



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

Année 2024

Thèse N° 450

**CANCER DU SEIN HER2 POSITIF : EXPERIENCE DU SERVICE  
DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE CHU MOHAMMED VI  
MARRAKECH**

**THÈSE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04/11/2024

PAR

**Mlle. SOUKAINA MANSOUR**

Née Le 20 juillet 1999 à Bouizakarne

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

**MOTS-CLÉS**

HER2+, Cancer du sein, RH, Prise en charge, survie globale

**JURY**

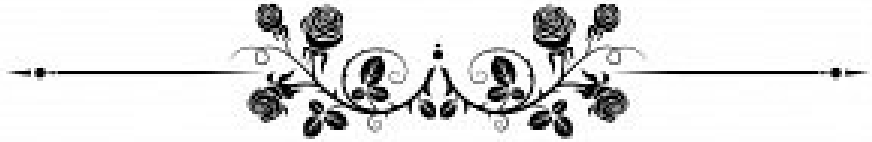
<b>M.</b>	<b>L. BOUKHANI</b> Professeur en Gynécologie- obstétrique	<b>PRESIDENT</b>
<b>M.</b>	<b>H. ASMOKI</b> Professeur en Gynécologie- obstétrique	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>M.</b>	<b>A. EL OMRANI</b> Professeur agrégé en Oncologie- Radiothérapie	
<b>M.</b>	<b>K. HAROU</b> Professeur agrégé en Gynécologie- obstétrique	<b>JUGES</b>
<b>Mme.</b>	<b>A. BASSIR</b> Professeur agrégé en Gynécologie- obstétrique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ٣٢

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  
: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

**ADMINISTRATION**

Doyen : Pr. Said ZOUHAIR  
Vice doyen de la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen des Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI  
Vice doyen Chargé de la Pharmacie : Pr. Oualid ZIRAoui  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	ZOUHAIR Said (DOYEN)	P.E.S	Microbiologie
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	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie

16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
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	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
81	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
82	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
83	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
84	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
85	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
86	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
87	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
88	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
89	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
90	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
91	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
92	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
93	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
94	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
95	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
96	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
97	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie
98	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
99	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
101	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique



102	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
103	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
104	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
105	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
106	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
107	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
108	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique

109	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
110	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
111	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
112	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
113	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
114	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
115	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
116	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
117	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
118	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
119	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
120	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
121	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
122	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
123	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
124	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
125	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
126	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
127	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
128	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
129	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie

130	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
131	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
132	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
133	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
134	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
135	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
136	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
137	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
138	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique

139	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
140	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
141	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
142	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
143	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
144	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
145	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
146	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
147	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
148	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
149	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
150	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
151	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
152	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
153	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
154	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
155	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
156	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire

157	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
158	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
159	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
160	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
161	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
162	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
163	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
164	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-pathologique
165	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
166	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
167	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
168	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie

169	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
170	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
171	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
172	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique
173	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
174	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
175	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
176	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
177	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
178	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
179	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
180	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
181	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
182	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
183	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie

184	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
185	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
186	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
187	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
188	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
189	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
190	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
191	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
192	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
193	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
194	LAHMINE Widad	Pr Ag	Pédiatrie
195	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
196	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
197	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
198	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
199	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie

200	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
201	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
202	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
203	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
204	EL-QADIRY Rabiyy	Pr Ag	Pédiatrie
205	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
206	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
207	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
208	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
209	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
210	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
211	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie

212	HAJHOUI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
213	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
214	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
215	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
216	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
217	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
218	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
219	WARDA Karima	MC	Microbiologie
220	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organique
221	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
222	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
223	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
224	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
225	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
226	FASSI Fihri Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
227	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
228	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
229	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
230	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique

231	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
232	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
233	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
234	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
235	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
236	SBAI Asma	MC	Informatique
237	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
238	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
239	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation

240	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
241	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
242	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
243	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
244	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
245	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
246	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
247	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
248	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
249	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
250	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
251	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
252	ABOUDOUBIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
253	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
254	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
255	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
256	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
257	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
258	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
259	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
260	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
261	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques

262	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
263	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
264	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
265	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
266	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
267	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale
268	AHMANNA Hussein-choukri	Pr Ass	Radiologie

269	AIT M'BAREK Yassine	Pr Ass	Neurochirurgie
270	ELMASRIOUI Joumana	Pr Ass	Physiologie
271	FOURA Salma	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
272	LASRI Najat	Pr Ass	Hématologie clinique
273	BOUKTIB Youssef	Pr Ass	Radiologie
274	MOUROUTH Hanane	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
275	BOUZID Fatima zahrae	Pr Ass	Génétique
276	MRHAR Soumia	Pr Ass	Pédiatrie
277	QUIDDI Wafa	Pr Ass	Hématologie
278	BEN HOUMICH Taoufik	Pr Ass	Microbiologie-virologie
279	FETOUI Imane	Pr Ass	Pédiatrie
280	FATH EL KHIR Yassine	Pr Ass	Traumato-orthopédie
281	NASSIRI Mohamed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
282	AIT-DRISS Wiam	Pr Ass	Maladies infectieuses
283	AIT YAHYA Abdelkarim	Pr Ass	Cardiologie
284	DIANI Abdelwahed	Pr Ass	Radiologie
285	AIT BELAID Wafae	Pr Ass	Chirurgie générale
286	ZTATI Mohamed	Pr Ass	Cardiologie
287	HAMOUCHE Nabil	Pr Ass	Néphrologie
288	ELMARDOULI Mouhcine	Pr Ass	Chirurgie Cardio-vasculaire
289	BENNIS Lamiae	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
290	BENDAOUUD Layla	Pr Ass	Dermatologie
291	HABBAB Adil	Pr Ass	Chirurgie générale
292	CHATAR Achraf	Pr Ass	Urologie

293	OUMGHAR Nezha	Pr Ass	Biophysique
294	HOUMAID Hanane	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
295	YOUSFI Jaouad	Pr Ass	Gériatrie
296	NACIR Oussama	Pr Ass	Gastro-entérologie

297	BABACHEIKH Safia	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
298	ABDOURAFIQ Hasna	Pr Ass	Anatomie
299	TAMOUR Hicham	Pr Ass	Anatomie
300	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
301	EL FAHIRI Fatima Zahrae	Pr Ass	Psychiatrie
302	BOUKIND Samira	Pr Ass	Anatomie
303	LOUKHNATI Mehdi	Pr Ass	Hématologie clinique
304	ZAHROU Farid	Pr Ass	Neurochirurgie
305	MAAROUFI Fathillah Elkarim	Pr Ass	Chirurgie générale
306	EL MOUSSAOUI Soufiane	Pr Ass	Pédiatrie
307	BARKICHE Samir	Pr Ass	Radiothérapie
308	ABI EL AALA Khalid	Pr Ass	Pédiatrie
309	AFANI Leila	Pr Ass	Oncologie médicale
310	EL MOULOUA Ahmed	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
311	LAGRINE Mariam	Pr Ass	Pédiatrie
312	OULGHOUL Omar	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
313	AMOCH Abdelaziz	Pr Ass	Urologie
314	ZAHLAN Safaa	Pr Ass	Neurologie
315	EL MAHFOUDI Aziz	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
316	CHEHBOUNI Mohamed	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
317	LAIRANI Fatima ezzahra	Pr Ass	Gastro-entérologie
318	SAADI Khadija	Pr Ass	Pédiatrie
319	DAFIR Kenza	Pr Ass	Génétique
320	CHERKAOUI Oussama	RHAZOUANI Pr Ass	Neurologie
321	ABAINOU Lahoussaine	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
322	BENCHANNA Rachid	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
323	TITOU Hicham	Pr Ass	Dermatologie

324	EL GHOUL Naoufal	Pr Ass	Traumato-orthopédie
-----	------------------	--------	---------------------



325	BAHI Mohammed	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
326	RAITEB Mohammed	Pr Ass	Maladies infectieuses
327	DREF Maria	Pr Ass	Anatomie pathologique
328	ENNACIRI Zainab	Pr Ass	Psychiatrie
329	BOUSSAIDANE Mohammed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
330	JENDOUI Omar	Pr Ass	Urologie
331	MANSOURI Maria	Pr Ass	Génétique
332	ERRIFAIY Hayate	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
333	BOUKOUB Naila	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
334	OUACHAOU Jamal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
335	EL FARGANI Rania	Pr Ass	Maladies infectieuses
336	IJIM Mohamed	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
337	AKANOUR Adil	Pr Ass	Psychiatrie
338	ELHANAFI Fatima Ezzohra	Pr Ass	Pédiatrie
339	MERBOUH Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
340	BOUROUMANE Mohamed Rida	Pr Ass	Anatomie
341	IJDDA Sara	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
342	GHARBI Khalid	Pr Ass	Gastro-entérologie
343	ATBIB Yassine	Pr Ass	Pharmacie clinique

**LISTE ARRETEE LE 24/07/2024**



# 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 حمد خلقك ورضى نفسك وزنة 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,  
A l'amour de ma vie, ma mère AICHA AMRIBD Et  
A l'homme de ma vie, mon père IBRAHIM MANSOUR*

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer mon éternelle gratitude et mon amour infini. Tout ce que j'ai et tout ce que je suis c'est à vous que je le dois. Vous êtes pour moi l'exemple d'honnêteté, de droiture, de sacrifice et de militance. C'est par votre sens des valeurs que j'ai pu me construire aussi bien en tant que personne qu'en tant que médecin. Vous m'avez donnée la vie et l'envie de vivre.*

*Depuis mon enfance ; vous m'avez apportée toute la tendresse et l'affection dont j'avais besoin et vous m'avez entourée d'attention protégée. Vous avez veillé sur mon éducation avec le plus grand soin. Vous m'avez constamment soutenue et accompagnée par votre amour inconditionnel vers le chemin de la réussite. Avec vous j'ai appris à franchir les obstacles de la vie, à surmonter mes peurs, et à oser le bonheur. Merci d'être toujours là pour soulager mes peines, apaiser mes souffrances, essuyer mes larmes et partager mes joies. Merci pour vos sacrifices, vos conseils, votre temps et votre confiance. Merci pour vos encouragements qui n'ont cessé de m'épauler.*

*En ce jour, votre fille espère réaliser l'un de vos plus grands rêves, et couronner vos années de sacrifice et d'espoir.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour, que je n'ai su exprimer avec des mots, j'espère pouvoir vous honorer un jour et faire votre fierté comme vous faite la mienne.*

*Puisse Dieu, le tout puissant vous accorder longue vie, santé et bonheur.*

*Je vous aime ...*

*A mes chères sœurs MALIKA MANSOUR, KHADIJA MANSOUR,  
HADIYA MANSOUR et HABIBA MANSOUR et mon frère  
HASSAN MANSOUR*

*C'est dans le même nid que nous avons grandi. L'enfance s'est bien vite enfuie. Et nous étions avides de connaître la vie. Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Je vous remercie énormément pour votre soutien, votre aide, vos conseils et votre amour inconditionnel. Merci d'être présents à mes côtés pour me soutenir et m'encourager quand il le fallait, et pour me consoler quand j'en avais besoin. Par votre sens de l'humour, vous avez su me redonner le sourire dans les moments les plus pénibles. Merci pour ces éclats de rire et ces instants chargés d'émotions. Votre présence est source de confort et de protection, mais surtout de joie et de bonheur. Les mots me manquent pour vous exprimer à quel point je suis fière de vous.*

*Je vous dédie ce travail en souvenir des meilleurs et des plus agréables moments passés ensemble. Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité. Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.  
Je vous aime très fort.*

*À JAMAL ECHAROUK*

*Tu as toujours été plus qu'un beau-frère pour moi, tu es un véritable frère. Ton soutien inébranlable, ta patience et tes encouragements m'ont accompagné tout au long de ce parcours. Sans toi, bien des moments auraient été plus difficiles à surmonter.  
Je te dédie ce travail en signe de profonde gratitude, en espérant que tu trouves dans ces pages l'écho de ta précieuse aide et de ta générosité*

*À mes chers neveux, RAYANE, MOHAMED AMINE, ADAM,  
AKRAM,*

*et à ma précieuse nièce, SILIA*

*Vous êtes ma plus grande source de joie et d'inspiration. Vos sourires, vos rires et votre innocence illuminent mes journées, même dans les moments les plus difficiles. Que ce travail soit un humble témoignage de l'amour que je vous porte et un rappel que, par la persévérance et l'engagement, tout est possible.  
Je vous dédie ce travail avec tout mon cœur, en espérant qu'elle vous inspire à poursuivre vos rêves et à croire en vos capacités.*

*A la mémoire de mes grands-parents*

*J'aurais tant souhaité vous voir présents aujourd'hui, et j'espère que vous êtes fiers de moi là où vous êtes. Puissent vos âmes reposer en paix.*

*A mes Amies ESSAÏDIA DADAOU, AICHA AIT  
MHLAND et leurs familles*

*Avec vous j'ai accepté plus de choses, j'ai appris à vivre, j'ai mieux respiré, j'ai détesté moins de choses, j'ai admiré librement ce qui méritait de l'être ... c'est pour cela sans doute qu'il s'est toujours mêlé à mon amour une gratitude immense. Le cœur est plein, la parole est vide et les mots me semblent toujours insuffisants pour vous remercier.*

*Merci de m'aider à traverser mes ombres pour enfin accepter pleinement ma lumière. Merci pour votre amour inconditionnel, votre soutien, votre patience et vos conseils. Je vous remercie pour tous les moments inoubliables que nous avons partagés, et pour tout le bonheur que vous me procurez. Vous êtes ce que la vie offre de meilleur : des complices, des amies, et d'irremplaçables sœurs ! Je vous souhaite tout ce qu'il y a de meilleur dans la vie. Que Dieu vous préserve du mal et vous accorde santé et réussite. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection, mon attachement, et ma gratitude.*

*À Chaïmae Louanda*

*Mon amie et complice d'études, de défis et de réussites. Ton soutien inconditionnel, ta présence rassurante et ta bonne humeur ont rendu ces années uniques et inoubliables. Merci pour tous les moments précieux, pour ton amitié fidèle, et pour avoir été à mes côtés tout au long de ce voyage. Que cette dédicace soit un témoignage de mon affection et de ma gratitude.*

## **A SAMIRA HISSOU**

*Pendant ces huit années d'études, nous avons partagé bien plus que des salles de classe : des rêves, des rires, des moments de doute, et une amitié inébranlable . Ton soutien constant, tes conseils avisés et ta présence inestimable ont fait de ce voyage une aventure exceptionnelle. Je te suis infiniment reconnaissante d'avoir été à mes côtés, dans les bons comme les moins bons moments, et d'avoir rendu ces années. Plus belles. Merci, de tout cœur.*

## **A TAOUBA AIT M'HAND, BOUCHRA AIT M'HAND, HANANE MILOUD**

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous. A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.*

## **À Hamza Meftahí, Mouad Mahmal, Walid Maarouf, et Oussama Meftouh,**

*Merci pour tous les moments partagés, les éclats de rire, les discussions profondes, et le soutien indéfectible. Votre amitié a été une force précieuse tout au long de mon parcours, et je suis reconnaissante d'avoir pu compter sur vous. Cette dédicace vous est dédiée, en souvenir de nos liens et de tout ce que nous avons vécu ensemble*

## **À Mon Cher Mouhssine El Idrissi**

*À ceux et celles qui, dans l'ombre, apportent leur lumière, soutiennent sans jamais demander, et rendent chaque étape plus douce et plus belle. Merci pour ta présence, ta patience et ton soutien silencieux .*



## *À Léo*

*mon fidèle compagnon à quatre pattes, qui par sa présence apaisante  
et son affection silencieuse  
a su rendre les longues heures de travail plus douces.  
Merci pour tes câlins et ta compagnie inestimable.*

## *A HICHAM ELMAHMOUDI*

*Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail. Je vous  
serais éternellement reconnaissante pour tout ce que vous avez fait  
pour moi. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma gratitude et  
de mon immense estime.*

## *A tout le personnel médical et paramédical du service de gynécologie obstétrique CHU Med VI :*

*Je souhaite que vous trouviez dans ce travail l'expression de mes  
remerciements pour tous ce que j'ai vécu et appris avec vous, que ce soit sur le  
plan professionnel ou humanitaire.*

## *A tous mes enseignants du primaire, secondaire et de la faculté de médecine de Marrakech*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous porte de même  
que ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour mon éducation,  
mon instruction et mon bien-être. Puisse dieu tout puissant vous procurer  
santé, bonheur et longue vie.*

## *A toutes les femmes atteintes de cancer du sein*

*Ce travail n'est pas uniquement l'aboutissement d'études scientifiques, mais  
aussi le miroir de vos souffrances et peines journalières. Durant mon passage  
au service, j'ai partagé le bonheur des patientes guéries,  
et j'ai eu le cœur brisé pour celles décédées, que le bon Dieu ait vos âmes. Vous  
m'avez appris la patience et la persévérance, et j'espère à travers cette thèse  
transmettre vos attentes au plus grand public.*

*À tous ceux qui m'ont supporté dans les moments les plus durs et  
qui ont également su partager ma joie dans les meilleurs moments.*

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

*Et à tous ceux à qui ma réussite tient à cœur*

*À vous tous je vous dis merci, et je vous dédie ce modeste travail...*



# REMERCIEMENTS



A

NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THÈSE Pr L.BOKHANNI  
Professeur en Gynécologie- obstétrique. CHU Mohammed VI de  
Marrakech.

*Nous sommes profondément honorés par l'attention que vous avez portée à notre travail en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Malgré vos nombreuses responsabilités, vous y avez consacré du votre temps précieux, et nous vous en sommes infiniment reconnaissants.*

*Votre enseignement, à la fois brillant et enrichissant, restera gravé dans nos mémoires comme l'une des plus belles expériences académiques. Vos qualités humaines, associées à votre bienveillance, votre modestie, et votre sympathie, nous ont profondément marqués.*

*Votre expertise professionnelle inspire en nous une grande admiration et un respect profond. Nous tenons également à vous remercier pour l'accueil chaleureux et attentionné que vous nous avez réservé.*

*Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail la manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.*

A

MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE Pr H. ASMOUKI Professeur en  
Gynécologie- obstétrique. CHU Mohammed VI de Marrakech.

*Il nous est impossible de dire en quelques mots ce que nous vous devons. Par votre rigueur, votre dynamisme et votre passion dans l'exercice de votre métier, vous avez su nous communiquer le désir d'offrir le meilleur de nous-mêmes. Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier la responsabilité de ce travail. Nous vous en remercions profondément. Nous vous sommes très reconnaissants pour tout le temps et les sacrifices que vous avez dû faire aux dépens de votre travail et de vos obligations, ainsi que pour vos encouragements inlassables, vos conseils judicieux, et vos remarques hors-paires. Vos qualités humaines exemplaires, votre compétence et votre dévouement sont pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de la profession médicale. Nous espérons avoir été à la hauteur de votre confiance et de vos attentes. Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre vive gratitude, de nos sentiments les plus distingués et de notre haute considération.*

**A mon maître et juge de thèse : Pr K.HAROU Professeur en Gynécologie- obstétrique. CHU Mohammed VI de Marrakech.**

*C'est pour nous un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury. Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines seront pour nous un exemple dans l'exercice de la profession. Recevez cher maître l'expression de notre profond respect et l'assurance de notre grande admiration.*

**A MON MAITRE ET JUGE DE THESE Pr . A . BASSIR Professeur en Gynécologie- obstétrique. CHU Mohammed VI de Marrakech.**

*Nous avons été très touchés par l'extrême gentillesse avec laquelle vous avez accepté de siéger parmi les membres de notre Jury. Nous vous remercions de nous avoir honorés de votre présence. Votre modestie et votre courtoisie demeurent pour nous des qualités exemplaires. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude et de notre grande estime.*

**MON MAITRE ET JUGE DE THESE PR .A. EL OMRANI Professeur en Oncologie - Radiothérapie . CHU Mohammed VI de Marrakech.**

*Aucune expression ne saurait témoigner de notre gratitude et de la grande estime que nous portons à votre personne. Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi ce jury. Vos encouragements, votre disponibilité et votre gentillesse, ne peuvent que solliciter de notre part sincère reconnaissance et admiration.*

*Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect.*

*MON MAITRE HOUMAID HANANE Professeur en Gynécologie-  
obstétrique. CHU Mohammed VI de Marrakech.*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre accompagnement précieux tout au long de la réalisation de ce travail. Votre expertise, votre disponibilité et vos conseils avisés ont été d'une aide inestimable à chaque étape de ce travail. Votre bienveillance, votre rigueur scientifique et votre encouragement constant m'ont permis de surmonter les défis rencontrés et d'avancer avec confiance.*

*A tous les enseignants de la Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech : Avec ma reconnaissance et ma haute considération*



# **LISTE DES ABRÉVIATIONS**



## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>ACR</b>	:	American College of Radiology
<b>ASCO</b>	:	American Society of Clinical Oncologie
<b>GEFPICS</b>	:	Groupe d'étude des facteurs pronostiques immunohistochimiques dans le cancer du sein
<b>BIRADS</b>	:	BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM
<b>VEGF</b>	:	Vascular endothelial growth factor
<b>NACT</b>	:	chimiothérapie néoadjuvante
<b>EV</b>	:	Emboles vasculaires
<b>EGFR</b>	:	Epidermal Growth Factor Receptor
<b>Pcr</b>	:	Réponse pathologique complète
<b>FISH</b>	:	Fluorescence in situ hybridization
<b>TSN</b>	:	Traitement systémique néoadjuvant
<b>HER 2</b>	:	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
<b>IHC</b>	:	Chromogenic in situ hybridization
<b>IRM</b>	:	Imagerie par résonance magnétique
<b>Mi ARN</b>	:	micro ARN
<b>URF</b>	:	caractéristiques radiomique des ultrasons
<b>LVI</b>	:	invasion lymphovasculaire
<b>CCIS</b>	:	carcinomes canaux in situ
<b>N</b>	:	Nombre
<b>OMS</b>	:	Organisation mondiale de la santé
<b>RE</b>	:	Récepteurs Ostrogéniques
<b>RH</b>	:	Récepteurs Hormonaux
<b>RP</b>	:	Récepteurs Progéstéronique
<b>SBR</b>	:	scraff bloomc et richarson
<b>SG</b>	:	survie globale
<b>SSR</b>	:	survie sans recidive

<b>TDM TAP</b>	:	Tomodensitométrie thoraco abdominal
<b>SEER</b>	:	surveillance , épidémiology and end results
<b>CMC</b>	:	chirurgie mammaire conservatrice
<b>RTH</b>	:	Radiothérapie
<b>HTH</b>	:	Hormonothérapie
<b>ADP</b>	:	Adénopathie
<b>BRCA 1</b>	:	Breast cancer gene 1
<b>BRCA</b>	:	Breast cancer gene 2
<b>T - Dxd</b>	:	Trastuzumab deruxtecan
<b>PFS</b>	:	Survie sans progression
<b>ADC</b>	:	conjugués anticorps-médicaments
<b>SISH</b>	:	hybridation in situ à l' argent
<b>NGS</b>	:	séquencage de nouvelle génération
<b>IDFS</b>	:	survie sans maladie invasive
<b>T-DM1</b>	:	Trastuzumab emtansine
<b>AKT</b>	:	Protein Kinase B
<b>PIK</b>	:	Phosphatidylinositol kinase
<b>MAPK</b>	:	Mitogen-Activated Protein Kinase
<b>ERK</b>	:	Extracellular Signal-Regulated Kinase
<b>RAF</b>	:	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
<b>Mtor</b>	:	Mammalian Target of Rapamycin
<b>PARP1</b>	:	Phospholipase C gamma
<b>PARP1</b>	:	Poly (ADP-ribose) polymerase 1
<b>Bcl2</b>	:	B-cell lymphoma 2
<b>IGF1</b>	:	Insulin-like Growth Factor 1
<b>GAB1</b>	:	GRB2-associated-binding protein 1
<b>GAB2</b>	:	GRB2-associated-binding protein 2)
<b>S6K</b>	:	Ribosomal S6 Kinase
<b>JNK</b>	:	c-Jun N-terminal Kinase
<b>RR</b>	:	Risk Ratio
<b>ROR</b>	:	Reporting Odds Ratio
<b>OS</b>	:	Overall Survival





<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>4</b>
<b>RÉSULTATS</b>	<b>7</b>
<b>I. DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE</b>	<b>8</b>
1. Nombre de cas étudiés	8
2. Origine géographique et ville de résidence	9
3. Situation familiale	10
4. Age	11
5. Parité	11
6. Age des premières règles	12
7. Statut hormonal et âge de la ménopause	12
8. Antécédents	13
9. Facteurs de risque divers	13
<b>II. DONNEES DIAGNOSTIQUES</b>	<b>14</b>
1. Délai de consultation	14
2. Circonstances de diagnostic	15
3. Localisation de la tumeur	15
4. Signes cliniques	17
5. Taille clinique de la tumeur	17
6. Statut des ganglions axillaires	18
7. Examens para cliniques–diagnostique	19
8. Caractéristiques anatomopathologiques	20
9. Bilan d’extension	27
<b>III. DONNEES DU TRAITEMENT</b>	<b>29</b>
1. Chirurgie .	29
2. Chimiothérapie .	31
3. Thérapie ciblée	32
4. L’hormonothérapie	33
5. Radiothérapie	34
<b>IV. SURVIE</b>	<b>35</b>
1. Joignabilité des patientes	35
2. Suivi des patientes	35
3. Survie globale	36
4. Survie selon statut des récepteurs hormonaux des tumeurs HER2 positif	36
<b>DISCUSSION</b>	<b>38</b>
<b>I. Biologie moléculaire des cancers her2 positif :</b>	<b>39</b>
1. Voies de signalisations régulées par HER2 et leur rôle dans la fonction cellulaire :	39
2. Voie de signalisation PI3K/AKT PI3K :	41
3. Dysrégulation du gène HER2 :	43
4. Rôle de her2 dans les métastases :	46
<b>II. Epidémiologie</b>	<b>47</b>
1. Influence de l’Age sur les cancers HER2 positif	47
2. Influence de la génétique sur les cancrs HER2 positif	47

<b>III. Aspects cliniques</b>	<b>49</b>
1. Taille de la tumeur	49
2. Atteinte ganglionnaire	50
3. Métastases	50
4. Particularités à l'imagerie des cancers du sein HER2 positif	51
<b>IV. CARACTERISTIQUES ANATOMOPATHOLOGIQUES ET FACTEURS PRONOSTIQUES</b>	<b>52</b>
1. Type histologique	52
2. Grade histopronostique de scraff–bloom–richarson	53
3. Emboles vasculaires péri tumoraux	53
4. Immunohistochimie et classification moléculaire	54
<b>V. Prise en charge thérapeutique</b>	<b>5</b>
1. Les stratégies néoadjuvantes du traitement des cancers du sein HER2 positif	58
2. Traitement néoadjuvant du traitement des cancers du sein HER2 positif	62
<b>VI. La survie globale</b>	<b>71</b>
<b>VII. Synthèse des recommandations NCCN 2024</b>	<b>72</b>
<b>VIII. Limites de l'étude</b>	<b>76</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>77</b>
<b>RESUME</b>	<b>79</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>85</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>96</b>



# INTRODUCTION



Selon le GLOBOCAN 2020 (Global Cancer Observatory de l'Agence Internationale pour la Recherche sur le Cancer), le cancer du sein a été le cancer le plus fréquent chez les femmes en 2022. Le rapport indique qu'il y a eu 226 millions de cas de cancer du sein, soit 11,7 % de tous les cancers, et il demeure la principale cause de mortalité avec 15,5 % de tous les décès dus au cancer. [1]

Le Maroc est impacté également par cette situation, Selon le rapport publié en 2016 par le Registre du cancer du Grand Casablanca, le cancer du sein était le cancer le plus fréquent chez les femmes marocaines, représentant 35,8 % de tous les nouveaux cas de cancer. Au total, 5 669 nouveaux cas ont été enregistrés entre 2013 et 2017 [2]. De plus, le Registre du cancer de Rabat a recensé 3 422 nouveaux cas de cancer invasif entre 2009 et 2012. [2]

Les cancers du sein présentent une grande hétérogénéité, avec des caractéristiques très variables, et se répartissent en au moins quatre catégories clinico-moléculaires, dont les cancers Luminal A qui se caractérise par une forte expression des récepteurs hormonaux (RE+ et PR+), une absence de surexpression du gène HER2, et une faible prolifération (Ki-67 < 20 %). En comparaison, le Luminal B présente également des récepteurs hormonaux positifs (RE+ et/ou PR+), mais souvent avec une surexpression de HER2 et un indice de prolifération plus élevé (Ki-67 > 20 %), Les cancers du sein HER2 enrichis se caractérisent par une forte surexpression du gène HER2 et l'absence de récepteurs hormonaux, et les cancers triple négatif (basal-like), négatifs aux récepteurs hormonaux et à HER2. [3]

Les cancers HER2 qui représentent 15 à 20 % des cas de cancer du sein. Ce type de cancer est associé à une amplification du gène HER et ou une surexpression de son récepteur ainsi que des protéines kinases correspondantes, entraînant un potentiel d'agressivité plus élevé, ce qui réduit la survie globale et la survie sans récurrence.

