distinctif. L'effet bystander se réfère à la capacité de certains ADC à éliminer les cellules tumorales voisines qui ont une expression faible ou nulle de l'antigène cible, en diffusant le payload dans le microenvironnement tumoral. Cet effet peut résulter de la libération du payload par les cellules tumorales détruites ou du clivage de l'ADC par des enzymes extracellulaires, comme la cathepsine B. L'effet bystander dépend également des propriétés du payload et du linker, qui peuvent être plus ou moins hydrophobes, clivables ou stables.[102][103] Cette caractéristique est particulièrement favorable lors de l'administration d'ADC pour traiter des tumeurs solides présentant une expression antigénique hétérogène, ( par exemple avec le T-DXd dans le cancer du sein HER2 low).[104] Cependant, il est important de noter que cette approche peut entraîner des effets secondaires, tels que la toxicité hors-cible, résultant de l'attaque accidentelle de cellules normales à proximité des cellules tumorales.[105] Les ADCs de nouvelle génération sont anticipées pour collaborer avec les réponses immunitaires, déclenchant notamment le système du complément et activant les cellules effectrices du système immunitaire via l'ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) et d'autres effets.[106]



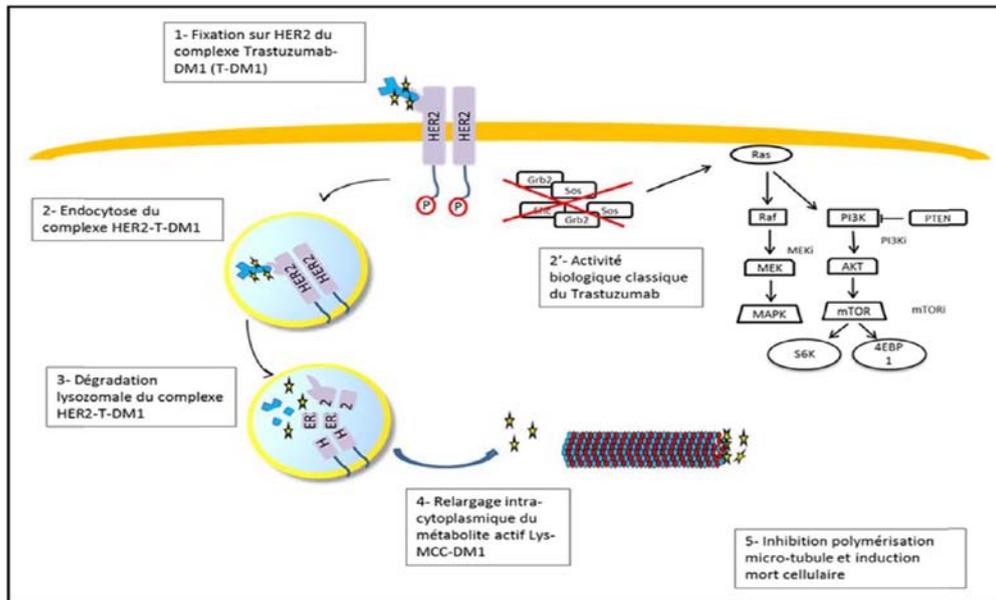
**Figure 35 : Présentation schématique du mécanisme d'action d'un ADC [107]**

### **3.1 Trastuzumab-emtansine (T-DM1)**

Le trastuzumab emtansine (aussi appelé adotrastuzumab emtansine et Kadcylla) est un anticorps monoclonal (trastuzumab) conjugué à un agent cytotoxique antimicrotubulaire dérivé de la maytansine (DM1) par un lien non clivable de la liaison stable (N-maleimidomethyl) cyclohexane-1-carboxylate (MCC). En moyenne, trois à cinq molécules d'emtansine sont conjuguées à une molécule de trastuzumab.[108]

- **Mécanisme d'action :**

Le T-DM1 se fixe aux cellules cancéreuses qui surexpriment le récepteur HER2 et les internalise par endocytose. Dans le lysosome, le lien est dégradé et le DM1 est libéré, ce qui bloque la formation des microtubules et provoque la mort cellulaire. Le T-DM1 inhibe également les voies de signalisation PI3K/Akt et MAPK, qui favorisent la survie et la prolifération des cellules cancéreuses. De plus, le T-DM1 active les cellules immunitaires, comme les cellules NK ou les macrophages, qui reconnaissent et éliminent les cellules tumorales liées au trastuzumab, par un mécanisme appelé ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity).[109] Le T-DM1 conserve également les propriétés anticancéreuses du trastuzumab.[110]



**Figure 36 : mécanisme d'action T-DM1 [111]**

- **Posologie** : [111]

La dose recommandée de trastuzumab emtansine est de 3,6 mg/kg de poids corporel administrée en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours). Les patients doivent être traités jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

La dose initiale doit être perfusée pendant 90 minutes, et les doses suivantes peuvent être perfusées pendant 30 minutes si la perfusion initiale a été bien tolérée 3. Les patients doivent être surveillés pendant et après la perfusion pour détecter d'éventuelles réactions liées à la perfusion, telles que fièvre, frissons, dyspnée, hypotension,...

- **Activité clinique** :

Le T-DM1 a montré sa supériorité par comparaison au trastuzumab seul sur des lignées cellulaires surexprimant HER2. Il est également efficace in vitro et in vivo dans des tumeurs résistantes au trastuzumab et au lapatinib. [110][112]

En 2013, le T-DM1 a été approuvé par la FDA en tant que le premier anticorps conjugué (ADC) pour le traitement de cancer du sein métastatique HER2-positif. Cette approbation s'appuie sur les résultats de l'étude EMILIA, une étude de phase III menée sur des patientes

atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-positif, localement avancé et non opérable, qui avaient déjà été traitées par trastuzumab et taxanes.[113]

L'étude a révélé que, par rapport au traitement de référence (capécitabine et lapatinib), le T-DM1 a significativement amélioré la survie sans progression (SSP), avec une médiane de 9,6 mois contre 6,4 mois. De plus, la survie globale (SG) était également améliorée, avec une médiane de 29,9 mois contre 25,9 mois.[113] A noter que le sous-groupe de patients ayant montré une progression tumorale dans les 6 mois suivant la fin du traitement adjuvant et n'ayant pas reçu de traitement systémique en situation métastatique a également montré une amélioration de la SSP (HR = 0,51) et de la SG (HR = 0,61) .[114]

Depuis lors, plusieurs études centrées sur le T-DM1 ont été initiées, élargissant son champ d'application. Elles ont exploré son utilisation à différents stades de la maladie, en tant que traitement adjuvant, néoadjuvant, de première ligne ou ultérieur :

En ce qui concerne le cancer du sein avancé, l'essai de phase III TH3RESA a évalué le T-DM1 (3,6 mg/kg par voie intraveineuse, toutes les trois semaines) par rapport au traitement au choix du médecin chez les patients atteints de cancer du sein avancé HER2-positif, ayant progressé après au moins deux thérapies ciblées HER2 en situation métastatique. Les analyses finales ont révélé une amélioration significative de la survie sans progression médiane (6,2 mois contre 3,3 mois ; rapport de risque : 0,528, IC à 95 % : 0,422–0,661 ;  $p < 0,0001$ ) et de la survie globale médiane (22,7 mois contre 15,8 mois ; rapport de risque : 0,68, IC à 95 % : 0,54–0,85 ;  $p = 0,0007$ ).[115,116]

Par ailleurs, l'essai de phase III MARIANNE suggère que le T-DM1 pourrait constituer une option thérapeutique de première ligne pour le cancer du sein avancé HER2-positif, présentant une efficacité similaire mais une meilleure tolérance que le traitement associant trastuzumab et taxane.[117]

L'essai de phase IIIb KAMILLA a confirmé l'efficacité et la sécurité du T-DM1 chez les patients atteints d'un cancer du sein avancé HER2+ avec des métastases cérébrales (taux de réponse intracrânienne global de 42%).[118]

Concernant le cancer du sein précoce HER2-positif, les résultats de l'essai KATHERINE de phase III ont démontré que le traitement adjuvant par le T-DM1 pouvait réduire jusqu'à 50 % le risque d'événements de survie sans maladie invasive (iDFS) par rapport au trastuzumab seul. Cette réduction était particulièrement notable chez les patientes présentant des tumeurs petites et à haut risque, sans accroître le potentiel de récurrence intracrânienne. [119]

En 2021, les résultats de l'essai de phase II ATTEMPT ont été révélés, montrant de manière similaire que le T-DM1 adjuvant pendant un an offrait une survie sans maladie invasive satisfaisante à trois ans (97,8%, IC à 95% : 96,3%–99,3%). Cependant, le traitement n'entraînait pas moins de toxicités cliniques par rapport à la combinaison paclitaxel-trastuzumab chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2-positif.[120]

Dans le même temps, il ne faut pas négliger les essais infructueux ; parmi lesquels l'essai de phase III KRISTINE, où le T-DM1 associé au pertuzumab en tant que traitement néoadjuvant a démontré un taux de réponse complète pathologique (pCR) plus faible (44,4 % contre 55,7 %,  $p = 0,016$ ) et un risque accru d'événements de survie sans progression (HR : 2,61, IC à 95 % : 1,36–4,98) par rapport au docétaxel, carboplatine, et le trastuzumab plus pertuzumab.[121]

De plus, l'essai de phase III KAITLIN a révélé que le T-DM1 associé au pertuzumab n'a pas apporté d'amélioration significative de la survie sans maladie invasive par rapport au traitement à base de taxane et de trastuzumab plus pertuzumab, après une anthracycline, pour les patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2-positif à haut risque.[122]

**Tableau XX : Synthèse des études d'efficacité : TDM-1 cancer du sein HER2-positif**

Essais	Population étudiée	Bras de traitement	Résultats
<b>EMILIA</b> [114] (NCT00829166) Phase III	- cancer du sein métastatique HER2-positif - Traitement préalable par trastuzumab et un taxane	Comparaison entre T-DM1 et lapatinib associé à la capecitabine	- SSP médiane : 9,6 contre 6,4 mois (HR 0,65 ; IC à 95 % 0,55-0,70) - SG médiane : 29,9 contre 25,9 mois (HR 0,75, IC à 95 % 0,64-0,88)
<b>TH3RESA</b> [115,116] (NCT00829166) Phase III	- cancer du sein métastatique HER2-positif - Au moins deux protocoles thérapeutiques visant HER2 dans une phase avancée	T-DM1 versus traitement de choix du médecin (TPC)	- SSP médiane : 6,2 contre 3,3 mois (HR 0,52 ; IC à 95 % 0,422-0,661) - SG médiane : 22,7 contre 15,8 mois (HR 0,68 ; IC à 95 % 0,54-0,85)
<b>KATHERINE</b> [119] (NCT01772472) Phase III	-cancer du sein précoce HER2-positif - Maladie résiduelle après un traitement néoadjuvant Contexte adjuvant	-T-DM1 versus Trastuzumab	- Survie sans maladie invasive (IDFS) à 3 ans : 88,3 % contre 77,0 % (HR 0,50 ; IC à 95 % 0,39-0,64)
<b>AEMPT</b> [120] (NCT01853748) Phase II	-Cancer du sein précoce HER2-positif (stade I) - Contexte adjuvant	T-DM1 versus trastuzumab+paclitaxel	- Survie sans maladie invasive (IDFS) à 5 ans : 97,8 % contre 93,4 %
<b>KAITLIN</b> [122] (NCT01966471) Phase III	- Cancer du sein précoce HER2-positif (tumeur >2,0 cm ou ganglion positif) - Contexte adjuvant	AC/EC suivi de taxane+ trastuzumab+ pertuzumab comparé à T-DM1 + Pertuzumab	- Survie sans maladie invasive (IDFS) à 3 ans : 94,2 % contre 93,1 % (HR 0,98 ; IC à 95 %, 0,72-1,32)
<b>KRISTINE</b> [121] (NCT02131064) Phase III	- Cancer du sein précoce HER2-positif (stade II-III) - Contexte néoadjuvant	T-DM1 + Pertuzumab versus docétaxel, carboplatine et trastuzumab plus pertuzumab	- Survie sans maladie invasive (IDFS) à 3 ans : 93% contre 92% (HR 1.11; IC 95%, 0.52-2.40) - Survie sans événement de 3 ans : 85 % contre 94 % (HR 2,61 ; IC à 95 %, 1,36-4,98)

• **Indications dans le traitement du sein :**[111]

Trastuzumab emtansine (Kadcyla®) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif, métastatique, localement avancé non résecable, ou en rechute dans les 6 mois suivant un traitement adjuvant, ayant reçu au

préalable un traitement anti-HER2 par trastuzumab et un taxane, séparément ou en association.

Traitement en adjuvant après néoadjuvant chez les patients présentant une maladie résiduelle.

- Toxicité : [111]

Certaines situations peuvent nécessiter une modification de la dose, une interruption temporaire ou l'arrêt du traitement :

- Augmentation des transaminases ;
- Hyperbilirubinémie ;
- Thrombocytopénie ;
- Dysfonctionnement ventriculaire gauche (évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche) ;
- Neuropathie périphérique ;
- Pneumopathie interstitielle ou pneumopathie.

Quelque soit le degré de cette toxicité reste gérable.

### 3.2 Trastuzumab deruxtécane (T-DXd):

Le T-DXd (également connu sous le nom de DS-8201 ou Enhertu.), un nouvel ADC ciblant HER2 développé après T-DM1, est constitué d'un anticorps monoclonal humanisé (trastuzumab) associé à une charge cytotoxique (DXd, dérivé d'un inhibiteur de la topoisomérase 1, exatecan) par le biais d'un lien clivable à base de peptide, avec un rapport molaire moyen RMA théorique maximal de 8.[123]

- **Mécanisme d'action :**

Après la liaison de T-DXd exprimé à la surface des cellules cancéreuses mammaires, le complexe T-DXd-HER2 subit une internalisation par endocytose, suivi d'un clivage du lien intracellulaire par les cathepsines lysosomales. La charge utile du médicament libérée pénètre dans le noyau, provoquant des dommages à l'ADN et conduisant à la mort des cellules tumorales.[124] En raison d'une perméabilité membranaire élevée de la charge utile du médicament, la charge utile peut diffuser vers l'espace extracellulaire, affectant les cellules tumorales du voisinage, y compris celles avec une faible expression de HER2 ou n'exprimant pas HER2, en absorbant le médicament cytotoxique (effet bystander).[104]

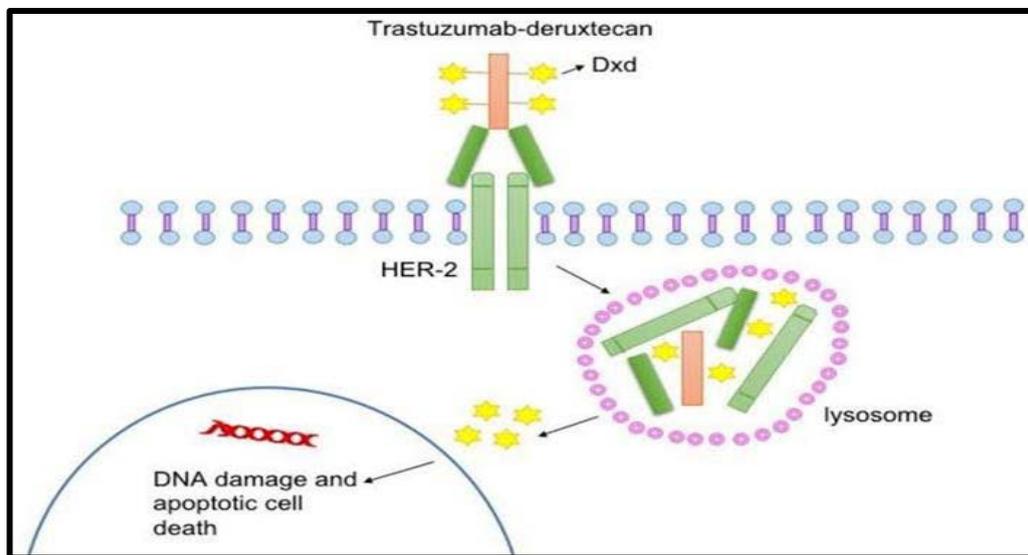


Figure 37 : mécanisme d'action du T-DXd [124]

- **Posologie** :[125]

La dose recommandée d'ENHERTU est de 5,4 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse une fois toutes les 3 semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. La première dose d'ENHERTU doit être administrée par perfusion intraveineuse de 90 minutes.

Si la première perfusion est bien tolérée, les perfusions suivantes peuvent être administrées sur 30 minutes.

- **Activité clinique** :

Les études précliniques ont démontré que le T-DXd avait une capacité antitumorale améliorée, à la fois in vitro et in vivo, en activant des effets tels que l'ADCC et en inhibant la phosphorylation de la voie de signalisation Akt.[123] Grâce à la perméabilité membranaire exceptionnelle du DXd, l'effet de bystander a été mis en œuvre, permettant au T-DXd d'attaquer efficacement les cellules exprimant HER2 à proximité, mais pas celles plus éloignées.[104] De plus, une étude menée sur un modèle murin a révélé que le T-DXd pouvait augmenter l'expression de CD86 sur les cellules dendritiques dérivées de la moelle osseuse et enrichir les cellules T CD8+ infiltrant la tumeur. Une augmentation de l'expression de PD-L1 et du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I sur les cellules tumorales a également été observée, suggérant un potentiel pour le T-DXd en combinaison avec des anticorps anti-PD-1.[126] En termes de toxicité, un profil de sécurité acceptable a été vérifié chez les rats et les singes, ce qui a permis au T-DXd de progresser vers des essais cliniques ultérieurs.[123]

Sur le plan clinique, Un essai clinique de phase I a été mené pour évaluer la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du T-DXd chez des patients atteints de cancer du sein HER2-positif avancé, préalablement traités par des schémas de chimiothérapie standard ou par le T-DM1, indépendamment de leur statut HER2. L'étude a permis d'établir une posologie recommandée de 5,4 ou 6,4 mg/kg pour les futurs essais.[127] L'expansion de la dose a révélé une incidence gérable d'événements indésirables de grade 3 ou plus, y compris l'anémie (17%), une diminution des neutrophiles (14%) et une maladie pulmonaire interstitielle . En termes

d'efficacité, 59,5% des patients inscrits (66 sur 111) ont confirmé une réponse objective, avec une durée de réponse médiane de 20,7 mois.[128]

Dans le cadre de l'essai Destiny Breast 01, une étude de phase II à bras unique. Chez des patients présentant un cancer du sein avancé HER2-positif confirmé pathologiquement et ayant reçu en moyenne six traitements antérieurs, y compris une utilisation à 100% de T-DM1 et trastuzumab, le T-DXd a été administré à la dose recommandée de 5,4 mg/kg. Dans la population en intention de traiter, 60,9% des patients (112 sur 184) ont montré une réponse objective au T-DXd, avec 6% de réponses complètes et 54,9% de réponses partielles. La durée médiane de réponse était de 14,8 mois.[129]

À la fin de 2020, la FDA a approuvé le T-DXd pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein avancé HER2-positif en deuxième ligne métastatique.[130] Cette autorisation s'appuyait sur les résultats de l'étude de phase III Destiny Breast 03 portant sur 524 patients, le T-DXd a été comparé au T-DM1 dans un essai direct chez des patients atteints de cancer du sein avancé HER2-positif ayant déjà reçu un traitement par trastuzumab et un taxane. Il a été constaté que le T-DXd présentait un avantage significatif en termes d'efficacité, avec une SSP non atteinte dans le groupe T-DXd par rapport à 6,8 mois dans le groupe T-DM1 (HR = 0,2840). La SSP évaluée par l'investigateur a révélé des valeurs de 25,1 mois pour le T-DXd et de 7,2 mois pour le T-DM1 (HR = 0,2649). De plus, le taux de réponse confirmée était de 79,1 % pour le T-DXd, en contraste avec 34,2 % pour le T-DM1 ( $p < 0,0001$ ).[131]

Le T-DXd bénéficie actuellement d'une autorisation de la FDA et de l'Agence Européenne du Médicament pour la prise en charge du cancer du sein métastatique HER2 positif, en progression après taxane+trastuzumab+pertuzumab.