Le récepteur 2 du facteur de croissance humain (HER2), situé sur le chromosome 17 (q21), appartient à la famille des tyrosine kinases EGFR qui comprend 4 récepteurs (HER1/EGFR/ErbB1, HER2/ErbB2, HER3/ErbB3 et HER4/ErbB4), qui jouent un rôle dans la croissance cellulaire .

Il code un récepteur transmembranaire de 185 000 daltons de taille, avec une structure en partie extramembranaire ( un domaine extramembranaire ) et un domaine intracellulaire de tyrosine kinase.

Bien que les séries marocaines abordent le cancer du sein de manière générale, elles ne se concentrent pas spécifiquement sur les cancers HER2 positifs. L'objectif principal de cette étude est de dresser un bilan concernant la population de patientes atteintes de cancer du sein HER2 positif dans le service de gynécologie B de l'hôpital mère-enfant CHU Mohamed VI de Marrakech.

Nous allons :

- Etudier les caractéristiques épidémiologiques des patientes.
- Décrire les caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires de la tumeur.
- Décrire les stratégies thérapeutiques
- Évaluer le pronostic
- Faire une revue de la littérature pour insister sur les dernières modalités de la prise en charge .



**MATERIELS ET METHODES**

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

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective unicentrique, réalisée au niveau du service gynécologie obstétrique du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech sur une période de 06 ans allant de janvier 2018 à décembre 2023.

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

### **1. Critères d'inclusion :**

- Age > 18 ans.
- Patients présentant un cancer du sein histologiquement prouvé.
- Surexpression de la protéine HER2+ : soit un score 3 à l'Immunohistochimie, ou score 2 avec FISH /CISH positif.

### **2. Critères d'exclusion :**

- Patients dont les dossiers médicaux sont incomplets (concernant les caractéristiques de la tumeur ou introuvables).
- Cancer du sein ne surexprimant pas l'HER2

## **III. RECUEIL ET NATURE DES DONNEES :**

Les variables étudiées ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des malades, les données du système hosix, et les tableaux SHIT des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), ainsi que par appels téléphoniques à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (cf. Annexe 1). Cette fiche a été renseignée pour chaque patiente incluse lors de l'analyse de son dossier et a comporté :

- Les données épidémiologiques (nom, âge, sexe),
- Les données cliniques
- Les données paracliniques
- Les données anatomopathologiques
- Les données thérapeutiques et évolutives.



#### **IV. ANALYSE STATISTIQUE :**

Les données ont été enregistrées sur une base de données Excel® 2021 pour Windows.

Elle a comporté une analyse descriptive avec calcul des fréquences. Les résultats ont été exprimés en pourcentage (effectif). Ils sont rapportés dans des tableaux, ou représentés sous formes d'histogrammes, de secteurs ou de courbes.

Nous avons aussi utilisé le logiciel Xlstat® permettant la réalisation de représentations graphiques de courbes de survie selon la méthode de Kaplan-Meier. Il a été utilisé pour estimer la médiane de survie globale chez les patientes qui ont au moins un recul de 3 ans, du fait que notre série est relativement récente.



---

# RESULTATS

---



## I. DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE :

### 1. Nombre de cas étudiés :

Pendant la période d'étude, 878 femmes atteintes de cancer du sein ont été admises, dont 157 présentaient une surexpression de HER2, soit 17,88 % des cas.

Après sélection des malades et application des critères d'exclusion, les données de 116 patientes ont été exploitées (figure n°1). Il n'a pas été retrouvé de patient de sexe masculin.

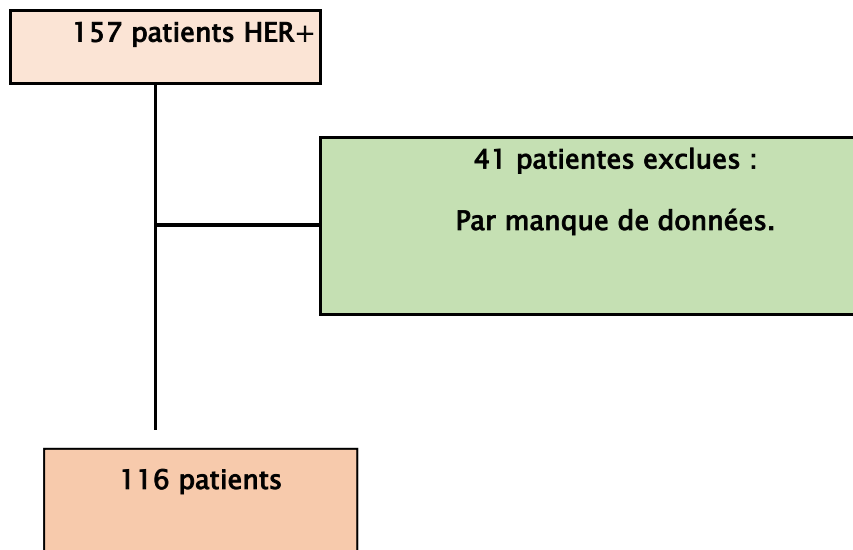
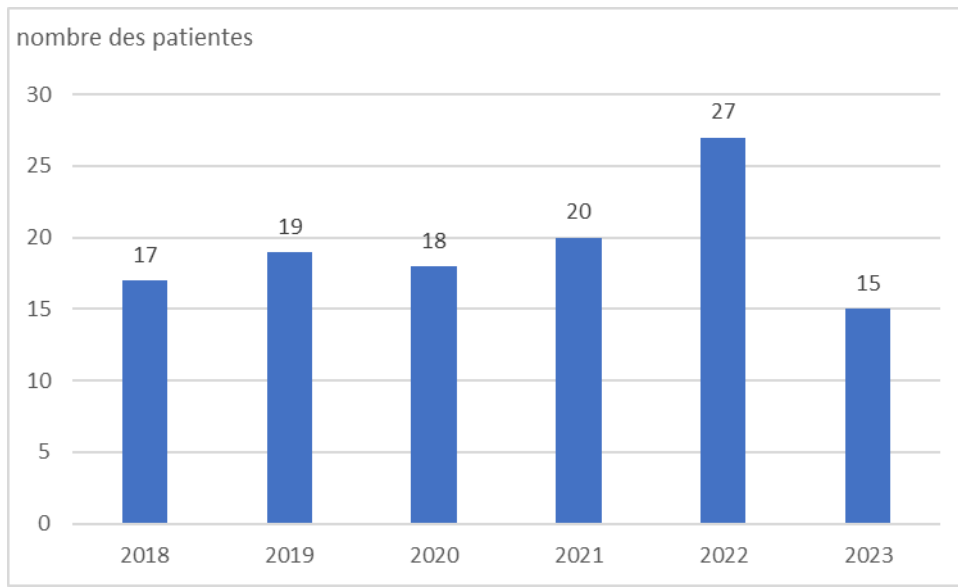


Figure n° 1 : plan de sélection des patientes pour l'analyse statistique



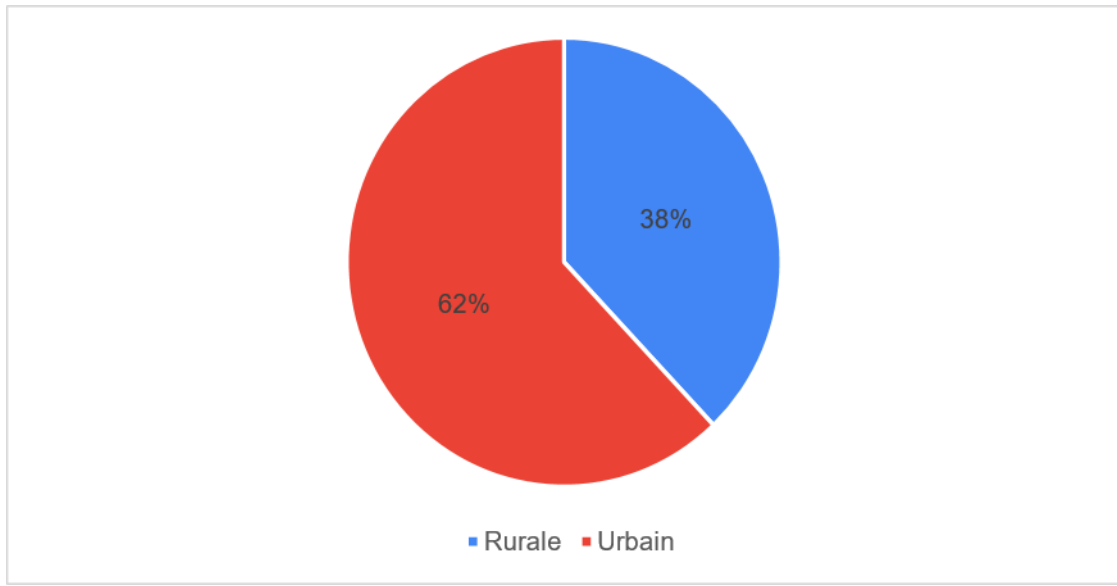
**Figure n°2 : Nombre de cas de cancer du sein Her2 positif par an .**

Entre 2018 et 2023, le nombre de patients a évolué de manière significative, passant de 17 en 2018 à 27 en 2022, avant de tomber à 15 en 2023.

La baisse du nombre de patients en 2023 pourrait résulter de retards de dépistage, de préoccupations sur la qualité des soins et de changements dans les priorités de santé.

## **2. Origine géographique et ville de résidence :**

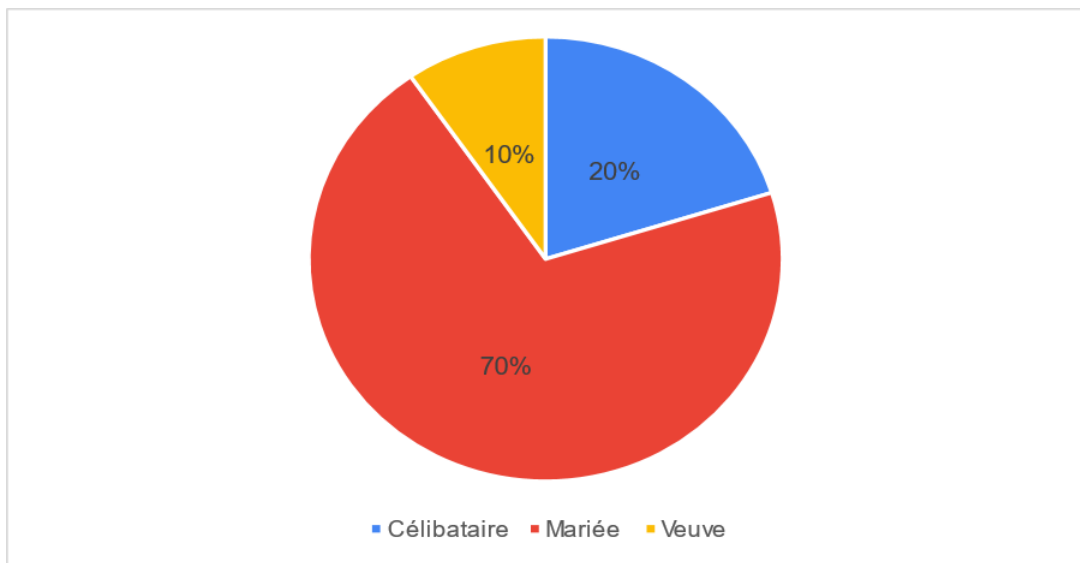
Les patientes sont originaires de différentes villes et régions, avec une prédominance urbaine estimée à 62% (figure n°3).



**Figure n° 3 : Répartition des patientes selon l'origine géographique.**

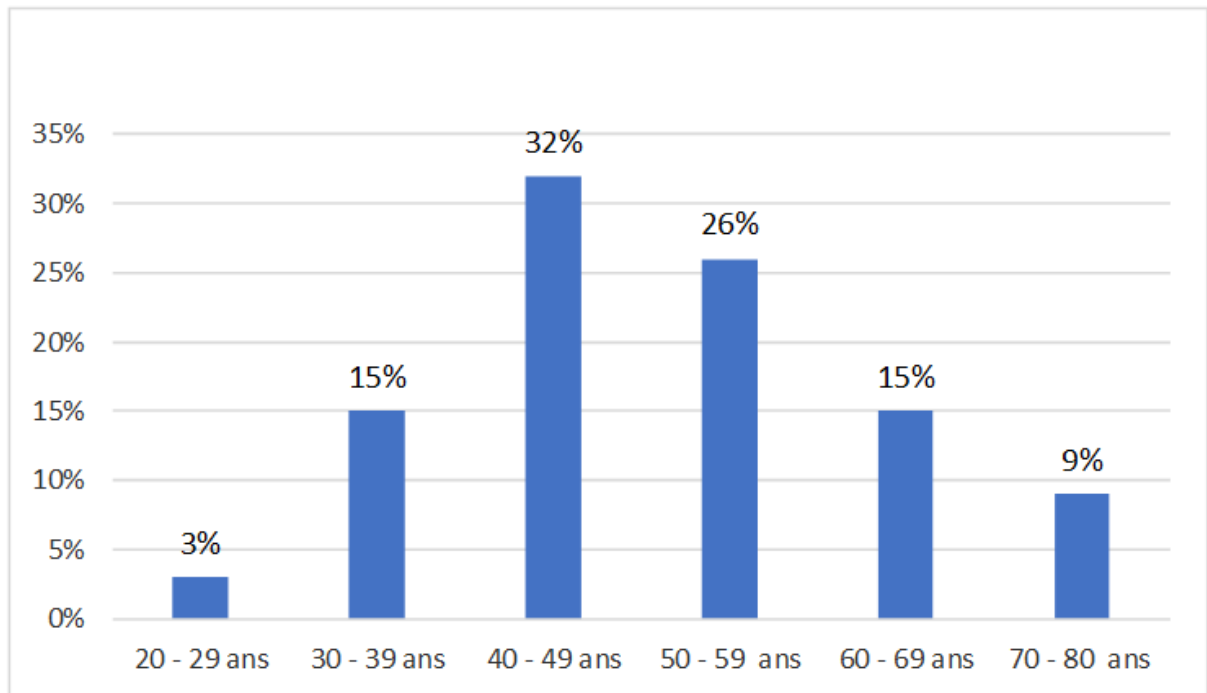
### **3. Situation familiale :**

Le nombre de femmes mariées était de 80 (70%) et les patientes célibataires étaient au 20% (figure n°4).



**Figure n°4: répartition des patientes selon le statut familial.**

#### 4. Age :



**Figure n°5 : Répartition des patientes en fonction des tranches d'âge.**

L'âge moyen dans notre série était de 50 ans avec des extrêmes de 25 ans et 78 ans, 18 % des patientes était âgé < 39 ans (figure n°5).

#### 5. Parité

**Tableau n° 1 : Répartition des patientes selon la parité.**

Parité	Fréquence	Percentage (%)
Les nullipares	29	25 %
Paucipares ( $\leq 2$ enfant)	23	19,8%
Multipares (3-4 enfants)	39	33,6%
Grande multipares ( $> 4$ enfants)	25	21,6%
Total	116	100%

Dans l'échantillon étudié, les femmes nullipares représentaient 25 %, soulignant leur rôle significatif dans l'analyse des caractéristiques cliniques, biologiques et des risques associés au cancer. (tableau n°1).

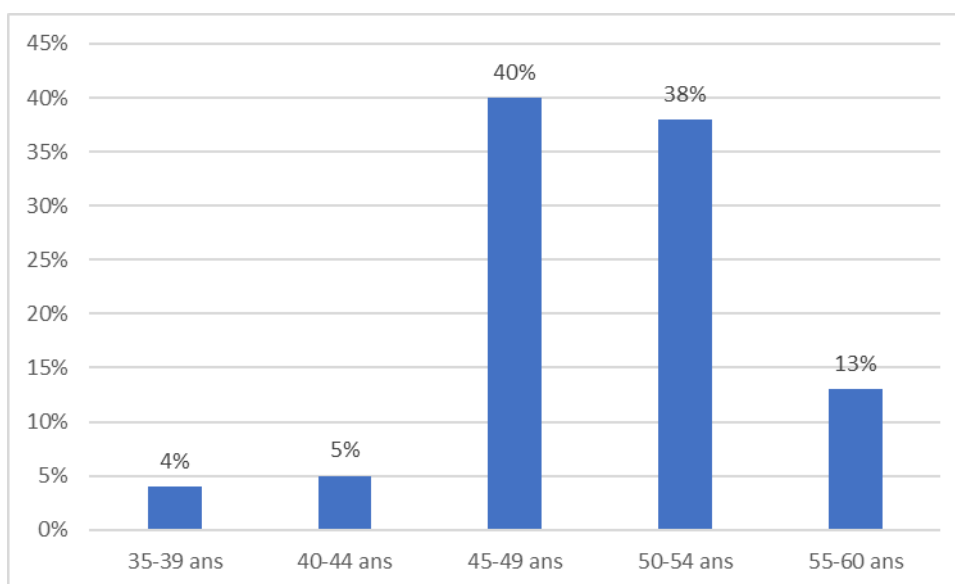
## 6. Age des premières règles :

L'âge moyen à la ménarche était de 11.5 ans avec des extrêmes de 09ans et 14 ans (Tableau n°2). Ce paramètre ne fait pas retrouvé chez 5 de nos patientes

**Tableau n° 2 : répartition des patientes selon l'âge des premières règles.**

Age	Fréquence	Pourcentage (%)
≤12 Ans	101	91 %
>12 Ans	10	9 %
Total	111	100 %

## 7. Statut hormonal et âge de la ménopause :



**Figure n°6 : Répartition des patientes selon l'Age de la ménopause.**

Les patientes ménopausées ont représenté 48.3% des cas (56 patientes). L'âge de la ménopause a été compris entre 37 ans et 60 ans, avec une moyenne d'âge de 50 ans. 91 % patientes ont eu une ménopause tardive au-delà de 45 ans. (figure n°6).

Les patientes toujours en activité génitale au moment du diagnostic ont représenté 51,7% des cas .

## **8. Antécédents :**

### **8.1. Antécédents gynéco-mammaires :**

➤ Antécédents familiaux de cancer gynéco mammaire :

Pour la présente étude, l'interrogatoire a révélé 18 cas d'antécédents familiaux de cancer de sein ce qui représente 15,51 % des cas.

- Antécédents au premier degré (mère, sœur, fille, père) chez 7 patientes
- Antécédents au deuxième degré (tante, grand-mère) chez 11 patientes.

➤ Antécédents personnels de cancer gynéco mammaire :

- Un antécédent de cancer du sein chez 12 patientes, soit 10,34 % des cas.
- Un antécédent de cancer de l'endomètre chez une patiente, représentant 0,9 % des cas.
- Un antécédent de cancer de l'ovaire une patiente, représentant 0,9 % des cas.

### **8.2. Autres :**

Ce tableau résume les antécédents médicaux et chirurgicaux des patientes. On observe l'absence de cas de tabagisme et de traitement hormonal substitutif. De plus, la contraception orale est largement répandue, représentant 56 % des cas.



**Tableau n°3: Antécédents personnels médicaux et chirurgicaux**

Antécédents médicaux	Antécédents chirurgicaux
-Diabète : 14 cas (12,06 %)	
-Hypertension artérielle (HTA) : 15 cas (12,9 %)	-Cholécystectomie : 1 cas ( 0,9%)
- Asthme : 02 cas ( 1,72% )	-Goître : 1 cas ( 0,9%)
- cardiopathie : 02 cas (1,72%)	-salpingectomie droite : 1 cas ( 0,9%)
- spondyloarthrite ankylosante : 01 cas (0,9%)	-Appendicectomie : 1 cas ( 0,9%)
- Antcd de cancer de estomac :01 cas (0,9%)	- Chirurgie cardiaque : 1 cas ( 0,9%)
- Contraception orale : 65 cas (56%)	- opérée pour GEU : 2 cas ( 1,72%)
-Tabac : 0 cas (0%)	
-Traitement hormonal substitutif (THS) : 0 cas(0%)	

### **9. Facteurs de risque divers :**

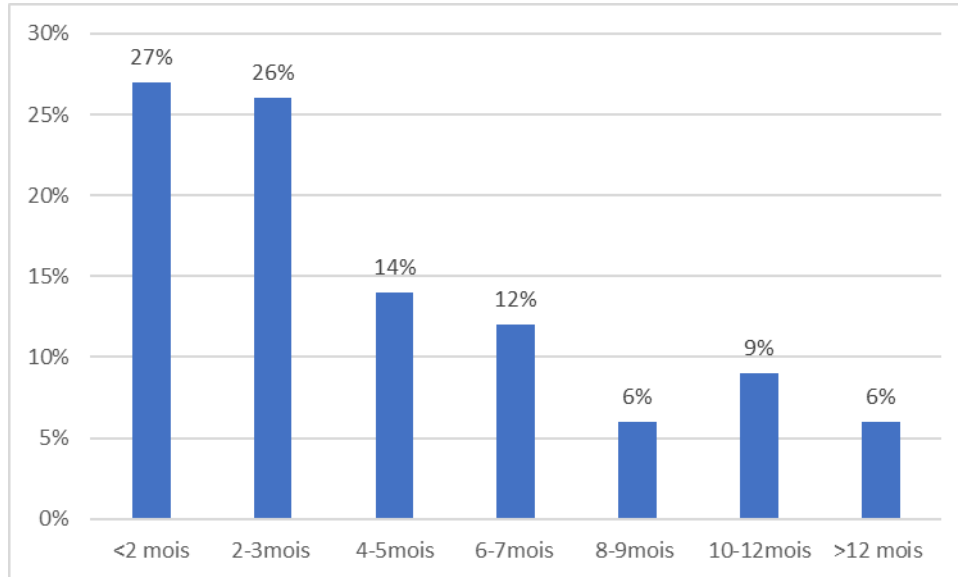
Il nous était difficile d'étudier certains paramètres et facteurs (régime alimentaire, exposition aux radiations, allaitement maternel, activité sportive, obésité âge du 1<sup>er</sup> rapport sexuel, âge de la première grossesse) qui ne figuraient pas dans les dossiers.