**Tableau XXI : Synthèse des études d'efficacité : T-DXd cancer du sein HER2-positif**

Essais	Population étudiée	Bras de traitement	Résultats
<b>DESTINY–Breast 01</b> [129] (NCT03248492) Phase II	Cancer du sein avancé HER2-positif précédemment traité par T-DM1	T-DXd en bras unique	–TRO : 61,4 % –SSP : 19,4 mois (14,1– NE) –SG : 24,6 mois (23,1 – NE)
<b>DESTINY–Breast 02</b> [132] (NCT03523585) Phase III	– Cancer du sein avancé HER2-positif – Traitement antérieur avec T-DM1	– T-DXd versus Traitement de choix du médecin	–SSP médiane : 17,8 contre 6,9 mois (HR 0,36 ; IC à 95 % 0,28–0,45) – SG médiane : 39,2 contre 26,5 mois (HR 0,66 ; IC à 95 % 0,50–0,86)
<b>DESTINY–Breast 03</b> [131] (NCT03529110) Phase III	–Cancer du sein avancé HER2-positif –Traitement antérieur par trastuzumab et un taxane	T-DXd versus T-DM1	–SSP médiane : 28,8 contre 6,8 mois (HR 0,33 ; IC à 95 % 0,26–0,43) –SG médiane : Non rapporté dans aucun groupe (HR 0,64, IC à 95 % 0,47–0,87) – Taux de survie à 24 mois : 77,4% contre 69,9 %

• ***Indications dans le traitement du sein*** :[125]

Trastuzumab déruxtécan en monothérapie, indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif inopérable ou métastatique qui ont déjà reçu au moins un traitement anti-HER2 soit pour une maladie métastatique, soit comme traitement néoadjuvant ou adjuvant avec une récurrence de la maladie pendant ce traitement ou dans les 6 mois suivant la fin de ce dernier,
- le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein à faible expression de HER2 inopérable ou métastatique qui ont déjà reçu au moins une chimiothérapie pour une maladie métastatique ou qui ont présenté une récurrence de la maladie pendant une chimiothérapie adjuvante ou dans les 6 mois suivant la fin de ce traitement

- ***toxicité*** [125]

Il peut provoquer des effets secondaires graves qui nécessitent parfois d'arrêter temporairement le traitement, de diminuer la dose ou de l'interrompre définitivement. Ces réactions indésirables comprennent :

- Une cardiotoxicité, pouvant se manifester par une insuffisance cardiaque ou un dysfonctionnement cardiaque asymptomatique, pouvant être modérés à sévères
- Des réactions liées à la perfusion.
- Une hématotoxicité, en particulier une neutropénie, et des événements indésirables pulmonaires (Pneumopathie interstitielle/pneumonite).

**Tableau XXII : Comparaison entre T-DM1 et T-Dxd dans les Caractéristiques des ADC Ciblant HER2**

ADC	T-DM1	T-Dxd
<b>Véhicule ciblant HER2</b>	<b>Trastuzumab</b>	<b>Trastuzumab</b>
<b>Lien</b>	<b>Non clivable</b>	<b>Clivable</b>
<b>Rapport médicament-anticorps (RMA)</b>	<b>3.5 :1</b>	<b>8 :1</b>
<b>Partie cytotoxique</b>	<b>dérivé de la maytansine</b>	<b>Dérivé de l'exatecan</b>
<b>Mécanisme d'action de la partie cytotoxique</b>	<b>Les antimicrotubules (poisons mitotiques)</b>	<b>inhibiteur de la topoisomérase 1</b>
<b>Partie cytotoxique diffusible</b>	<b>Non</b>	<b>Oui</b>
<b>Effet bystander</b>	<b>Non</b>	<b>Oui</b>
<b>Cible des tumeurs homogènes ou HER2+</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>
<b>Cibles des tumeurs à faible expression ou hétérogène de HER2</b>	<b>Non</b>	<b>Oui</b>

### **3.3 Trastuzumab duocarmazine (SYD985)**

Le trastuzumab duocarmazine (également connu sous le nom de SYD985) est un nouvel conjugué anticorps–médicament ciblant HER2, comprenant l'anticorps monoclonal IgG1 trastuzumab lié de manière covalente à un médicament vecteur contenant de la duocarmycine, avec un ratio médicament–anticorps de 2,8:1. Le médicament vecteur comprend un lien clivable et la prodrogue seco–duocarmycine–hydroxybenzamide–azaindole (seco–DUBA).[133,134]

- **Mécanisme d'action :**

Après s'être lié à HER2 et avoir été internalisé, le lien est clivé dans le lysosome par des protéases, libérant ainsi la toxine active (DUBA). Cette toxine active alkyle l'ADN, provoquant des dommages à l'ADN tant dans les cellules en division que dans les cellules non divisantes, et conduisant finalement à la mort cellulaire. De plus, des protéases telles que la cathepsine B peuvent être actives extracellulairement par sécrétion de cellules malignes. Le clivage extracellulaire du médicament vecteur pourrait induire un effet de destruction cellulaire périphérique qui n'est pas médié par HER2. [102][133]

- **Activité clinique :**

Le trastuzumab duocarmazine a montré une activité antitumorale préclinique encourageante dans le cancer du sein, de l'ovaire et d'autres cancers présentant une expression variable d'HER2, et il était plus puissant que le trastuzumab émtansine.[134][135]

Les premiers indicateurs d'efficacité clinique du trastuzumab–duocarmazine ont déjà été observés à tous les niveaux d'expression d'HER2 en immunohistochimie au cours d'un essai clinique de phase précoce. Cependant, jusqu'à présent, le seul essai de phase 3 en cours de recrutement est spécifiquement dédié aux patients atteints de cancer du sein métastatique HER2–positif.[136]

Dans le cadre de l'essai de phase III TULIP, l'efficacité du trastuzumab duocarmazine a été évaluée dans le cancer du sein HER2–positif localement avancé ou métastatique chez 437 patients ayant reçu  $\geq 2$  traitements métastatiques antérieurs ou un traitement préalable par T–DM1. Les patients ont été répartis selon une randomisation 2:1, comparant le trastuzumab duocarmazine au traitement de choix du médecin, avec un nombre médian de 4 traitements

antérieurs. La médiane de la survie sans progression (SSP) (relecture centralisée) était de 7,0 mois en faveur du groupe trastuzumab duocarmazine par rapport à 4,9 mois dans le groupe traitement de choix (HR 0,64, IC à 95 % 0,49–0,84,  $p = 0,002$ ). Lors de la première analyse intermédiaire, aucune différence significative n'a été observée pour la survie globale médiane (20,4 mois versus 16,3 mois, HR 0,83, IC à 95 % 0,62–1,09,  $p = 0,153$ ). Les événements oculaires, tels que la conjonctivite (38,2%) et la kératite (38,2%), ainsi que la fatigue (33,3%), ont été les effets indésirables les plus fréquemment rapportés. Dans le groupe trastuzumab duocarmazine, les événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement étaient principalement des troubles oculaires (20,8%) et des troubles respiratoires (6,3%).[137]

En raison de l'amélioration significative de la SSP, le trastuzumab duocarmazine pourrait émerger comme une nouvelle option thérapeutique pour les patients atteints de cancer du sein HER2-positif localement avancé ou métastatique, lourdement prétraités.

### **3.4 Disitamab vedotin (RC48)**

Disitamab vedotin (RC48) est un ADC constitué d'un anticorps monoclonal humanisé ciblant HER2 (disitamab), lié de manière covalente à la charge utile monométhyl auristatine E (MMAE), un inhibiteur de microtubules, par l'intermédiaire d'un lien valine-citrulline clivable. Son taux de liaison médicament-anticorps (DAR) est de 4.[138]

- **Mécanisme d'action :**

Combinant la précision du ciblage des anticorps et le pouvoir destructeur des petites molécules, le RC48 identifie et éradique avec précision les cellules tumorales. Après liaison à la région extracellulaire de HER2 à la surface cellulaire, le complexe ADC est transporté vers les lysosomes, où le lien subit un clivage enzymatique, libérant l'inhibiteur de microtubules MMAE. Cela induit un arrêt du cycle cellulaire mitotique et une apoptose cellulaire. Parallèlement, la petite molécule de toxine MMAE libérée élimine les cellules tumorales voisines "effet bystander", surmontant ainsi l'hétérogénéité spatiale de la tumeur.[138][139]

- **Activité clinique :**

Disitamab vedotin et des ADCs de nouvelle génération similaire marquent une avancée significative dans le domaine de la thérapeutique anticancéreuse, alliant un ciblage précis des tumeurs à des mécanismes novateurs de charge utile et à des technologies de liaison améliorées. Ces avancées contribuent à la création d'un ADC présentant des taux de liaison médicament–anticorps variables, des profils de sécurité affinés et un potentiel étendu pour le traitement de divers types de cancers et de stades de la maladie. Il est important de noter que le RC48 est actuellement approuvé en Chine pour le traitement des cancers gastriques.[140]

Une activité antitumorale supérieure par rapport au T-DM1 a été démontrée pour ce nouveau conjugué anticorps–médicament dans des modèles xénogreffes.[138]

Dans une étude de phase 1 et phase 1b rapportée par Xu et al, le disitamab vedotin a démontré une tolérabilité favorable et une efficacité prometteuse chez les patients atteints de cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2–positif. Le rapport bénéfice–risque a favorisé l'administration d'une dose de disitamab vedotin de 2,0 mg/kg toutes les deux semaines chez les patients atteints de cancer du sein avancé. Au cours de cette étude, 22 patients sur 70 (31,4%) ont présenté une réponse radiologique, avec une médiane de survie sans progression de 5,8 mois. Les événements indésirables liés au traitement, principalement de grade 1 ou 2, comprenaient une augmentation des ASAT (62,9%) et de l'ALAT (61,4%), une leucopénie (51,4%), une hypoesthésie (51,4%) et une neutropénie (51,4%). Des événements de grade 3 ou 4 ont été observés chez 41,4% des patients (29 patients), incluant une neutropénie (21,4%), une asthénie (15,7%) et une leucopénie (10,0%).[141]

En ce moment, une étude de phase 2/3 examine l'efficacité du disitamab vedotin comparé à la capécitabine et au lapatinib dans le cancer du sein localement avancé métastatique HER2–positif. Par ailleurs, l'activité du disitamab vedotin est évaluée dans le cancer du sein avancé HER2–positif avec des métastases hépatiques (NCT03500380). Ces études sont actuellement ouvertes aux inscriptions.

### III. Rappel sur ADC anti trop2

#### Sacituzumab govitecan (SG)

Sacituzumab govitecan est un ADC qui se compose de l'anticorps monoclonal humanisé nommé sacituzumab (hRS7 IgG1 $\kappa$ ), ciblant le récepteur TROP-2, et d'un lien clivable (CL2A) couplé à la charge utile cytotoxique SN-38, un métabolite actif de l'inhibiteur de la topoisomérase I irinotécan. SG présente un taux de liaison médicament-anticorps élevé (DAR) de 7,6 molécules de SN-38 par anticorps monoclonal, permettant ainsi la libération de concentrations élevées de SN-38.[142]

#### • **Rappel sur le récepteur TROP2 :**

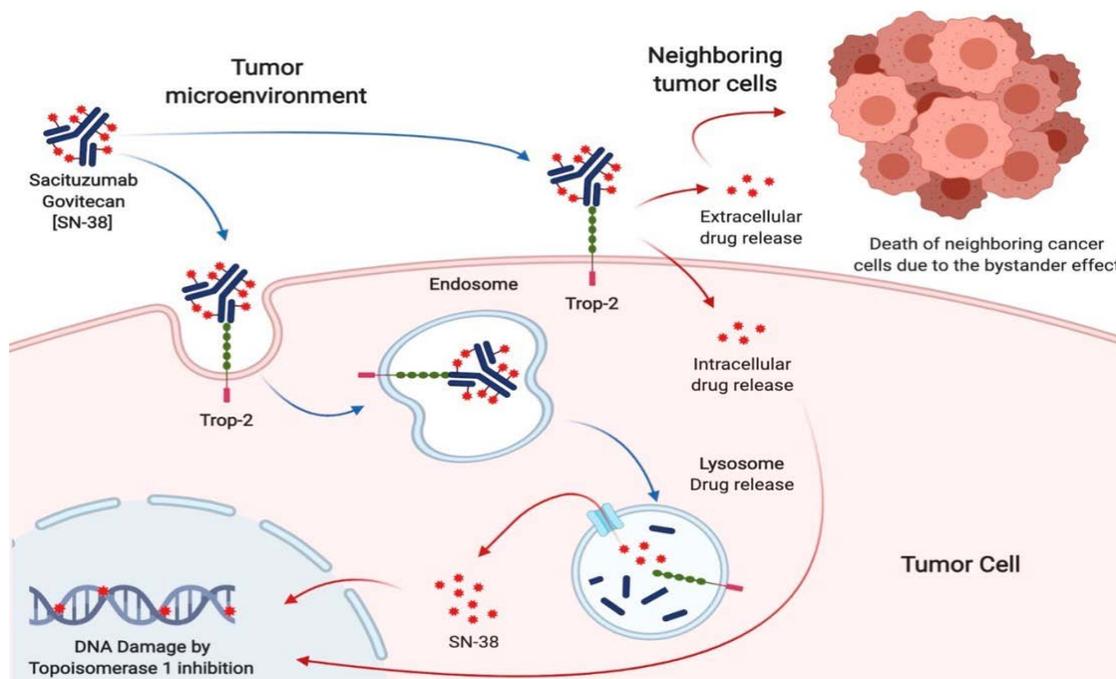
La famille Trop a été initialement définie par un anticorps monoclonal comme un groupe d'antigènes présents sur les cellules du trophoblaste humain au début des années 1980.[143] Avec des études plus approfondies, l'un des membres de la famille, l'antigène de surface des cellules du trophoblaste 2 (Trop-2), a été ensuite identifié comme un transducteur de signal calcique transmembranaire, codée par le gène TACSTD2. Elle présente des niveaux d'expression élevés de manière aberrante dans les cellules tumorales, tandis qu'elle est faiblement ou non exprimée dans les cellules normales. Trop2 régule diverses voies de signalisation, notamment la voie MAPK et la voie  $\beta$ -caténine.[144] Elle joue un rôle dans la promotion de la prolifération cellulaire, l'inhibition de l'apoptose cellulaire et la régulation des facteurs de transcription. Dans les cancers du sein, Trop2 est surexprimé chez environ 62,4 % des patients, atteignant notamment un taux de 78,1 % dans le cancer du sein triple négatif (TNBC) L'utilisation des ADCs ciblant Trop2 représente une perspective prometteuse pour le traitement du cancer du sein.[145]

#### • **Mécanisme d'action :**

Après s'être lié à Trop-2, hRS7 (sous forme libre ou conjuguée) est internalisé et transporté intra-cellulairement vers les lysosomes. Le SN-38 est libéré tout au long de la dégradation de l'anticorps, suivie de l'hydrolyse du lien à faible pH, présent à l'intérieur des lysosomes ainsi qu'extracellulairement dans le microenvironnement tumoral. Ainsi, étant donné que le SN-38 est une molécule perméable à la membrane, la concentration thérapeutique du médicament

peut également être atteinte dans les cellules avoisinantes auxquelles le conjugué ne s'est pas lié.[146][147]

Le SN-38, qui est le métabolite actif de l'irinotécan, inhibe la topoisomérase I de manière similaire au dérivé exatécan présent dans le T-DXd, provoquant ainsi la mort cellulaire en empêchant la religature du brin d'ADN.[148]



**Figure 38 : mécanisme d'action de sacituzumab govitecan [148]**

- **Activité clinique :**

Le potentiel clinique de SG dans le cancer du sein triple négatif métastatique a été examiné dans un essai de phase I/II intitulé IMMU-132-01. Dans la phase I d'escalade de dose, une toxicité modérée et une efficacité encourageante ont été observées aux doses recommandées (8 et 10 mg/kg).[149] La phase II a inclus 69 patients atteints d'un cancer du sein triple négatif métastatique réfractaire ou récurrent ayant été préalablement traités avec en moyenne cinq thérapies standard. Il a été principalement constaté que SG entraînait une survie encourageante (taux de réponse objective confirmé : 30 % ; durée médiane de réponse : 8,9 mois, IC à 95 % : 6,1 mois – 11,3 mois ; survie sans progression médiane : 6,0 mois, IC à 95 % : 5,0 mois – 7,3 mois ; survie globale médiane : 16,6 mois, IC à 95 % : 11,1 mois – 20,6 mois).[150]

Les résultats définitifs de l'essai IMMU-132-01, parmi les 108 patients ayant reçu SG à une dose de 10 mg/kg après avoir suivi au moins deux traitements antérieurs pour le cancer du sein triple négatif métastatique, 3 réponse complète et 33 réponses partielles ont été atteints (ORR : 33,3 %, IC à 95 % : 24,6 % – 43,1 %), avec une durée médiane de réponse de 7,7 mois (IC à 95 % : 4,9 mois – 10,8 mois), une survie sans progression médiane de 5,5 mois (IC à 95 % : 4,1 mois – 6,3 mois) et une survie globale de 13,0 mois (IC à 95 % : 11,2 mois – 13,7 mois).[151]

Le sacituzumab govitecan (Trodelvy) a reçu son autorisation de mise sur le marché (AMM) le 22 novembre 2021. Initialement approuvé en avril 2020 par FDA pour le traitement du cancer du sein triple négatif métastatique, sur la base de l'essai ASCENT. [152]

Dans le cadre de l'essai clinique multicentrique randomisé de phase 3 ASCENT (IMMU-132-05), qui évaluait l'efficacité du sacituzumab govitecan administré par voie intraveineuse (10 mg/kg les jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours) par rapport à une chimiothérapie en monothérapie (capecitabine, éribuline, vinorelbine ou gemcitabine) chez 468 patients atteints de cancer du sein triple négatif métastatique (sans métastase cérébrale) ayant progressé après deux lignes de chimiothérapie ou plus antérieures (y compris une taxane). Les résultats ont montré une survie sans progression médiane de 5,6 mois dans le groupe SG comparativement à 1,7 mois dans le groupe témoin (HR 0,41, IC à 95% 0,32 à 0,52, P < 0,001). La SG a également démontré une amélioration de la survie globale, avec une médiane de 12,1 mois, par rapport à 6,7 mois dans le groupe témoin (HR 0,48 pour le décès, IC à 95% 0,38 à 0,59, P < 0,001). Le taux de réponse objective (TRO) était de 35% avec le SG, contre seulement 5% avec la chimiothérapie.

Les incidences des principaux effets indésirables liés au traitement de grade 3 ou plus étaient la neutropénie (51% avec le SG et 33% avec la chimiothérapie), la leucopénie (10% et 5%), la diarrhée (10% et <1%), l'anémie (8% et 5%), et la neutropénie fébrile (6% et 2%).[153]

Plus récemment dans une analyse biomarqueur de l'essai ASCENT, les patients présentant une expression élevée ou moyenne de Trop-2 bénéficient de Sacituzumab Govitecan (SG)

par rapport à la chimiothérapie en monothérapie standard, indépendamment de leur statut de mutation BRCA1/2.[154] En raison du faible nombre de patients dans le sous-groupe d'expression faible de Trop-2, des conclusions définitives ne peuvent pas être tirées. Une autre analyse de sous-groupe rapportée par Diéras et al a indiqué que chez les patients présentant des métastases cérébrales dans l'essai ASCENT (n = 61), la SG était numériquement plus efficace que le traitement choisi par le médecin en termes de réponse tumorale et de SSP (2,8 vs 1,6 mois), mais pas en termes de survie globale. Cependant, l'interprétation des données doit être prudente en raison de la petite taille de l'échantillon.[155] En conclusion, l'essai ASCENT a établi SG comme un traitement systémique de ligne tardive chez les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif avancé et prétraité.

**Posologie (Trodelvy™) :**

La dose recommandée de sacituzumab govitecan est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée en perfusion intraveineuse une fois par semaine, à J1 et J8 de chaque cycle de traitement de 21 jours. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

- **Les indications :**

SG est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, comprenant au moins l'une d'entre elles au stade avancé.