**Tableau n°4 : Récapitulatif des facteurs de risque épidémiologiques**

Antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein ou utérus	31 patientes (26,72%)
Age des ménarches précoces ≤ 12 ans	101 patientes (87,06%)
Ménopause tardive >50ans	27 patientes (23,27%)
Nullipares	29 patientes (25%)
Traitement hormonal substitutive	0 patiente (0%)

## II. DONNEES DIAGNOSTIQUES :

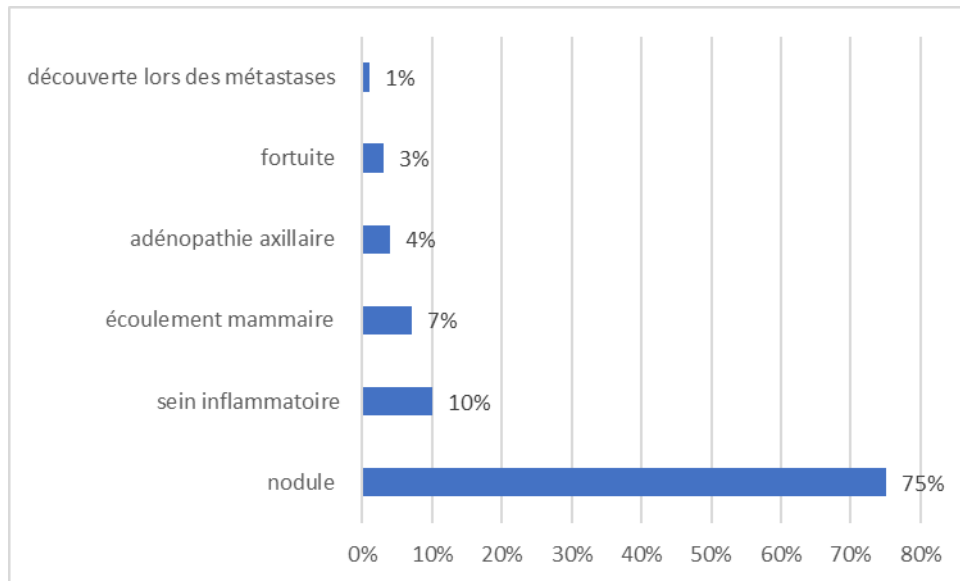
### 1. Délai de consultation :



**Figure n°7 : Intervalle de diagnostic :**

L'intervalle de diagnostic a été précisé chez 111 patientes La consultation a eu lieu dans 33 % après 6 mois dès la constatation de l'anomalie mammaire (figure n°6). Le délai moyen était de 4.5 mois. Les extrêmes étaient de 01 jour et 10 ans. Ce délai peut être lié à divers facteurs, notamment des difficultés d'accès aux soins, un manque de sensibilisation.

## 2. Circonstances de diagnostic :



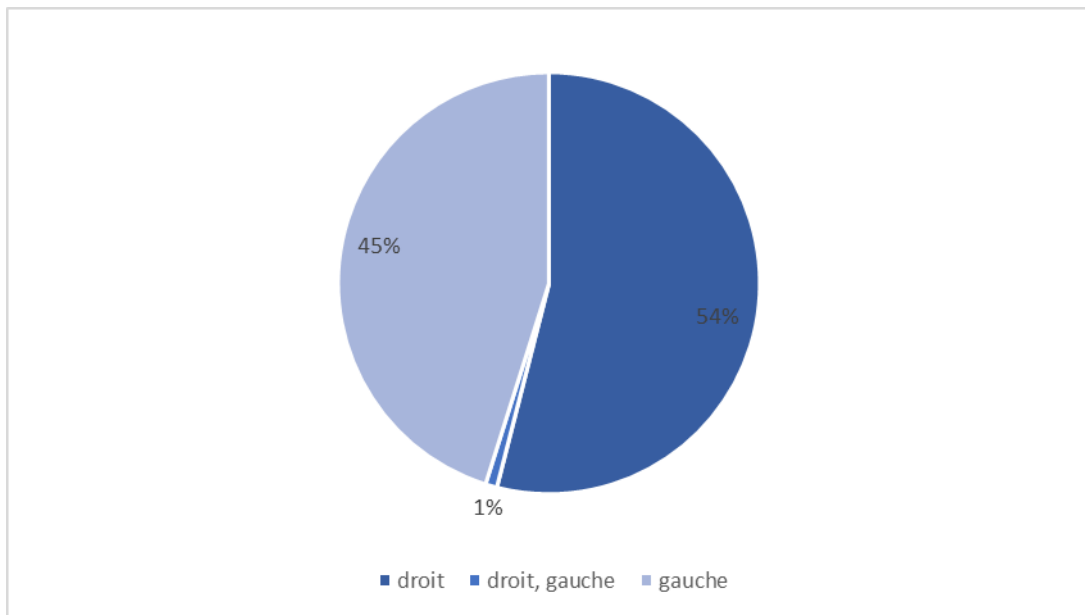
**Figure n°8 : Circonstances de découverte**

Dans 75% des cas, le cancer du sein est découvert suite à la détection d'un nodule. Les autres modes de découverte sont beaucoup moins fréquents, allant de 10% pour un sein inflammatoire à seulement 1% lors de la découverte de métastases. (figure n°8).

## 3. Localisation de la tumeur :

### 3.1 Siège de la tumeur :

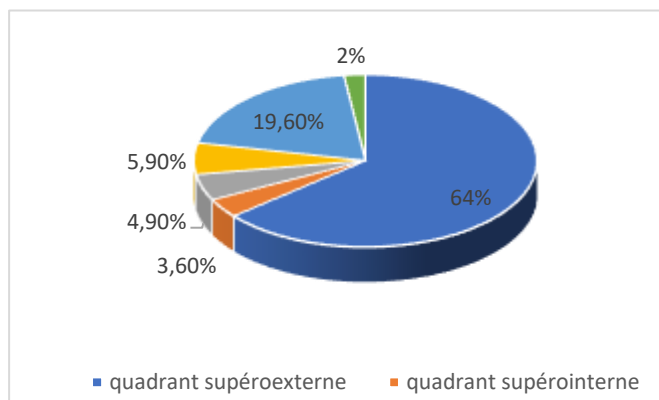
Le sein droit était le plus atteint avec une fréquence de 54 %. (Figure n°9).



**Figure n° 9 : siège de la tumeur.**

**3.2 Quadrant :**

La répartition par quadrant a été précisée chez 105 patientes (90.51%). On note que les tumeurs qui siègent au niveau du quadrant supéro-externe étaient les plus fréquents avec un pourcentage de 64 % (figure n°10).



**Figure n° 10 : Répartition par quadrants.**

#### 4. Signes cliniques :

Nous avons constaté la prédominance des nodules du sein à 86.1% par rapport aux autres signes tardifs chez nos patientes étudiées (tableau n°5).

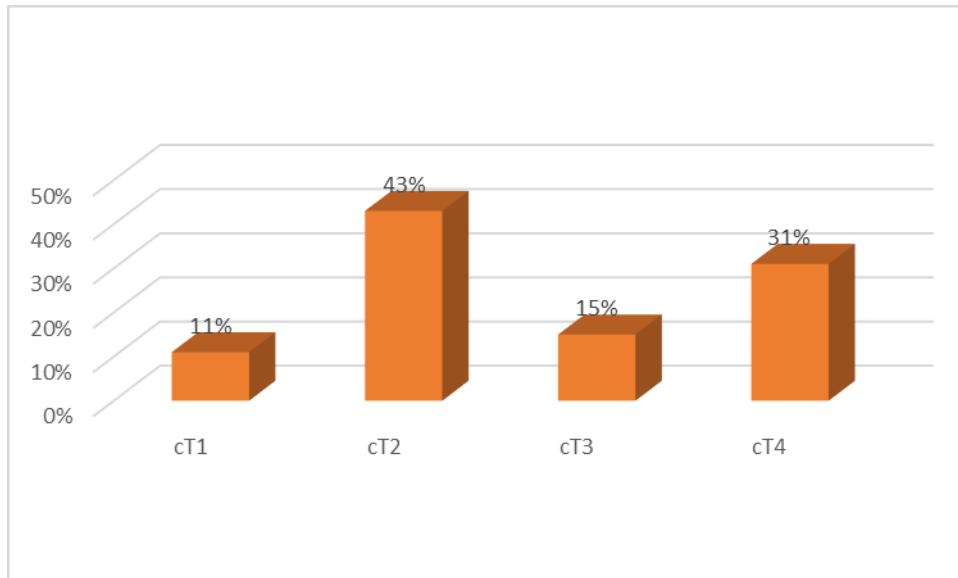
**Tableau n°5 : répartition selon les signes retrouvés à l'examen clinique.**

Signes Cliniques	Fréquence	Pourcentage (%)
Nodule Du Sein	99	86.1%
Mamelon Rétracté	33	28.7%
Signes Inflammatoires	29	25.2%
Peau D'orange	23	20%
Mastodynie	21	18.1%
Ulcération Mammaire	4	3.4 %
Cicatrice d'intervention chirurgical	4	3.5%
Lésion eczématiforme	2	1.7%

#### 5. Taille clinique de la tumeur :

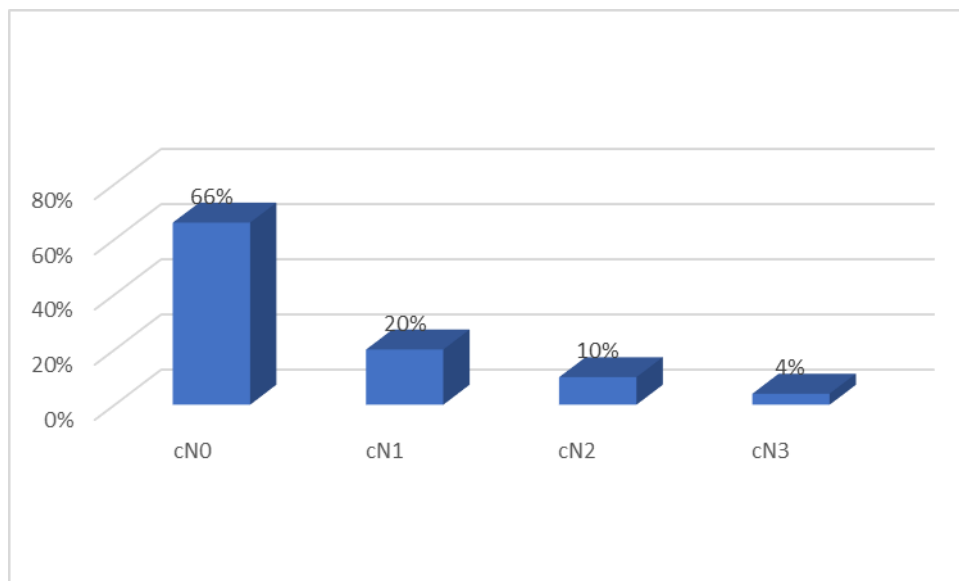
**Figure n° 11: répartition selon la taille tumorale clinique selon la classification cTNM (Annexe n° 2)**

Les tumeurs classées cT2 ont été prédominantes à 43%.



## 6. Statut des ganglions axillaires

Selon l'examen clinique du creux axillaire, nous avons noté la prédominance des cN0 avec un pourcentage de 66% . (Figure n°12). (Annexe n° 2)



**Figure n° 12 : Ganglions cliniquement palpables selon la classification cTNM (Annexe n°2)**

**Tableau n° 6: Classification cTNM des tumeurs :**

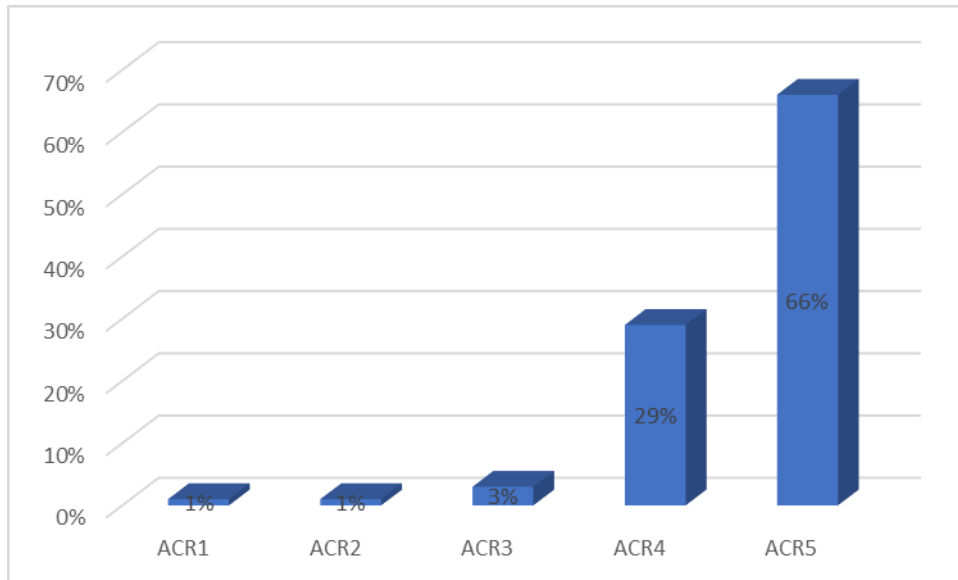
cT	cN	cM	Nombre	Pourcentage (%)
T1	N1	M0	4	3,4%
	NO		9	7,7%
T2	N1	M0	4	3,4%
	N2		1	0,9%
	N3		1	0,9%
	NO		38	32,7%
	N1	M1	4	3,4%
T3	N1	M0	2	1,7%
	N2		1	0,9%
	NO		12	10,3%
	N1	M1	3	2,6%
T4	N1	M0	6	5,1%
	NO		16	13,8%
	N1	M1	11	9,8%
	N2		4	3,4%
Total des patientes			116	100%

Nous avons noté dans notre série la prédominance des stade cT2N0M0 à 32,7 %

## **7. Examens para cliniques–diagnostique :**

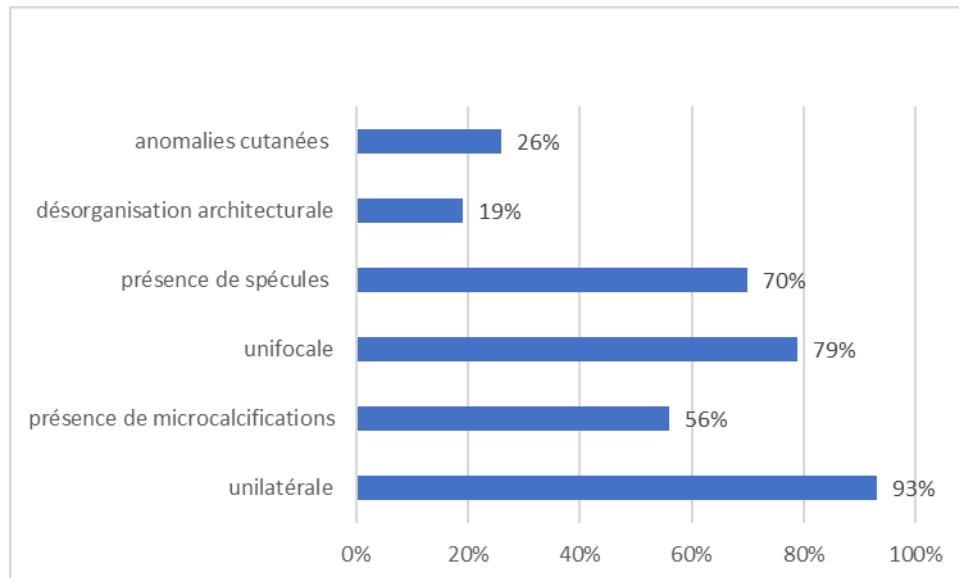
### **7.1 Echo-Mammographie :**

Toutes les patientes ont bénéficié d'une mammographie complétée au besoin par une échographie mammaire . 66% des lésions mammographiques étaient ACR 5 selon la classification BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System), suivie par les lésions ACR4 dans 29% cas (figure n°13). (Annexe n° 3)



**Figure n° 13: répartition des cas selon la classification ACR.**

La majorité des lésions étudiées sont unilatérales chez 93% patientes, 56% révèlent des microcalcifications Concernant la distribution des lésions, la majorité sont unifocales 79% cas. De plus, 70% des cas présentent des spicules. Une désorganisation architecturale a été observé chez 17% cas. Enfin, 26% des patientes présentaient des anomalies cutanées .



**Figure n°14: anomalies observés à la mammographie .**



**7.2 Biopsie mammaire :**

**Tableau n°7 : répartition selon la modalité de confirmation histologique**

Technique de biopsie	Fréquence	Pourcentage (%)
Microbiopsie	108	93.1 %
Examen extemporané	1	0.9 %
Biopsie chirurgicale	7	6 %
Total	116	100%

Dans cet échantillon de 116 cas, la microbiopsie est la technique de biopsie la plus utilisée, Avec 93,1 % des cas.

En comparaison, l'examen extemporané et la biopsie chirurgicale sont beaucoup moins fréquents, représentant respectivement 0,9 % et 6 % des cas.

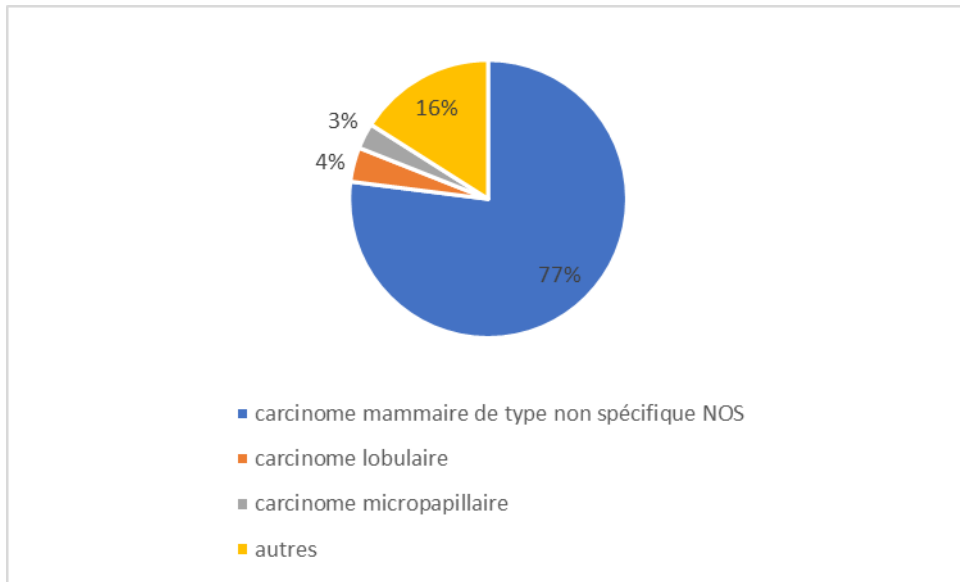
**8. Caractéristiques anatomopathologiques :**

**8.1 Type histologique :**

Le type anatomopathologique le plus fréquent était le carcinome infiltrant de type non spécifique de type NOS avec un pourcentage de 77 %. (Figure n°15 et Tableau n°8).

**Tableau n°8 : Répartition selon le type histologique**

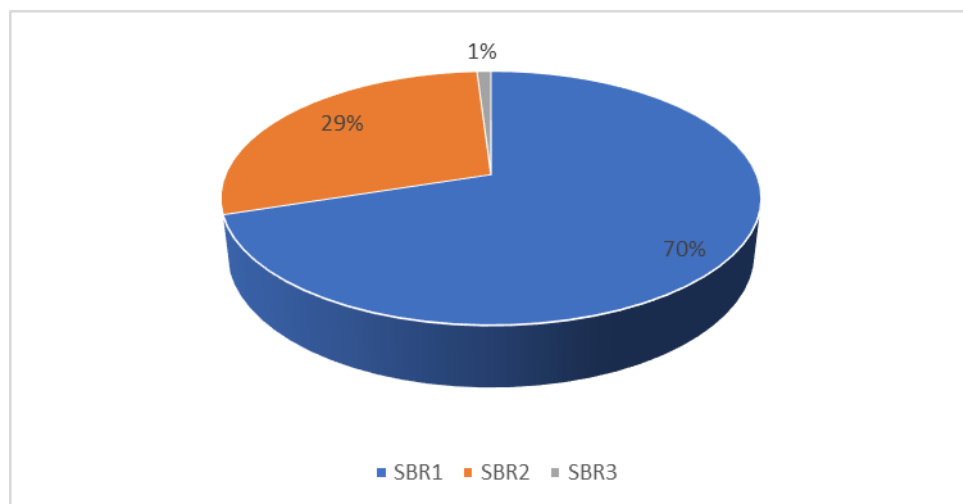
Type histologique	Pourcentage (%)
Carcinome mammaire de type non spécifique NOS	77%
Carcinome lobulaire	16%
Carcinome micropapillaire	3%
Autres	4%



**Figure n°15 : Répartition selon le type histologique**

**8.2 Grade histopronostique de scraff-bloom-richarson :**

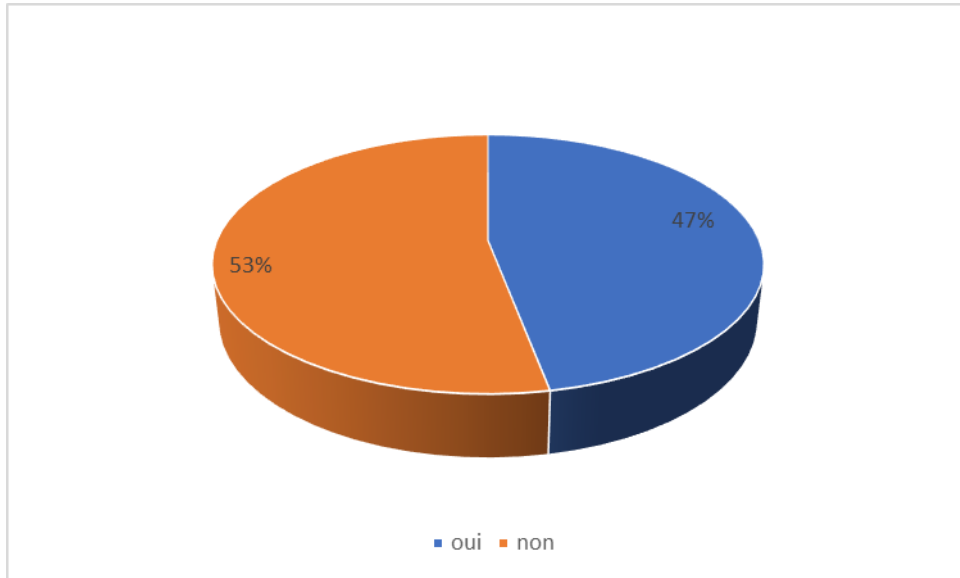
Dans notre série, La majorité des cas 70 % sont de grade 2, tandis que 1 % sont de grade 1 et 29 % de grade 3. Cela suggère que la majorité des patients présentent des tumeurs de grade intermédiaire, avec moins de cas aux grades extrêmes (1 et 3). (Figure n°15). (Annexe n°4)



**Figure n° 16 : répartition selon le grade SBR.**

### 8.3 Emboles Vasculaires :

Dans notre série, la présence d'emboles vasculaires est répartie de manière quasi équilibrée : les emboles vasculaires étaient présents dans 47 % des cas. (Figure n°17).



**Figure n° 17 : répartition selon la présence ou absence d'emboles vasculaires**

### 8.4 Ki 65 :

Antigène nucléaire KI67 a été réalisé chez 110 patientes (94,82%).

**Tableau n°9 : répartition des patientes selon la valeur de l'antigène Ki 67.**

<i>Ki 67</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Pourcentage (%)</i>
<15%	25	23%
>15%	85	77%
Total	110	100%

Le tableau présente la fréquence et le pourcentage des niveaux d'expression de l'indice de prolifération Ki-67 dans notre échantillon.

- Ki-67 < 15% : 25 cas, soit 23 % de l'échantillon, ont un indice de prolifération Ki-67 inférieur à 15 %. Cela indique un niveau de prolifération plus faible dans cette minorité

des cas.

- Ki-67 > 15% : 85 cas, soit 77 % de l'échantillon, ont un indice de prolifération Ki-67 supérieur à 15 %, montrant une prolifération cellulaire élevée pour la majorité des cas.

#### **8.5 Statut des récepteurs hormonaux :**

Les récepteurs d'œstrogène (RE) et de progestérone (RP) peuvent être détectés par immunohistochimie. Cette méthode utilise des systèmes de coloration spécifiques : le SP1 pour les récepteurs d'œstrogène et le 1E2 pour les récepteurs de progestérone. On considère qu'une tumeur est positive pour les RE ou RP si au moins 1% des cellules cancéreuses présentent une coloration positive pour ces récepteurs. [4]

#### **Score d'Allred :**

Score du pourcentage des cellules positives :

- ✓ 0 : 0%
- ✓ 1 : < 1%
- ✓ 2 : 1% à 10%
- ✓ 3 : 11% à 33%
- ✓ 4 : 34% à 66%
- ✓ 5 : > 67%

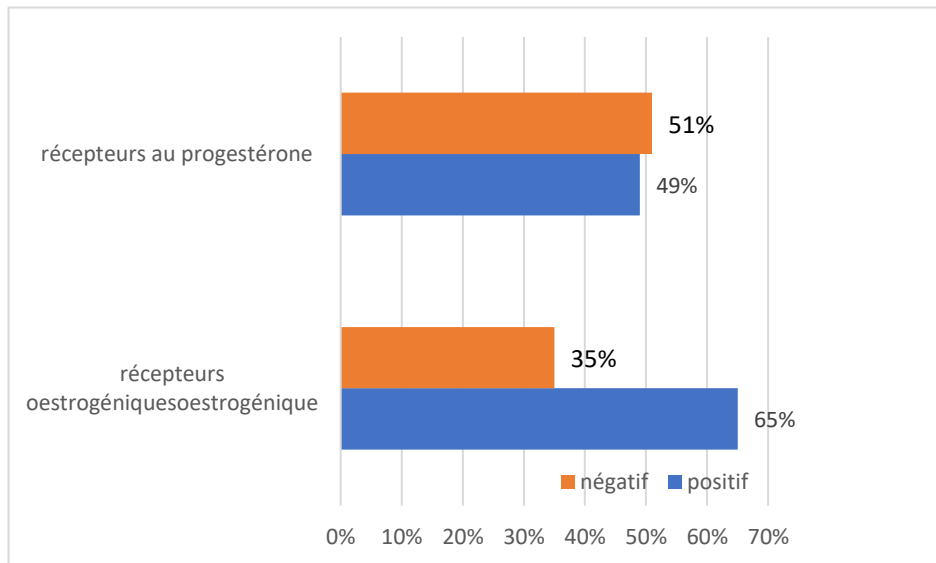
Score de l'intensité du marquage :

- ✓ 0 : Absence de marquage
- ✓ 1 : Faible
- ✓ 2 : Modéré
- ✓ 3 : Fort

- **Score d'Allred** : addition des deux partitions précédentes ; si 0 à 2 : score négatif ; si 3 à 8 : note positive.