- **Toxicité :**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par sacituzumab govitecan étaient : diarrhée (64,5%), nausées (64,2%), neutropénie (64,2%), fatigue (52,5%), alopecie (44,3%), anémie (43,2%), vomissements (38,0%), constipation (36,3%), perte d'appétit (28,1%), toux (22,7%) et douleurs abdominales (20,8%).

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par SG étaient la neutropénie fébrile (4,5%) et la diarrhée (3,6%).

Les effets indésirables de grade  $\geq 3$  les plus fréquents étaient la neutropénie (49,5%), la leucopénie (12,0%), la diarrhée (10,7%), l'anémie (10,1%), la neutropénie fébrile (6,6%), la fatigue (5,2%), l'hypophosphatémie (5,2%), les nausées (4,1%) et les vomissements (3,0%).

#### IV. Données épidémiologiques HER2–low :

Actuellement la faible expression de HER2 ne fait pas partie des critères de classification des sous–types de tumeurs. Les tumeurs HER2 low sont plutôt catégorisées en tant que cancer du sein HR–positif/HER2–négatif ou cancer triple négatif (TNBC). Des études sont en cours pour évaluer l'influence de la faible expression de HER2 sur les approches thérapeutiques systémiques. La classification clinique des tumeurs HER2 low est en cours de réévaluation vu la fréquence élevée de cette nouvelle entité, ce qui motive les efforts actuels pour apporter des éclaircissements sur cette question.[57,136]

La fréquence du cancer du sein HER2 low se diffère selon les études, en fonction des critères utilisés pour définir ce phénotype. Il n'existe pas de consensus sur le seuil de positivité de HER2, ni sur la méthode de détection à privilégier. Certaines études utilisent un score IHC de 2+ ou un rapport FISH de 2 à 4 pour définir le cancer du sein HER2 low, tandis que d'autres utilisent des seuils plus bas ou plus élevés. Selon une revue systématique de la littérature, la fréquence du cancer du sein HER2 bas varie de 31% à 51% selon les critères utilisés et les populations étudiées.[3][31] Plus spécifiquement, dans les cas avancés de cancer du sein, l'incidence signalée du cancer du sein HER2 low varie de 35,2% à 64.4%.[156][157][158]

La prévalence de HER2–low dans le cancer du sein varie selon les études menées dans différents pays du monde ;

En Europe, les résultats sont variables. Aux Pays–Bas, Baez–Navarro et al. ont trouvé que 49,85 % des 65 035 patientes atteintes de cancer du sein invasif primaire présentaient une faible expression de HER2.[159] En Italie, Agostinetto et al. ont rapporté que 51 % des 804 tumeurs primaires du cancer du sein analysées étaient HER2–low.[160] En Autriche, Gampenrieder et al ont observé que 35,2 % des 1 729 patients atteints de cancer du sein métastatique étaient HER2–low. [157]

En Asie, l'étude de Horissawa au Japon a noté une expression significative de HER2 low chez 64,4 % des 4 918 patients atteints de cancer du sein primaire.[161] En Chine, Xu et al. ont réalisé une analyse rétrospective incluant 1 039 patients atteints de cancer du sein précoce, parmi lesquels 57,55 % présentaient une faible expression de HER2.[162]

Aux États-Unis, l'étude de Polidorio, basée sur 11 072 patientes , a indiqué une prévalence de 45%.[163] Alors qu'une autre étude américaine de Zhang, analysant 281 biopsies au trocart, a rapporté une prévalence de 30,96%.[164]

En Afrique Une seule étude a été faite pour le Maroc, celle de Gamrani et al. Ils ont révélé que 49,3 % des 1 955 patientes atteintes de cancer du sein invasif présentaient une faible expression de HER2. [165]

Dans notre série, on a observé une incidence très basse du statut HER2-low (20,16 %). Cette faible incidence peut être expliquée par le grand nombre de cas où le test HER2 n'a pas été confirmé. En d'autres termes, de nombreux patients ont été classés comme HER2-low sans avoir subi de test de confirmation spécifique pour le gène HER2. Il est essentiel de prendre en compte cette limitation lors de l'interprétation des résultats

- Le tableau ci-dessous résume les principales caractéristiques épidémiologiques de diverses études portant sur le cancer du sein HER2-low.

**Tableau XXIII : Synthèse des Caractéristiques Épidémiologiques des Études sur le Cancer du Sein HER2-low :**

Etude	Critère d'inclusion	N.total	N.HER2 low	Age	Sexe
<b>Polidorio et al</b> [163]	Patients subissant une chirurgie mammaire initiale entre 1998 à 2010	11072	5104 <b>45%</b>	56 (47–66)	-----
<b>Gampenrieder et al</b> [157]	Patients au stade métastatique entre 2000 et 2020	1729	608 <b>35.2%</b>	64 (26–95)	F : 99.1% M : 0.9%
<b>Zhang et al</b> [164]	Patientes atteintes de cancer du sein qui ont subi une biopsie au trocart entre avril et décembre 2020	281	87 <b>30.96%</b>	66.62 (37–88)	-----
<b>Agostinetto et al</b> [160]	Tumeurs primaires du cancer du sein	804	401 <b>51%</b>	-----	-----
<b>Horissawa et al</b> [161]	Patients atteints de cancer du sein primaire	4918	3169 <b>64.4%</b>	-----	-----
<b>Baez-Navarro</b> [159]	Patients atteints de cancer du sein primaire 2014–2022	65 035	32 442 <b>49.85%</b>	<50 : 13% >50: 87%	F ; 99.2% M ; 0.8%
<b>Sanaa Gammrani et al</b> [165]	Cancer du sein tout stade (CHU FES et Casa) entre 2012–2022	1955	964 <b>49.3%</b>	<50 :46.4 >50 :53.6	F : 100%
<b>Xu et al</b> [162]	Cancer du sein précoce 2013–2014	1039	598 <b>57.55%</b>	-----	-----
<b>Notre étude</b>	Cancer du sein 2017–2022	1458	294 <b>20.16%</b>	50.10 (20–80) <50 :49.32% >50: 50.68%	F : 98.64% M : 1.34%

## V. Caractéristiques anatomopathologiques et biologiques de HER2 low :

### 1. Biologie de HER2 low :

Le cancer du sein HER2 low constitue un groupe moléculairement diversifié et cliniquement hétérogène ; plusieurs études suggèrent que ces tumeurs sont plus fréquentes dans les cancers du sein surexprimant les récepteurs hormonaux (luminaux) en comparaison à la population RO–/RP– (triple négatives). Elles expriment les récepteurs hormonaux dans la majorité des cas (65 à 83%).[52]

En se basant sur l'analyse PAM50, un test de profil moléculaire évaluant l'expression de 50 gènes par qRT–PCR (quantitative reverse transcription polymerase chain reaction), deux études antérieures menées par Schettini et al ainsi qu'Agostinetto et al. ont démontré que les cancers du sein HER2 low englobent un groupe diversifié de cancers du sein, comprenant les sous–types luminal A (50,8–56,9%), luminal B (22,8–28,8%), HER2 enrichi (3,5–3,6%), et basal–like (13,3–17,7%).[52][160]

En outre Les conclusions tirées par Zhang et al. à partir des résultats de Blueprint, un autre test de profil moléculaire basé sur une microréaction en chaîne par polymérase (microarray) évaluant 80 gènes, montrent des répartitions comparables des sous–types moléculaires chez les cancers du sein HER2 low : 65,5% pour le sous–type luminal A, 28,8% pour le sous–type luminal B, 1,1% pour le sous–type HER2, et 4,6% pour le sous–type basal.[164]

Ainsi que Horisawa et al ont observé que 90,2% des tumeurs HER2–low étaient positives pour les RH.[161] De manière similaire, l'étude menée par Sanaa Gamrani et al a révélé une prévalence de 80,7% pour les RH+ et de 19,2% pour les RH–.[165] Par ailleurs, Miglietta et al ont constaté que l'expression de HER2–low était plus courante dans les tumeurs RH+ comparativement aux tumeurs triple négatives, à la fois dans les tumeurs primaires et récurrentes (47,3% contre 35,4% et 53,8% contre 36,2%, respectivement).[158]

En contraste, notre série présente des caractéristiques moléculaires similaires, avec une forte positivité des récepteurs hormonaux (RH+ : 86.05%, RH– : 13.95%), et une diversité notable dans la répartition des sous–types moléculaires, englobant Luminal A (15.31%), Luminal B (62.92%), et TNBC (14.28%).

D'ailleurs dans une analyse rétrospective menée par Sanchez Bayona et al. sur 121 patientes atteintes de cancer du sein métastatique, le phénotype le plus fréquent des tumeurs à faible expression d'HER2 était le luminal B, avec une prévalence plus marquée parmi les tumeurs à faible expression d'HER2 (65,7%) que parmi les tumeurs Her2 0 (37,0%).[166] Une étude de Moura Leite L portant sur 285 patientes atteintes de cancer du sein précoce et présentant une faible expression de HER2 a montré que 82,8% appartenaient au sous-type luminal.[167] Cependant, dans l'étude menée par Viale sur 789 patients présentant un cancer du sein HER2 négatif non résectable/métastatique, la prévalence générale de HER2 low était de 67,2 % (71,1 % pour les HR positifs et 52,8 % pour les HR négatifs), et n'a révélé aucune différence significative dans les caractéristiques démographiques ou cliniques entre les patientes atteintes de cancer du sein métastatique avec une faible expression d'HER2 et celles avec une absence d'Her2.[156] Par ailleurs, Tarantino et ses collaborateurs ont noté une fréquence significativement plus élevée de l'expression des (RH) parmi les tumeurs HER2–Low par rapport aux tumeurs HER2–0 (2643 patients (90,6 %) contre 1895 patients (81,8 %)). En revanche, les cancers du sein triple négatifs (TNBC) étaient nettement plus prévalents parmi les tumeurs HER2–0 par rapport aux tumeurs HER2–faibles (423 patients (18,2 %) contre 274 patients (9,4 %)).[168]

Ces données confirment l'existence de caractéristiques moléculaires intrinsèques propres aux tumeurs HER2 faibles, les distinguant des tumeurs HER2 négatives. Cela suggère potentiellement l'existence de différences cliniques entre ces deux sous-types.

## **2. Discordance entre HER2 0 et HER2 low :**

L'identification du cancer du sein HER2 low repose principalement sur le statut HER2 testé par un dosage immunohistochimique (IHC) semi-quantitatif, et ces interprétations de dosage peuvent être influencées par divers facteurs préanalytiques, analytiques et post-analytiques.[52][57] Par exemple, Lambein et al. ont observé qu'une réévaluation centralisée des cancers du sein initialement classés comme négatifs en IHC après des tests en laboratoire local entraînait un changement significatif (75 % des cas) d'un score HER2 de 0 vers un score HER2 de 1+.[169] Une étude préliminaire de Scott et al. a montré que le clone d'anticorps VENTANA 4B5 identifiait une proportion plus élevée de cas HER2 faible que le test HercepTest (27,4

% contre 9,2 %) dans une analyse de sous-ensemble de 500 cas.[170] En particulier, les cas présentant une coloration HER2 de 0 à 1+ sont les plus susceptibles de présenter une discordance entre les observateurs et les anticorps, car il s'agit d'une zone de faible intensité et de faible proportion de cellules marquées.[170] Dans l'étude de Baez Navarro et al Parmi l'ensemble des 4323 cas analysés, 28% (n = 1218) ont présenté une variation du score HER2 entre la biopsie et la résection. La modification la plus fréquente était observée entre HER2=0 dans la biopsie et HER2 faible dans la résection (n = 576/1218), ainsi que de HER2 faible dans la biopsie à HER2=0 dans la résection (n = 572/1218).[159]

Les incidences variables des cancers du sein HER2 low entre les études illustrent les défis liés à l'utilisation de l'IHC comme test principal pour identifier les cancers du sein HER2 faibles.

Les directives recommandent de réaliser une biopsie des tumeurs lors d'une rechute pour réévaluer les biomarqueurs, y compris HER2. Plusieurs études indiquent que les tumeurs peuvent acquérir une expression faible d'HER2 avec la progression de la maladie.[171]

Par conséquent, les scores historiques d'HER2 pourraient ne pas saisir de manière fiable la présence de la maladie HER2 low au moment de la récurrence, bien que certaines divergences puissent être partiellement dues à des erreurs d'échantillonnage ou à une interprétation incorrecte des résultats de la biopsie initiale. Dans une analyse rétrospective de 442 patients atteints d'un cancer du sein métastatique (mBC), l'expression faible d'HER2 était plus fréquente dans les cas de rechute de mBC (57%) que dans les cas de mBC de novo (43%) ou de cancer du sein précoce (44%).[172] De plus Parmi 547 patients atteints d'un cancer du sein, 15% des cas avec une expression d'HER2 à zéro dans la tumeur primaire sont devenus HER2 faible lors de la rechute. La transition d'HER2 zéro à HER2 faible a été observée plus fréquemment parmi les tumeurs HR-positives que HR-négatives.[158] Dans une étude portant sur 19 patients atteints d'un cancer du sein HER2 négatif et RH+, 16 (84%) ont acquis des cellules tumorales circulantes exprimant HER2, et la proportion des cellules positives pour HER2 a augmenté avec la progression de la maladie.[173]

Contrairement à la permanence de la surexpression de HER2,[174] le niveau d'expression de HER2-low a présenté une grande discordance entre les tumeurs initiales et les résidus après

une thérapie néoadjuvante (26,4% en général, dont la plupart des cas ont évolué de HER2–low à HER2–zero 14.8% ou vers une expression HER2–low 8.9%),[175] même entre les stades précoces et avancés (principalement de HER2–zero à HER2–low).[158][176]

Enfin, une observation notable ; l'expression de HER2 peut être très instable. Il n'est pas rare qu'une tumeur HER2–0 devienne HER2–low lors de tests ultérieurs, et vice versa, que ce soit lors d'une rechute,[136,175] ou en cas de maladie résiduelle après un traitement néoadjuvant.[175] Il n'est pas clair si cela est dû à une discordance des tests pathologiques ou à un réel changement du niveau d'expression de HER2, tel qu'une conséquence de l'exposition à la chimiothérapie, mais cela souligne l'importance cruciale de redéterminer le statut de HER2.[177]

### **3. Caractéristiques anatomopathologiques et pronostiques :**

#### **3.1 Caractéristiques anatomopathologiques :**

En comparaison avec les tumeurs HER2–0, le sous–type HER2–low présentait un grade histologique plus bas et un profil moléculaire de type apocrine ; sur une analyse combinée de 2310 patientes atteintes de cancer du sein HER2–négatif issues de quatre essais cliniques néoadjuvants prospectifs a révélé qu'une faible positivité pour HER2 était significativement liée à un nombre réduit de tumeurs de grade III, des scores de Ki–67 inférieurs et un nombre moindre de mutations TP53 par rapport au cancer du sein HER2–0. Dans cette étude, ils ont constaté également un taux significativement plus bas de réponse pathologique complète (pCR) dans les tumeurs HER2–low par rapport aux tumeurs HER2–0.[178]

En revanche, par rapport aux cancers du sein HER2 0 ou 1+, les cancers du sein HER2 2+ / ISH–négatifs étaient significativement associés à une taille tumorale plus importante, à un statut ganglionnaire positif, à un grade histologique plus élevé et à un indice de Ki–67 augmenté. Dans une étude de Jacot et al sur le TNBC non métastatique, 83,8% étaient HER2–0, tandis que seulement 16,2% étaient classés comme HER2–low.[179] D'ailleurs les recherches menées par Rossi et al. ainsi qu'Eggeman et al, portant respectivement sur des cohortes de 1150 et 5907 patientes atteintes de cancer du sein précoce, ont démontré que les tumeurs HER2 2+ non amplifiées se caractérisaient par une taille plus importante, un grade plus élevé, un indice de prolifération Ki–67 plus élevé, et une fréquence plus élevée d'envahissement ganglionnaire, par rapport aux tumeurs HER2 0 ou 1+.[180][181]

En 2020, Kim et al ont réalisé une étude impliquant 3192 cas de cancer du sein HER2 négatif/RH+. Leurs résultats ont indiqué que, dans le stade précoce, les tumeurs HER2 2+ (FISH –) présentaient un grade mitotique plus élevé et une négativité du récepteur de la progestérone (RP) supérieure par rapport aux tumeurs HER2–0, mais cette tendance était observée principalement chez les patientes de plus de 55 ans.[182]

**Type histologique :**

Dans notre étude, le carcinome canalaire infiltrant (CCI) émerge comme le type histologique le plus fréquent, affectant 88.77% des patients. Cette prévalence est alignée avec les autres séries : elle se situe entre 74.3% rapporté par Schettini et al. et 95.8% observé dans l'étude de Won et al. D'autres recherches comme celles de Li et al. et Zhang indiquent également des proportions élevées de CCI, respectivement à 86.16% et 81.6%.

Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) est présent chez 5.78% de nos patientes. Cette fréquence est comparable à celle observée dans des études similaires, ce qui est conforme aux fréquences plus basses observées globalement. Par exemple, Peiffer et al. ont rapporté un taux de 11.3%, tandis que Rosso et al ont trouvé une fréquence de 13.51%, Tan et al. rapportent une fréquence de CLI de 5.6%

Les autres types histologiques dans notre échantillon représentent 5.45%, une diversité similaire à celle observée dans d'autres contextes. Par exemple, Li et al ont rapporté que 9.96%, tandis que Zhang et al ont noté un pourcentage de 4.5%.

**Grade SBR :**

Dans notre série, on a observé une prédominance significative du grade 2, représentant 55.1% des cas, suivi d'un faible pourcentage de grade 3 à 17.35%, et un taux encore plus bas de grade 1 à 3.41%. Cependant, il est important de noter que notre série ne rapporte pas de résultats de grade SBR dans 23.81% des cas. Ces résultats mettent en évidence une variabilité significative par rapport à ceux présentés dans d'autres études. Par exemple, Schettini et al ont rapporté une forte présence de grade 3 à 50.3%, tandis que Tan et al ont présenté un profil avec une distribution plus équilibrée entre les grades, mettant en avant une prévalence plus élevée de grade 2 à 45.7%. De même, Li et al ont rapporté des proportions plus élevées de grades 1 et

3, avec respectivement 17.92% et 37.28%, tandis que Peiffer et al ont observé une proportion notable de grade 2 à 48.7%. En outre, Zhang et al ont rapporté une configuration unique avec une prédominance marquée du grade 1 à 49.4%, une observation qui contraste nettement avec notre série. Par ailleurs, les résultats de Gamrani et al ont également montré une répartition des grades différente, avec une proportion équivalente entre les grades 1 et 2, et une incidence moindre de grade 3 (19.8%).

**Ki67 :**

Les résultats de Schettini et al montrent une distribution relativement équilibrée entre les catégories de Ki67 tandis que Li et al rapportent une prédominance marquée vers des valeurs inférieures à 14% (70.39%). D'autre part, Peiffer et al présentent une moyenne de 24.5%, avec une majorité de cas en dessous de 20%. Zhang et al indiquent une médiane de 12.8, tandis que Gamrani et al et Won et al montrent des prévalences plus élevées au-dessus de 20% (57.5% et 34.4% respectivement). Notre série se distingue par une forte proportion de cas avec un score Ki67 supérieur à 14% par rapport à la plupart des autres études (82.47%).

**Taille tumorale (pT) :**

L'étude de Schettini et al présente une répartition presque équilibrée des stades pT, avec une légère prédominance du stade 1 (48.7%). L'étude de Li et al a montré une répartition presque égale des stades 1 et 2, L'étude de Peiffer et al montre une prédominance écrasante du stade 1 (65.7%). L'étude de Zhang et al a présenté une majorité de cas au stade 1 (48.7%), mais une grande proportion de stades n'est pas spécifiée. L'étude de Gamrani et al a montré une répartition plus équilibrée des stades pT, avec une légère prédominance du stade 2 (29.4%). En revanche, notre série se distingue par une répartition plus équilibrée des stades pT, avec une proportion notable de stades 3 et 4 (15.65% et 25.85%).

**Stade ganglionnaire pN :**

Dans une analyse comparative entre notre série et plusieurs études récentes, des variations substantielles dans la répartition du stade ganglionnaire (N) ont été observées. Par exemple, Schettini et al ainsi que Tan et al ont rapporté respectivement 55.6% et 62.6% de patients au stade N0. Les études de Li et al et Peiffer et al ont révélé des proportions de 48.3% et 71.9%, respectivement. Zhang et al ont signalé 41.38% de patients au stade N0 Dans la série de Gamrani et al, 36.6% des patients étaient au stade N0, tandis que Won et al ont rapporté une prédominance plus marquée avec 64.4% des patients en N0. Concernant notre série, les résultats indiquent une répartition significative selon le stade ganglionnaire, avec 37.75% N0, 26.87% et en N1, 14.64%.

Tableau XXIV : Résumé des caractéristiques anatomopathologiques et biologiques de HER2 Low de différentes études :

Etude	Population Ciblée	N° HER2 Low	Type Histologique	Grade SBR	RH	HER 2	Ki67	Classification Moléculaire	pT	pN	pM
<b>Schettini et al. 2021</b> (n=3689) [52]	Cancers du sein tout stade confondu, <b>HER2 négatifs</b> Espagne, Italie Multicentrique	2203	CCI : 74.3 CLI :19.2 Autres : 6.5	G1 : 10.6 G2 : 39.1 G3 : 50.3	ER+ :87.1 ER- :12.9 PR+ :71.8 PR- :28.2	1+ : 67.68 2+/ISH- : 32.04	≤14 :38.9 >14 :61.1 <20 :54.4 ≥20 :45.6	<b>*Sous types PAM50</b> Luminal A :50.8 Luminal B : 28.8 HER2 enrichi: 3.5 Basal-like: 13.3	1 : 48.7 2 : 37.3 3 : 8.6 4 : 5.4	0 : 55.6 1 : 27.6 2 : 8.8 3 : 8	-----
<b>Tan et al.2022</b> (n=28280) [183]	Cancers du sein non me- tastatique HER2 - 6 centres asiatiques Multicentrique	12260	CCI : 90.1 CLI : 5.6 Autres : 4.3	G1 : 22.4 G2 : 45.7 G3 :26.3 X : 5.7	ER+ :86.3 ER- :12.8 X : 0.9 PR+ :75.8 PR- :22.3 X :0.9	-----	-----	RH+ : 88.80 TNBC : 11.20	1 :55.6 2 :37.8 2 :4.5 4 :1.4 X ;0.8	0 :62.6 1 :25.3 2 :7.5 3 :4.4 X :0.2	-----
<b>Li et al.2022</b> (n=1464) [184]	Cancer du sein Tout stade confondu <b>HER2 negatifs</b> China, Hong- kong multi- centrique	412	CCI :86.16 CLI :3.88 Autres : 9.96	G1 :17.92 G2 :44.80 G3 ;37.28	ER+ :83 ER- :16.70 PR+ :76 PR- :24	1+ :91.50 2+/ISH- : 8.50	≤14 :70.39 >14 :28.64 NF :0.97	Luminal A: 52.43 Luminal B: 33.74 Basal-like: 6.31 TNBC : 7.52	1 :43.45 2 :45.15 3 :5.82 4 :1.70 X :3.88	0 :48.30 1 :27.19 2 :14.08 3 :6.55 X :3.88	-----

Cancer du sein HER2 Low expérience du service d'oncologie médicale CHU Mohamed VI (2017–2022).

Etude	Population Ciblée	N° HER2 Low	Type Histologique	Grade SBR	RH	HER 2	Ki67	Classification Moléculaire	pT	pN	pM
<b>Peiffer et al.2023</b> (n=1136016) [185]	Cancer du sein Her2 négatifs Base de données nationale américaine 2010–2019	743770	CCI :78.9 CLI :11.3 Mixte :5.3 Autres :4.5	G1 :27 G2 :48.7 G3 :24.3	ER+/PR+ :79.3 ER+/PR- :9.6 ER-/PR+ :0.7 ER-/PR- :10.3	-----	>20 : 22.8 (moy :24.5)	RH+ : 89.7 TNBC :10.3	0 : 0.3 1 : 65.7 2 : 27.1 3 : 4.8 4 : 2.1	0 : 71.9 1 : 21.9 2 : 4.1 3 : 2.1	M0 :95.7 M1 : 4.3
<b>Zhang et al.2022</b> (n=281) [164]	Cancer du sein confirmé par biopsie au trocart entre avril et décembre 2020 Etats-Unis	87	CCI : 81.6 CLI : 17.2 Mixte ; 1.2	G1 : 49.4 G2 :44.8 G3 :5.8	ER+ :93.1 PR+ : 85.5	1+ :87.4 2+/ISH- : 12.6	12.8 (1–60)	Luminal A : 65.5 Luminal B : 28.8 HER2 enrichi: 1.1 Basal: 4.6	1 :48.27 2 :9.2 3 :6.9 X ;35.63	0 :41.38 1 :6.9 2 :1.15 3 :0 X :50.57	0 :81.61 1 :5.75 X :12.64
<b>Rosso et al.2022</b> (n=391) [186]	Cancer du sein HER2- Tout stade Canada Monocentrique	261	CCI :79.15 CLI :13.51 Mixte : 7.34	G1 :18.97 G2 :52.59 G3 :28.44	ER+ :88.49 PR+ :86.2	-----	-----	RH+ :96.14 TNBC :3.86	-----	-----	M0 :95.32 M1 :4.68
<b>Baez Navarro et al.2023</b> (n=54260) [159]	Cancer du sein primaire HER2- 2014–2022 Pays bas	32442	CCI : 84 CLI : 15 Autres : 1	G1 : 33 G2 : 51 G3 : 16	ER+ :94 ER- : 6 PR+ :79 PR- :21	1+ : 70.20 2+/ISH- : 29.80	10 (5–20)	RH+ : 94 TNBC : 6	-----	N+ : 28 N0 : 72	-----

Cancer du sein HER2 Low expérience du service d'oncologie médicale CHU Mohamed VI (2017-2022).

Etude	Population Ciblée	N° HER2 Low	Type Histologique	Grade SBR	RH	HER 2	Ki67	Classification Moléculaire	pT	pN	pM
<b>Gamrani et al.2023</b> (n=1955) [165]	Cancer du sein tout stade confondu Maroc	964	-----	G1 :38.8 G2 :38.2 G3 :19.8 X :3.1	ER+ : 88.8 ER- : 19.2 PR+ : 75.9 PR- : 24.1	-----	<20 : 32.5 >20 : 57.5 NF : 10	RH+ :80.7 TNBC :19.2	1 : 17.4 2 : 29.4 3 : 8 4 : 1.3 X :43.8	N+ :45.1 N0 :36.6 Nx :18.4	M0 :46.6 M1 :1 Mx :52.4
<b>Won et al.2022</b> (n=30491) [187]	Cancer du sein primaire HER2- Les données du registre coréen 2006-2011	9506	CCI : 95.8 CLI : 4.2	G1 : 8.9 G2 : 46.7 G3 : 26.3 X : 7.7	-----	-----	≤14 : 58.7 >14 : 41.3 <20 : 65.6 ≥20 : 34.4	HR+ : 83.23 TNBC : 16.77	1 : 61.1 2 : 35.4 3 : 3.1 4 : 0.4	0 : 64.4 1 : 25 2 : 6.8 3 : 3.9	-----
<b>Notre série</b> (n=1458)	Cancer du sein tout stade confondu 2017-2022	294	CCI : 88.77 CLI : 5.78 Autres : 5.45	G1 : 3.41 G2 : 55.1 G3 :17.35 X : 23.81	ER+ : 81.97 PR+ : 74.49 RH+ : 86.05 RH- : 13.95	1+ : 61.91 2+/ISH- : 38.09	≤14 : 17.53 >14 : 82.47 <20 : 28.74 ≥20 : 71.26	Luminal A : 15.31 Luminal B : 62.92 TNBC :14.28	1 :12.93 2 :34.69 3 :15.65 4 :25.85 X :10.88	0 :37.75 1 :26.87 2 :14.64 3 :11.56 X :9.18	0 :66.67 1 :23.13 X :10.20

### 3.2.Caractéristiques pronostiques :

En ce qui concerne le pronostic, Schettini et ses collègues n'ont identifié aucune corrélation entre la présence de HER2–low et la survie, que ce soit chez les patients atteints de cancer du sein HR–positif ou de TNBC.[52] Une étude menée par la Korean Breast Cancer Society, incluant 30 491 patients atteints de cancer du sein précoce, a mis en évidence des différences cliniques dans la présentation des tumeurs RH+/HER2–low par rapport à celles des tumeurs HR–négatifs/HER2–bas. Toutefois, aucune disparité significative en termes de survie globale (OS) n'a été constatée entre ces deux sous–groupes.[187]

Le cancer du sein HER2–low a montré une survie spécifique au cancer du sein significativement meilleure que le cancer du sein HER2–0, indépendamment du statut hormonal. En contrepartie, une étude du groupe coopératif asiatique du cancer du sein a trouvé un meilleur pronostic pour le cancer du sein HER2–low par rapport à HER2–0 dans le stade précoce, bien que la différence absolue fût modeste et principalement due au cancer du sein HER2 1+. Aucune différence significative en termes de survie sans récurrence et de survie globale n'a été observée entre le cancer du sein HER2 2+/ISH–négatif et le cancer du sein HER2–0.[183]

Lors de l'analyse en fonction du statut I des récepteurs hormonaux, l'association était significative dans les tumeurs RH+ mais pas dans les tumeurs RH–.[178]Cependant, des découvertes récentes ont souligné que l'inclusion de tumeurs RH–bas, une catégorie bien connue à mauvais pronostic parmi les tumeurs RH+ peut biaiser les analyses pronostiques dans ce sous–ensemble. Dans une analyse incluant plus de 5000 patients atteints de cancer du sein traités au Dana–Farber Brigham Cancer Center, une corrélation positive significative a été observée entre l'expression de RO et l'expression HER2–low, tandis que l'expression faible de HER2 ne semblait pas conférer un pronostic distinct après ajustement pour l'expression des RH.[168]

En situation métastatique, D'après une étude préliminaire de Frenel et al sur 15 054 sujets atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 négatif, la survie globale était légèrement supérieure (HR 0,95, IC 95 % 0,91–0,99) chez les patients présentant un faible niveau

de HER2 par rapport à ceux qui étaient HER2–0, en particulier dans le groupe RH–.[188]  
Alors que des études de plus petite taille n'ont pas révélé de différence marquée.[52][157]

La nature rétrospective des études présentées exige de la prudence dans l'établissement des conclusions définitives sur les éventuelles implications pronostiques de l'expression faible de HER2 dans le cancer du sein. De plus il est nécessaire de tenir compte les disparités entre les populations, les tailles des échantillons et la durée de suivi. En outre, l'absence d'une évaluation centralisée de la pathologie, les variations dans les méthodes employées et l'hétérogénéité inter observateur auraient pu affecter le score IHC de HER2 et, et, par conséquent, les corrélations pronostiques.[168][187]

## **VI. Preuve de concept établie pour les traitements anti-HER2 et ADC anti TROP2 dans la maladie HER2 low**

### **1. Les anticorps monoclonaux :**

#### **Trastuzumab :**

Le Trastuzumab a été le premier anticorps anti-HER2 à être développé et à prouver son efficacité dans le cancer du sein HER2-positif métastatique avancé.

L'essai NSABP B-31 a évalué l'ajout de trastuzumab à la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein HER2-positif. Dans cet essai, 9,7 % des patientes incluses et évaluées de manière centralisée comme HER2-négatives semblaient bénéficier du trastuzumab.[190]

De même, dans l'essai NCCTG N9831, une tendance en faveur d'un bénéfice avec le trastuzumab a été observée chez les 5,5 % de patients évalués de manière centralisée comme HER2-négatifs.[191]

Malgré ces signaux initialement encourageants, les résultats de l'essai randomisé de phase III NSABP B-47 n'ont pas pu démontrer d'effet bénéfique du trastuzumab adjuvant ajouté à la chimiothérapie standard dans le cancer du sein HER2-négatif.[53]

#### **Pertuzumab :**

Le pertuzumab, un autre anticorps anti-HER2, a montré une activité limitée chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2-faible. Dans un essai de phase II évaluant le rôle de la monothérapie par pertuzumab chez des patients prétraités atteints de cancer du sein métastatique HER2-faible, seuls deux patients sur 78 ont obtenu une réponse.[54]

L'essai de phase Ib a évalué le pertuzumab avec le paclitaxel et l'anticorps monoclonal anti-HER3 lumretuzumab chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2-faible exprimant HER3.[192] Cependant, un profil de toxicité inacceptable a conduit à l'arrêt de cette étude.

## **2. Les anticorps conjugués**

### **2.1 TDM 1 :**

Le T-DM1 n'a jamais fait l'objet d'une évaluation prospective dans le cancer du sein HER2 low; Néanmoins lors d'une analyse rétrospective de deux essais de phase II menés auprès de patientes préalablement traitées pour un cancer du sein métastatique HER2-positif, une réévaluation du statut HER2 par une lecture centrale a révélé des résultats significativement inférieurs en termes de taux de réponse globale (4,8 % vs. 33,8 % et 20,0 % vs. 41,3 %, respectivement) ainsi qu'une survie sans progression moins favorable (2,6 mois vs. 8,2 mois et 2,8 mois vs. 7,3 mois, respectivement) pour le cancer du sein HER2-faible comparativement au cancer du sein HER2-positif.[55][193]

Cependant, le T-DM1 a été évalué de manière prospective dans le cadre analogue du cancer du sein HER2-positif mais hétérogène.[194] Une variabilité génétique est observée dans une proportion significative des cancers du sein qui seraient autrement classés comme négatifs au test Fish de HER2.[195]

Dans une étude de phase 2 portant sur le traitement néoadjuvant par T-DM1 associé au pertuzumab, une hétérogénéité du récepteur HER2 a été observée chez 10 % des cas (16 sur 157 patients inscrits). Aucun patient présentant une hétérogénéité du HER2 n'a atteint une réponse pathologique complète (Pcr), tandis que 55 % de ceux présentant des tumeurs homogènes l'ont réalisée.[35]

Dans l'ensemble Tous ces résultats soulignent la faiblesse du T-DM1 dans les tumeurs hétérogènes et/ou présentant une faible expression de HER2, d'où la nécessité des nouveaux ADC pour surmonter ses limitations.

### **2.2 T-Dxd (DS-8201) :**

Dans le cadre d'un essai de phase I (NCT02564900) ; sur 54 patients atteintes d'un cancer du sein HER2-low ayant reçu une médiane de 7,5 lignes de traitement antérieures, les résultats obtenus sont les suivants : Taux de réponse objective (ORR) selon l'évaluation indépendante centrale : 37% (IC à 95%, 24,3 à 51,3%), avec une durée médiane de réponse (DOR) de 10,4 mois. Survie sans progression médiane (PFS) : 11,1 mois. Survie médiane globale (OS)

: 29,4 mois.[57] Ces résultats indiquent que le T-DXd pourrait démontrer une activité encourageante chez les patients atteints d'un cancer du sein avancé avec une faible expression de HER2, bien que les taux de réponse soient généralement moins élevés que ceux observés dans les cancers du sein HER2-positif.

En avril 2022, la Food and Drug Administration a accordé l'autorisation de mise sur le marché (AMM) au T-DXd pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2 faiblement exprimé, suite aux résultats de l'essai DESTINY-Breast04.[196] Cette étude est un essai de phase III incluant 557 patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 faible, 88,7 % (n=494) de ces patients présentaient une tumeur RH+, tandis que 11,3 % (n=63) avaient une tumeur triple négative ; Préalablement traités par une ou deux lignes de chimiothérapie et au moins une ligne d'hormonothérapie pour les tumeurs RH+, les patients ont été randomisés selon un ratio de 2:1 pour recevoir soit du T-DXd, soit une chimiothérapie sélectionnée par l'investigateur parmi capécitabine, éribuline, gemcitabine, paclitaxel et nab-paclitaxel. La randomisation a été stratifiée en fonction de plusieurs critères, notamment le statut HER2 faible (IHC 1+ versus IHC 2+ et ISH négatif), le nombre de lignes de chimiothérapie précédentes pour la maladie métastatique (une versus deux) et le statut des récepteurs hormonaux (sans traitement préalable ou par un inhibiteur de CDK4/6).

Le critère principal d'évaluation était la survie sans progression dans le groupe RH+. Les critères secondaires comprenaient la survie sans progression et la survie globale dans l'ensemble de la population de l'essai, la survie globale dans le groupe RH+, ainsi que les données d'efficacité dans le sous-groupe de tumeurs récepteurs hormonaux négatifs (RH-).

Dans la population RH+, la survie sans progression médiane était de 10,1 mois (IC à 95 %, 9,5 à 11,5) pour le groupe T-DXd et de 5,4 mois (IC à 95 %, 4,4 à 7,1) pour le groupe contrôle, avec un hazard ratio (HR) de 0,51 ;  $p < 0,001$ . De plus, la survie globale médiane était de 23,9 mois (IC à 95 %, 20,8 à 24,8) dans le groupe T-DXd versus 17,5 mois (IC à 95 %, 15,2 à 22,4) dans le groupe contrôle, avec un HR de 0,64 ;  $p = 0,003$ . En outre, le taux de réponse

objective était significativement plus élevé, atteignant 52,6% avec le T-DXd, par rapport à seulement 16,3% dans le groupe ayant choisi la stratégie du médecin.

Le T-DXd a également apporté un bénéfice significatif en termes de survie sans progression (8,5 versus 2,9 mois, HR = 0,46) et de survie globale (18,2 versus 8,3 mois, HR = 0,48) dans la sous-population minoritaire RH-, même si cette analyse constitue un critère secondaire de cette étude.

En considérant l'ensemble de la population (RH+ et RH-), la survie sans progression médiane était de 9,9 mois dans le groupe T-DXd versus 5,1 mois dans le groupe contrôle, avec un HR de 0,5 ;  $p < 0,001$ . La survie globale médiane était respectivement de 23,4 mois et 16,8 mois dans le groupe T-DXd et le groupe contrôle, avec un HR de 0,64 ;  $p = 0,001$ . De plus La médiane de la durée de la réponse était de 10,7 mois dans le groupe trastuzumab deruxtecan et de 6,8 mois dans le groupe de choix du médecin. Ces résultats démontrent un bénéfice constant du trastuzumab deruxtecan à travers les sous-groupes analysés. [197]

Dans le groupe T-DXd les patients ont tiré un bénéfice similaire quel que soit le score IHC HER2 : on a observé une médiane de SSP légèrement plus longue (10,3 mois contre 10,1 mois) et une réduction du risque de progression plus importante (52 % contre 45 %) dans le sous-groupe IHC 1+ par rapport aux tumeurs ayant obtenu un score de 2+ ; [197] cela suggère que seule l'expression, et non l'ampleur de l'expression HER2, est un facteur prédictif de la réponse. Le seuil minimal d'expression de HER2 fait actuellement l'objet d'investigations ; toutefois, compte tenu des limitations des tests d'immunohistochimie conventionnels.[168][187]

Dans le sous-groupe de patientes ayant préalablement reçu un traitement par un inhibiteur de la CDK4/6, la SSP médiane était de 10,0 mois pour le T-DXd contre 5,4 mois dans le groupe chimiothérapie (HR = 0,55; IC à 95 % [0,42–0,73]).[197]

En termes de toxicité, le groupe traité par T-DXd a présenté une fréquence moindre des effets indésirables de grade 3 et plus (52,6 %) par rapport au groupe ayant reçu un autre traitement par chimiothérapie (67,4 %). Les événements indésirables majeurs de grade 3 et plus

dans le groupe T-DXd étaient la neutropénie (13,7 %), l'anémie (8,1 %) et la fatigue (7,5 %). En comparaison, ces pourcentages étaient nettement plus élevés dans le groupe de choix du médecin, avec respectivement 40,7 %, 4,7 % et 4,7 %. De plus, les pneumopathies interstitielles sont survenues chez 12,1 % (n = 45) des patients ayant reçu le T-DXd dont la majorité (82 %) était de grade 1 ou 2 (n = 37), tandis que la dysfonction ventriculaire gauche a été rapportée chez 4,6 % des patients du même groupe (n=17).[197]

L'apparition de cette nouvelle catégorie de cancer du sein modifie notre approche des schémas thérapeutiques classiques, traditionnellement répartis entre les tumeurs triple négatif, les tumeurs HER2 amplifiées et les tumeurs RH positifs. Donc, le T-DXd se présente comme une nouvelle option thérapeutique pour les tumeurs luminales et triple négatives HER2-faible après une hormonothérapie (si applicable) et au moins une ligne de chimiothérapie.[198]

Enfin, le concept de HER2-faible est challengé par le concept de HER2-ultra-low comme dans l'étude DESINY-Breast06 (NCT04494425). Cette recherche vise à évaluer l'efficacité du T-DXd chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique présentant un score IHC HER2 de 0 mais une expression minimale (IHC > 0 < 1+), actuellement définie comme HER2-ultra-low. De manière notable, l'essai de phase II DAISY a examiné l'efficacité du T-DXd dans diverses cohortes de patients atteints d'un cancer du sein métastatique en fonction de l'expression de HER2 : HER2-positif (n = 68), HER2-faible (n = 73) et HER2-0 (n = 38). Les taux de réponse objective (ORR) étaient de 71 %, 37,5 % et 30 %, tandis que les survies sans progression médiane étaient respectivement de 11,1 mois, 6,7 mois et 4,2 mois dans les trois sous-groupes.[199] Ces résultats pourraient éventuellement conduire à un élargissement des indications du T-DXd dans le traitement des patients atteints de cancer du sein métastatique avec HER2-0.