Dans notre série, les récepteurs hormonaux ont été recherché chez la totalité des patientes. On note la positivité des récepteurs oestrogéniques dans 65 % des cas et les

récepteurs aux progestérones chez 49 %. (Figure n° 18).



**Figure n°18: Répartition des patientes en fonction de la positivité ou négativité des RH**

**Tableau n°10 : Corrélation de l'expression des RH**

Récepteurs hormonaux		Fréquence	Pourcentage (%)
RH -		55	47.4%
RH +	RE+ RP +	42	36.2%
	RE+RP-	18	15.5%
	RE-RP+	1	0.9%
	Total	61	52,6%
Total des patients		116	100%

Dans cet échantillon de 116 patients, 47,4 % sont négatifs aux récepteurs hormonaux, tandis que 52,6 % présentent au moins un type de récepteur (œstrogène ou progestérone).

### 8.6 Statut de l'oncogène HER2 :

Les deux techniques les plus couramment utilisées pour évaluer la surexpression de HER-2 sont l'immunohistochimie (IHC) pour détecter la protéine et l'hybridation in situ par fluorescence (FISH) pour détecter l'amplification du gène. Ces méthodes sont adaptées pour une utilisation en routine sur des échantillons tumoraux frais ou archivés, inclus en paraffine.

Groupe d'étude des facteurs pronostiques immunohistochimiques dans le cancer du sein Le GEPFICS, a élaboré des algorithmes pour identifier les cancers du sein HER2-positifs. Ces Recommandations, actualisées en 2021, établissent un protocole standardisé pour évaluer le statut HER2 dans les cas de cancer du sein invasif. (Figure n° 19) [5]

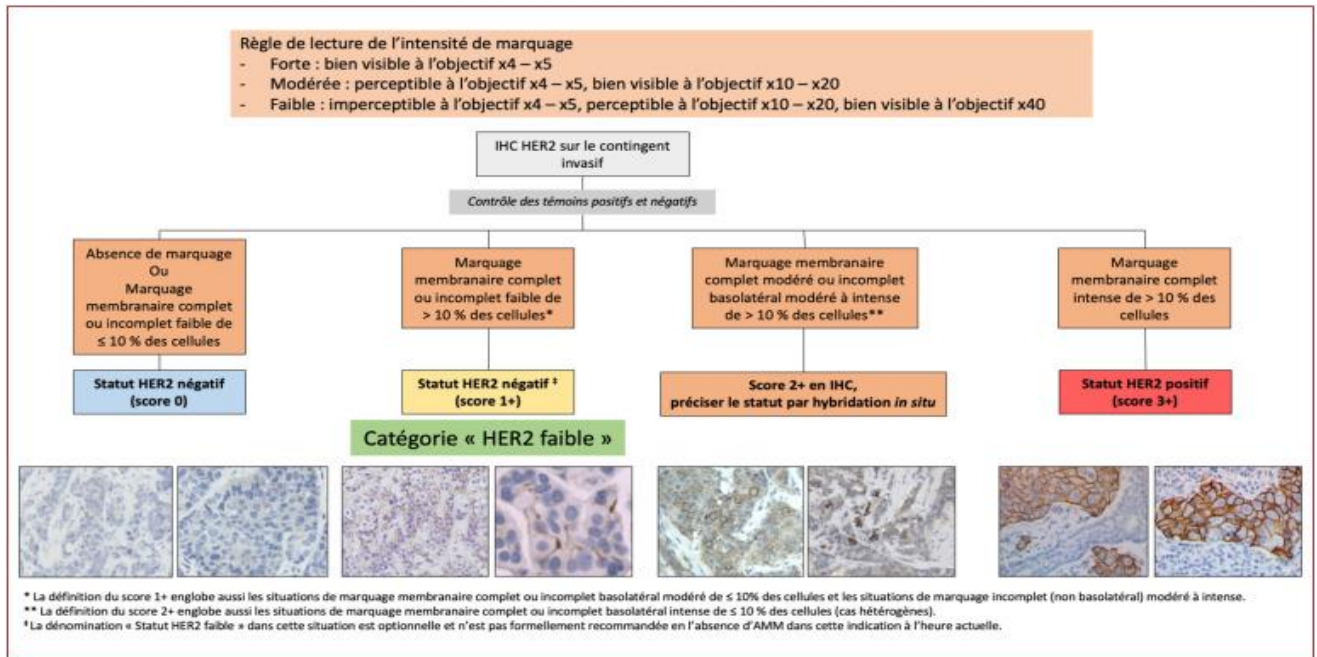


Figure n° 19 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 en IHC selon le GEPFICS 2021 [5]

L'algorithme se divise ensuite en 4 catégories principales :

- Absence de marquage/Marquage incomplet faible ( $\leq 10\%$  des cellules)
  - Classé comme Status HER2 négatif (Score 0)
  - Montré dans les images avec peu ou pas de coloration
- Marquage membranaire incomplet ou faible ( $> 10\%$  des cellules)
  - Catégorie « HER2 faible »
  - Score 1+
- Marquage membranaire complet basolatéral modéré à intense ( $> 10\%$  des cellules)
  - Score 2+ en IHC
  - Nécessité de préciser le statut par hybridation in situ
- Marquage membranaire complet intense ( $> 10\%$  des cellules)
  - Statut HER2 positif (Score 3+)
  - Montré dans l'image avec une coloration intense

Dans notre étude Le statut HER2 a été recherché chez 100% des cas. La tumeur est caractérisée d'HER2 positif via un examen par immunohistochimie (IHC) chez 114 patientes, soit 98% de la population étudiée. Un test supplémentaire par méthode d'hybridation « in situ » par fluorescence (FISH) a été nécessaire chez 2 % des patientes chez qui l'IHC retrouvait une expression à 2+. (Figure n° 20)

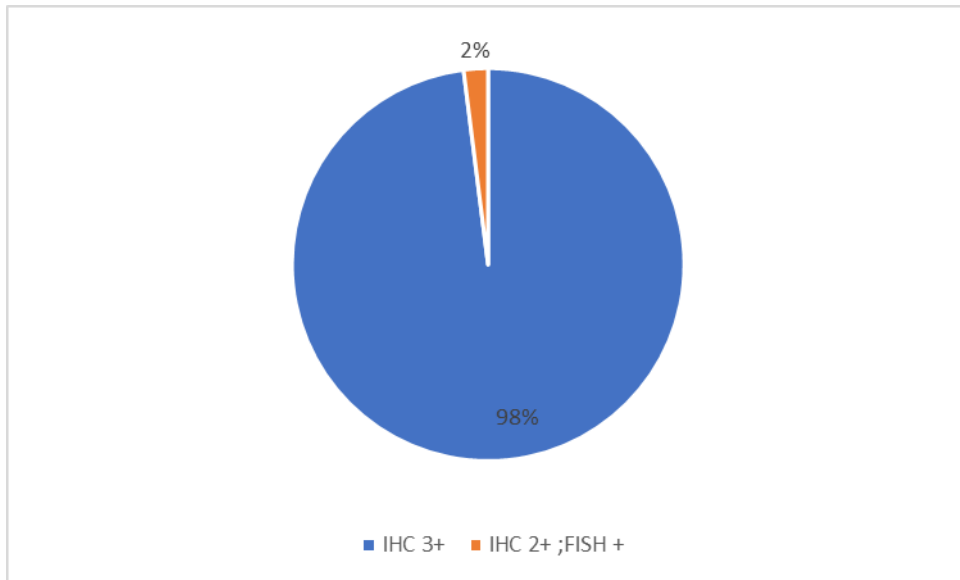


Figure n° 20: répartition selon la surexpression de HER2

## 9. Bilan d'extension :

### 9.1 Circonstance de découvertes des métastases :

Tableau n° 11 : répartition des patientes selon les circonstances de découverte des métastases

Circonstance de découverte des métastases	Fréquence	Pourcentage
Examen para clinique de contrôle	7	31.81%
Au cours du bilan d'extension initial	4	18.18%
Signes d'Hypertension intra crânienne	4	18.18%
Signe respiratoires	2	9.1%
Douleurs osseuses	4	18.18%
Douleur de l'hypochondre droit	1	4.55%
Total des patients	22	100 %

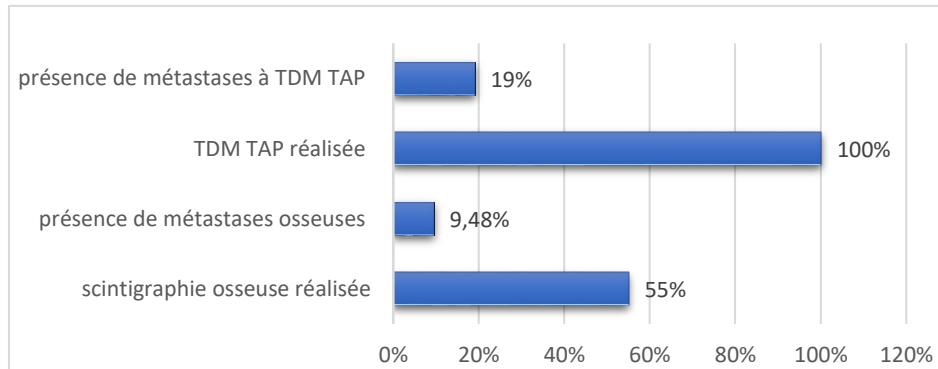


**9.2 Radiologique :**

Un bilan d'extension, comprenant une TDM Thoraco–abdomino–pelvienne et une scintigraphie osseuse, est systématique à la recherche de métastases.

Une TDM Thoraco–abdomino–pelvienne a été réalisée chez 116 patientes avec présence métastases chez 22 patients ce qui représente 19 % de la population.

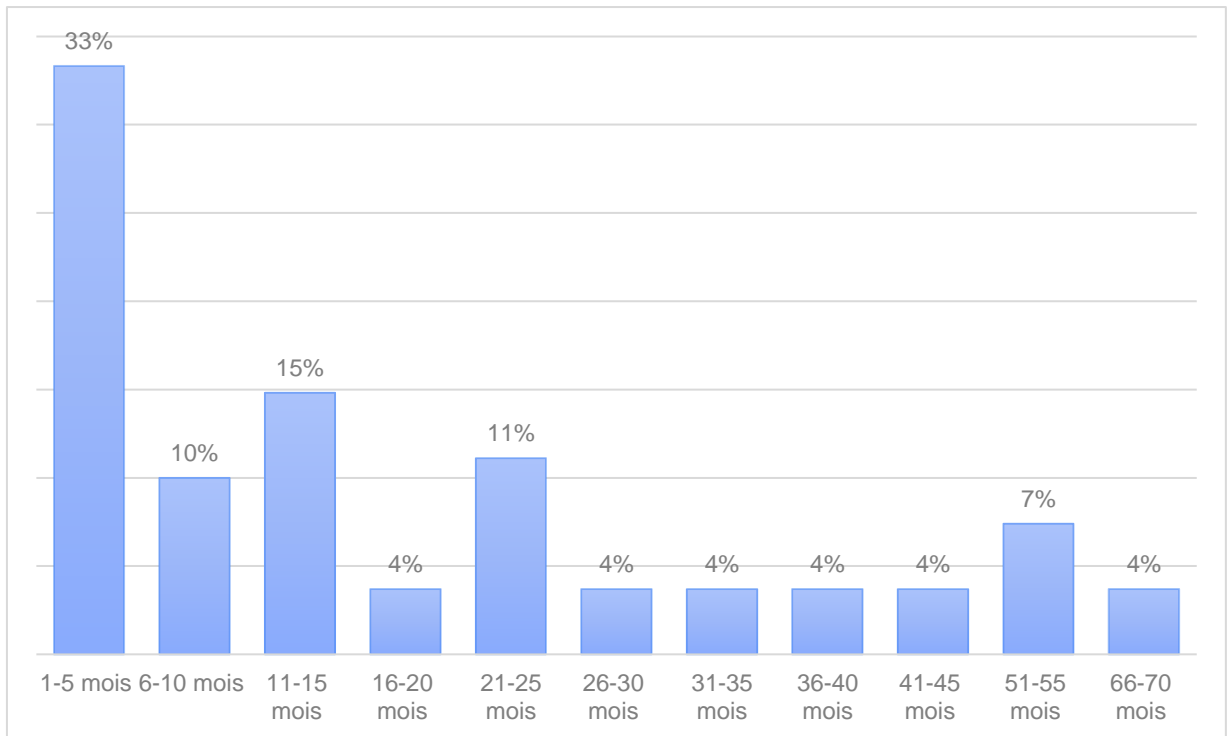
La scintigraphie osseuse était réalisée chez seulement 64 patientes ce qui représente 55.7% avec présence de métastases osseuses dans 11 patientes. (Figure n° 21)



**Figure n° 21 : Imagerie et Détection des Métastases chez les Patients Atteints d'un Cancer du Sein HER2 Positif.**

**9.3 Intervalle entre le diagnostic et métastases :**

L'intervalle entre le diagnostic et les métastases a été précisé chez 22 patientes. Le délai moyen était de 4 mois. Les extrêmes étaient de 01 mois et 70 mois . (Figure n° 22)



**Figure n° 22: intervalle en mois entre le diagnostic initial et métastases.**

### III. DONNEES DU TRAITEMENT :

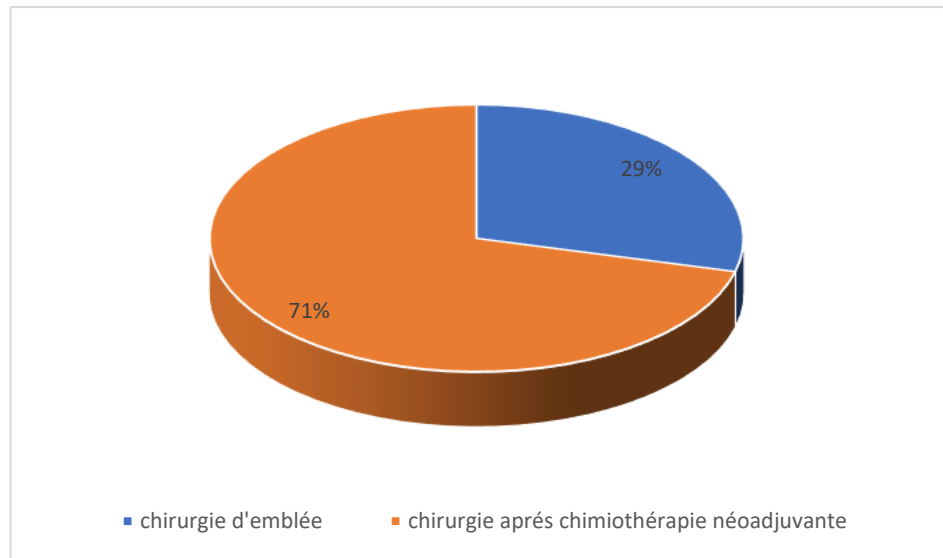
#### 1. Chirurgie :

##### 1.1 Chirurgie du sein :

Au cours de la présente étude toutes les patientes ont bénéficié d'une chirurgie .

- Une chirurgie d'emblée chez 29 % patientes.
- Une chirurgie après une chimiothérapie néoadjuvante chez 71 % de la population.

(Figure n°23).

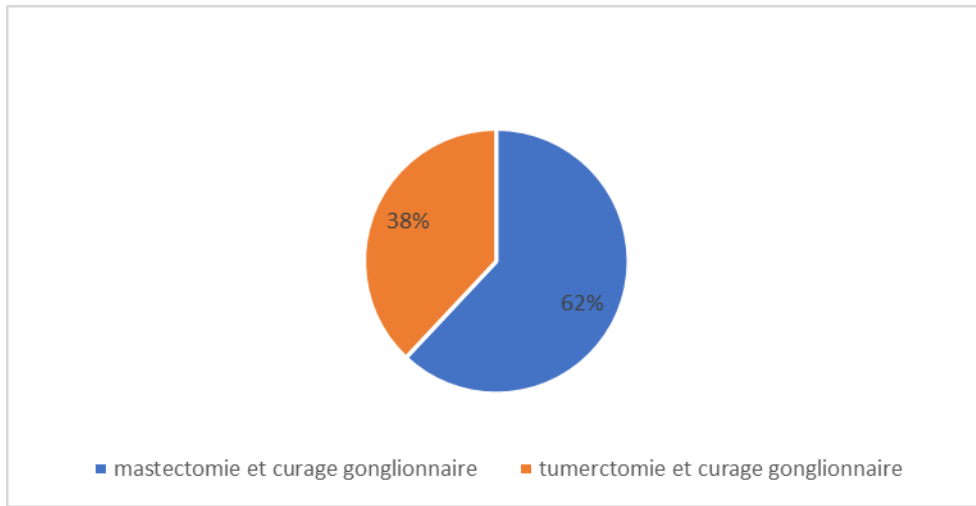


**Figure n° 23 : répartition des patientes en fonction du temps de la chirurgie.**

Un traitement radical par mastectomie plus curage des ganglions axillaires a été entrepris chez 62% des patientes, et seulement 38 % ont bénéficié d'un traitement conservateur par tumorectomie (figure n° 24).

Les marges d'exérèse ont été précisées chez 96 patientes, parmi lesquelles 3,1 % présentaient des marges tumorales.

l'oncoplastie n'a été mentionnée que dans un seul dossier, et seulement deux patientes ont bénéficié d'une prothèse mammaire.



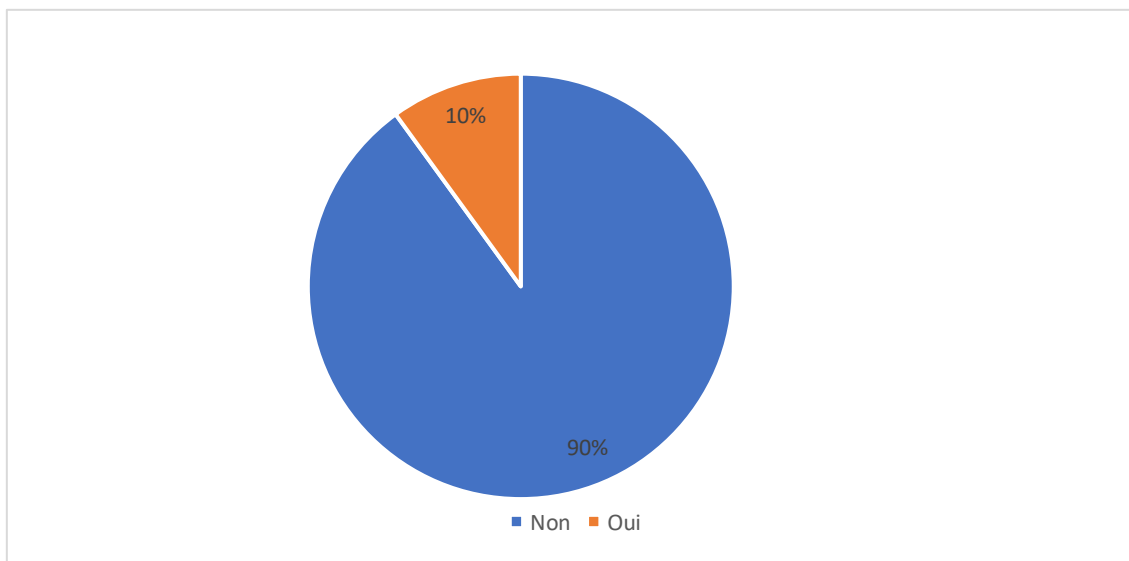
**Figure n° 24 : la nature de l'acte chirurgical**

**1.1. Chirurgie des métastases :**

Une chirurgie des métastases a été pratiquées chez 11 (10%) patientes

7 patientes ont eu un acte chirurgical au niveau du rachis.

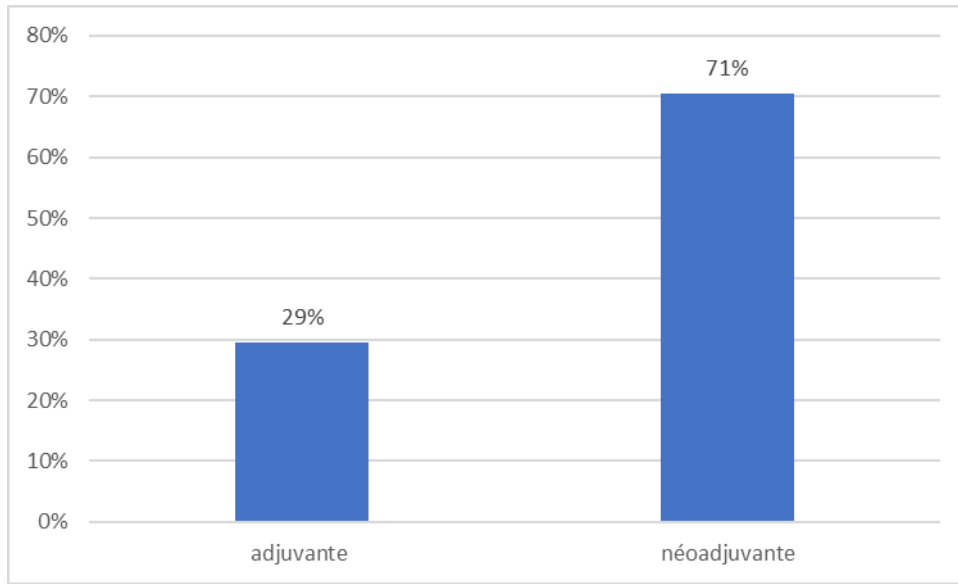
4 patientes ont eu une chirurgie d'une métastase cérébrale compliquée d'hypertension intracrânienne. (figure n°25).



**Figure n° 25 : chirurgie des métastases**

## 2. Chimiothérapie

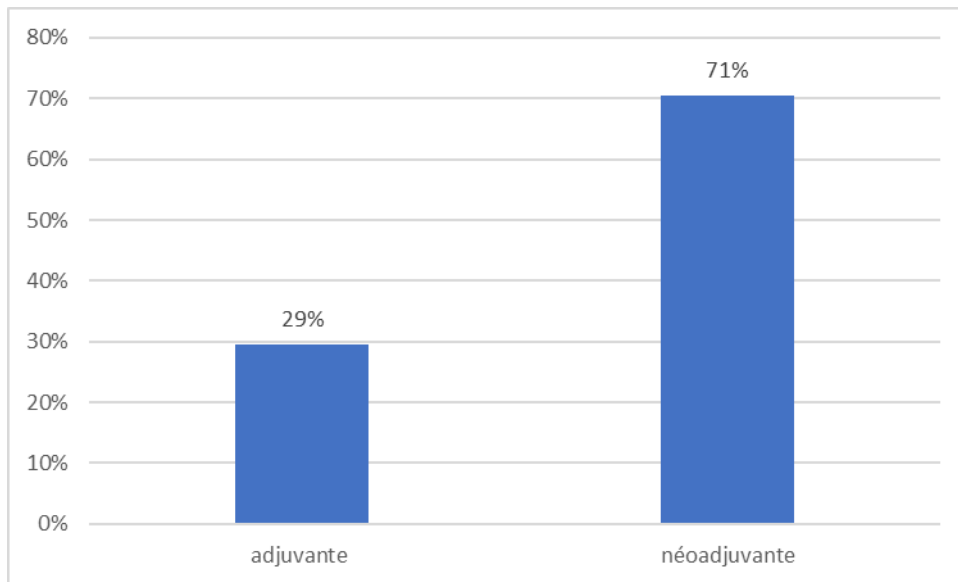
La chimiothérapie était prescrite chez 112 patientes ce qui représente 96.6 % des cas. La chimiothérapie néoadjuvante était prescrite chez 71% des patientes . Celle adjuvante est prescrite chez 29 %. (figure n° 26)



**Figure n° 26 : répartition des patientes en fonction de la chimiothérapie.**

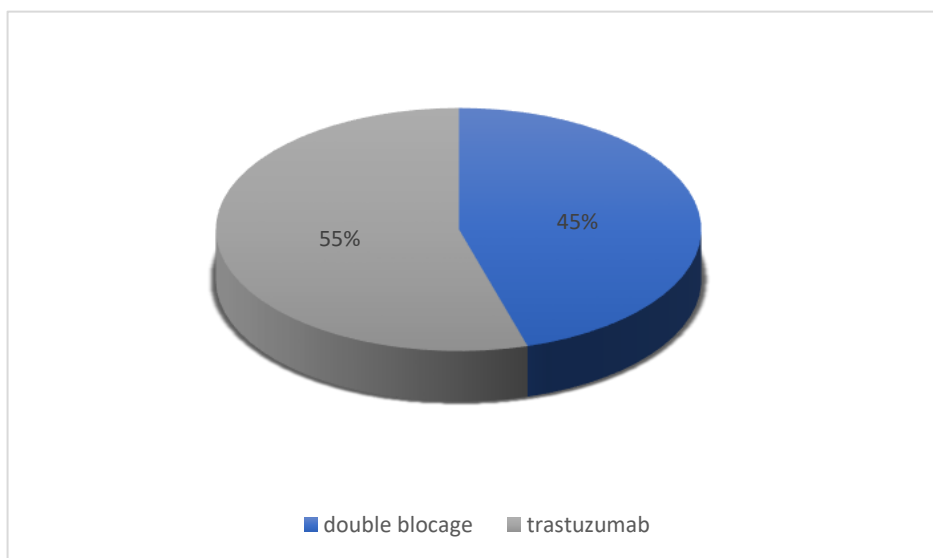
## 3. Thérapie ciblée

La thérapie ciblée a été administrée chez 112 patientes représentant 96,6 % des cas. Elle était prescrite en situation adjuvante chez 29 % des cas, et en situation néoadjuvante dans 71 % des cas. (Figure n° 27 )



**Figure n° 27 : la thérapie ciblée**

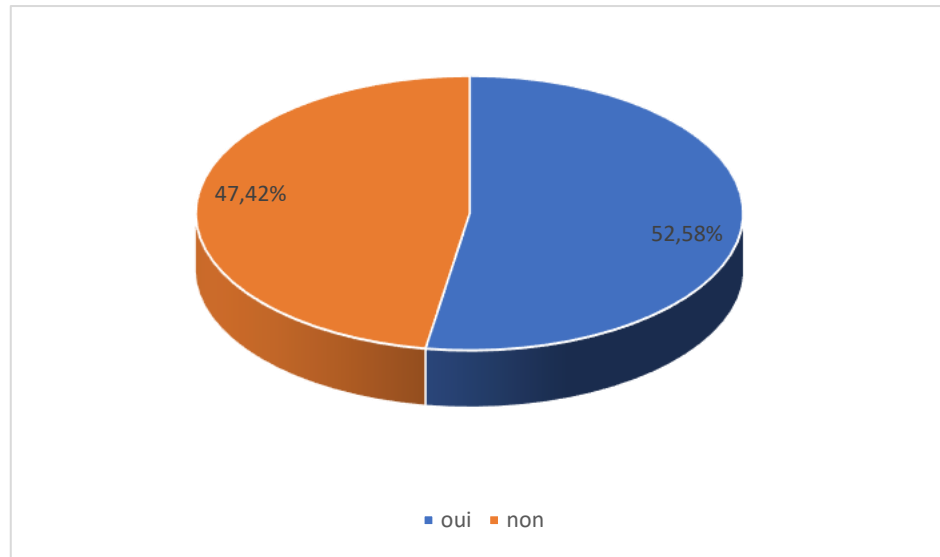
Le protocole de la thérapie ciblée était précisé chez 88 patientes dont 45% ont bénéficié d'un double blocage, tandis que 55 % patientes sont traitées par trastuzumab seul.