### 2.3 Sacituzumab govitecan (SG)

Les résultats spectaculaires obtenus avec le sacituzumab govitecan, qui a prouvé son efficacité chez les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif (TNBC) métastatique ou localement avancé inopérable, y compris ceux dont les tumeurs expriment faiblement HER2 (RH- et IHC 1+ ou 2+ avec ISH -), ont généré un intérêt marqué pour une évaluation plus étendue de son potentiel thérapeutique. Cette dynamique a encouragé la mise en œuvre de recherches approfondies sur l'efficacité du traitement chez des patients exprimant faiblement HER2, y compris ceux qui sont positifs aux récepteurs hormonaux (RH+).

D'ailleurs l'étude de phase III TROPICS-02 a évalué le (SG) par rapport à la chimiothérapie choisie par le médecin chez 543 patients atteints d'un cancer du sein inopérable, localement avancé ou métastatique, résistant à l'hormonothérapie ayant déjà reçu au moins deux lignes de chimiothérapie et présentant une positivité pour les récepteurs hormonaux RH+ et HER2 low. Il a été constaté que le SG a amélioré significativement la survie sans progression (SSP) avec une médiane de 5,5 mois, la survie globale (SG) avec une médiane de 14,4 mois, et le taux de réponse objective (TRO) à 34%. En revanche, la chimiothérapie choisie par le médecin a montré une SSP médiane de 4,0 mois, une SG médiane de 11,2 mois, et un TRO de 22%. [200][201]

L'amélioration avec le SG était notable, avec une augmentation de la SSP de 1,5 mois (HR 0,66 ;  $p = 0,0003$ ), de la SG de 3,2 mois (HR 0,79;  $p = 0,020$ ), et du TRO de 12% ( $p = 0,002$ ).

Une analyse de l'efficacité a été menée en fonction de l'expression de HER2 La médiane de SSP a été améliorée de 5 mois contre 3.4 mois pour groupe HER0 (HR = 0,72 ; IC à 95 % [0,51–1,00] ;  $p = 0,05$ ) et de 6,4 mois contre 4.2 mois en cas de tumeurs HER2-low (HR = 0,58; IC à 95 % [0,42–0,79];  $p < 0,001$ ).

Le profil de tolérance se caractérisait principalement par la neutropénie (50%), anémie (11,1%) et diarrhée (7,4%) en termes de toxicités de grade 3. [201]

Ces résultats montrent que SG est une nouvelle option de traitement efficace et bien tolérée pour les patients atteints d'un cancer du sein RH+ HER2-faible métastatique. SG a

reçu l'approbation de la FDA en février 2023 pour cette indication et son autorisation de mise sur le marché est en cours d'examen en Europe.

L'essai clinique TROPiCS-02 a été élaboré spécifiquement pour des patients identifiés comme HER2-négatifs. Par conséquent, les résultats clés ne sont pas influencés par la distinction entre une expression HER2 0 et HER2 low. Toutefois, des analyses complémentaires suggèrent que le bénéfice est très similaire, indiquant que la différence entre HER2 0 et HER2 low n'a pas d'impact significatif sur l'efficacité de ce traitement.[202]

#### **2.4 Trastuzumab duocarmazine (SYD985)**

Une étude (NCT02277717) de phase I a rapporté l'innocuité et l'activité de la SYD985 chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique, ayant été précédemment traités par trastuzumab plus pertuzumab, T-DXd, ou les deux. Parmi les 49 patients atteints d'un cancer du sein HER2-faible, 32 présentaient des récepteurs hormonaux positifs, et 17 avaient un cancer du sein triple négatif (TNBC). Dans les deux cohortes, un taux de réponse objective a été atteint par 28 % des patients atteints d'un cancer du sein HR-positif et 40 % des patients atteints de TNBC. La survie sans progression médiane était de 4,1 mois et 4,9 mois dans les cohortes HR-positif et TNBC, respectivement.[136]

Le trastuzumab-duocarmazine a reçu la désignation de médicament orphelin et de percée thérapeutique par la FDA, et son autorisation de mise sur le marché est actuellement en cours d'examen.[203]

Dans le cadre d'une étude de phase 1 menée par Banerji et al, qui comprenait une augmentation progressive de la dose et une expansion, 39 patients ont reçu du trastuzumab duocarmazine à des doses augmentées. La dose recommandée pour la phase 2 a été établie à 1,2 mg/kg. Lors de l'expansion de cette étude, 146 patients (dont 50 atteints de cancer du sein HER2-positif et 47 atteints de cancer du sein HER2-faible) ont été traités à la dose recommandée pour la phase 2. Le taux de réponse objective (ORR) était de 33% (IC à 95% 20,4-48,4) chez les patients atteints de cancer du sein HER2-positif, de 28% (13,8-46,8) chez ceux atteints de cancer du sein HER2-faible et récepteur hormonal positif, et de 40% (16,3-67,6)

chez ceux atteints de cancer du sein HER2–faible et RH. La survie médiane sans progression était de 4,1 mois et 4,9 mois dans les cohortes HR–positif et TNBC, respectivement. Des événements indésirables graves liés au traitement ont été rapportés chez 16 patients sur 146 (11%), et les événements indésirables liés au traitement les plus courants de tous grades étaient la fatigue (33%), la conjonctivite (31%) et la sécheresse oculaire (31%). Des événements indésirables oculaires sont survenus chez 104 sur 146 patients (71%), dont 10 événements (7%) étaient de grade 3.

### **2.5 Disitamab vedotin (RC48)**

L'étude (NCT04400695) a inclus 48 patients avec une expression de HER2 de IHC 2+ ou IHC 1+ et a exclu ceux avec une expression de HER2 de IHC 0 ou IHC 2+ et ISH–positif. Les résultats préliminaires ont montré une activité antitumorale prometteuse chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2–faible, avec un taux de réponse objective de 39,6 % et une survie sans progression médiane de 5,7 mois. Ces résultats étaient légèrement plus élevés chez les patients avec une expression de HER2 de IHC 2+ et ISH–négatif par rapport à ceux avec une expression de HER2 de IHC 1+ et ISH–négatif.[204] Ces données suggèrent que le disitamab vedotin pourrait être une option thérapeutique potentielle pour les patients atteints d'un cancer du sein HER2–faible.

- Le tableau présenté ci–dessous résume les principaux résultats des essais cliniques évaluant l'efficacité des anticorps conjugués dans le traitement des cancers du sein HER2 faible. Les principales données, incluant le taux de réponse objective (ORR), la survie sans progression (PFS), la durée de réponse (DoR) et la survie globale (OS), sont exposées pour chaque essai :

**Tableau XXV: Résumé des essais cliniques majeurs portant sur les anticorps conjugués pour le traitement des cancers du sein présentant une faible expression de HER2**

Essai	ADC	Population	N	Phase	Résultat principal
Burriss et al.[55]	Trastuzumab emtansine (T-DM1)	Cancer du sein métastatique HER2-positif (incluant les cas HER2 faible après évaluation centralisée)	112 patients (21 HER2-low)	Phase II,	-ORR : 4,8% (IC à 95 %, 1,0–21,8%) contre 33,8% (IC à 95 %, 23,2–44,9%) -PFS Médiane : 2,6 mois (IC à 95 %, 1,4–3,9 mois) contre 8,2 mois (IC à 95 %, 4,4 mois à non estimé (NE))
Krop et al.[193]	T-DM1	Cancer du sein métastatique HER2-positif (incluant les cas HER2 faible après réévaluation rétrospective)	110 (15 HER2-low)	Phase II,	-ORR : 20 % (IC à 95 %, 5,7–44,9) contre 41,3 % (IC à 95 %, 30,4–52,8) -PFS médiane : 2,8 mois (IC à 95 %, 1,3–NE) contre 7,3 mois (IC à 95 %, 4,6–12,3)
DESTINY–Breast01[57]	Trastuzumab– derux–tecan (T-DXd)	Cancer du sein HER2 faible réfractaire aux traitements standards	54	Phase Ib	-ORR : 37 % (IC à 95 %, 24,3–51,3 %) -PFS : 11.1 mois - OS : 29.4 mois -DOR : 10,4 mois (IC à 95 %, 8,8 mois – NE)
DESTINY–Breast04 (NCT03734029) [197]	T-DXd	Cancer du sein métastatique HER2-faible, ayant reçu une ou deux lignes de chimiothérapie et au moins une ligne d'hormonothérapie (si RH+)	557 Rando–misé Ratio 2.1	Phase III	-ORR : 52,6% (T-DXd) vs 16.3% (chimiothérapie) -PFS : 9.9 mois vs 5,1 mois avec HR = 0,50 ; p < 0,001 -OS : 23,4 mois vs 16,8 mois avec HR = 0,64 ; p = 0,001 -DoR : 10.7 mois vs 6,8 mois
DESTINY–Breast06 (NCT04494425)	T-DXd	Cancer du sein RH+ à faible expression de HER2, résistants à hormonothérapie et n'ayant pas reçu de chimiothérapie avancée (0 < IHC < 1+, ou IHC 1+ ou IHC 2+/ISH–)	684 Ratio 1.1	Phase III	Pas des résultats disponibles

Essai	ADC	Population	N	Phase	Résultat principal
TROPICS-02 (NCT03901339) [201]	SG	Cancer du sein métastatique HER2 low RH+	543  Ratio 1.1	Phase III	-ORR :34% (IC à 95 % : 24,6% – 43,1%) -PFS :5,5 mois (IC à 95 % : 4,2 mois – 7 mois) -OS :14.4 mois (IC à 95 % : 13 mois – 15,7 mois)
Banerji et al (NCT02277717) [136]	Trastuzumab duocarmazine (SYD985)	Cancer du sein localement avancé ou métastatique présentant au moins (IHC 1+)	47 (RH+, 32 ; TNBC, 17)	Phase Ic	-ORR : 28% (IC à 95%, 13,8–46,8%) (RH+) -ORR : 40% (IC à 95%, 16,3–67,6%) (TNBC) -PFS: 4,1 mois (RH+) -PFS: 4,9 mois (TNBC)
J.Wang et al (NCT04400695) [204]	RC48	Cancer du sein avancé HER2 faible non répondeur aux traitements standards.	48	Phase Ib	-ORR : 39.6% -PFS : 5.7 mois

## VII. Des perspectives :

### 1. Des nouveaux ADCs:

Plusieurs essais explorent de nouveaux agents (ADCs) dans les tumeurs HER2 faiblement exprimées :

Le Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) est un ADC ciblant Trop-2, composé d'un anticorps monoclonal IgG1 anti-Trop-2 avec une charge inhibitrice de la topoisomérase I et un connecteur clivable à base de térapeptide. L'essai de phase 1 TROPION01 (NCT03401385) a évalué cet ADC chez des patients atteints de cancer du sein métastatique triple négatif (TNBC) ou de cancer du sein métastatique HER2 négatif/RH+, ayant progressé après au moins une hormonothérapie et ayant reçu de 1 à 3 lignes de chimiothérapie en milieu avancé.

Pour l'ensemble des patients avec TNBC ou RH+/HER2 négatif, le taux de réponse objective était de 32 % selon une revue centrale indépendante, avec une médiane de survie sans progression (SSP) de 4,4 à 7,3 mois. Chez les patients n'ayant jamais été traités avec un Dato-DXd, le taux de réponse objective atteignait 44 %.[205]

- D'autres ADCs innovants qui ciblent HER2-low sont actuellement en phase de développement et d'essais cliniques. Un résumé de leurs caractéristiques est présenté dans le tableau ci-dessous :

**Tableau XXVI : présentation des nouveaux ADCs en cours d'essais**

ADC	Structure	Population étudiée	Phase / N patients	Résultats
ARX788 [206]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Anticorps monoclonal:</b> anti-HER2 trastuzumab</li> <li>- <b>Lien :</b> non clivable</li> <li>- <b>Charge utile :</b> ambertatine (AS269)</li> <li>- <b>DAR :</b> 1.9:1</li> </ul>	Étude portant sur le traitement du cancer du sein métastatique, comprenant les sous-types HER2-positif et HER2-faible	PHASE I N=42  (NCT03255070)	-----
MRG0027 [207]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Anticorps monoclonal :</b> anti-HER2 trastuzumab</li> <li>- <b>Lien :</b> clivable (cystéine)</li> <li>- <b>Charge utile :</b> MMAE (auristatine)</li> <li>- <b>DAR :</b> 3,8:1</li> </ul>	Étude visant à évaluer l'efficacité et la sécurité dans le traitement des patients atteints de cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-low	Phase II N=49  (NCT04742153)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de réponse objective : 34,7 %</li> <li>- Taux de contrôle de la maladie : 75.5 %</li> </ul>
BL-M07D1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Anticorps monoclonal :</b> anti-HER2 trastuzumab</li> <li>- <b>lien :</b> clivable (cathepsine B)</li> <li>- <b>charge utile :</b> inhibiteur de la topoisomérase I (Ed-04)</li> <li>- <b>DAR :</b> 8 :1</li> </ul>	Cancer du sein HER2-positif/HER2-low localement avancé ou métastatique	PHASE I N=15  (NCT05461768)	-----

## 2. Associations :

### 2.1 Combinaison ADCs+hormonothérapie (HMT) :

La possibilité de combiner l'hormonothérapie avec le T-DXd a été étudiée chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2-low aux stades précoce et avancé :

L'étude Destiny-Breast08 (NCT04556773), un essai multicentrique ouvert en deux phases, évalue actuellement cinq combinaisons de T-DXd chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-low/RH+. Ces combinaisons incluent la capecitabine, le capivasertib, le durvalumab, le paclitaxel, l'anastrozole et le fulvestrant. Les premières observations suggèrent que le T-DXd est bien toléré en association avec les inhibiteurs de l'aroma-

tase (anastrozole) ou les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (fulvestrant), mais d'autres résultats sont attendus dans les prochains mois.

De même l'essai de phase 2 TRIO-US B-12 TALENT (NCT04553770) évalue l'efficacité et la sécurité du T-DXd en néoadjuvant pour le cancer du sein précoce RH+ /HER2-low. Les patientes reçoivent 6 à 8 cycles de T-DXd en monothérapie ou avec de l'anastrozole. De manière intéressante, les deux bras de traitement ont montré des profils de toxicité similaires, mettant en évidence la faisabilité de cette approche de combinaison. Prévues pour se terminer en septembre 2025, l'étude a inclus 58 participantes jusqu'à octobre 2022, dont 33 ont achevé le traitement.[208]

## **2.2 Combinaison ADCs+immunothérapie :**

### T-DXd+immunothérapie :

Il existe des essais cliniques qui explorent la combinaison de trastuzumab deruxtecan avec l'immunothérapie :

Dans l'essai BEGONIA (NCT03742102) de phase 1/2, se déroulant en deux parties, multicentrique, avec plusieurs bras de traitement, en ouvert, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de durvalumab (anti-PD-L1) en combinaison avec Paclitaxel et de durvalumab avec ou sans Paclitaxel associés à de nouvelles thérapies en tant que traitement de première ligne pour le cancer du sein triple négatif métastatique (TNBC). En considérant le bras 6, composé de patients traités avec l'ADC (T-DXd) associé au durvalumab (Imfinzi) (n=58), ont présenté un taux de réponse objective de 56,9 % et une SSP médiane de 12,6 mois (IC à 95 %, 8,3–non calculé).[209]

L'essai TRUDI de phase 2 (NCT05795101) est une étude multicentrique à bras unique évaluant la sécurité et l'efficacité (pCR) de la combinaison de Trastuzumab Deruxtecan et de Durvalumab chez les patients atteints d'un cancer inflammatoire du sein de stade III exprimant faiblement HER2. Les participants (n=63) seront répartis dans l'une des deux cohortes de traitement : HER2-positif (Cohorte 1) ou HER2 low (Cohorte 2).

Dans une étude de phase 1b (NCT03523572) en deux parties, ouverte, multicentrique, évaluant le T-DXd en combinaison avec le nivolumab (anti PD-1) chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 négatif. Cependant, les données issues de la petite cohorte HER2-low (n=16) ne sont pas suffisantes pour tirer des conclusions sur les effets de cette thérapie combinée (TRO de 50% et une SSP médiane de 7 mois).[210]

**Dato-DXd+ immunothérapie :**

Dans le cadre de l'étude BEGONIA, le bras 7 a évalué l'efficacité de l'ajout de durvalumab à datopotamab deruxtecan en tant que traitement de première ligne pour les patients atteints de cancer du sein TNBC. Parmi les 53 patients évaluables, la combinaison a généré un taux de réponse objective (ORR) de 73,6 %, et 82 %. Il est notable que des réponses ont été constatées chez des patients présentant des tumeurs avec des taux de PD-L1 faibles et élevés. Les données actualisées ont révélé que la stomatite, de tout grade, s'est manifestée chez 55,7 % des patients.[211]

L'essai de phase 3 TROPION-Breast01 (NCT05104866) compare datopotamab deruxtecan à la chimiothérapie en tant que traitement de deuxième ou troisième ligne pour les patients atteints de cancer du sein RH+/HER2-négatif. Parallèlement, datopotamab deruxtecan fait l'objet d'une évaluation par rapport à la chimiothérapie en tant que traitement de première ligne pour les patients atteints de cancer du sein triple négatif et négatif pour le PD-L1 dans l'essai de phase 3 TROPION-Breast02 (NCT05374512).

## VIII. Limites de l'étude

Cette thèse présente plusieurs limitations qui doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats :

-**La nature rétrospective** ; l'étude rétrospective adoptée peut comporter des contraintes telles que le biais de sélection, la variabilité de la qualité des données et un contrôle limité des variables, ce qui peut limiter la précision et la représentativité des résultats obtenus.

-**la collecte de données incomplète** : La collecte de données concernant les patients atteints de cancer du sein HER2-low a été insuffisante, principalement en raison de l'absence de dossiers médicaux informatisés adaptés pour ce groupe spécifique. Cela a souvent entraîné des dossiers médicaux incomplets, manquant parfois de résultats essentiels.

-**Détails insuffisants dans les résultats IHC** : Les résultats des tests immunohistochimiques (IHC) manquaient souvent de détails, particulièrement en ce qui concerne le niveau d'expression de HER2. Les niveaux d'expression 1+ et 0 étaient souvent regroupés et considérés comme HER2-négatifs, ce qui pourrait masquer des nuances importantes dans l'évaluation du statut HER2.

-**Indisponibilité des nouvelles thérapies** : Au Maroc, l'absence actuelle de disponibilité des nouveaux anticorps conjugués (ADCs) anti-HER2 (notamment T-DXd) ou anti-TROP2 spécifiques aux cancers HER2 low limite notre capacité à évaluer l'efficacité de ces traitements innovants avec ceux obtenus dans des essais cliniques internationaux où ces traitements sont accessibles.



# Recommandations



–**Amélioration des Systèmes d'Interprétation et de Documentation des Tests HER2** : Il est essentiel de renforcer la précision dans l'interprétation des tests IHC et ISH pour déterminer le statut HER2, surtout chez les patients avec une expression HER2 faible. Pour y parvenir, il est recommandé de promouvoir l'adoption de systèmes informatisés avancés pour la gestion des données médicales. Ces systèmes devraient être conçus pour enregistrer avec exactitude et de manière systématique les résultats des tests IHC et ISH. L'objectif est de faciliter l'accès à des données précises et intégrales sur le statut HER2 des patients, ce qui permettrait une identification claire et fiable des cas de cancer du sein HER2–low.

–**Standardisation des Méthodes de Test** : Proposer l'élaboration de protocoles standardisés pour les tests d'immunohistochimie et d'hybridation in situ, afin d'assurer une évaluation cohérente et reproductible de l'expression HER2.

–**Développement de Nouveaux Tests Diagnostiques** : Encourager la recherche et le développement de tests diagnostiques plus sensibles et spécifiques pour détecter les faibles expressions de HER2, en utilisant des technologies avancées.

–**Révision des Directives nationales** : Recommander une mise à jour des directives nationales pour intégrer les avancées dans les méthodes de test et les nouvelles découvertes sur le cancer du sein HER2–low.

–**Formation des Professionnels de Santé** : Souligner l'importance de la formation continue pour les pathologistes et les oncologues sur les dernières méthodes de test et les implications cliniques des niveaux d'expression HER2.

–**Études Cliniques Approfondies** : Encourager la réalisation d'études cliniques supplémentaires pour évaluer l'efficacité des thérapies ciblant le HER2 dans les cancers du sein HER2–low et pour comprendre la corrélation entre l'expression de HER2 et la réponse au traitement

-**Collaboration Multidisciplinaire** : élaborer une approche multidisciplinaire impliquant oncologues, pathologistes, chercheurs et patients pour une meilleure prise en charge des cancers du sein HER2–low et pour l'élaboration de stratégies thérapeutiques personnalisées



**CONCLUSION**



Le cancer du sein HER2–low, qui constitue la majorité des cancers du sein HER2–négatifs, était auparavant classifié cliniquement comme sous–type triple négatif ou luminal. Cependant, le paradigme de la classification de l'HER2 a connu une évolution récente avec l'émergence de nouveaux anticorps conjugués, tels que le trastuzumab deruxtecan (T–DXd), qui a prouvé son efficacité chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2–Low.

Actuellement, le cancer du sein HER2–low est défini comme un cancer du sein présentant un score HER 2 IHC de 1+ ou 2+ et un résultat ISH négatif. Il représente un ensemble de tumeurs caractérisées par une hétérogénéité biologique significative. Cette catégorie est devenue un domaine de recherche prometteur pour évaluer la biologie et la clinique du cancer du sein, et de nouvelles stratégies de traitement sont en cours d'évaluation.

L'efficacité remarquable du trastuzumab deruxtecan (T–DXd) en tant que traitement de deuxième ligne pour les cancers du sein métastatiques HER2–low constitue une avancée notable vers des thérapies plus ciblées et personnalisées. Ces changements nécessiteront probablement une révision des directives nationales actuelles en matière de tests, standardisation et harmonisation les méthodes d'évaluation du statut du récepteur HER2 et une formation continue pour les pathologistes et les oncologues. Par ailleurs, la mise à jour des critères d'inclusion des essais cliniques s'avère essentielle pour intégrer la classification récente des cancers du sein HER2 ultra–low. Cette révision est déterminante pour assurer une représentation adéquate de la diversité biologique et génétique des patients et d'évaluer de manière plus approfondie l'efficacité et la tolérance du T–DXd chez une variété plus large de profils cliniques et démographiques.

Dans notre étude, nous avons observé un faible taux de cas Her2–low, expliqué par la collecte non informatisée des données dans les dossiers médicaux. Le statut HER2 représente une information cruciale, surtout compte tenu des avancées thérapeutiques actuelles. Ainsi, il est essentiel de bien réaliser la technique IHC ou ISH et de sauvegarder les résultats de manière claire, constituant une option indispensable.



# RÉSUMÉ



## Résumé

Notre étude rétrospective et descriptive analyse les caractéristiques anatomopathologiques et biologiques de 294 cas de cancer du sein HER2-low, recensés de janvier 2017 à décembre 2022 au service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.

La population étudiée était 98.64% féminine et 1.36% masculine, l'âge moyen était de l'ordre de 50.1 ans ,65,14% des patients étaient mariés.

Les tumeurs classées T4 étaient les plus fréquentes (35.37%), suivies des tumeurs T2 (34.70%). Pour l'atteinte ganglionnaire les formes N+ étaient plus fréquentes avec un taux de 53% des cas. 29.25% étaient métastatiques d'emblée avec prédominance des localisations osseuses (70% des cas). Il s'agissait d'un carcinome canalaire infiltrant de type dans 89% des cas, avec prédominance des grades SBR II (55.1%). Les récepteurs hormonaux étaient positifs dans 86% des cas et l'HER2 était classé 1+ dans 62% des cas et 2+ /ISH- dans 38% des cas.

Les nouveaux anticorps conjugués (ADCs), tels que le trastuzumab deruxtecan, ont révolutionné le traitement du cancer du sein, en particulier pour les patients avec une faible expression de HER2, redéfinissant ainsi les stratégies thérapeutiques pour les cas métastatiques de deuxième ligne. Cela souligne l'importance d'accélérer la mise sur le marché de ces traitements innovants dans les pays en développement afin d'universaliser l'accès aux soins et optimiser les résultats thérapeutiques pour ces patients.

### **Abstract**

Our retrospective and descriptive study analyzes the anatomopathological and biological characteristics of 294 cases of HER2–low breast cancer, recorded from January 2017 to December 2022 at the Medical Oncology Department of the Mohammed VI University Hospital Center in Marrakech.

The study population was 98.64% female and 1.36% male, with an average age of 50.1 years; 65.14% of the patients were married.

T4 classified tumors were the most common (35.37%), followed by T2 tumors (34.70%). For nodal involvement, N+ forms were more frequent, accounting for 53% of cases. 29.25% of cases were metastatic from the outset, predominantly with bone localizations (70% of cases). It was an infiltrating ductal carcinoma in 89% of cases, predominantly with SBR II grades (55.1%). Hormone receptors were positive in 86% of the cases, with HER2 classified as 1+ in 62% of cases and 2+ /ISH– in 38% of cases.

The new antibody conjugates (ADCs), such as trastuzumab deruxtecan, have revolutionized breast cancer treatment, particularly for patients with low HER2 expression, redefining therapeutic strategies for second–line metastatic cases. This underlines the importance of accelerating the introduction of these innovative treatments in developing countries, in order to universalize access to care and optimize therapeutic outcomes for these patients.

## خلاصة:

دراستنا الاسترجاعية والوصفية تحلل الخصائص التشريحية المرضية والبيولوجية لـ 294 حالة من سرطان الثدي المنخفض 2REH على مدى 6 سنوات (من 1 يناير 2017 إلى 31 ديسمبر 2022) في قسم الأورام الطبية بمستشفى محمد السادس الجامعي بمراكش. كان مجتمع الدراسة 98.64% من الإناث و 1.36% من الذكور، وكان متوسط العمر حوالي 50.1 سنة، وكان 65.14 من المرضى كانوا متزوجين،

كانت الأورام المصنفة على أنها T 4 هي الأكثر شيوعا ( 35.37%)، تليها أورام T 2 (34.70%). فيما يتعلق بمشاركة العقدة الليمفاوية، كانت أشكال N + أكثر تواترا، حيث تمثل 53% من الحالات. 29.25% كانت منتشرة منذ البداية، مع غلبة مواقع العظام ( 70% من الحالات). في 89% من الحالات، كان سرطان الأوعية الغازية، في الغالب SBR الصف الثاني ( 55.1%). كانت مستقبلات الهرمونات إيجابية في 86% من الحالات، وتم تصنيف 2REH على أنها +1 في 63% من الحالات و +2 / -ISH في 37% من الحالات.

تحتوي الأجسام المضادة المقترنة الجديدة مثل تراستوزوماب ديروكستيكان على علاج ثوري لسرطان الثدي، خاصة للمرضى الذين يعانون من انخفاض تعبير 2REH وبشكل خاص للمرضى ذوي التعبير المنخفض عن إعدادات الخط الثاني النقيلي. وهذا يؤكد أهمية تسريع إدخال هذه العلاجات المبتكرة في البلدان النامية، من أجل تعميم الوصول إلى الرعاية وتحسين نتائج العلاج لهؤلاء المرضى .



---

# ANNEXES

---







- Lésion exématiforme : oui   
non
- AEG : oui   
non
- Douleur osseuses : oui   
non

Examen de l'état général :

OMS : 1  2  3  4

Examen physique :

Inspection :

- Asymétrie : oui  non
- Peau d'orange : oui  non
- Signe inflammatoire : oui  non
- Mamelon : rétracté  déviation  écoulement

Palpation :

- Caractéristiques de la tumeur :
  - Nodule dur : oui  non
  - Irrégulier : oui  non
  - Côté atteint : droit  gauche  bilatéral  non précisée
  - Localisation : QSE  QSI  QIE  QII  retro mammaire
  - Limites : nette :  irrégulière :
  - Mobilité : fixe au plan superficiel  fixe au plan profond  fixe aux 2 plans  mobile :
  - la taille tumorale:.....x.....x.....cm

- Mastodynie : oui  non
- Anomalie de la peau en regard : non  oui  (type d'anomalie :.....)
- Anomalie du mamelon : non  oui  (type d'anomalie :.....)
- Sein inflammatoire ( T4) : non  oui
- Ecoulement mamelonnaire : non  oui  (séreux :  sanglant :  sérosanglant :
- Sein controlatéral : normal  anormal

Anomalie:      nodule       inflammation   
mastodynie   
 Atteinte ganglionnaire :      Oui       Non   
    Si oui :      Fixe       Mobile   
    \* ADP axillaire HL       ADP axillaire CL       ADP sus claviculaire HL   
     ADP sus claviculaire CL   
    \* Ganglion de Troisier :      oui       non   
 Cicatrice de mastectomie :      oui       non   
 Le reste de l'examen :       Normal       Anormal  
    type :.....

 **Paraclinique :**

Radiologiques :

**Mammographie :**

- Opacité :      oui       non
- Siege :
- Micro calcifications :      oui       non
- Caractères :
- Autres :
- ACR :

**Echographie mammaire:**      Réalisé :      oui       non   
    Anomalie :

**IRM :**      Réalisé :      oui       non   
     Normale:       Anormale      -Description :.....

**Autres :** .....

Cytologiques :

- Cytoponction du nodule :       Non       Oui       positive       négative
- Cytologie du liquide d'écoulement :       Non       Oui       positive       négative

Histologiques:

- Biopsie :**       Microbiopsie       Macrobiopsie       Biopsie chirurgicale  
     Extemporannée
- Résultat histologique :**







**Annexe 2 : Classification TNM**

**TABLEAU XXVII: CLASSIFICATION TNM CLINIQUE (CTNM) D'APRES LA 8EME EDITION DE L'UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER (UICC) ET DE L'AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER**

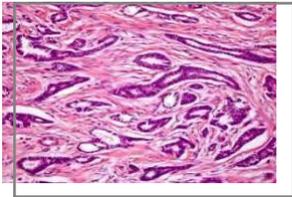
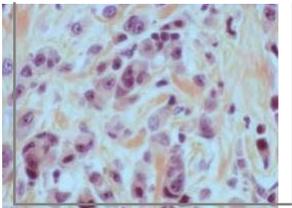
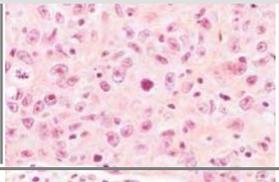
TUMEUR PRIMITIVE T	
Tx	Tumeur primitive non évaluable
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Tumeur in situ : carcinome intra-canalair, ou carcinome lobulaire in situ, ou malade de Paget du Mamelon sans tumeur décelable
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mi	Tumeur ≤ 0,1 cm
T1a	Tumeur > 0,1 et ≤ 0,5 cm
T1b	Tumeur > 0,5 et ≤ 1 cm
T1c	Tumeur > 1 et ≤ 2 cm
T2	Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm
T3	Tumeur > 5 cm
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau
T4a	Extension à la paroi thoracique
T4b	Extension à la peau œdème (y compris la « peau d'orange »), ou ulcération cutanée du sein, ou nodule de perméation limité au même sein
T4c	A la fois T4a et T4b
T4d	Cancer inflammatoire

N-Ganglion	
Nx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires homolatéraux mobiles
N2	Adénopathies axillaires homolatérales fixées entre elles ou à une autre structure anatomique ou adénopathies mammaires internes homolatérales cliniquement apparentes

N2a	Adénopathies axillaires homolatérales fixées entres elles ou à une autre Structure
N2b	Adénopathies mammaires internes homolatérales cliniquement apparentes en l'absence d'adénopathie axillaire cliniquement évidente
N3	Adénopathie sous claviculaire homolatérale OU adénopathie mammaire interne homolatérale cliniquement apparente associée à une adénopathie axillaire homolatérale cliniquement patente OU adénopathie susclaviculaire homolatérale associée ou non à une adénopathie axillaire ou mammaire interne
N3a	Adénopathies sous claviculaires associées à des adénopathies axillaires Homolatérales
N3b	Adénopathies mammaires internes associées à des adénopathies axillaires Homolatérales
N3c	Adénopathies sus claviculaires homolatérales

M-Métastase	
x	Détermination impossible de l'extension métastatique
0	Absence de métastases à distance
1	Présence de métastases à distance

**Annexe 3 : Grade histopronostique SBR de Scarff Bloom Richardson modifié par Elston et Ellis (grade de Nottingham) [212]**

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



# BIBLIOGRAPHIE



1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al.**  
Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* 2021;71:209-49.
2. **Registre-des-Cancers-de-Rabat.pdf** [Internet]. [cité 2024 févr 23]; Available from: <https://www.irc.ma/images/Registre-des-Cancers-de-Rabat.pdf>
3. **Zhang H, Katerji H, Turner BM, Hicks DG.**  
HER2-Low Breast Cancers: New Opportunities and Challenges. *Am. J. Clin. Pathol.* 2022;157:328-36.
4. **Deluche É, Vincent-Salomon A.**  
« HER2-faible », un nouveau concept dans la prise en charge des cancers du sein. *Bull. Cancer (Paris)* 2021;108:1151-7.
5. **Sedeta ET, Jobre B, Avezbakiyev B.**  
Breast cancer: Global patterns of incidence, mortality, and trends. *J. Clin. Oncol.* 2023;41:10528-10528.
6. **Breast Cancer – Statistics** [Internet]. *Cancer.Net*2012 [cité 2024 févr 22]; Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/statistics>
7. **cancer CCS/ S canadienne du. Statistiques sur le cancer du sein** [Internet]. *Société Can. Cancer*2023 [cité 2024 févr 22]; Available from: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/statistics>
8. **Panorama\_des\_cancers\_2023.pdf.pdf.**
9. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A.**  
Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J. Clin.* 2018;68:394-424.
10. **Registre\_des\_Cancers\_de\_la\_Region\_du\_Grand\_Casablanca\_2013–2017.pdf** [Internet]. [cité 2024 févr 23]; Available from: [https://contrelecancer.ma/site\\_media/uploaded\\_files/Registre\\_des\\_Cancers\\_de\\_la\\_Region\\_du\\_Grand\\_Casablanca\\_2013–2017.pdf](https://contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/Registre_des_Cancers_de_la_Region_du_Grand_Casablanca_2013–2017.pdf)
11. **Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al.**  
Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
12. **Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, et al.**  
Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am. J. Cancer Res.* 2015;5:2929-43.
13. **Sørlie T.**  
Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 2004;40:2667-75.
14. **Franchet C, Djerroudi L, Maran-Gonzalez A, Abramovici O, Antoine M, Becette V, et al.**  
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;41:507-20.
15. **Ahn S, Woo JW, Lee K, Park SY.**  
HER2 status in breast cancer: changes in guidelines and complicating factors for interpretation. *J. Pathol. Transl. Med.* 2020;54:34-44.

16. **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. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2018;142:1364-82.
17. **Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, MacGrogan G, Roger P, Treilleux I, Valent A, et al.**  
Mise à jour 2014 des recommandations du GEPFICS pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers du sein en France. *Ann. Pathol.* 2014;34:352-65.
18. **D'Amato V, Raimondo L, Formisano L, Giuliano M, De Placido S, Rosa R, et al.**  
Mechanisms of lapatinib resistance in HER2-driven breast cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2015;41:877-83.
19. **Hart V, Gautrey H, Kirby J, Tyson-Capper A.**  
HER2 splice variants in breast cancer: investigating their impact on diagnosis and treatment outcomes. *Oncotarget* 2020;11:4338-57.
20. **Zubair M, Wang S, Ali N.**  
Advanced Approaches to Breast Cancer Classification and Diagnosis. *Front. Pharmacol.* 2021;11:632079.
21. **Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al.**  
HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J. Clin. Oncol.* 2020;38:1951-62.
22. **Xuhong JC, Qi XW, Zhang Y, Jiang J. Mechanism,**  
safety and efficacy of three tyrosine kinase inhibitors lapatinib, neratinib and pyrotinib in HER2-positive breast cancer. *Am. J. Cancer Res.* 2019;9:2103-19.
23. **Iqbal N, Iqbal N.**  
Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol. Biol. Int.* 2014;2014:1-9.
24. **Moasser MM.**  
The oncogene HER2; Its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene* 2007;26:6469-87.
25. **Hsu JL, Hung MC.**  
The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2016;35:575-88.
26. **Goutsouliak K, Veeraraghavan J, Sethunath V,**  
De Angelis C, Osborne CK, Rimawi MF, et al. Towards personalized treatment for early stage HER2-positive breast cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2020;17:233-50.
27. **Eliahiai I, Eljjar M, Chaib S, KHarmoum J, Chraïbi M.**  
Récepteur du facteur de croissance épidermique HER2, tests utilisés pour rechercher son amplification dans le cancer du sein : principes et limites. *Bull. Cancer (Paris)* 2023;110:1301-10.
28. **Omilian AR, Zirpoli GR, Cheng TYD, Yao S, Stein L, Davis W, et al.**  
Storage conditions and immunoreactivity of breast cancer subtyping markers in tissue microarray sections. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. AIMM* 2020;28:267-73.

- 29. Ali AHM, Yahya AQ, Mohammed HL.**  
Chromogenic in Situ Hybridization Technique versus Immunohistochemistry in Assessment of HER2/neu Status in 448 Iraqi Patients with Invasive Breast Carcinoma. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2019;7:1917-25.
- 30. Mohanty SS, Sahoo CR, Padhy RN.**  
Role of hormone receptors and HER2 as prospective molecular markers for breast cancer: An update. *Genes Dis.* 2022;9:648-58.
- 31. Chrzanowska NM, Kowalewski J, Lewandowska MA.**  
Use of Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) in Diagnosis and Tailored Therapies in Solid Tumors. *Molecules* 2020;25:1864.
- 32. Lin L, Sirohi D, Coleman JF, Gulbahce HE.**  
American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists 2018 Focused Update of Breast Cancer HER2 FISH Testing Guidelines Results From a National Reference Laboratory. *Am. J. Clin. Pathol.* 2019;152:479-85.
- 33. Hossain MS, Syeed MMM, Fatema K, Hossain MS, Uddin MF.**  
Singular Nuclei Segmentation for Automatic HER2 Quantification Using CISH Whole Slide Images. *Sensors* 2022;22:7361.
- 34. Marchiò C, Annaratone L, Marques A, Casorzo L, Berrino E, Sapino A.**  
Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2–low carcinomas and beyond. *Semin. Cancer Biol.* 2021;72:123-35.
- 35. Filho OM, Viale G, Stein S, Trippa L, Yardley DA, Mayer IA, et al.**  
Impact of HER2 Heterogeneity on Treatment Response of Early–Stage HER2–Positive Breast Cancer: Phase II Neoadjuvant Clinical Trial of T–DM1 Combined with Pertuzumab. *Cancer Discov.* 2021;11:2474-87.
- 36. Sneige N, Hess KR, Multani AS, Gong Y, Ibrahim NK.**  
Prognostic significance of equivocal human epidermal growth factor receptor 2 results and clinical utility of alternative chromosome 17 genes in patients with invasive breast cancer: A cohort study. *Cancer* 2017;123:1115-23.
- 37. Ahn S, Kim HJ, Kim M, Chung YR, Kang E, Kim EK, et al.**  
Negative Conversion of Progesterone Receptor Status after Primary Systemic Therapy Is Associated with Poor Clinical Outcome in Patients with Breast Cancer. *Cancer Res. Treat.* 2018;50:1418-32.
- 38. Guarneri V, Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, Omarini C, Ficarra G, et al.**  
Loss of HER2 positivity and prognosis after neoadjuvant therapy in HER2–positive breast cancer patients. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2013;24:2990-4.
- 39. Wang L, Jiang Q, He MY, Shen P.**  
HER2 changes to positive after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A case report and literature review. *World J. Clin. Cases* 2022;10:260-7.