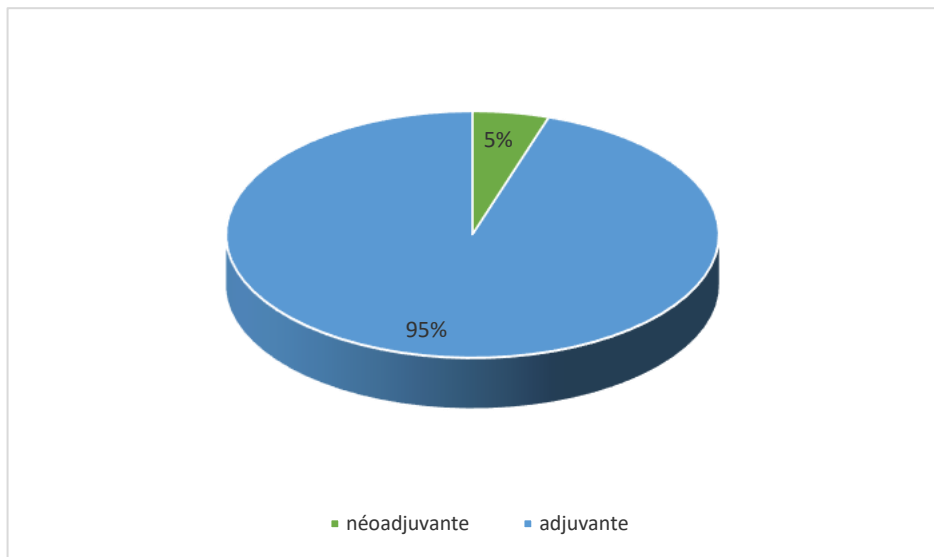
**Figure n° 28 : répartition des patientes HER2 + en fonction du protocole de la thérapie ciblée**

#### 4. L'Hormonothérapie :

La recherche des RH dans les pièces opératoires était systématique. 61 patientes ont bénéficié d'un traitement hormonal soit 52,58 % des patientes, et dans 95% des cas en situation adjuvante. (figure n°29 et n° 30) , les molécules les plus utilisés sont le tamoxifène et létrozole



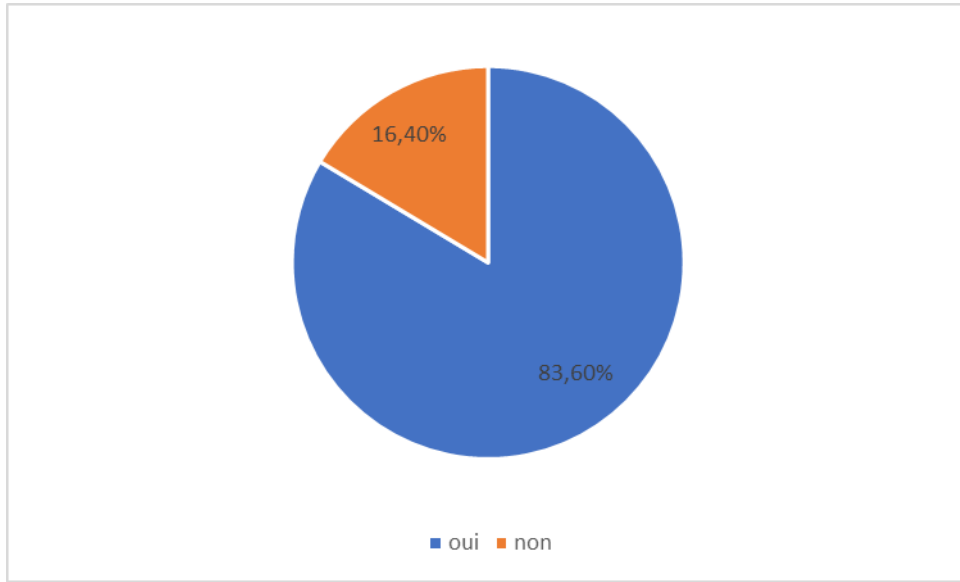
**Figure n° 29 : nombre des patientes qui ont bénéficié d'une hormonothérapie**



**Figure n° 30 : répartition des patientes HER2+ en fonction de temps de l'hormonothérapie**

## 5. La radiothérapie :

Une radiothérapie a été réalisée chez 97 Patientes (83.6%). La radiothérapie a été administrée en traitement adjuvant chez 100 % des patientes (figure n° 31)



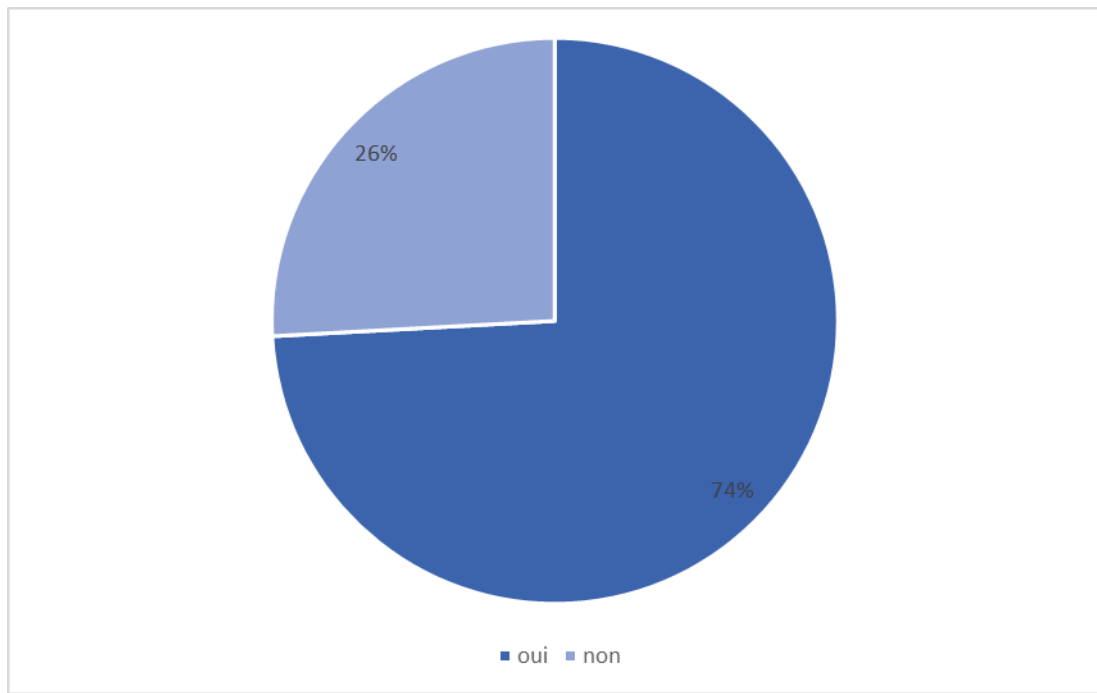
**Figure n° 31 : répartition des patientes en fonction de la réalisation de la radiothérapie .**

## IV. La survie :

### 1. Joignabilité des patientes

Dans le cadre de notre étude, nous avons tenté de contacter l'ensemble des participantes. Parmi elles, 86 patientes ont pu être jointes avec succès. Cependant, 30 patientes sont restées injoignables malgré nos efforts. (Figure n° 32)





**Figure n° 32 : joignabilité des patientes**

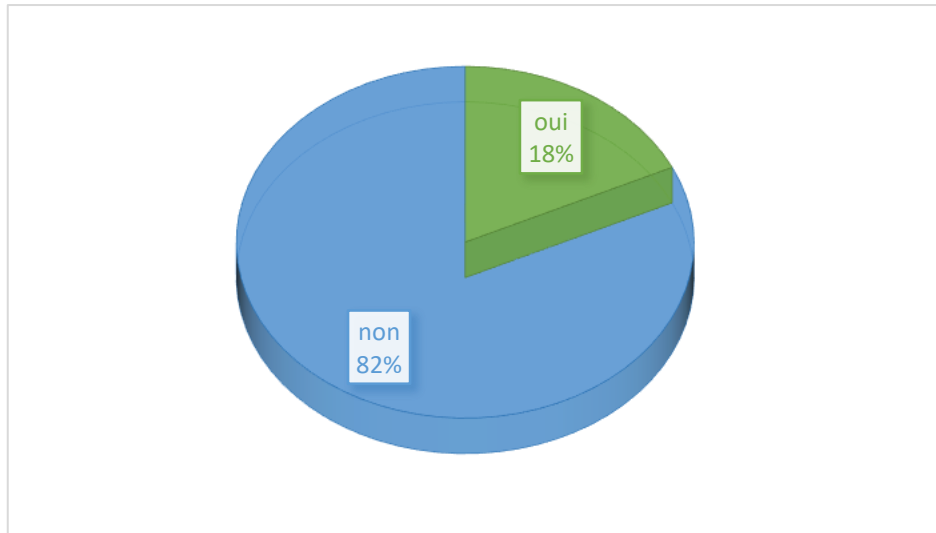
## **2. Suivi des patientes**

Parmi les 86 patientes joignables, les résultats de suivi se répartissent comme suit :

15 patientes sont décédées des suites des complications de leur cancer du sein. (Figure n° 33)

Une majorité de 64 patientes présente une rémission totale.

Enfin, 7 patientes ont connu des récives, toutes localisées sur le sein homolatéral



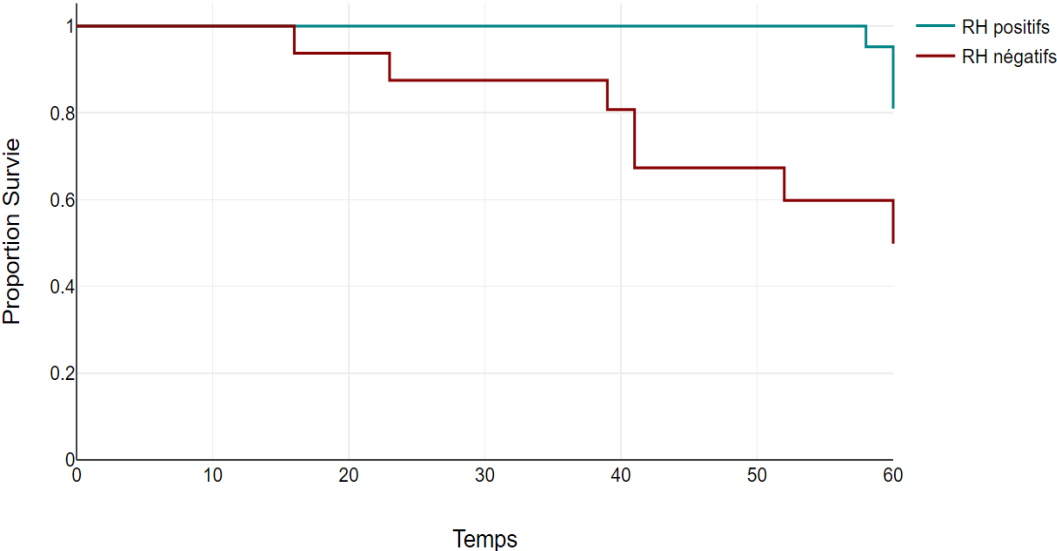
**Figure n° 33 : taux de décès chez les patientes HER2+**

### **3. Survie globale :**

Pour évaluer la survie dans les cancers du sein HER2 positif dans notre étude, nous avons rencontré une difficulté le temps de suivi n'était pas suffisant pour estimer la survie à 5 ans. Par conséquent, nous nous sommes limités à l'évaluation de la survie à 3 ans pour les patientes diagnostiquées en 2018, 2019 et 2020.

Le total des patientes dans cette période était 37 patientes. La survie moyenne était à 60 mois

D'après la courbe de KAPLAN – MEIER, on observe une différence notable de survie entre les groupes RH positifs et négatifs à 3 ans (36 mois). Les patients RH positifs maintiennent un taux de survie de 100% à ce stade, tandis que les patients RH négatifs présentent une survie d'environ 85%. (Figure n° 34)



**Figure n° 34 : la survie globale selon la positivité ou la négativité des récepteurs hormonaux chez les patientes HER2+.**



---

# DISCUSSION

---



## I. Biologie moléculaire des cancers her2 positif :

### 1. Voies de signalisations régulées par HER2 et leur rôle dans la fonction cellulaire :

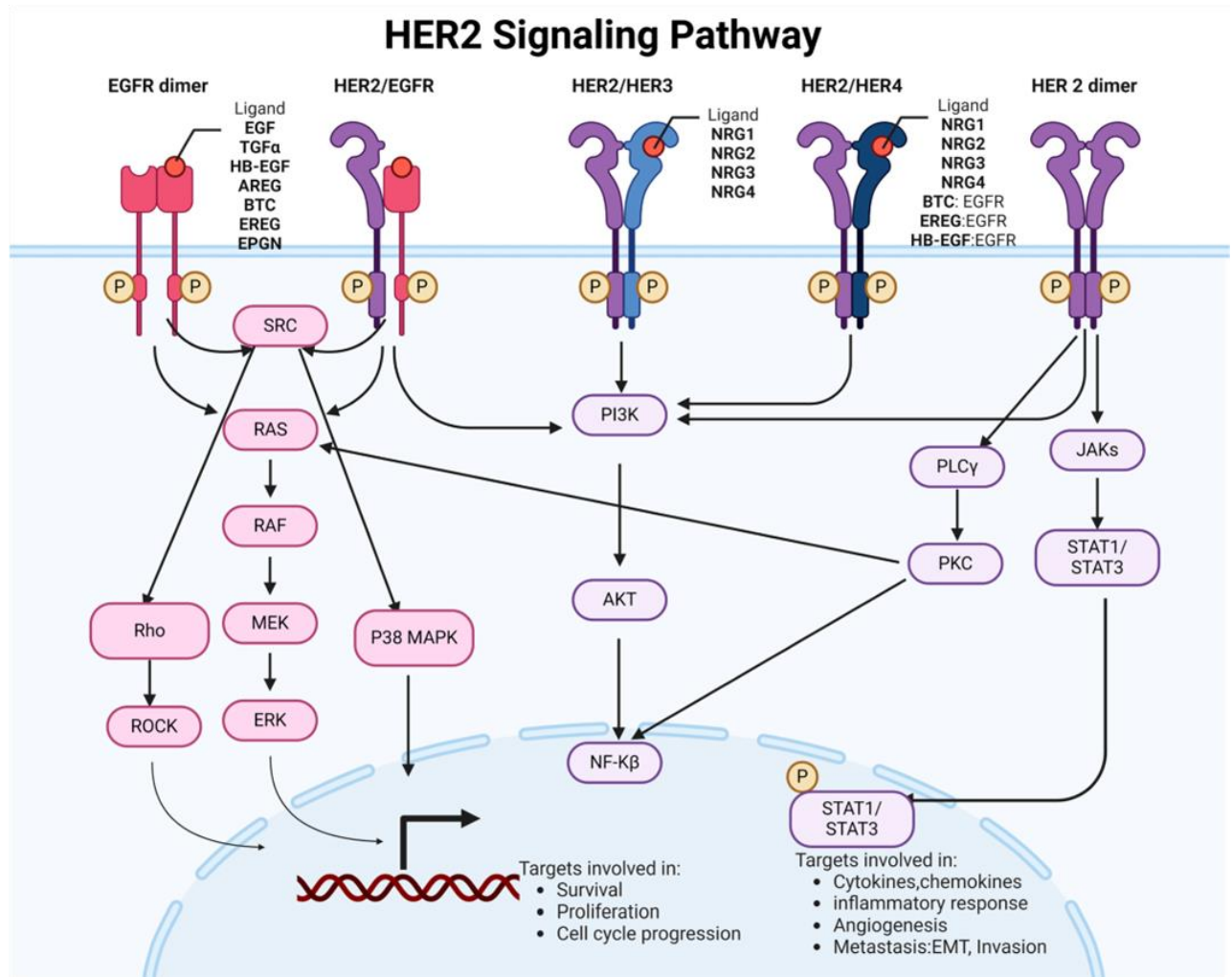


Figure n° 35. Représentation schématisée de la régulation de la signalisation HER2. [41]

La famille des tyrosine kinases EGFR comprend 4 récepteurs tyrosine kinases (HER1/EGFR/ErbB1, HER2/ErbB2, HER3/ErbB3 et HER4/ErbB4), qui initient de manière synergique de nombreuses voies de signalisation cellulaire.[9,14]

HER1, HER3, et HER4 sont activés au niveau de la membrane cellulaire par liaison avec des ligands distincts, induisant des changements de conformation dans le récepteur pour favoriser l'hétérodimérisation avec HER2 ou la formation d'un homodimère avec lui-même

pour activer les tyrosine kinases [8,9]. Bien qu'il ne possède aucune capacité connue de liaison à un ligand, HER2 présente l'activité kinase catalytique la plus puissante de la famille HER. [8,12]

HER2 est le chaperon de dimérisation préféré pour d'autres membres de la famille HER ou pour lui-même et est activé soit par homodimérisation avec d'autres récepteurs HER2 de manière indépendante du ligand, soit par hétérodimérisation médiée par un ligand avec d'autres membres de la famille HER par liaison de ligand. [15]

Bien que HER2 n'ait pas de ligand connu et que HER3 soit dépourvu d'activité kinase, l'interaction entre HER3 et HER2 a révélé que HER3 est le partenaire principal et le plus efficace de HER2, surtout lors de la liaison avec le facteur de différenciation neu. Parmi les autres protéines de la famille HER, HER4 active HER2 de manière moins efficace, et la transphosphorylation entre HER3 et HER1 est limitée. De plus, seule HER2 présente une phosphorylation constitutive de la tyrosine lors de sa surexpression.[12]

La surexpression de HER2 favorise la formation de nombreux hétérodimères et homodimères HER2, ce qui intensifie la signalisation cellulaire. Cela renforce la réponse aux facteurs de croissance, contribuant à une prolifération maligne accrue. [8,12,16]

Les voies de signalisation en aval du gène HER2 comprennent les voies PI3K/AKT, MAPK et la phospholipase C $\gamma$  (PLC $\gamma$ ). La voie PI3K/AKT assure la survie cellulaire, tandis que les voies Ras/ERK1/2 et PLC $\gamma$  participent à la prolifération cellulaire. [14,17]

La famille HER régule la prolifération et l'apoptose des cellules tumorales en activant les voies de signalisation STAT5A/B, p38 et JNK. Ces voies modulent l'activation des caspases et le clivage de PARP-1 via Bcl-2, influençant ainsi les mécanismes de survie et de mort cellulaire. [18,19]

Dans une proportion significative de cancers du sein, l'expression de MAPK est augmentée, avec une activation de la voie MAPK Ras/Raf/MEK/ERK1/2. Les niveaux d'activité de cette voie sont 5 à 10 fois plus élevés que dans des conditions bénignes, telles que les fibroadénomes et les maladies fibrokystiques .[20-21] De plus, l'activation de la voie MAPK

est associée à une mauvaise réponse à l'hormonothérapie et à une diminution des taux de survie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein clinique.[22-23]

Il existe une forte corrélation négative entre les voies PI3K/AKT et Ras/ERK, selon laquelle l'inhibition d'une voie déclenche généralement l'activation de l'autre voie. [24,25] Les recherches indiquent que PI3K peut être activé comme effecteur en aval de Ras.[26] L'ERK activé supprime l'induction de la signalisation PI3K/AKT médiée par RTK par la phosphorylation des adaptateurs d'échafaudage GAB1 et GAB2.[10]

Simultanément, les voies Ras-Raf-MEK-ERK et PI3K-AKT interagissent au niveau de Raf-1 et d'AKT. Des doses élevées d'insuline analogue au facteur de croissance I (IGF-I) activent rapidement l'AKT, ce qui inhibe ensuite l'activation de Raf par la phosphorylation du résidu Ser-259.[27] De plus, l'inhibition de mTORC1 dans les cancers humains déclenche l'activation de la voie Ras/MAPK via la boucle de rétroaction S6K-PI3K-Ras, favorisant ainsi l'activation d'AKT et la phosphorylation d'ERK.[28]D'où l'inhibition réciproque et la régulation par rétroaction entre le PI3K/AKT et Les voies MAPK participent non seulement à des processus cruciaux tels que la croissance et la prolifération cellulaires normales, mais augmentent également le défi du blocage complet des voies HER2/ PI3K/AKT et MAPK avec un médicament singulier. En outre, d'autres mécanismes distincts peuvent activer la voie HER, complexifiant davantage son système de signalisation. Par exemple, des récepteurs membranaires supplémentaires, comme le récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline de type I (IGF-IR), sont également impliqués, [29] peut s'hétérodimériser avec HER2 et initier une réaction en cascade de phosphorylation [30]. La prolactine peut activer les voies de signalisation en aval de l'EGFR et de HER2 par le biais d'une communication croisée au sein du récepteur de la prolactine (PRLR) [31] et EGFR/HER2.

## 2. Voie de signalisation PI3K/AKT PI3K :

L'enzyme PI3K, composée de 8 isoformes chez les mammifères, est liée à la membrane plasmique et se divise en 3 classes (I-III) selon ses caractéristiques structurales et la spécificité de ses substrats. La classe I des PI3K est hétérodimérique, avec une sous-unité régulatrice (p85 $\alpha$ , p85 $\beta$ , p85 $\gamma$ ) et une sous-unité catalytique activée (p110 $\alpha$ , p110 $\beta$ , p110 $\delta$ , p110 $\gamma$ ). Les enzymes de classe IA (PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$ , PI3K $\delta$ ) et de classe IB (PI3K $\gamma$ ) sont les protéines liées au cancer les plus caractéristiques. Les PI3K de classe I sont principalement activées par la signalisation des récepteurs tyrosine kinase (RTK), bien que certaines enzymes contenant p110 $\beta$  puissent également être activées par des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR). [32,33]

Les PI3K de classe II sont des monomères de grande taille, comprenant trois types d'enzymes différents (PI3K $\zeta$ , PI3K $\nu$  et PI3K $\xi$ ). In vitro, ces enzymes préfèrent produire du phosphatidylinositol-3-phosphate (PI-3-P) et du phosphatidylinositol-3,4-biphosphate (PI-3,4-P<sub>2</sub>). De plus, in vivo, elles peuvent générer du PI-3-P, du PI-3,4-P<sub>2</sub> et potentiellement du PIP<sub>3</sub>. En revanche, les PI3K de classe III n'ont qu'un seul membre, VPS34 (également connu sous le nom de PI3K-C3), et qui est le seul PI3K exprimé dans tous les eucaryotes et qui produit du PI-3-P à partir du phosphatidylinositol (PI) in vivo. [36,37]

L'AKT est le principal effecteur en aval de la voie PI3K. L'activation de la PI3K par des signaux extracellulaires entraîne le recrutement et l'activation de l'AKT dans presque toutes les cellules et tissus. Ainsi, la PI3K et ses dérivés lipidiques sont souvent considérés comme essentiels à l'activation adéquate de l'AKT.[10]

Lors de l'activation des PI3K de classe I, ceux-ci phosphorylent le PIP<sub>2</sub> pour produire le second messenger PIP<sub>3</sub>, une action pouvant être inversée par PTEN. PIP<sub>3</sub> sur la membrane cellulaire recrute PDK1 et AKT via leurs domaines PH. Une fois lié, PDK1 active et phosphoryle le site T308 d'AKT, tandis que mTORC2 phosphoryle le site S473 d'AKT. Les deux enzymes, PDK1 et mTORC2, sont essentielles pour une activation complète de l'AKT, bien que leurs



phosphorylations agissent de manière indépendante, influençant la spécificité des substrats d'AKT [11,33]

Une fois activée, l'AKT se diffuse dans le cytoplasme et le noyau, phosphorylant divers effecteurs aux fonctions distinctes. Le premier substrat direct identifié de l'AKT est la glycogène synthase kinase 3 bêta, dont la phosphorylation réduit son inhibition sur la cycline D1, favorisant ainsi la prolifération. La voie PI3K/AKT active le complexe mTORC1 en inhibant le complexe TSC2, qui régule la GTPase Rheb. Rheb-GTP actif stimule mTORC1, tandis que mTORC1, une fois activé, inhibe S6K et la protéine de liaison au facteur d'initiation de la traduction eucaryote 4E, favorisant ainsi la synthèse des ribosomes et des protéines. De plus, l'AKT phosphoryle et inactive p21 et p27, ce qui accroît la prolifération cellulaire, tout en régulant négativement l'apoptose en inhibant les facteurs pro-apoptotiques comme Bax, Bad et Forkhead box protein O [10,11].

. Dans des conditions normales, l'activité de l'AKT est régulée par des phosphatases lipidiques et des phosphatases protéiques. Les phosphatases lipidiques INPP4B hydrolysent le PI-3,4-P2 pour produire le PI-3-P, ce qui limite le recrutement membranaire de l'AKT et exerce un effet similaire à celui de PTEN [39] De plus, les protéines phosphatases PHLPP1/2 et la protéine phosphatase 2A (PP2A) déphosphorylent les résidus S473 et T308, inhibant ainsi directement l'activité de l'AKT. [38,39]

La voie de signalisation PI3K/AKT est régulée par rétroaction négative. L'une des mécanismes implique la voie dépendante de mTOR-raptor, qui interfère avec l'activation de PI3K médiée par le substrat du récepteur de l'insuline (IRS). L'activation de mTORC1 entraîne la dégradation de l'IRS1/2 par phosphorylation de mTORC1 ou S6K1, ce qui réduit l'activation de PI3K. [40]

Sous l'influence de ces mécanismes de régulation, la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR maintient un équilibre dynamique.

### **3. Dysrégulation du gène HER2 :**

#### **3.1. Régulation de l'expression et de l'activation de HER2 :**

L'expression de HER2 est principalement régulée au niveau de la transcription des gènes [42]. Les Facteurs de transcription, tels que Sp1 [43], AP-2 [44], et Ets-1 [45], peut interagir avec des éléments régulateurs spécifiques situés dans la région promotrice ou amplificatrice du gène HER2, ce qui active ou réprime la transcription de ce gène. De plus, des facteurs tels que les facteurs de croissance, les hormones et les oncogènes, qui influencent l'activité des facteurs de transcription, peuvent également affecter indirectement les niveaux d'expression du gène HER2.

Les modifications épigénétiques, telles que la méthylation de l'ADN et l'acétylation des histones, peuvent réguler l'expression du gène HER2 en modulant la structure de la chromatine et l'accessibilité au mécanisme transcriptionnel [46]. Des changements épigénétiques aberrants, tels que l'hypo méthylation de la région promotrice de HER2, peuvent augmenter l'expression de HER2 dans les cellules cancéreuses [47].

Les microARN (miARN) sont de petits ARN non codants qui peuvent réguler l'expression des gènes après la transcription en se liant à la région non traduite 3' (UTR) des ARNm cibles et en inhibant la traduction ou en favorisant la dégradation de l'ARNm. Plusieurs miARN ont été identifiés comme régulateurs de l'expression de HER2, certains miARN supprimant l'expression de HER2 dans les cellules cancéreuses [48]. Plusieurs protéines régulatrices modulent l'activation de HER2 en favorisant ou en inhibant la dimérisation et/ou l'activité tyrosine kinase. Par exemple, la protéine chaperonne Hsp90 stabilise HER2 et facilite sa maturation et son activation [49]. À l'inverse, les phosphatases telles que PTPN12 peuvent déphosphoryler HER2, atténuant ainsi son activité de signalisation [50]. L'internalisation des récepteurs HER2 activés via l'endocytose sert de mécanisme de régulation négative de la signalisation HER2 [51]. Les récepteurs endocytés peuvent subir une dégradation lysosomale, conduisant à l'atténuation des voies de signalisation médiées par HER2.

L'activation aberrante des voies de signalisation, comme la voie Ras/Raf/MEK/ERK ou la voie PI3K/Akt, peut également entraîner une régulation positive de la transcription de HER2. De plus, les modifications post-traductionnelles telles que la phosphorylation, l'ubiquitination et la glycosylation peuvent influencer la stabilité, la localisation et l'activité de la protéine HER2. La phosphorylation des résidus de tyrosine de HER2 par des kinases, telles que Src ou des membres de la famille HER, peut renforcer l'activité de signalisation de HER2[52].

L'ubiquitination de HER2 par des ligases d'ubiquitine E3 peut entraîner sa dégradation par le protéasome, régulant ainsi les niveaux de protéine HER2 [53]. De plus, des interactions anormales avec d'autres récepteurs ou molécules de signalisation peuvent augmenter l'activité de signalisation de HER2 et favoriser la progression du cancer [54].

Les mutations du gène HER2 peuvent entraîner des modifications de la structure et de la fonction de la protéine HER2, contribuant ainsi au développement et à la progression du cancer. Bien que ces mutations soient relativement rares par rapport à l'amplification et à la surexpression du gène HER2, elles peuvent activer de manière constitutive les voies de signalisation associées, ce qui conduit à une croissance, une prolifération et une survie cellulaires incontrôlées [55]. De plus, certaines mutations du gène HER2 peuvent conférer une résistance aux thérapies ciblant ce gène. Certaines mutations du gène HER2 peuvent conférer une résistance aux thérapies ciblant le gène HER2 [56].

Des essais cliniques sont actuellement en cours pour évaluer l'efficacité des thérapies ciblant HER2 chez les patients atteints de cancers présentant des mutations de HER2, dans le but d'améliorer leurs résultats (étude DISNEY). La dysrégulation de l'expression et de l'activation de HER2 dans le cancer souligne l'importance des traitements ciblés. En tenant compte des mutations de HER2 et de leurs effets, il est possible d'orienter les thérapies de manière plus précise, améliorant ainsi les résultats pour les patients atteints de cancers avec mutations HER2. [41]

### **3.2. Interaction entre HER2 et les voies des récepteurs hormonaux :**

Dans le cancer du sein, la signalisation HER2 interagit avec les voies des récepteurs hormonaux, tels que le récepteur des œstrogènes (ER) et le récepteur de la progestérone (PR). Cette interaction est cruciale pour le développement de la tumeur, sa progression et la réponse thérapeutique. [41]

L'activation de HER2 peut renforcer l'activité transcriptionnelle des récepteurs hormonaux, tels que ER et PR, en activant les voies de signalisation en aval. La voie PI3K/Akt/mTOR, médiée par HER2, peut phosphoryler et activer ER, entraînant ainsi une augmentation de l'activité transcriptionnelle d'ER et une prolifération cellulaire dépendante des œstrogènes. De plus, la signalisation HER2 peut moduler l'expression et la fonction des protéines co-régulatrices qui interagissent avec les récepteurs hormonaux, renforçant ainsi l'activité de ces récepteurs [57].

Les récepteurs hormonaux, en particulier les récepteurs ER, peuvent également réguler l'expression de HER2 dans les cellules cancéreuses du sein. La stimulation des cellules cancéreuses du sein ER-positives par les œstrogènes peut induire l'expression de HER2, ce qui entraîne une augmentation de l'activité de signalisation de HER2 [58]. À l'inverse, l'inhibition de la signalisation ER par l'hormonothérapie, comme le tamoxifène, ou la privation d'œstrogènes peut diminuer l'expression de HER2 et réduire l'activité de signalisation de HER2 [59].

La signalisation des récepteurs hormonaux peut affecter la réponse des cellules cancéreuses du sein HER2-positives aux thérapies ciblant HER2, telles que le trastuzumab et le lapatinib. L'activation de la signalisation ER peut favoriser la résistance à ces thérapies en activant les voies de survie et en réduisant les effets cytotoxiques de l'inhibition de HER2. À l'inverse, l'inhibition de la signalisation ER, seule ou en combinaison avec des thérapies ciblant HER2, peut améliorer l'efficacité de ces traitements en sensibilisant les cellules cancéreuses du sein HER2-positives à la thérapie [57].

#### **4. Rôle de her2 dans les métastases :**

Des études cliniques ont montré que la surexpression, l'amplification et les mutations du gène HER2 sont associées à un potentiel métastatique accru et à un mauvais pronostic dans les cancers du sein de l'estomac et de l'ovaire [41].

L'activation de HER2 entraîne l'activation des voies de signalisation en aval, favorisant ainsi la progression et la prolifération du cycle cellulaire. L'activation d'ERK entraîne la phosphorylation et l'activation de facteurs de transcription, tels que c-Myc et la cycline D1, qui soutiennent la progression du cycle cellulaire. Par ailleurs, l'activation de HER2 via la voie PI3K/Akt/mTOR conduit à la phosphorylation et à l'inactivation de protéines pro-apoptotiques comme Bad, ce qui empêche l'apoptose. [60]

La signalisation HER2 peut également activer la voie NF- $\kappa$ B via AKT, qui régule les gènes de survie cellulaire et d'inflammation [61]. Et favorise la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT) [62], un processus dans lequel les cellules épithéliales acquièrent des caractéristiques mésenchymateuses, leur permettant de migrer et d'envahir les tissus environnants. La signalisation HER2 peut réguler à la hausse l'expression des métalloprotéinases matricielles (MMP) et faciliter l'invasion et les métastases des cellules cancéreuses [63]. Ces enzymes dégradent la matrice extracellulaire (ECM) et facilitent l'invasion des cellules tumorales à travers les tissus environnants.

Une fois que les cellules cancéreuses envahissent la matrice extracellulaire, la signalisation HER2 peut également favoriser l'intravasation, le processus par lequel les cellules cancéreuses pénètrent dans les vaisseaux sanguins ou lymphatiques, leur permettant de se disséminer vers des organes distants. De plus, la signalisation HER2 peut favoriser l'angiogenèse, via la régulation de HIF1 $\alpha$  [64].

L'angiogenèse dans le microenvironnement de la tumeur primaire fournit un apport sanguin à la tumeur en croissance et favorisant la dissémination des cellules cancéreuses dans la circulation sanguine. Une fois que les cellules cancéreuses se sont disséminées dans la circulation sanguine ou le système lymphatique, la signalisation HER2 peut favoriser leur

survie et leur colonisation dans des sites métastatiques distants. La voie PI3K/Akt/mTOR pilotée par HER2 améliore la survie et la migration des cellules cancéreuses dans le microenvironnement métastatique, établissant des tumeurs secondaires [56].

## **II. EPIDEMIOLOGIE :**

### **1. L'incidence :**

Dans notre étude, le cancer du sein HER2-positif représente 17,89 % du total des cas entre janvier 2018 et décembre 2023 au CHU Mohammed VI de Marrakech. Globalement, le cancer du sein HER2-positif constitue environ 15 à 20 % des cas dans la population générale. [65]

Aux États-Unis, selon les données du SEER pour la période 2017–2021, 14 % des carcinomes mammaires étaient HER2-positifs. [66]

Le pourcentage de 17,89 % observé dans notre étude s'inscrit donc dans la moyenne des taux rapportés à l'échelle mondiale.

### **2. Influence de l'Age dans les cancers HER2 positif :**

Dans notre étude, l'âge moyen au moment du diagnostic de cancer du sein était d'environ 50 ans, avec des extrêmes allant de 25 à 78 ans. De plus, 18 % des patientes étaient âgées de moins de 39 ans.

Bien que le cancer du sein puisse survenir à tout âge, le risque augmente avec l'âge. Le risque d'apparition du cancer du sein est de 1,5 % à 40 ans, de 3 % à 50 ans, et dépasse 4 % à 70 ans. Il est intéressant de noter une relation entre l'âge des patientes et les sous-types moléculaires du cancer du sein. Le sous-type triple négatif, est le plus souvent diagnostiqué chez les femmes de moins de 40 ans. En revanche, le sous-type HER2-positif atteint son pic d'incidence entre 50 et 59 ans, avec une incidence de 31,6 % et un risque à vie de 1,78 %. Chez les patientes de plus de 70 ans, le sous-type luminal A est le plus fréquent. [67]

Une étude rétrospective, basée sur une cohorte de 24 469 patientes diagnostiquées avec un cancer du sein invasif entre 2005 et 2014, a révélé que les patientes

plus jeunes (<35 ans et 35–39 ans) présentaient des formes de la maladie plus avancées et agressives. Ces patientes étaient plus susceptibles d'avoir des caractéristiques à haut risque, telles que des biomarqueurs HER2–positifs ou triple négatif. [68]

Les résultats de notre étude montrent une concordance avec ces observations, notamment en ce qui concerne les 18 % des cas où les individus sont jeunes, avec un âge inférieur à 39 ans.

### **3. L'Influence de la génétique :**

Il a été démontré qu'un antécédent familial matri- ou patrilinéaire de cancer du sein augmente le risque ultérieur de faire un cancer du sein. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est apparu à l'âge jeune, ou qu'il était bilatéral. [69]

Dans notre série, un antécédent familial de cancer du sein a été rapporté chez 15,8 % des patientes.

Le taux d'incidence du cancer du sein est notablement plus élevé chez les patientes ayant des antécédents familiaux, indépendamment de l'âge. Cette association est influencée par des changements épigénétiques et des facteurs environnementaux pouvant agir comme des déclencheurs. De plus, des Antécédents familiaux de cancer de l'ovaire, notamment ceux liés aux mutations BRCA1 et BRCA2, peuvent également augmenter le risque de cancer du sein. [67]

Les mutations BRCA1/2 entraînent une instabilité génétique qui augmente le risque de cancer du sein, mais dans ces cas rares où une surexpression du gène HER2 est également présente, cela justifie l'exploration de thérapies combinées. En particulier, les inhibiteurs de PARP (Poly-ADP-Ribose Polymerase), comme l'olaparib, ont montré leur efficacité dans les cancers liés à BRCA, et leur utilisation pourrait également être pertinente dans des cancers HER2–positifs associés à BRCA. [70]

À travers une étude de cohorte rétrospective appariée, des données ont été recueillies auprès de 700 femmes diagnostiquées avec un cancer du sein invasif opérable entre janvier 2006 et décembre 2016, qui avaient subi un dépistage des mutations germinales du gène

BRCA. Les chercheurs ont analysé les caractéristiques clinicopathologiques ainsi que les taux de survie en fonction du statut BRCA et HER2. Les résultats ont révélé que la cooccurrence de mutations du gène BRCA et d'un statut HER2 positif constitue un facteur de mauvais pronostic pour les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce ou localement avancé.[71]

Dans notre étude, malheureusement, il n'y avait pas de tests génétiques ni de recherche des mutations BRCA1 ou BRCA2.

### **III. Aspects cliniques :**

#### **1. Taille de la tumeur :**

La taille tumorale est un facteur pronostique crucial, directement corrélé au taux de survie. Les patientes présentant des tumeurs de petite taille ont généralement de meilleures chances de survie. [72]

Dans notre série, les cancers du sein de stade cT2 sont les plus fréquents, représentant 43% de tous les cas.

Une étude rétrospective réalisée à partir des données de 584 patientes présentant un cancer du sein avec une maladie HER2–borderline, confirmée par immunohistochimie a mis en évidence une association entre l'amplification de HER2 et une taille tumorale plus large [73]

Taucher et al. ont constaté une relation inverse entre la taille de la tumeur et le statut HER2, seulement 32,8 % des 67 patientes atteintes de tumeurs de plus de 5 cm qui étaient HER2–positives . [74]

En revanche, une autre étude menée par Prati et al. n'a trouvé aucune association entre le statut HER2 déterminé par FISH et la taille tumorale, l'état ganglionnaire, la présence d'invasion lymphovasculaire (LVI) ou l'âge des patientes . [75]

#### **2. Atteinte ganglionnaire :**

La présence d'une atteinte ganglionnaire constitue le deuxième facteur pronostique par ordre d'importance, de façon globale et dans chaque stade T. Le pronostic varie en effet selon qu'il existe ou non un envahissement ganglionnaire et même selon le degré de cet envahissement. [72]



Dans notre étude, 66 % des cas étaient au stade cN0, c'est-à-dire sans atteinte ganglionnaire.

De plus une étude rétrospective a examiné les données de 16 552 patientes ayant subi une chirurgie du sein au Samsung Medical Center entre 2000 et 2015. L'objectif de l'étude était de recueillir des informations sur plusieurs paramètres essentiels, notamment la taille de la tumeur, le nombre de ganglions lymphatiques positifs et le sous-type moléculaire du cancer du sein a montré que l'incidence des métastases ganglionnaires différait selon le sous-type moléculaire du cancer du sein. Les types luminaux ont tendance à avoir une incidence plus élevée de métastases ganglionnaires que HER2 ou triple négatif. [72]

Cependant, une autre étude menée par Prati *et al.* N'a trouvé aucune association entre le statut HER2 et l'état ganglionnaire. [75]

### **3. Les métastases :**

Les métastases initiales des cancers, en particulier du cancer du sein HER2-positif, se localisent souvent dans les os (près de 50 % des cas), ainsi que dans les parties molles comme les ganglions lymphatiques et la peau. Viennent ensuite les atteintes pleuro-pulmonaires et hépatiques. Les métastases multiples sont relativement rares lors de la première rechute, ne touchant que 10 à 15 % des patientes. [76]

Dans notre étude, nous avons observé que 19 % des patientes présentaient des métastases, avec un délai moyen de survenue de 04 mois après le diagnostic initial, bien que ce délai varie de 1 à 70 mois , Les métastases se localisaient principalement dans les poumons, le foie, les os, et le cerveau, ce qui est cohérent avec les résultats d'autres études et les schémas de métastatisation connus dans le cancer du sein. [74]

Le facteur HER2 joue un rôle central non seulement dans la progression de la tumeur primaire mais aussi dans la facilitation de la propagation métastatique. Le statut HER2 dans les métastases tend à refléter celui de la tumeur primaire.[77]

#### **4. Particularités à l'imagerie des cancers du sein her2 positif :**

Dans notre étude, toutes les patientes ont bénéficié du couple mammographie – échographie. Les résultats ont montré que 66 % des lésions mammographiques étaient classées ACR 5 selon la classification BI–RADS. En outre, des lésions classées ACR 4 ont été observées dans 28 % des cas.

La majorité des lésions étudiées sont unilatérales chez 93% patientes, 56% révèlent des microcalcifications, Concernant la distribution des lésions, la majorité sont unifocales 79% cas. De plus, 70% des cas présentent des spicules. Une désorganisation architecturale a été observé chez 17% cas . Enfin, 26% des patientes présentaient des anomalies cutanées

L'apparence typique du cancer du sein HER2 positif à la mammographie est celle d'une masse irrégulière avec des contours spéculés.et est souvent associée à la présence de microcalcifications. [78]

Plusieurs modèles radiomiques ont été développés pour prédire le statut HER2 positif dans le cancer du sein, notamment un modèle utilisant un classificateur logistique associé au module URF (Caractéristiques radiomiques des ultrasons). Ces approches permettent d'analyser les caractéristiques d'imagerie afin de distinguer efficacement les cancers HER2 positifs. De plus entropie de zone (ZE) a été associée à la présence de calcifications dans les images échographiques de ces cancers. Cette association pourrait refléter l'activité des cellules immunitaires, qui jouent un rôle crucial dans la régulation des processus tumoraux . [79]

## IV. CARACTERISTIQUES ANATOMOPATHOLOGIQUES ET FACTEURS

### PRONOSTIQUES :

#### 1. Le type histologique :

Les cancers du sein invasifs englobent une grande variété de tumeurs, On peut identifier au minimum 18 sous-types histologiques distincts de cancer du sein. [80]

Dans notre étude le type histologique le plus fréquent était le carcinome mammaire invasif de type non spécifique NST avec un pourcentage de 77 %, Ce qui conforme aux donnée de la littérature qui classe le cancer du sein invasif de type non spécifique (NST), anciennement connu sous le nom de carcinome canalaire invasif, étant le sous-groupe le plus fréquent constituant entre 40% et 80% de tous les cas. [81] Notamment dans les cancers HER2 positif. Une étude réalisée entre janvier 2015 et juillet 2022 a collecté des données cliniques et pathologiques sur 527 patients atteints de cancer du sein HER2 positif, traités au Centre de Cancérologie de l'Université Fudan à Shanghai (FUSCC). Les scores d'immunohistochimie (IHC) HER2 et les résultats de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) étaient disponibles pour ces patients. Le principal type histologique identifié dans cette cohorte était le carcinome mammaire invasif de type non spécifique.[82]

Le type histologique joue un rôle très important dans le pronostic de la maladie. La valeur pronostique du type histologique peut être classée en plusieurs groupes pronostiques, allant des tumeurs très indolentes aux plus agressives. Les cancers très indolents, comme le carcinome adénoquameux pur de bas grade ou le carcinome adénoïde kystique, ont un excellent pronostic avec un potentiel métastatique limité. À l'autre extrême, on trouve les cancers de mauvais pronostic tels que les carcinomes invasifs de type non spécifique (IBC-NST) de haut grade ou les carcinomes métaplasiques de haut grade. Entre ces deux pôles se situent les groupes d'excellent pronostic comme les carcinomes cribriformes et tubulaires invasif purs de petite taille,

de bon pronostic incluant les carcinomes lobulaires et mucineux, et de pronostic modéré comme les IBC–NST de grade 2. [80]

## **2. Grade histopronostique de scraff–bloom–richarson :**

Le grade histo–pronostic SBR permet de mesurer la prolifération tumorale en se basant sur le degré de différenciation de la tumeur, le pléomorphisme nucléaire et l'index mitotique (taux de mitoses). [83]

Dans notre série, seulement 29 % des patientes étaient classées en grade SBR III

La signification pronostique du classement histologique SBR a été largement étudiée.

Plusieurs études ont démontré une forte corrélation entre le grade de Nottingham et les marqueurs moléculaires tels que les récepteurs hormonaux (HR), HER2/neu, et p53. Cette corrélation est particulièrement pertinente pour les tumeurs HER2 positives, qui sont souvent de grade histologique élevé, ce qui reflète une prolifération plus agressive. [84]

Selon cette étude, qui explore la relation entre le statut HER2, les récepteurs hormonaux (ER et PR), et le grade histologique des cancers du sein, il est démontré que les tumeurs de grade III, particulièrement celles avec un statut HER2 positif, présentent un risque accru de récurrence et de mortalité par rapport aux tumeurs de grade II, notamment au cours des cinq premières années suivant le diagnostic. [85]

## **3. Les embolies vasculaires péri–tumorales :**

L'invasion lymphovasculaire (LVI), qui fait référence à l'invasion des espaces lymphatiques, des vaisseaux sanguins ou des deux dans la région péri-tumorale par les embolies tumorales, constitue un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein, leur positivité s'est révélée être un facteur de risque indépendant chez des patientes sans envahissement ganglionnaire, et leur présence favorise les métastases à distance et diminue le taux de survie. [86]

Dans la pratique clinique actuelle, les tests génomiques sont de plus en plus utilisés pour guider les décisions thérapeutiques dans le cancer du sein avec récepteurs

hormonaux positifs et HER2 négatifs. Ces tests permettent de mieux évaluer le risque de récurrence et d'orienter les patients vers des traitements appropriés, en particulier en ce qui concerne l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante. Avec l'intégration de ces tests génomiques, qui fournissent un outil fiable pour prédire les résultats à long terme, l'intérêt pour l'invasion vasculaire lymphatique (LVI) comme facteur prédictif. [87]

Dans notre série, les embolies vasculaires étaient présents dans 47% des cas.

Des recherches récentes ont porté sur la relation entre des embolies vasculaires et les principaux marqueurs biologiques prédictifs. Les embolies vasculaires ont été trouvées plus fréquemment dans les tumeurs qui étaient négatives pour les récepteurs hormonaux (HR), HER2 positives et qui avaient un indice de prolifération Ki-67 plus élevé. [88]

En revanche, une autre étude menée par Prati *et al.* N'a trouvé aucune association entre le statut HER2 et la présence des embolies vasculaires . [75]

#### **4. immunohistochimie et classification moléculaire :**

##### **3.1. L'oncogène hercept :**

HER2 est un récepteur tyrosine kinase, une protéine transmembranaire essentielle à la régulation de la croissance et de la division cellulaires [89]. Environ 20 à 30 % des cancers du sein surexpriment HER2, ce qui les rend généralement plus agressifs et augmente le risque de récurrence par rapport aux cancers HER2 négatifs. [90]

Le diagnostic du cancer du sein HER2 positif repose sur plusieurs approches pour évaluer précisément l'expression ou l'amplification du gène HER2. Parmi les techniques utilisées figurent l'immunohistochimie (IHC), l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) et l'hybridation in situ chromogène (CISH). Comme la FISH, la CISH utilise des sondes d'ADN qui ciblent la région du gène HER2, mais avec des marqueurs chromogènes. Une variante de cette méthode, l'hybridation in situ à l'argent (SISH), utilise la coloration à l'argent pour visualiser l'amplification du gène HER2, offrant des signaux clairs et nets facilement interprétables par

les pathologistes. De plus, le séquençage de nouvelle génération (NGS), une technique moléculaire à haut débit, permet également de détecter l'amplification de HER2. [41]

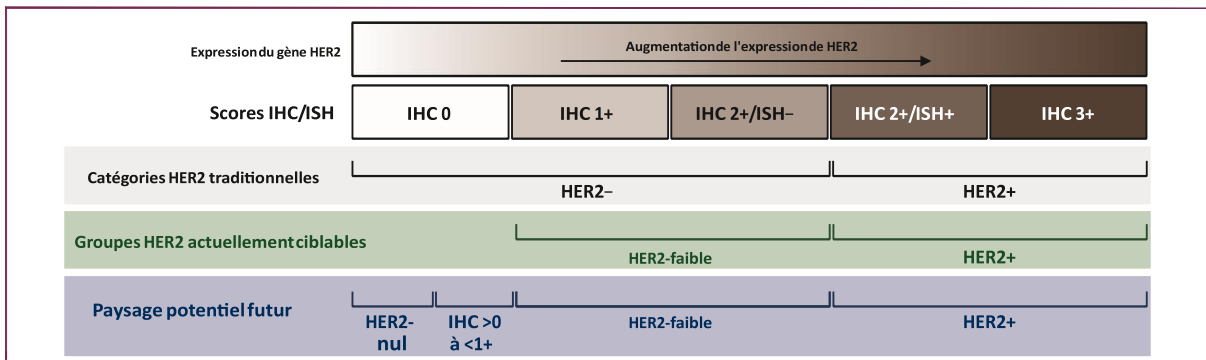
- Le statut HER2 a été classé comme : [91]
  - HER2 positif (IHC 3+ ou IHC 2+ avec hybridation in situ positif)
  - HER2 négatif (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+ avec hybridation in situ négatif (Figure n°36)).