40. **Karthik GM, Rantalainen M, Stålhammar G, Lövrot J, Ullah I, Alkodsı A, et al.**  
Intra-tumor heterogeneity in breast cancer has limited impact on transcriptomic-based molecular profiling. *BMC Cancer* 2017;17:802.
41. **Greer LT, Rosman M, Mylander CW, Hooke J, Kovatich A, Sawyer K, et al.**  
Does Breast Tumor Heterogeneity Necessitate Further Immunohistochemical Staining on Surgical Specimens? *J. Am. Coll. Surg.* 2013;216:239.
42. **Atallah NM, Toss MS, Green AR, Mongan NP, Ball G, Rakha EA.**  
Refining the definition of HER2-low class in invasive breast cancer. *Histopathology* 2022;81:770-85.
43. **Laurinaviciene A, Dasevicius D, Ostapenko V, Jarmalaite S, Lazutka J, Laurinavicius A.**  
Membrane connectivity estimated by digital image analysis of HER2 immunohistochemistry is concordant with visual scoring and fluorescence in situ hybridization results: algorithm evaluation on breast cancer tissue microarrays. *Diagn. Pathol.* 2011;6:87.
44. **Farahmand S, Fernandez AI, Ahmed FS, Rimm DL, Chuang JH, Reisenbichler E, et al.**  
Deep learning trained on hematoxylin and eosin tumor region of Interest predicts HER2 status and trastuzumab treatment response in HER2+ breast cancer. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* 2022;35:44-51.
45. **Gustavson M, Haneder S, Spitzmueller A, Kapil A, Schneider K, Cecchi F, et al.**  
Abstract PD6-01: Novel approach to HER2 quantification: Digital pathology coupled with AI-based image and data analysis delivers objective and quantitative HER2 expression analysis for enrichment of responders to trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201), specifically in HER2-low patients. *Cancer Res.* 2021;81:PD6-01.
46. **Wu S, Yue M, Zhang J, Li X, Li Z, Zhang H, et al.**  
The Role of Artificial Intelligence in Accurate Interpretation of HER2 Immunohistochemical Scores 0 and 1+ in Breast Cancer. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* 2023;36:100054.
47. **Moutafi M, Robbins CJ, Yaghoobi V, Fernandez AI, Martinez-Morilla S, Xirou V, et al.**  
Quantitative measurement of HER2 expression to subclassify ERBB2 unamplified breast cancer. *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.* 2022;102:1101-8.
48. **Kennedy JJ, Whiteaker JR, Kennedy LC, Bosch DE, Lerch ML, Schoenherr RM, et al.**  
Quantification of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 by Immunopeptide Enrichment and Targeted Mass Spectrometry in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded and Frozen Breast Cancer Tissues. *Clin. Chem.* 2021;67:1008-18.
49. **Xu K, Bayani J, Mallon E, Pond GR, Piper T, Hasenburg A, et al.**  
Discordance between Immunohistochemistry and Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2 mRNA to Determine Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Low Status for Breast Cancer. *J. Mol. Diagn.* 2022;24:775-83.
50. **Zhang H, Peng Y.**  
Current Biological, Pathological and Clinical Landscape of HER2-Low Breast Cancer. *Cancers* 2022;15:126.

51. **Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G.** Breast cancer. *The Lancet* 2021;397:1750-69
52. **Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B, et al.** Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2–low breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2021;7:1.
53. **Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer Jr CE, Rastogi P, Costantino JP, Atkins JN, et al.** NSABP B–47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab in High–Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 by FISH and With IHC 1+ or 2+. *J. Clin. Oncol.* 2020;38:444-53.
54. **Gianni L, Lladó A, Bianchi G, Cortes J, Kellokumpu–Lehtinen PL, Cameron DA, et al.** Open–Label, Phase II, Multicenter, Randomized Study of the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of Pertuzumab, a Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Dimerization Inhibitor, in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:1131-7.
55. **Burris HA, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S, et al.** Phase II Study of the Antibody Drug Conjugate Trastuzumab–DM1 for the Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) –Positive Breast Cancer After Prior HER2–Directed Therapy. *J. Clin. Oncol.* 2011;29:398-405.
56. **Tarantino P, Curigliano G, Tolaney SM.** Navigating the HER2–Low Paradigm in Breast Oncology: New Standards, Future Horizons. *Cancer Discov.* 2022;12:2026-30.
57. **Modi S, Park H, Murthy RK, Iwata H, Tamura K, Tsurutani J, et al.** Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2–Low–Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *J. Clin. Oncol.* 2020;38:1887-96.
58. **Greenblatt K, Khaddour K.** Trastuzumab [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 2024 févr 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532246/>
59. **Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M.** Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2–overexpressing breast cancer. *Ann. Oncol.* 2007;18:977-84.
60. **Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, Decker SJ, Drebin JA, Greene MI, et al.** The neu oncogene: an erb–B–related gene encoding a 185,000–Mr tumour antigen. *Nature* 1984;312:513-6.
61. **Coussens L, Yang–Feng TL, Liao YC, Chen E, Gray A, McGrath J, et al.** Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 1985;230:1132-9.
62. **Drebin JA, Link VC, Weinberg RA, Greene MI.** Inhibition of tumor growth by a monoclonal antibody reactive with an oncogene–encoded tumor antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1986;83:9129-33.

- 63. Hudziak RM, Schlessinger J, Ullrich A.**  
Increased expression of the putative growth factor receptor p185HER2 causes transformation and tumorigenesis of NIH 3T3 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1987;84:7159-63.
- 64. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL.**  
Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
- 65. Hudziak RM, Lewis GD, Winget M, Fendly BM, Shepard HM, Ullrich A.**  
p185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects in vitro and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor. *Mol. Cell. Biol.* 1989;9:1165-72.
- 66. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al.**  
Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.* 2001;344:783-92.
- 67. Sawyers CL.**  
Herceptin: A First Assault on Oncogenes that Launched a Revolution. *Cell* 2019;179:8-12.
- 68. herceptin\_sein\_precoce\_pic\_reev\_avis2\_ct15035.pdf** [Internet]. [cité 2024 janv 21]; Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/herceptin\\_sein\\_precoce\\_pic\\_reev\\_avis2\\_ct15035.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/herceptin_sein_precoce_pic_reev_avis2_ct15035.pdf)
- 69. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al.**  
Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002;20:719-26.
- 70. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al.**  
Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005;23:4265-74.
- 71. Gasparini G, Gion M, Mariani L, Papaldo P, Crivellari D, Filippelli G, et al.**  
Randomized Phase II Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007;101:355-65.
- 72. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, Hart RD, Lambert-Falls R, Marcom PK, et al.**  
Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007;110:965-72.
- 73. Ishida T, Kiba T, Takeda M, Matsuyama K, Teramukai S, Ishiwata R, et al.**  
Phase II study of capecitabine and trastuzumab combination chemotherapy in patients with HER2 overexpressing metastatic breast cancers resistant to both anthracyclines and taxanes. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009;64:361-9.

- 74. Valero V, Forbes J, Pegram M, Pienkowski T, Eiermann W, Roche H, et al.**  
Multicenter Phase III Randomized Trial Comparing Docetaxel and Trastuzumab With Docetaxel, Carboplatin, and Trastuzumab As First-Line Chemotherapy for Patients With HER2-Gene-Amplified Metastatic Breast Cancer (BCIRG 007 Study): Two Highly Active Therapeutic Regimens. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2011;29:149-56.
- 75. Ismaili N, Belbaraka R, Elomrani A, Khouchani M, Tahri A.**  
Progrès récents dans les thérapies ciblées dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif. *Presse Médicale* 2013;42:1461-8.
- 76. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al.**  
Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2009;27:5529-37.
- 77. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzella L, Wallwiener D, Thomssen C, et al.**  
Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer – results of the eLEcTRA trial. *Breast Edinb. Scotl.* 2012;21:27-33.
- 78. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al.** Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:1659-72.
- 79. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al.**  
2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 2007;369:29-36.
- 80. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al.**  
Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:1673-84.
- 81. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE, et al.**  
Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2011;29:3366-73.
- 82. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, Jukkola-Vuorinen A, Tanner M, Asola R, et al.**  
Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for breast cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:1145-51.
- 83. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al.**  
Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2007;13:228-33.

- 84. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al.**  
Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Lond. Engl.* 2010;375:377-84.
- 85. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al.**  
Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2009; 27:5685-92.
- 86. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al.**  
Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2011;29:3351-7.
- 87. Barthélémy P, Leblanc J, Wendling F, Wissler MP, Bergerat JP.**  
Pertuzumab et tumeurs solides : perspectives. *Bull. Cancer (Paris)* 2014;101:1114-21.
- 88. Sabatier R, Gonçalves A.**  
Autorisation de mise sur le marché du pertuzumab (Perjeta®) dans les cancers du sein métastatiques HER2 positifs. *Bull. Cancer (Paris)* 2014;101:765-71.
- 89. Baselga J, Swain SM.**  
CLEOPATRA: a phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin. Breast Cancer* 2010;10:489-91.
- 90. Joensuu H.**  
Dual targeting of HER2 with lapatinib and trastuzumab. *Lancet Oncol.* 2014;15:1050-2.
- 91. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, et al.**  
Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2010;28:1138-44.
- 92. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al.**  
Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:109-19.
- 93. Miles D, Ciruelos E, Schneeweiss A, Puglisi F, Peretz-Yablonski T, Campone M, et al.**  
Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognostication. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2021;32:1245-55.
- 94. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al.**  
Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:25-32.

95. **Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al.**  
Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2–Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow–Up. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2021;39:1448–57.
96. **von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al.**  
Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2–Positive Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:122–31.
97. **Makawita S, Meric–Bernstam F.**  
Antibody–Drug Conjugates: Patient and Treatment Selection. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* 2020;105–14.
98. **Parslow AC, Parakh S, Lee FT, Gan HK, Scott AM.**  
Antibody–Drug Conjugates for Cancer Therapy. *Biomedicines* 2016;4:14.
99. **Chau CH, Steeg PS, Figg WD.**  
Antibody–drug conjugates for cancer. *The Lancet* 2019;394:793–804.
100. **Peters C, Brown S.**  
Antibody–drug conjugates as novel anti–cancer chemotherapeutics. *Biosci. Rep.* 2015;35:e00225.
101. **Kalim M, Chen J, Wang S, Lin C, Ullah S, Liang K, et al.**  
Intracellular trafficking of new anticancer therapeutics: antibody–drug conjugates. *Drug Des. Devel. Ther.* 2017;11:2265–76.
102. **Staudacher AH, Brown MP.**  
Antibody drug conjugates and bystander killing: is antigen–dependent internalisation required? *Br. J. Cancer* 2017;117:1736–42.
103. **Bargh JD, Isidro–Llobet A, Parker JS, Spring DR.**  
Cleavable linkers in antibody–drug conjugates. *Chem. Soc. Rev.* 2019;48:4361–74.
104. **Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, Naito H, Agatsuma T.**  
Bystander killing effect of DS–8201a, a novel anti–human epidermal growth factor receptor 2 antibody–drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci.* 2016;107:1039–46.
105. **Jin Y, Schladetsch MA, Huang X, Balunas MJ, Wiemer AJ.**  
Stepping forward in antibody–drug conjugate development. *Pharmacol. Ther.* 2022;229:107917.
106. **Khera E, Thurber GM.**  
Pharmacokinetic and Immunological Considerations for Expanding the Therapeutic Window of Next–Generation Antibody–Drug Conjugates. *BioDrugs* 2018;32:465–80.
107. **Fan P, Xu K.**  
Antibody–drug conjugates in breast cancer: Marching from HER2–overexpression into HER2–low. *Biochim. Biophys. Acta BBA – Rev. Cancer* 2023;1878:188849.
108. **Gonçalves A, Trédan O, Villanueva C, Dumontet C.**  
Les anticorps conjugués en oncologie : du concept au trastuzumab emtansine (T–DM1). *Bull. Cancer (Paris)* 2012;99:1183–91.

109. **Hunter FW, Barker HR, Lipert B, Rothé F, Gebhart G, Piccart–Gebhart MJ, et al.**  
Mechanisms of resistance to trastuzumab emtansine (T–DM1) in HER2–positive breast cancer. *Br. J. Cancer* 2020;122:603–12.
110. **Barok M, Tanner M, Köninki K, Isola J.**  
Trastuzumab–DM1 causes tumour growth inhibition by mitotic catastrophe in trastuzumab–resistant breast cancer cells in vivo. *Breast Cancer Res.* 2011;13:R46.
111. **Guerin M, Sabatier R, Gonçalves A.**  
Autorisation de mise sur le marché du trastuzumab emtansine (Kadcyla®) dans les cancers du sein métastatiques HER2–positifs. *Bull. Cancer (Paris)* 2015;102:390–7.
112. **Junttila TT, Li G, Parsons K, Phillips GL, Sliwkowski MX.**  
Trastuzumab–DM1 (T–DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011;128:347–56.
113. **Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al.**  
Trastuzumab Emtansine for HER2–Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012;367:1783–91.
114. **Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, et al.**  
Trastuzumab emtansine (T–DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2–positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA†. *Ann. Oncol.* 2015;26:113–9.
115. **Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac–Crnjevic T, et al.**  
Trastuzumab emtansine versus treatment of physician’s choice in patients with previously treated HER2–positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open–label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:743–54.
116. **Krop IE, Kim SB, González–Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al.**  
Trastuzumab emtansine versus treatment of physician’s choice for pretreated HER2–positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open–label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:689–99.
117. **Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte P, et al.**  
Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. *J. Clin. Oncol.* 2017;35:141–8.
118. **Montemurro F, Delaloge S, Barrios CH, Wuerstlein R, Anton A, Brain E, et al.**  
Trastuzumab emtansine (T–DM1) in patients with HER2–positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single–arm phase IIIb clinical trial☆. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2020;31:1350–8.
119. **Denkert C, Lambertini C, Fasching PA, Pogue–Geile KL, Mano MS, Untch M, et al.**  
Biomarker data from KATHERINE: A phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine (T–DM1) versus trastuzumab (H) in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2–positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2020;38:502–502.

120. **Tolaney SM, Tayob N, Dang C, Yardley DA, Isakoff SJ, Valero V, et al.**  
Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Paclitaxel in Combination With Trastuzumab for Stage I HER2-Positive Breast Cancer (ATEMPT): A Randomized Clinical Trial. *J. Clin. Oncol.* 2021;39:2375-85.
121. **Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, et al.**  
Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:115-26.
122. **Krop IE, Im SA, Barrios C, Bonnefoi H, Gralow J, Toi M, et al.**  
Trastuzumab Emtansine Plus Pertuzumab Versus Taxane Plus Trastuzumab Plus Pertuzumab After Anthracycline for High-Risk Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer: The Phase III KAITLIN Study. *J. Clin. Oncol.* 2022;40:438-48.
123. **Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N, et al.**  
DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin. Cancer Res.* 2016;22:5097-108.
124. **Perez J, Garrigós L, Gion M, Jänne PA, Shitara K, Siena S, et al.**  
Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive metastatic breast cancer and beyond. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2021;21:811-24.
125. **enhertu-product-monograph-fr.pdf** [Internet]. [cité 2024 janv 21]; Available from: <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/frenchassets/Ourmedicines/enhertu-product-monograph-fr.pdf>
126. **Iwata TN, Ishii C, Ishida S, Ogitani Y, Wada T, Agatsuma T.**  
A HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate, Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), Enhances Antitumor Immunity in a Mouse Model. *Mol. Cancer Ther.* 2018;17:1494-503.
127. **Doi T, Shitara K, Naito Y, Shimomura A, Fujiwara Y, Yonemori K, et al.**  
Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2017;18:1512-22.
128. **Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, Iwata H, Krop IE, Redfern C, et al.**  
Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2019;20:816-26.
129. **Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al.**  
Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:610-21.
130. **Keam SJ.**  
Trastuzumab Deruxtecan: First Approval. *Drugs* 2020;80:501-8.

131. **Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al.**  
LBA1 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. *Ann. Oncol.* 2021;32:S1287-8.
132. **André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, et al.**  
Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Lond. Engl.* 2023;401:1773-85.
133. **van der Lee MMC, Groothuis PG, Ubink R,**  
van der Vleuten MAJ, van Achterberg TA, Loosveld EM, et al. The Preclinical Profile of the Duocarmycin-Based HER2-Targeting ADC SYD985 Predicts for Clinical Benefit in Low HER2-Expressing Breast Cancers. *Mol. Cancer Ther.* 2015;14:692-703.
134. **Dokter W, Ubink R, van der Lee M, van der Vleuten M, van Achterberg T, Jacobs D, et al.**  
Preclinical profile of the HER2-targeting ADC SYD983/SYD985: introduction of a new duocarmycin-based linker-drug platform. *Mol. Cancer Ther.* 2014;13:2618-29.
135. **Menderes G, Bonazzoli E, Bellone S, Black J, Altwerger G, Masserdotti A, et al.**  
SYD985, a novel duocarmycin-based HER2-targeting antibody-drug conjugate, shows promising antitumor activity in epithelial ovarian carcinoma with HER2/Neu expression. *Gynecol. Oncol.* 2017;146:179-86.
136. **Banerji U, van Herpen CML, Saura C, Thistlethwaite F, Lord S, Moreno V, et al.**  
Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol.* 2019;20:1124-35.
137. **Manich CS, O'Shaughnessy J, Aftimos PG, Tweel E van den, Oesterholt M, Escrivá-de-Romaní SI, et al.**  
LBA15 Primary outcome of the phase III SYD985.002/TULIP trial comparing [vic-]trastuzumab duocarmazine to physician's choice treatment in patients with pre-treated HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2021;32:S1288.
138. **Yao X, Jiang J, Wang X, Huang C, Li D, Xie K, et al.**  
A novel humanized anti-HER2 antibody conjugated with MMAE exerts potent anti-tumor activity. *Breast Cancer Res. Treat.* 2015;153:123-33.
139. **Jiang J, Dong L, Wang L, Wang L, Zhang J, Chen F, et al.**  
HER2-targeted antibody drug conjugates for ovarian cancer therapy. *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.* 2016;93:274-86.
140. **Yu J, Fang T, Yun C, Liu X, Cai X.**  
Antibody-Drug Conjugates Targeting the Human Epidermal Growth Factor Receptor Family in Cancers. *Front. Mol. Biosci.* 2022;9:847835.
141. **Xu B, Wang J, Fang J, Chen X, Han Y, Li Q, et al.**  
Abstract PD4-06: Early clinical development of RC48-ADC in patients with HER2 positive metastatic breast cancer. *Cancer Res.* 2020;80:PD4-06.