Ces classifications sont basées sur la réponse au trastuzumab, mais ne reflètent pas toute la diversité de l'expression de HER2. [93,94]

Cependant, ce système de classification ne reflète pas l'ensemble du continuum d'expression de HER2. [91]

Actuellement on parle des tumeurs avec une faible expression de HER2 HER2-low ( IHC 1+ou IHC 2+/hybridation in situ négatif ), ainsi que ceux qui n'ont pas d'expression HER2 ( IHC 0) détectable, sont considérés comme HER2-négatif . [92]

Environ 60 % des cancers du sein HER2 [y compris le récepteur hormonal (HR) positif et la maladie HR-] peuvent être classées comme HER2-faible. [95 ,96]



**Figure n° 36 : Evolution de la classification HER2 et catégories actuelles. [95]**

Dans notre étude Les deux techniques les plus couramment utilisées pour évaluer la surexpression de HER-2 sont l'immunohistochimie (IHC) et l'hybridation in situ par fluorescence (FISH). 98.2 % des patientes avaient un statut HER2 IHC 3+ versus 1.8 % avec un statut HER2 IHC2+/FISH +

### 3.2. Statut des récepteurs hormonaux (RH) :

Les récepteurs d'œstrogène (RE) et de progestérone (RP) peuvent être détectés par immunohistochimie. Cette méthode utilise des systèmes de coloration spécifiques : le SP1 pour les récepteurs d'œstrogène et le 1E2 pour les récepteurs de progestérone. On considère qu'une tumeur est positive pour les RE ou RP si au moins 1% des cellules cancéreuses présentent une coloration positive pour ces récepteurs.[97]

Environ 75 % des tumeurs représentent des récepteurs d'œstrogène positifs, tandis que plus de 50% des cancers du sein ER+ expriment également les récepteurs de la progestérone. [98]

Dans notre série, les récepteurs hormonaux ont été dosés chez la totalité des patientes atteintes de cancer du sein ; on ne note que 36.2 % des malades représentant les deux récepteurs hormonaux positifs et 47.4 % des patientes représentent des RH négatifs tandis que 15.5 % des patientes ont un statut RE positif et RP négatif et une seule patiente a un statut RE négatif et RP positif.

Une étude rétrospective menée au premier hôpital affilié de l'Université Jiaotong de Xi'an, couvrant une période de 2012 à 2022, a analysé les données de 828 patients atteintes d'un cancer du sein HER2-positif. Les résultats ont révélé que le statut des récepteurs hormonaux (HR) avait un impact significatif sur les caractéristiques Clinico pathologiques et les schémas de métastases. Les patientes avec un statut HR+/HER2+ avaient tendance à présenter des tumeurs avec des caractéristiques plus favorables, telles qu'un grade histologique plus bas, un indice de prolifération Ki67 réduit, et une expression de HER2 modérée à l'immunohistochimie. [99]

Conformément aux résultats de notre étude qui a objectivé, sur les 55 patientes atteintes de cancer du sein HER2-positif avec des récepteurs hormonaux négatifs :

17 patientes ont été diagnostiqués à un stade avancé (cT4), et 22 présentaient une atteinte ganglionnaire. De plus, 20 patients avaient un stade SBR de 3, indiquant un grade histologique élevé. Les embolies vasculaires étaient positifs chez 21 patients,

tandis que 40 patients avaient un indice de prolifération Ki67 supérieur à 15 %, indiquant une forte activité tumorale. Par ailleurs, 13 patients présentaient des métastases, et 7 sont décédées.

Ces résultats soulignent la nature agressive de ce sous-groupe HR-/HER2+.

### **3.3. KI 67 :**

Ki67 représente un marqueur nucléaire immunohistochimique localisé largement utilisé en pathologie chirurgicale. L'immunoréactivité nucléaire pour Ki67 indique que les cellules sont en cycle et sont en phase G1 à S. Le pourcentage de cellules tumorales Ki67-positives (indice Ki67) fournit donc une estimation de la fraction de croissance dans les échantillons tumoraux. Dans le cancer du sein (CS), le taux de prolifération des cellules tumorales est l'un des marqueurs pronostiques les plus pertinents. [100]

Dans notre étude, 77 % des patientes présentaient un Ki-67 élevé, supérieur à 15 %.

Une étude a porté sur les données de 917 patients traités pour un cancer du sein précoce à l'hôpital universitaire d'Ulm entre 2013 et 2015. Les niveaux élevés de Ki67 ( $\geq 20\%$ ) étaient associés à un âge plus jeune, un envahissement ganglionnaire positif, à un grade tumoral élevé, à un carcinome de type histologique non spécifique, à un statut hormonal négatif, ainsi qu'à une surexpression du récepteur HER2.[101]

Un taux élevé de Ki67 avant traitement est lié à une meilleure réponse pathologique complète (pCR) après NAC dans les sous-types luminaux, renforçant ainsi sa valeur prédictive. [102]

### **3.4. Recherche de her2 dans les CCIS :**

La mise en œuvre systématique de l'immunohistochimie pour ER, PR et HER2 pourrait améliorer considérablement le bilan diagnostique des CCIS purs, au moins dans les essais cliniques, mais de préférence aussi dans la pratique courante. [103]

L'immunohistochimie HER2 (si nécessaire, l'hybridation in situ HER2 pour les cas



équivoques) signifie un coût supplémentaire et une charge de travail accrue pour les pathologistes, mais elle présente également plusieurs avantages [104,105]. Premièrement, le statut HER2 dans le CCIS semble être associé à un risque de récurrence ipsilatérale. Deuxièmement, le CCIS HER2-positif a tendance à être plus grand, avec un risque plus élevé de marges impliquées après chirurgie mammaire conservatrice et un bénéfice plus élevé de la radiothérapie adjuvante. La positivité HER2 dans le CCIS diagnostiqué par biopsie pure est associée à une augmentation du passage au stade de carcinome invasif après une chirurgie ultérieure. [103]

Troisièmement, l'immunohistochimie pourrait réduire la variabilité inter-observateur actuelle dans la classification morphologique du CCIS parmi les pathologistes, car la positivité HER2 est fortement corrélée à un grade élevé. [103]

La classification reproductible revêtera une importance croissante à l'avenir, surtout si la surveillance active est intégrée dans la pratique clinique comme une alternative valable à la chirurgie pour les patients atteints de carcinome canalaire in situ (CCIS) à faible risque. [103]

L'évaluation systématique du statut ER, PR et HER2 dans le CCIS pur est donc un instrument prometteur qui pourrait faciliter le développement de lignes directrices fondées sur des preuves et dépendantes du sous-type de CCIS, visant à réduire la thérapie chez les patients à faible risque.

Malheureusement, dans notre étude, la recherche de HER2 et des récepteurs hormonaux n'a été effectuée que chez les patientes présentant un cancer invasif. Aucun carcinome in situ n'a bénéficié d'une immunohistochimie avant la chirurgie.

## **V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :**

### **1. Les Stratégies néoadjuvantes du traitement :**

L'introduction du traitement systémique néoadjuvant (TSN) dans le traitement du cancer du sein a été associée à divers avantages [106]. Au départ, les avantages les plus importants du TSN étaient sa capacité à réduire la taille de la tumeur et à réduire le stade des tumeurs localement avancées, augmentant ainsi la probabilité d'une chirurgie mammaire conservatrice (CMC) [107-108] et réduire les complications postopératoires sans compromettre les résultats de survie [109,110].

De nos jours, et en plus de ce qui précède, le NST permet aux cliniciens d'intégrer la réponse au traitement dans Les plans de traitement, en conséquence, réduire ou augmenter l'intensité des traitements adjuvants locorégionaux et/ou systémiques [110]. Les patients dont les tumeurs présentent une réponse clinique au traitement systémique peuvent être candidats à un traitement de désescalade, par exemple, le remplacement d'une dissection complète des ganglions lymphatiques axillaires (ALND) par une dissection axillaire ciblée (TAD) ou même une biopsie du ganglion sentinelle [111-112], ou l'omission totale de la radiothérapie adjuvante [113].

D'autre part, des thérapies locales plus radicales telles qu'une radiothérapie adjuvante ainsi qu'une chimiothérapie supplémentaire peuvent être plus justifiées chez les patients dont les tumeurs présentent une réponse inadéquate au NST [114,115].

Données des essais NSABP B-18 et NSABP B-27 [107,110] ont montré que les résultats en termes de survie sans maladie (DFS) ou de survie globale (OS) chez les patients atteints d'un cancer du sein à un stade précoce ne différaient pas si la même chimiothérapie était appliquée dans le cadre néoadjuvant et adjuvant. Cependant, les résultats ont montré que les patients qui ont obtenu une réponse pathologique complète (pCR) définie comme ypTis/ypN0 ou ypT0/ypN0 avaient des résultats de survie significativement meilleurs que ceux présentant une maladie résiduelle après NST.

De même, une méta-analyse du Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

(EBCTCG) [116] ont montré que les patients ayant répondu au NST présentaient une récurrence à distance et une mortalité par cancer du sein inférieures à celles n'ayant pas répondu. D'autres analyses groupées ont révélé que cette association était plus forte chez les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif (TNBC) et chez ceux atteints d'un cancer du sein positif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) [117,118].

Ainsi, la présence de pCR et son association avec les critères de survie ont été utilisées pour développer des algorithmes de traitement en assignant les patients présentant une maladie résiduelle et un risque élevé de récurrence à d'autres traitements post-néoadjuvants. Jusqu'à présent, des implications cliniques ont été observées avec le trastuzumab emtansine (T-DM1) chez les patients atteints d'une maladie HER2-positif et avec la capecitabine chez les patients atteints de TNBC, où la valeur pronostique de pCR est connue pour être la plus élevée [115,116,120].

En 2014, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a accepté la pCR comme marqueur de substitution pour l'efficacité clinique dans le cadre néoadjuvant, à condition que les résultats préliminaires soient confirmés par des données de survie à long terme. Par la suite, la pCR a été incorporée dans de nombreux essais cliniques comme critère d'évaluation principal [121,122].

L'introduction du traitement néoadjuvant a non seulement contribué à améliorer les résultats pour les patients atteints d'un cancer du sein à haut risque grâce à une répartition plus efficace des traitements, mais elle a également créé l'opportunité d'intégrer la recherche translationnelle pour mieux comprendre les causes moléculaires de l'échec du traitement. [106]. Le cadre néoadjuvant fournit des informations précieuses sur la réponse tumorale, via des échantillons de tumeur et de sang prélevés avant, pendant et après le traitement, facilitant ainsi la recherche de biomarqueurs prédictifs des résultats de survie. Les biopsies de base sont couramment utilisées pour classer les patients en fonction des sous-types de tumeurs, ce qui détermine en fin de compte l'affectation à des traitements systémiques spécifiques. [106]

Des biopsies supplémentaires réalisées pendant le traitement peuvent identifier des biomarqueurs précoces de réponse (par exemple, une diminution du Ki-67 après un traitement endocrinien dans le cancer du sein HR-positif [124,125]), et les tissus résiduels récupérés après NST pourraient être utilisés pour identifier des biomarqueurs de résistance, qui pourraient potentiellement fournir des informations sur d'autres options de traitement et le pronostic [106].

De plus, dans les cas où les patients doivent subir des tests germinaux pour BRCA1/2 variantes pathogènes [27], le cadre néoadjuvant fournit une période tampon, pendant laquelle le traitement est fourni jusqu'à ce que les résultats des tests génétiques soient disponibles pour être mis en œuvre dans d'autres planification du traitement. [126]

Dans les cas où la même chimiothérapie adjuvante serait indiquée, la chimiothérapie néoadjuvante (NACT) peut être préférée, ce qui donne des résultats similaires à long terme [107]. De plus, dans les contextes aux ressources limitées, en cas de crise de santé publique comme la récente pandémie de SRAS-CoV-2 ou en cas d'impossibilité de subir une intervention chirurgicale, le NST peut permettre de contrôler la maladie jusqu'à ce que l'intervention chirurgicale puisse être pratiquée [126].

Bien entendu, la mise en œuvre efficace des algorithmes NST dans le traitement du cancer du sein présente un certain nombre de défis considérables dans un contexte réel. Il s'agit notamment de la difficulté d'identifier les patients les plus appropriés, de garantir la disponibilité des ressources essentielles telles que l'imagerie avancée, et les médicaments nouvellement approuvés, ainsi que de mettre en place des stratégies de traitement alternatives pour les patients qui ne peuvent pas recevoir de NST selon Le contexte de l'essai. [106]

En ce qui concerne les schémas de chimiothérapie particuliers, une méta-analyse de l'EBCTCG a comparé les résultats à long terme associés à différents schémas de combinaison de chimiothérapie pour plus de 100 000 patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce [129]. Les résultats ont révélé que les schémas thérapeutiques à base de

taxane/anthracycline avaient un résultat significativement amélioré par rapport aux schémas thérapeutiques à base d'anthracycline (risque relatif [RR] 0,86,  $p=0,0005$ ). La doxorubicine et le cyclophosphamide (AC) à dose dense suivis de paclitaxel, ou l'épirubicine et le cyclophosphamide (EC) à dose dense suivis de docétaxel, ont été largement étudiés dans le cadre d'essais cliniques.

Les schémas thérapeutiques à base de taxanes/anthracyclines constituent un élément essentiel de la NACT dans le cancer du sein, quel que soit le sous-type de tumeur, ils se sont révélés efficaces pour améliorer les taux de survie et de pCR [107], et l'administration séquentielle d'un traitement à base de taxane et d'anthracycline s'est avérée supérieure à l'administration concomitante [129-130].

Les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif de stade 1 sans atteinte ganglionnaire ne sont généralement pas considérées comme des candidates au traitement néoadjuvant [126]. D'après les résultats de l'essai de phase II à bras unique sur l'adjuvant Paclitaxel et Trastuzumab (APT) [131,132], ces patientes pourraient être épargnées des effets d'un surtraitement et bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante allégée, combinant paclitaxel et trastuzumab. De plus, le traitement néoadjuvant des patientes atteintes d'une maladie T1c N0 reste controversé, car il ne permet pas une évaluation de la réponse en raison du calendrier du traitement adjuvant. Les lignes directrices de l'ASCO [133] suggèrent que, selon les circonstances cliniques, ces patientes pourraient être envisagées pour une chimiothérapie néoadjuvante (NACT). Comprendre la réponse individuelle à la NACT pourrait offrir un avantage supplémentaire, mais avec le risque potentiel d'un surtraitement.

Par ailleurs, les patientes avec un cancer du sein HER2-positif cT1 cliniquement négatif au niveau des ganglions, qui subissent une chirurgie initiale, peuvent être reclassées en fonction des résultats peropératoires (par exemple, pT2 pN1). Dans ce contexte, elles auraient pu bénéficier d'une approche néoadjuvante.

Ainsi, la mise en œuvre de stratégies de traitement plus personnalisées requiert un accès élargi aux outils de diagnostic, une planification de traitement multidisciplinaire et

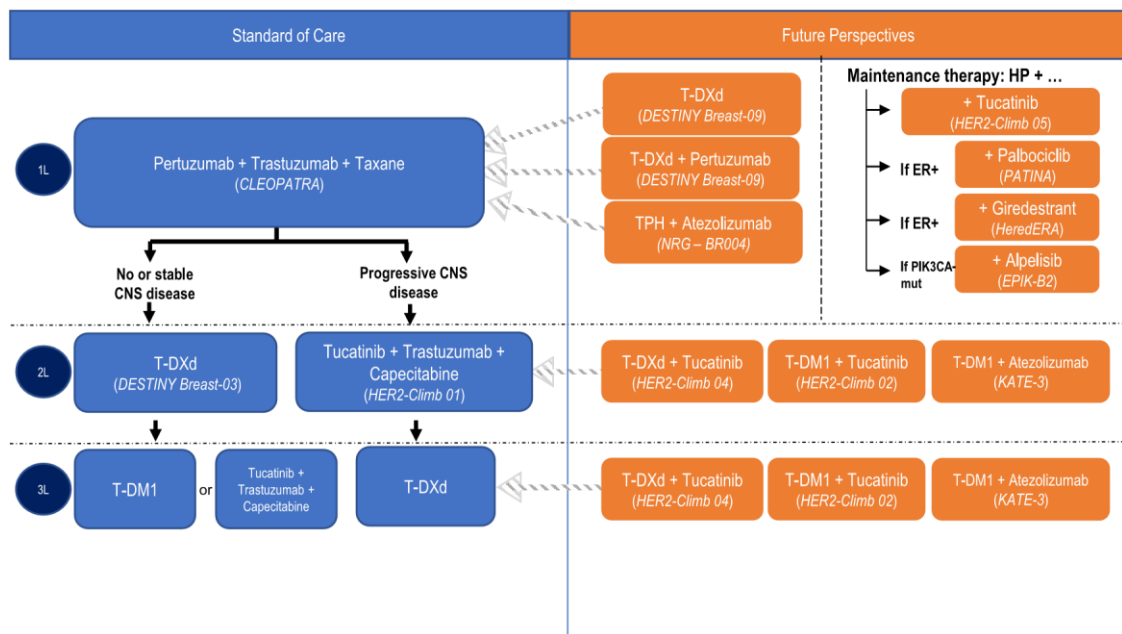
des critères de sélection des patients plus rigoureux afin d'optimiser l'efficacité du NST et d'améliorer les résultats dans divers contextes de soins de santé.

## **2. Traitement néoadjuvant des cancers du sein HER2 positif :**

Dans notre étude, 71 % des patientes ont bénéficié d'un traitement néoadjuvant combinant chimiothérapie et thérapie ciblée. Le protocole de la thérapie ciblée a été précisé chez 88 patientes : 55% ont reçu un traitement à base de trastuzumab, tandis que 45% ont bénéficié d'un double blocage. Par ailleurs, 29% des patientes ont bénéficié d'une chirurgie d'emblée.

Le pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif s'est grandement amélioré après l'introduction d'une thérapie ciblant HER2. Dans l'ensemble, les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif avec atteinte ganglionnaire ou sans atteinte ganglionnaire à haut risque bénéficient de la NACT associée au trastuzumab avec ou sans pertuzumab. [106]

Les traitements les plus efficaces contre le cancer du sein avancé HER2 positif comprennent, à ce jour, au moins trois stratégies qui s'attaquent au récepteur HER2 à différents niveaux et qui dominent les trois premières lignes selon la norme de soins main (Figure n ° 37).



**Figure n° 37 : Standard de soins et perspectives futures dans le paysage thérapeutique du cancer du sein avancé HER2-positif. [134]**

**2.1. Traitement de première ligne :**

Trastuzumab et le pertuzumab sont deux anticorps monoclonaux ciblant HER2 qui représentent, en association avec une chimiothérapie à base de taxane, le standard de soin en première ligne . [134]

Le trastuzumab a transformé le traitement et la survie des patients atteintes de cancer du sein HER2-positif. L'étude NOAH [135] a montré une augmentation de 19 % du taux de réponse complète pathologique (pCR) lorsque le trastuzumab est ajouté à la chimiothérapie néoadjuvante (NACT), améliorant ainsi la survie sans maladie invasive (iDFS) et la survie globale . Petrelli et coll. [136] ont également constaté une augmentation des taux de pCR (de 20 % à 43 %) et une réduction des chutes (de 20 % à 12 %) avec le trastuzumab ajouté à une NACT à base de taxane/anthracycline. Une autre analyse de von Minckwitz et al. [137] a révélé une multiplication par 3,2 des chances de pCR avec le trastuzumab .

L'ajout de pertuzumab au trastuzumab a encore amélioré les taux de pCR [138-139]. L'essai NeoSphere [140] a montré que la combinaison docétaxel + pertuzumab/trastuzumab augmentait significativement le pCR (45,8 % contre 29 % ; p = 0,0141). Suite à ces résultats, la

FDA a approuvé le pertuzumab pour le traitement néoadjuvant du cancer du sein HER2-positif précoce. Cependant, l'essai NeoSphere n'a pas démontré de différence statistiquement significative en termes de survie.

L'essai TRYPHAENA [141,142] a évalué la sécurité cardiaque des schémas avec ou sans anthracyclines combinées au trastuzumab et pertuzumab. Le schéma sans anthracyclines (TCH-P) a rapporté un taux de pCR de 66,2 %. L'essai APHINITY [143,144] a été confirmatif à cet égard, montrant des taux améliorés d'iDFS avec l'ajout de pertuzumab au trastuzumab à la chimiothérapie adjuvante standard.

Les recommandations de l'ASCO [145] préconisent l'utilisation de schémas à base d'anthracyclines ou non, associés au trastuzumab, avec la possibilité d'ajouter du pertuzumab (ACTH-P ou TCH-P) pour les patients à risque élevé. Les patients atteints d'atteinte ganglionnaire bénéficient davantage de l'ajout de pertuzumab [143].

En conclusion, le trastuzumab et le pertuzumab ont amélioré de manière significative les taux de pCR et la survie des patients atteints de cancer du sein HER2-positif. Toutefois, la personnalisation des traitements, la gestion des effets indésirables, notamment cardiaques, et la poursuite de la recherche restent des priorités pour optimiser les résultats. [106]

## **2.2. Traitement de la deuxième ligne :**

Le trastuzumab deruxtecan (T-DXd) a été récemment approuvé dans ce contexte notamment en cas de stabilité de la maladie, après les résultats impressionnants de l'essai de phase III DestinyBreast-0 3 [146]. Cet ADC de deuxième génération s'est avéré supérieur au T-DM1, une ADC de première génération représentant le précédent standard de soins en deuxième ligne, induisant une PFS médiane de 28,8 mois contre 6,8 mois.[146]

Le T-DXd était encore plus efficace que l'association de trastuzumab ou de lapatinib avec la capécitabine, avec une PFS médiane de 17,8 contre 6,9 mois et une SG médiane de 39,2 contre 26,5 mois. [147]

La deuxième stratégie, particulièrement applicable en deuxième ou troisième ligne chez les patients atteints d'une maladie cérébrale évolutive, consiste à l'association de



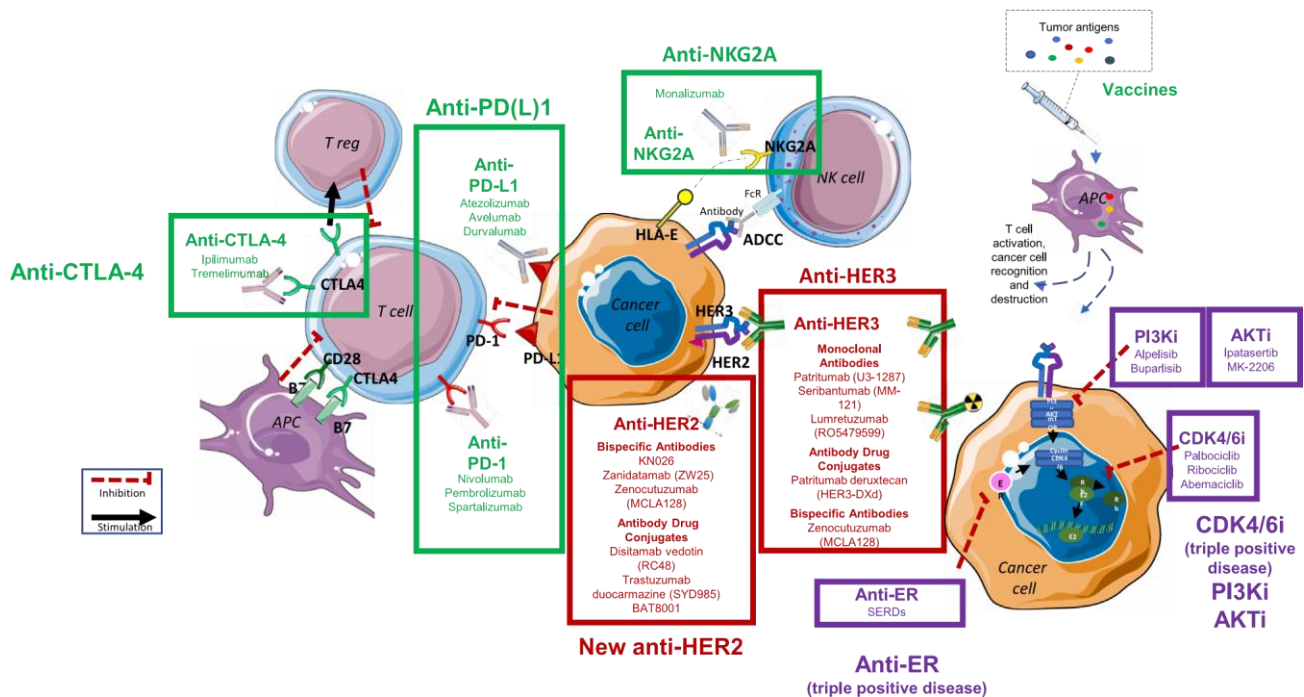
l'inhibiteur de tyrosine kinase tucatinib avec le trastuzumab et la capécitabine. Ce triplet a prouvé son efficacité dans l'essai de phase III HER2Climb-01 [148] , où il a démontré une amélioration de la PFS et de la OS par rapport au trastuzumab + capécitabine non seulement dans la population globale (PFS médiane = 7,6 contre 4,9 mois et OS médiane = 24,7 contre 19,2 mois, respectivement), mais également dans la cohorte de patients atteints de métastases cérébrales (OS médiane = 18,1 mois).

### **2.3. Traitement de troisième ligne :**

Il existe certaines faiblesses dans les options de troisième ligne indiquées dans l'algorithme de traitement actuel du « standard de soins ». Premièrement, le degré d'activité antitumorale du T-DM1 après le T-DXd est incertain, et il reste encore beaucoup à apprendre sur le séquençage optimal des ADC (anticorps conjugués), en particulier lorsqu'ils partagent une cible commune, en l'occurrence HER2 [134]. Une étude rétrospective française [149] a montré que la triple combinaison tucatinib + trastuzumab + capécitabine présente une activité après le schéma CLEOPATRA et T-DXd, mais cette activité semble plus modeste que celle rapportée dans l'essai HER2Climb-01 : la médiane de survie sans progression (PFS) était de 4,7 mois et la médiane de survie globale (OS) de 13 mois.