142. **Starodub AN, Ocean AJ, Shah MA, Guarino MJ, Picozzi VJ, Vahdat LT, et al.**  
First-in-Human Trial of a Novel Anti-Trop-2 Antibody-SN-38 Conjugate, Sacituzumab Govitecan, for the Treatment of Diverse Metastatic Solid Tumors. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2015;21:3870-8.
143. **Lipinski M, Parks DR, Rouse RV, Herzenberg LA.**  
Human trophoblast cell-surface antigens defined by monoclonal antibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1981;78:5147-50.
144. **Lenárt S, Lenárt P, Šmarda J, Remšík J, Souček K, Beneš P.**  
Trop2: Jack of All Trades, Master of None. *Cancers* 2020;12:3328.
145. **Zhao W, Kuai X, Zhou X, Jia L, Wang J, Yang X, et al.**  
Trop2 is a potential biomarker for the promotion of EMT in human breast cancer. *Oncol. Rep.* 2018;40:759-66.
146. **Cardillo TM, Govindan SV, Sharkey RM, Trisal P, Goldenberg DM.**  
Humanized anti-Trop-2 IgG-SN-38 conjugate for effective treatment of diverse epithelial cancers: preclinical studies in human cancer xenograft models and monkeys. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2011;17:3157-69.
147. **Sharkey RM, McBride WJ, Cardillo TM, Govindan SV, Wang Y, Rossi EA, et al.**  
Enhanced Delivery of SN-38 to Human Tumor Xenografts with an Anti-Trop-2-SN-38 Antibody Conjugate (Sacituzumab Govitecan). *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2015;21:5131-8.
148. **Pavone G, Motta L, Martorana F, Motta G, Vigneri P.**  
A New Kid on the Block: Sacituzumab Govitecan for the Treatment of Breast Cancer and Other Solid Tumors. *Molecules* 2021;26:7294.
149. **Starodub AN, Ocean AJ, Shah MA, Guarino MJ, Picozzi VJ Jr, Vahdat LT, et al.**  
First-in-Human Trial of a Novel Anti-Trop-2 Antibody-SN-38 Conjugate, Sacituzumab Govitecan, for the Treatment of Diverse Metastatic Solid Tumors. *Clin. Cancer Res.* 2015;21:3870-8.
150. **Bardia A, Mayer IA, Diamond JR, Moroosse RL, Isakoff SJ, Starodub AN, et al.**  
Efficacy and Safety of Anti-Trop-2 Antibody Drug Conjugate Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Heavily Pretreated Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2017;35:2141-8.
151. **Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolaney SM, Isakoff SJ, Diamond JR, et al.**  
Sacituzumab Govitecan-hzyi in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:741-51.
152. **Schlam I, Moges R, Morganti S, Tolaney SM, Tarantino P.**  
Next-generation antibody-drug conjugates for breast cancer: Moving beyond HER2 and TROP2. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2023;190:104090.
153. **Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al.** Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:1529-41.

154. **Bardia A, Tolaney SM, Punie K, Loirat D, Oliveira M, Kalinsky K, et al.**  
Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2021;32:1148-56.
155. **Diéras V, Weaver R, Tolaney SM, Bardia A, Punie K, Brufsky A, et al.**  
Abstract PD13-07: Subgroup analysis of patients with brain metastases from the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Res.* 2021;81:PD13-07.
156. **Viale G, Niikura N, Tokunaga E, Aleynikova O, Hayashi N, Sohn J, et al.**  
Retrospective study to estimate the prevalence of HER2-low breast cancer (BC) and describe its clinicopathological characteristics. *J. Clin. Oncol.* 2022;40:1087-1087.
157. **Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Tinchon C, Petzer A, Balic M, Heibl S, et al.**  
Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT\_MBC-Registry. *Breast Cancer Res. BCR* 2021;23:112.
158. **Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, Giarratano T, Lo Mele M, Fassan M, et al.**  
Evolution of HER2-low expression from primary to recurrent breast cancer. *Npj Breast Cancer* 2021;7:1-8.
159. **Baez-Navarro X, van Bockstal MR, Andrinopoulou ER, van Deurzen CHM.**  
HER2-Low Breast Cancer: Incidence, Clinicopathologic Features, and Survival Outcomes From Real-World Data of a Large Nationwide Cohort. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* 2023;36:100087.
160. **Agostinetti E, Rediti M, Fimereli D, Debien V, Piccart M, Aftimos P, et al.**  
HER2-Low Breast Cancer: Molecular Characteristics and Prognosis. *Cancers* 2021;13:2824.
161. **Horisawa N, Adachi Y, Takatsuka D, Nozawa K, Endo Y, Ozaki Y, et al.**  
The frequency of low HER2 expression in breast cancer and a comparison of prognosis between patients with HER2-low and HER2-negative breast cancer by HR status. *Breast Cancer Tokyo Jpn.* 2022;29:234-41.
162. **Xu H, Han Y, Wu Y, Wang Y, Li Q, Zhang P, et al.**  
Clinicopathological Characteristics and Prognosis of HER2-Low Early-Stage Breast Cancer: A Single-Institution Experience. *Front. Oncol.* 2022;12:906011.
163. **Polidorio N, Montagna G, Sevilimedu V, Le T, Morrow M.**  
Do HER2-Low Tumors Have a Distinct Clinicopathologic Phenotype? *Ann. Surg. Oncol.* 2023;
164. **Zhang H, Katerji H, Turner BM, Audeh W, Hicks DG.**  
HER2-low breast cancers: incidence, HER2 staining patterns, clinicopathologic features, MammaPrint and Blueprint genomic profiles. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* 2022;35:1075-82.
165. **Gamrani S, Akhouayri L, Boukansa S, Karkouri M, El Fatemi H.**  
The Clinicopathological Features and Prognostic Significance of HER2-Low in Early Breast Tumors Patients Prognostic Comparison of HER-Low and HER2-Negative Breast Cancer Stratified by Hormone Receptor Status. *Breast J.* 2023;2023:1-10.

166. **Bayona RS, Luna AM, Tolosa P, Torre ASD, Castelo A, Marín M, et al.**  
22P HER2–low vs HER2–zero metastatic breast carcinoma: A clinical and genomic descriptive analysis. *Ann. Oncol.* 2021;32:S29-30.
167. **De Moura Leite L, Cesca MG, Tavares MC, Santana DM, Saldanha EF, Guimarães PT, et al.**  
HER2–low status and response to neoadjuvant chemotherapy in HER2 negative early breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2021;190:155-63.
168. **Tarantino P, Jin Q, Tayob N, Jeselsohn RM, Schnitt SJ, Vincuilla J, et al.**  
Prognostic and Biologic Significance of ERBB2–Low Expression in Early–Stage Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2022;8:1177-83.
169. **Lambein K, Van Bockstal M, Vandemaele L, Geenen S, Rottiers I, Nuyts A, et al.**  
Distinguishing score 0 from score 1+ in HER2 immunohistochemistry–negative breast cancer: clinical and pathobiological relevance. *Am. J. Clin. Pathol.* 2013;140:561-6.
170. **Scott M, Vandenberghe ME, Scorer P, Boothman AM, Barker C.**  
Prevalence of HER2 low in breast cancer subtypes using the VENTANA anti–HER2/neu (4B5) assay. *J. Clin. Oncol.* 2021;39:1021-1021.
171. **Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al.**  
4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Ann. Oncol.* 2018;29:1634-57.
172. **Tarantino P, Nicolò E, Zagami P, Giugliano F, Aliaga PT, Crimini E, et al.**  
26P Characterization of low HER2 expressions in de–novo metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2021;32:S31.
173. **Jordan NV, Bardia A, Wittner BS, Benes C, Ligorio M, Zheng Y, et al.**  
HER2 expression identifies dynamic functional states within circulating breast cancer cells. *Nature* 2016;537:102-6.
174. **Xiao C, Gong Y, Han EY, Gonzalez–Angulo AM, Sneige N.**  
Stability of HER2–positive status in breast carcinoma: a comparison between primary and paired metastatic tumors with regard to the possible impact of intervening trastuzumab treatment. *Ann. Oncol.* 2011;22:1547-53.
175. **Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, Giarratano T, Lo Mele M, Fassan M, et al.**  
HER2–low–positive breast cancer: evolution from primary tumor to residual disease after neoadjuvant treatment. *NPJ Breast Cancer* 2022;8:66.
176. **Tarantino P, Gandini S, Nicolò E, Trillo P, Giugliano F, Zagami P, et al.**  
Evolution of low HER2 expression between early and advanced–stage breast cancer. *Eur. J. Cancer* 2022;163:35-43.
177. **Nicolò E, Tarantino P, Curigliano G.**  
Biology and Treatment of HER2–Low Breast Cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2023;37:117-32.
178. **Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, Link T, Blohmer JU, Just M, et al.**  
Clinical and molecular characteristics of HER2–low–positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol.* 2021;22:1151-61.

179. **Jacot W, Maran–Gonzalez A, Massol O, Sorbs C, Mollevi C, Guiu S, et al.**  
Prognostic Value of HER2–Low Expression in Non–Metastatic Triple–Negative Breast Cancer and Correlation with Other Biomarkers. *Cancers* 2021;13:6059.
180. **Rossi V, Sarotto I, Maggiorotto F, Berchiolla P, Kubatzki F, Tomasi N, et al.**  
Moderate Immunohistochemical Expression of HER–2 (2+) Without HER–2 Gene Amplification Is a Negative Prognostic Factor in Early Breast Cancer. *The Oncologist* 2012;17:1418-25.
181. **Eggemann H, Ignatov T, Burger E, Kantelhardt EJ, Fettke F, Thomssen C, et al.**  
Moderate HER2 expression as a prognostic factor in hormone receptor positive breast cancer. *Endocr. Relat. Cancer* 2015;22:725-33.
182. **Kim MH, Kim GM, Kim JH, Kim JY, Park HS, Park S, et al.**  
Intermediate HER2 expression is associated with poor prognosis in estrogen receptor–positive breast cancer patients aged 55 years and older. *Breast Cancer Res. Treat.* 2020;179:687-97.
183. **Tan RSYC, Ong WS, Lee KH, Lim AH, Park S, Park YH, et al.**  
HER2 expression, copy number variation and survival outcomes in HER2–low non–metastatic breast cancer: an international multicentre cohort study and TCGA–METABRIC analysis. *BMC Med.* 2022;20:105.
184. **Li Y, Tsang JY, Tam F, Loong T, Tse GM.**  
Comprehensive characterization of HER2–low breast cancers: implications in prognosis and treatment. *eBioMedicine* 2023;91:104571.
185. **Peiffer DS, Zhao F, Chen N, Hahn OM, Nanda R, Olopade OI, et al.**  
Clinicopathologic Characteristics and Prognosis of ERBB2–Low Breast Cancer Among Patients in the National Cancer Database. *JAMA Oncol.* 2023;9:500.
186. **Rosso C, Voutsadakis IA.**  
Characteristics, Clinical Differences and Outcomes of Breast Cancer Patients with Negative or Low HER2 Expression. *Clin. Breast Cancer* 2022;22:391-7.
187. **Won HS, Ahn J, Kim Y, Kim JS, Song JY, Kim HK, et al.**  
Clinical significance of HER2–low expression in early breast cancer: a nationwide study from the Korean Breast Cancer Society. *Breast Cancer Res.* 2022;24:22.
188. **Frenel JS, Lusque A, Mailliez A, Bachelot T, Uwer L, Reynier MAM, et al.**  
291P HER2–low metastatic breast cancer (MBC): Management and prognosis of a new breast cancer entity in a real–world setting. *Ann. Oncol.* 2021;32:S491.
189. **Fernandez AI, Liu M, Bellizzi A, Brock J, Fadare O, Hanley K, et al.**  
Examination of Low ERBB2 Protein Expression in Breast Cancer Tissue. *JAMA Oncol.* 2022;8:607-10.
190. **Maadi H, Soheilifar MH, Choi WS, Moshtaghian A, Wang Z.**  
Trastuzumab Mechanism of Action; 20 Years of Research to Unravel a Dilemma. *Cancers* 2021;13:3540.

191. **Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, et al.**  
Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Planned Joint Analysis of Overall Survival From NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J. Clin. Oncol.* 2014;32:3744-52.
192. **Schneeweiss A, Park-Simon TW, Albanell J, Lassen U, Cortés J, Dieras V, et al.**  
Phase Ib study evaluating safety and clinical activity of the anti-HER3 antibody lumretuzumab combined with the anti-HER2 antibody pertuzumab and paclitaxel in HER3-positive, HER2-low metastatic breast cancer. *Invest. New Drugs* 2018;36:848-59.
193. **Krop IE, LoRusso P, Miller KD, Modi S, Yardley D, Rodriguez G, et al.**  
A Phase II Study of Trastuzumab Emtansine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Who Were Previously Treated With Trastuzumab, Lapatinib, an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:3234-41.
194. **Metzger Filho O, Viale G, Trippa L, Li T, Yardley DA, Mayer IA, et al.**  
HER2 heterogeneity as a predictor of response to neoadjuvant T-DM1 plus pertuzumab: Results from a prospective clinical trial. *J. Clin. Oncol.* 2019;37:502-502.
195. **Shafi H, Astvatsaturyan K, Chung F, Mirocha J, Schmidt M, Bose S.**  
Clinicopathological significance of HER2/neu genetic heterogeneity in HER2/neu non-amplified invasive breast carcinomas and its concurrent axillary metastasis. *J. Clin. Pathol.* 2013;66:649-54.
196. **Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al.**  
Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2022;387:9-20.
197. **Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al.**  
Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2022;387:9-20.
198. **Gorgeu V, Grellety T.**  
Nouvelles AMM : trastuzumab-deruxtecan - cancer du sein métastatique HER2-faible. *Bull. Cancer (Paris)* 2023;110:597-8.
199. **Diéras V, Deluche E, Lusque A, Pistilli B, Bachelot T, Pierga JY, et al.**  
Abstract PD8-02: Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) for advanced breast cancer patients (ABC), regardless HER2 status: A phase II study with biomarkers analysis (DAISY). *Cancer Res.* 2022;82:PD8-02.
200. **Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al.**  
Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPICS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet* 2023;402:1423-33.
201. **Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortes J, Schmid P, Loirat D, et al.**  
Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2022;40:3365-76.

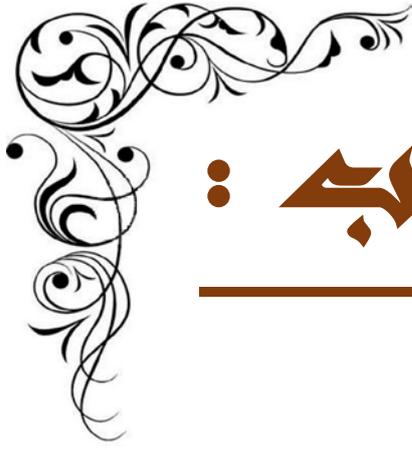
202. **Roy AM, Kumarasamy VM, Dhakal A, O'Regan R, Gandhi S.**  
A review of treatment options in HER2–low breast cancer and proposed treatment sequencing algorithm. *Cancer* 2023;129:2773-88.
203. **FDA Accepts BLA for Trastuzumab Duocarmazine for Advanced HER2+ Breast Cancer** [Internet]. Onclive2022 [cité 2024 janv 16]; Available from: <https://www.onclive.com/view/fda-accepts-bla-for-trastuzumab-duocarmazine-for-advanced-her2-breast-cancer>
204. **Wang J, Liu Y, Zhang Q, Feng J, Fang J, Chen X, et al.**  
RC48–ADC, a HER2–targeting antibody–drug conjugate, in patients with HER2–positive and HER2–low expressing advanced or metastatic breast cancer: A pooled analysis of two studies. *J. Clin. Oncol.* 2021;39:1022-1022.
205. **Meric–Bernstam F, Krop I, Juric D, Kogawa T, Hamilton E, Spira AI, et al.**  
Abstract PD13–08: PD13–08 Phase 1 TROPION–PanTumor01 Study Evaluating Datopotamab Deruxtecan (Dato–DXd) in Unresectable or Metastatic Hormone Receptor–Positive/HER2–Negative Breast Cancer (BC). *Cancer Res.* 2023;83:PD13–08.
206. **Nagaraja Shastri P, Zhu J, Skidmore L, Liang X, Ji Y, Gu Y, et al.**  
Nonclinical Development of Next–generation Site–specific HER2–targeting Antibody–drug Conjugate (ARX788) for Breast Cancer Treatment. *Mol. Cancer Ther.* 2020;19:1822-32.
207. **Li H, Zhang X, Xu Z, Li L, Liu W, Dai Z, et al.**  
Preclinical evaluation of MRG002, a novel HER2–targeting antibody–drug conjugate with potent antitumor activity against HER2–positive solid tumors. *Antib. Ther.* 2021;4:175-84.
208. **Hurvitz SA, Wang LS, Chan D, Phan V, Lomis T, McAndrew NP, et al.**  
TRIO–US B–12 TALENT: Phase II neoadjuvant trial evaluating trastuzumab deruxtecan with or without anastrozole for HER2–low, HR+ early–stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2022;40:TPS623-TPS623.
209. **Schmid P, Wysocki P, Park YH, Jassem J, Jung KH, Lord S, et al.**  
Abstract PD11–08: PD11–08 Trastuzumab deruxtecan (T–DXd) + durvalumab (D) as first–line (1L) treatment for unresectable locally advanced/metastatic hormone receptor–negative (HR–), HER2–low breast cancer: updated results from BEGONIA, a phase 1b/2 study. *Cancer Res.* 2023;83:PD11–08.
210. **Hamilton EP, Shapiro CL, Boni V, Jimenez MM, Conte GD, Cortés J, et al.**  
162O Primary analysis from DS8201–A–U105: A 2–part, open label, phase Ib trial assessing trastuzumab deruxtecan (T–DXd) with nivolumab (nivo) in patients (pts) with HER2–expressing advanced breast cancer. *Ann. Oncol.* 2022;33:S196.
211. **Schmid P, Wysocki PJ, Ma CX, Park YH, Fernandes R, Lord S, et al.**  
379MO Datopotamab deruxtecan (Dato–DXd) + durvalumab (D) as first–line (1L) treatment for unresectable locally advanced/metastatic triple–negative breast cancer (a/mTNBC): Updated results from BEGONIA, a phase Ib/II study. *Ann. Oncol.* 2023;34:S337.

**212. Franchet C, Duprez–Paumier R, Lacroix–Triki M.**

Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires : comment identifier les tumeurs lumineales A et B en 2015 ? Bull. Cancer (Paris) 2015;102:S34-46.

---

---



# قسم الطبيب :

أقسِمُ بِاللّهِ الْعَظِيمِ

أَن أراقِبَ اللهَ في مِهْنَتِي.

وَأَن أصُونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أطوارها في كلِّ الظروفِ  
والأحوالِ باذلاً وسعي في إنقاذها مِنَ الهلاكِ والمرَضِ

و الألمِ والقَلْقِ.

وَأَن أحفظَ لِلنَّاسِ كرامَتَهُمْ، وأستُرَّ عَوْرَتَهُمْ، و أكتَمَ

سِرَّهُمْ.

وَأَن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريبِ والبعيدِ، للصالحِ  
والطالحِ، والصديقِ والعدوِّ.

وَأَن أثابرَ على طلبِ العلمِ، وأسخرَه لِنَفْعِ الإنسانِ لا لأذاهِ.

وَأَن أوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وأُعَلِّمَ مَنْ يصغرنِي، وأكونَ أخوا لِكُلِّ رَميلٍ في المِهْنَةِ الطِّبِّيَّةِ مُتَعاونينَ  
على البرِّ و التقوى.

وَأَن تكونَ حياتي مِصْداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلائِيتي، نَقِيَّةٌ مِمَّا يشينها تجاهَ

اللهِ وَرَسولِهِ وَالْمُؤْمِنينَ.

والله على ما أقول شهيد



سنة 2024

أطروحة رقم 136

سرطان الثدي منخفض HER2 تجربة قسم الأورام الطبية  
بالمستشفى الجامعي محمد السادس 2017-2022  
الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2024/05/07

من طرف

السيد حاتم القدابي

المزاداد في 1998/04/24 ب السمارة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية:

سرطان الثدي - المناعة النسيجية الكيميائية - منخفض HER2  
الأجسام المضادة المقترنة

اللجنة:

الرئيس

المشرف

الحكام

غ. بلبركة

أستاذة في أمراض السرطان

م. الفضلي

أستاذ في في أمراض السرطان

ح. رايس

أستاذة في علم التشريح المرضي

السيدة

السيد

السيدة