Il est important de noter qu'une reprise du double blocage HER2 en troisième ligne, utilisant le pertuzumab et le trastuzumab combinés à une chimiothérapie, n'est justement pas proposée par les directives : l'essai randomisé PRECIOUS [150], mené au Japon, n'a pas montré de manière convaincante la supériorité de ce schéma par rapport à la chimiothérapie + trastuzumab, car la survie sans progression (PFS) n'a pas été améliorée. De plus, les déséquilibres dans les caractéristiques des patients et le type de chimiothérapie entre les groupes de traitement soulèvent des doutes quant à la meilleure survie globale (OS) rapportée chez les 217 patients inclus.

2.4. Stratégies thérapeutiques émergentes dans le cancer du sein HER2-positif :



**Figure n° 38 : Stratégies de traitement émergentes dans le cancer du sein HER2-positif**

L'algorithme de traitement du cancer du sein HER2-positif avancé pourrait bientôt être revu, notamment grâce aux résultats prometteurs des essais en cours, où les conjugués anticorps-médicaments (ADC) se distinguent comme une classe thérapeutique très prometteuse [134]. L'essai de phase III DestinyBreast-09 (NCT04784715) [146]. évalue l'efficacité du T-DXd, seul ou en combinaison avec le pertuzumab, par rapport au protocole CLEOPATRA, en première ligne pour les patientes atteintes de cancer du sein HER2-positif avancé non traité. Compte tenu des résultats impressionnants de DestinyBreast-03, qui a montré une survie sans progression (PFS) plus longue en deuxième ligne par rapport à celle enregistrée en première ligne avec le protocole CLEOPATRA, il est probable que le T-DXd vienne bientôt le nouveau standard de soins en première ligne.

En deuxième ligne, les résultats obtenus avec le T-DXd en monothérapie et l'association tucatinib/trastuzumab/capécitabine sont actuellement contestés par la combinaison T-DXd et tucatinib, testée dans l'essai HER2Climb-04 (NCT04539938) [151]. Par

ailleurs, le T-DM1, une ADC de première génération, pourrait également devenir une option thérapeutique dans les lignes ultérieures.

Concernant les nouvelles thérapies, bien que les cibles actuelles soient limitées à HER2 et aux récepteurs aux œstrogènes (ER) dans les tumeurs triplement positives, de nouvelles approches émergentes. Ces stratégies visent à cibler HER2 et HER3, ainsi que des cibles comme PD-(L)1, CTLA4, NKG2A, AKT, PI3K, et les kinases CDK4/6 dans les tumeurs triplement positives [134].

Les deux dernières années ont été marquées par des avancées significatives dans le développement de la deuxième génération d'ADC. Le T-DXd a été approuvé par la FDA en décembre 2022 pour les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif prétraité, sur la base de l'essai DestinyBreast-03, démontrant une PFS améliorée avec un HR de 0,28 (IC à 95 % 0,22-0,37) [146, 147].

#### **2.4.1. Les anti HER3 :**

HER3 est un récepteur à tyrosine kinase appartenant à la famille des récepteurs épidermiques humains (HER), aux côtés de HER2 et EGFR (ce dernier étant également connu sous le nom de HER1). HER3 est exprimé de manière ubiquitaire dans tous les types de tumeurs, y compris le cancer du sein, et il est associé à la croissance de la maladie, à sa progression et à la dissémination métastatique. C'est pourquoi une recherche intense se concentre sur HER3 en tant que cible prometteuse [153].

Dans le cancer du sein, des anticorps monoclonaux et bispécifiques ciblant HER3 sont en cours de développement. Le Zenocutuzumab (MCLA-128) [154].est un anticorps bispécifique ciblant HER2 et HER3. Dans une étude de phase II, le zenocutuzumab a été testé en combinaison avec le trastuzumab/vinorelbine chez 37 patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2-positif fortement prétraité, avec progression après le T-DM1 : le taux de réponse objectif ( ORR) était de 27 % et le taux de bénéfice clinique à 24 semaines était de 49%

Le Seribantumab (MM-121) [155].est un anticorps monoclonal ciblant HER3, capable de supprimer la croissance tumorale dans des modèles précliniques de fusion NRG1. Les

fusions NRG1 sont des événements oncogènes rares, présents dans environ 0,2 % de toutes les tumeurs solides. La fusion induit une suractivation d'ERBB3/HER3, entraînant la croissance et la survie des cellules tumorales. Actuellement, il n'existe aucun traitement ciblé approuvé pour les tumeurs présentant des fusions NRG1, et les patients ayant ces fusions ont de mauvais résultats avec les thérapies standards. Le neribantumab (MM-121) est actuellement testé dans des tumeurs solides avancées avec fusion du gène NRG1 dans un essai de phase II (NCT04383210).

Le Patritumab deruxtecan (U3 1402 ; HER3-DXd) [160]. est un ADC composé d'un anticorps monoclonal anti-HER3 (c'est-à-dire patritumab) conjugué à l'agent cytotoxique deruxtecan (DXd) via un lien clivable. Une étude de phase I/II a testé HER3-DXd chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique, avec une médiane de cinq lignes de traitement antérieures pour la maladie métastatique. Dans cette population lourdement prétraitée, HER3-DXd a montré une activité antitumorale dans tous les sous-types de cancer du sein, avec un taux de réponse de 43 %.

Sur la base de ces résultats prometteurs, HER3-DXd poursuit son développement également dans les tumeurs HER2-négatives (SOLTI-TOT HER3, [157]. NCT04699630, [158]. ICARUS Breast01 [159].)

#### **2.4.2. Immunothérapie :**

Le cancer du sein, souvent considéré comme une tumeur "froide" sur le plan immunologique, présente un intérêt croissant pour l'immunothérapie, notamment dans les sous-types HER2-positif et triple-négatif, où des niveaux élevés de lymphocytes infiltrants tumoraux (TILs) sont associés à un meilleur pronostic [160].

Malgré une base préclinique prometteuse, les essais cliniques récents (PANACEA, KATE-2, JAVELIN Solid Tumors) ont montré une efficacité limitée des inhibiteurs de PD-1/PD-L1 dans le cancer métastatique HER2-positif [161,162]. L'essai IMpassion050, premier essai de phase III, a échoué à démontrer des bénéfices avec l'ajout d'atezolizumab à la thérapie néoadjuvante [163]. Des essais en cours, comme NRG-BR004 (NCT03199885) et APTneo

(NCT03595592), examinent le potentiel de l'atezolizumab chez des patients HER2-positifs, mais les résultats préliminaires indiquent que l'ajout de l'atezolizumab n'augmente pas significativement le taux de réponse pathologique complète (pCR) [164].

En outre, les vaccins contre le cancer, tels que le nelipepimut-S, n'ont pas réussi à démontrer des bénéfices cliniques significatifs malgré des réponses immunitaires initialement prometteuses [165].

#### **2.5. La thérapie ciblée dans her2 Low :**

Jusqu'à récemment, seules les patientes atteintes des cancers HER2 positif étaient éligibles aux traitements dirigés contre HER2. [166] Cependant, les résultats de l'essai DESTINY-Breast04 (NCT03734029) ont établi que le statut HER2-faible dans le cancer du sein était cliniquement exploitable, [167] conduisant à l'approbation de l'anticorps conjugué médicamenteux (ADC) trastuzumab deruxtecan (T-DXd) comme premier traitement dirigé contre HER2 pour le cancer du sein à faible HER2. [168,169]

L'utilisation de T-DXd dans les tumeurs à faible HER2 modifie le paysage clinique et s'accompagne de questions et de défis, notamment sur la manière d'évaluer l'expression de HER2-low et d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement dans le contexte d'un HER2-low. [91]

#### **2.6. Traitement des cancers du sein triplement positif :**

Le cancer du sein triple positif, qui désigne les tumeurs exprimant à la fois des récepteurs hormonaux et HER2, possède des caractéristiques cliniques, pathologiques et moléculaires qui le distinguent des tumeurs HER2-positives à récepteurs hormonaux négatifs. Ces tumeurs triple positives affichent un pronostic plus favorable et une tendance réduite à métastaser vers le cerveau, le foie et les poumons [134].

Dans notre étude, 52,58 % des patientes ont bénéficié d'une hormonothérapie, dont 95 % dans un contexte adjuvant .

Il a été prouvé que les thérapies combinées visant à la fois les voies HER2 et les récepteurs hormonaux, comme le double blocage de HER2 (par exemple, trastuzumab associé

à pertuzumab) et la thérapie endocrinienne (comme les inhibiteurs de l'aromatase ou les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes), améliorent les résultats chez les patientes atteintes de cancer du sein HER2-positif et à récepteurs hormonaux positifs. Des biomarqueurs, tels que le statut des récepteurs hormonaux et l'expression de HER2, sont utilisés pour orienter les décisions thérapeutiques et prédire la réponse aux thérapies ciblées chez ces patientes. [41]

Les avancées dans la compréhension de l'interaction entre les voies des récepteurs ER et HER2 ouvrent la voie au développement de nouvelles stratégies de traitement. Des cibles actionnables, telles que PI3K, CDK4/6 et les récepteurs hormonaux, sont actuellement évaluées dans les cancers triple positifs, soutenues par l'intérêt croissant pour les régimes sans chimiothérapie combinant des thérapies endocriniennes et anti-HER2. [134] .

➤ **Inhibiteurs PI3K :**

Les mutations de PIK3CA sont liées à une résistance aux thérapies anti-HER2. L'essai B-PRECISE-01 [170] a montré que l'inhibiteur PI3K izarlisib, combiné à trastuzumab, a obtenu un taux de réponse partielle de 34% chez les patients atteints de cancer du sein triple positif.

➤ **Inhibiteurs de CDK4/6 :**

Le MonarcHER a évalué l'efficacité de l'abemaciclib avec trastuzumab et fulvestrant (groupe A) chez des patients atteints de cancer du sein triple positif métastatique, montrant une amélioration significative de la survie sans progression (PFS) par rapport au traitement standard (groupe C). Cependant, des limites existent, notamment l'absence d'un groupe sans abemaciclib et le faible pourcentage de patients ayant reçu du pertuzumab en traitement antérieur. [171]

De plus Essai PATRICIA Cet essai a examiné l'association du palbociclib avec trastuzumab, incluant des tumeurs ER négatif (cohorte A) et ER positif (cohorte B). La PFS à 6 mois était de 43% et 46% pour les deux sous-cohortes. L'étude a été arrêtée prématurément en raison de résultats prometteurs, menant à la création d'une nouvelle cohorte randomisée. [172]

➤ **Les SERDs: New oral selective estrogen receptor degraders:**

Les nouveaux dégradeurs sélectifs des récepteurs d'œstrogènes (SERDs) sont également à l'étude dans le cadre des tumeurs triple positives. L'étude d'umbrella de phase Ib/II MORPHEUS (NCT04802759) teste la combinaison du SERD oral giredestrant, du trastuzumab, du pertuzumab et des inhibiteurs de CDK4/6 chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique triple positif déjà traitées. L'essai de phase I EMBER (NCT04188548) évalue le SERD oral LY3484356 en combinaison avec le trastuzumab, avec ou sans pertuzumab et abemaciclib. [134]

## **VI. La survie globale :**

Selon, notre étude menée sur 116 patientes atteintes de cancer du sein HER2 positif au Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech. L'estimation de la survie globale médiane était à 60 mois et la probabilité de survie à 3 ans était à 100% pour les patientes RH positif et à 85% pour le groupe RH négatif.

De plus, une étude américaine s'appuyant sur les données du SEER (2014–2020) montre que les patientes présentant un profil HR+/HER2+ ont un pronostic plus favorable, avec un taux de survie à 5 ans de 91,5 %. En revanche, celles atteintes d'un cancer HR-/HER2+ affichent un taux de survie de 85,7 % [66].

Les deux études montrent des résultats cohérents concernant l'impact du statut HR sur la survie des patientes atteintes de cancer du sein HER2 positif, mettant en avant un pronostic plus favorable pour celles avec un profil HR positif, bien que l'étude américaine, avec une période de suivi plus longue (5 ans), permet de confirmer la tendance favorable observée pour les patientes HR+ par rapport aux patientes HR-.

À la maladie RH négatif s'ajoutent des facteurs pronostiques tels qu'un stade tumoral plus avancé et une atteinte ganglionnaire. [173]

La réponse pathologique complète (pCR) est plus fréquemment observée dans les tumeurs de stade T1–T2, celles présentant un statut cN–négatif, ainsi que dans les tumeurs à

maladie HR négative. [173]

PIK3CAles mutations sont associées également à des taux de pCR inférieurs dans le cancer du sein, et cela est particulièrement significatif pour les sous-types HER2 positifs après une chimiothérapie néoadjuvante à base de taxane/anthracycline + traitement anti-HER2, même si un double blocage de HER2 est administré [174-175].

En résumé, bien que notre étude montre des résultats prometteurs pour la survie des patientes HER2 positives à Marrakech, elle met en évidence la nécessité de poursuivre les efforts pour améliorer les protocoles de traitement et l'accès aux soins.

## **VII. Synthèse des recommandations NCCN 2024 :**

### **➤ Pour les tumeurs : [176]**

- Ductale/NSTX
- Lobulaire
- Mixte
- Micropapillaire

Si pT1, pT2 ou pT3, et pNO ou pN1 mi (métastases ganglionnaires axillaires  $\leq 2$  mm) :

- Si la tumeur  $\leq 0,5$  cm :
  - pNO : Considérer une chimiothérapie adjuvante avec trastuzumab.
  - pN1 mi : Considérer une chimiothérapie adjuvante avec trastuzumab.
- Si la tumeur mesure entre 0,6 et 1,0 cm : Considérer une chimiothérapie adjuvante avec trastuzumab.
- Si la tumeur  $> 1$  cm : Chimiothérapie adjuvante avec trastuzumab.
- Ou pour pN+ (21 métastases ipsilatérales  $> 2$  mm) : Chimiothérapie adjuvante avec trastuzumab ou chimiothérapie adjuvante avec trastuzumab et pertuzumab.



➤ **Pour les tumeurs localisés non invasives non inflammatoires non métastatique M0 :**

[176]

Bilan à faire :

- Antécédents et examen physique
- Images :
  - ✓ Mammographie bilatérale diagnostique
  - ✓ Échographie si nécessaire
  - ✓ IRM mammaire (optionnelle) avec une attention particulière pour les tumeurs occultes non détectées par mammographie
- Révision de la pathologie
- Détermination du statut des récepteurs aux œstrogènes/progestérone (ER/PR) et du statut HER2 de la tumeur
- Conseil génétique et tests si le patient présente un risque de cancer du sein héréditaire, un cancer du sein triple négatif (TNBC) (à tout âge) ou est candidat pour un traitement adjuvant par olaparib
- Aborder les préoccupations liées à la fertilité et à la santé sexuelle si nécessaire
- Test de grossesse pour toutes les patientes en âge de procréer (en cas de grossesse, voir PREG-1)
- Évaluation du niveau de détresse
- Envisager des examens d'imagerie supplémentaires uniquement en présence de signes et symptômes de maladie métastatique et pour les patients cliniquement à haut risque
- 

Si T1-T4 évaluer les critères du traitement préopératoire systémique

- ✓ Ne pas envisager de thérapie systémique préopératoire : traitement locorégional suivi de radiothérapie ou mastectomie suivie de radiothérapie,
- ✓ envisager la thérapie systémique préopératoire.

➤ PRINCIPLES OF PREOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY :

- L'évaluation pathologique des spécimens de résection chirurgicale après une thérapie systémique préopératoire devrait inclure les éléments standardisés d'échantillonnage tissulaire et de rapport du Résidu de Charge Tumorale [177]
- Les essais randomisés de chimiothérapie montrent des résultats similaires à long terme lorsque les patients reçoivent le même traitement en préopératoire par rapport au postopératoire.[178]
- La réponse pathologique complète (pCR) à la thérapie systémique préopératoire est associée à une survie sans maladie (OS) et globale extrêmement favorable, particulièrement lorsque tout le traitement est administré en préopératoire. La corrélation entre la réponse pathologique et le résultat à long terme est la plus forte pour le TNBC, un peu moins pour les maladies HER2-positives, et la plus faible pour les maladies ER-positives.[179]
- Un certain nombre de régimes de chimiothérapie sont actifs dans le contexte préopératoire. En général, ces régimes de chimiothérapie recommandés en adjuvant peuvent être envisagés en préopératoire. [176]
- Une thérapie endocrinienne préopératoire seule peut être envisagée pour les patientes avec une maladie ER-positive en fonction des comorbidités ou de la biologie tumorale à faible risque, selon les caractéristiques cliniques et/ou les signatures génomiques (jusqu'à ce que l'effet souhaité soit atteint). Les données montrent que la durée optimale pour une réponse se situe entre 4 et 6 mois.[180]
- Les patientes avec HER2-positif,  $\geq$ cT2 et/ou cN+ devraient être considérées pour une thérapie dirigée contre HER2 en préopératoire.[181]
- Certaines études suggèrent un risque accru de récurrence locorégionale suite à l'utilisation de la chimiothérapie préopératoire. [182] Ces essais ont administré

des régimes de chimiothérapie qui ne sont plus standards, n'incluaient pas de thérapies ciblées, n'utilisaient pas de techniques d'imagerie modernes et/ou utilisaient une gestion locorégionale non standardisée. Il convient de suivre les procédures décrites dans BINV-12 et BINV-14 pour assurer une gestion locorégionale appropriée. Toutes les patientes ne sont pas des candidates appropriées pour une thérapie systémique préopératoire. Un stade clinique précis au départ avant l'initiation de la thérapie systémique préopératoire est essentiel. [176]

- La réponse tumorale doit être évaluée régulièrement par un examen clinique et des études d'imagerie pendant l'administration de la thérapie préopératoire. Il est préférable que le régime standard soit terminé avant la chirurgie. Si tout le traitement prévu n'est pas terminé avant la chirurgie, le reste peut être administré en adjuvant. Les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable présentant une progression de la maladie pendant la thérapie systémique préopératoire peuvent recevoir un autre régime systémique ou procéder à la chirurgie si jugée résécable. Les principes de la thérapie locorégionale devraient être appliqués de la même manière que chez les patientes traitées avec une thérapie systémique adjuvante. [176]

✓ Le traitement locorégional des cancers du sein cT1-3cN+c M0 :

LOCOREGIONAL TREATMENT OF cT1-3, cN0 or cN+, M0 DISEASE<sup>a</sup>: BREAST-CONSERVING SURGERY (BCS) FOLLOWED BY RT

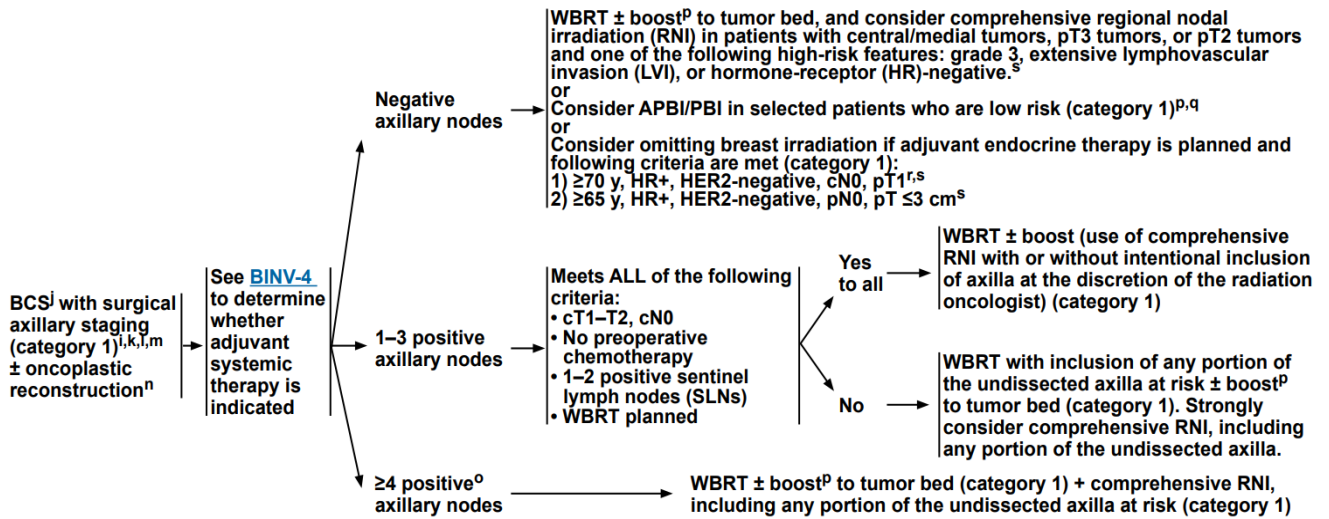


Figure n° 39 : Le traitement locorégional des cancers du sein cT1-3cN+c M0 [176]

## **VIII. Limites de l'étude:**

### **1. Données manquantes et biais potentiels**

Comme toute étude rétrospective, la nôtre présente certaines limitations, notamment des données manquantes et des biais de sélection. L'absence d'informations complètes sur certains facteurs de risque épidémiologiques ou des détails sur les traitements administrés, perte de suivi des patientes, la période du suivi insuffisante peut introduire des biais qui affectent l'interprétation des résultats. Ces limitations doivent être prises en compte pour mieux comprendre les résultats et pour orienter les futures recherches.

Pour surmonter ces limitations, il serait recommandé de mener des études prospectives avec une collecte de données plus rigoureuse et plus complète. Cela permettrait de renforcer la robustesse des conclusions et de fournir des informations plus précises pour la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein HER2 positif



---

# CONCLUSION

---



Le cancer du sein représente un problème majeur de santé publique, touchant environ 1 femme sur 10 au cours de sa vie. Les cancers HER2-positifs, qui constituent environ 20 % des cancers du sein, étaient autrefois associés à un pronostic défavorable. Cependant, le pronostic s'est largement amélioré grâce au développement des thérapies ciblées.

Aujourd'hui, la chimiothérapie combinée au double blocage constitue le gold standard, soulignant l'importance d'évaluer la réponse du cancer aux traitements systémiques. Cette évaluation introduit le concept de réponse pathologique complète (RPC), devenue un indicateur essentiel.

Notre étude suit les tendances générales, mais nous constatons malheureusement que de nombreuses patientes subissent une intervention chirurgicale sans connaître leur statut HER2 à l'immunohistochimie.

Notre message principal est de souligner la nécessité d'une évaluation immunohistochimique avant le début du traitement, notamment pour les tumeurs de plus de 1 cm.

Une meilleure compréhension des caractéristiques moléculaires du cancer du sein, avec les différentes voies de signalisation régulant le cycle cellulaire et la mitose, ouvre de nouvelles perspectives pour le développement de traitements personnalisés.



**RÉSUMÉ**





## RÉSUMÉ

Titre : cancer de sein HER2 positif : expérience au service de gynécologie obstétrique  
CHU MOHAMED VI de Marrakech

Résumé :

- Objectif : Etudier les caractéristiques épidémiologiques des patientes. Décrire les caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires de la tumeur. Décrire les modalités de prise en charge thérapeutique actuel , et les stratégies émergentes dans le traitement du cancer du sein HER2 positif , évaluer le pronostic . Faire une revue de la littérature pour insister sur les dernières modalités de la prise en charge

- Matériels et méthodes : Etude rétrospective avec analyse des paramètres cliniques, anatomopathologiques et thérapeutique chez une population atteinte d'un cancer du sein HER2 positif. Sur une période de 60 mois. Résultats et discussion : Un total de 116 patientes a été étudié. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 50 ans. 48,3% patientes étaient ménopausées. 15,8% avaient des antécédents familiaux de cancer du sein et 10,5% avaient un antécédent personnel de cancer du sein. Le délai moyen diagnostique était de 4,5 mois. Le carcinome était principalement d'infiltrant de type non spécifique NOS (77% des patientes). La moitié de notre échantillon était positif aux récepteurs hormonaux (52,6 %). 19 % des patients avaient des métastases au niveau pulmonaire, osseuse, hépatique, ganglionnaire et cérébrale avec un délai moyen de 33 mois entre la date du diagnostic initial et l'apparition des métastases .71 %des patients avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante associé dans 45 % au trastuzumab, tandis que 55 % ont bénéficié d'un double blocage. La survie globale médiane était estimée à 60 mois pour le carcinome mammaire du seinHER2 positif. La probabilité de survie globale à 3 an était de 100% pour les tumeurs RH positif et de 85 % pour les tumeurs RH négatif. .

Conclusion : La chimiothérapie et les nouvelles thérapeutiques ciblées permettent d'augmenter la survie des patientes. Mais la prise en charge des malades doit être multidisciplinaire, englobant tous les aspects du traitement palliatif (traitement de la douleur, des troubles psychologiques, des complications osseuses ou neurologiques...).

Mots clés : HER2+, Cancer du sein, RH, Prise en charge, survie globale

## Summary

**Title:** HER2-Positive Breast Cancer: Experience at the Gynaecology and Obstetrics Department of CHU Mohamed VI in Marrakech

**Abstract:**

• **Objective:** To study the epidemiological characteristics of patients, describe the anatomical, pathological, and molecular characteristics of the tumor, outline current therapeutic management approaches, and emerging strategies in the treatment of HER2-positive breast cancer, as well as Evaluate the prognosis. Conduct a literature review to highlight the latest advancements

• **Materials and Methods:** A retrospective study analyzing clinical, anatomical, pathological, and therapeutic parameters in a population of patients with HER2-positive breast cancer over a period of 60 months.

• **Results and Discussion:** A total of 116 patients were studied. The average age at diagnosis was 50 years. 48.3% of patients were postmenopausal. 15.8% had a family history of breast cancer, and 10.5% had a personal history of breast cancer. The average diagnostic delay was 4.5 months. The carcinoma was primarily of the non-specific infiltrative type (NOS) in 77% of patients. Half of our sample was positive for hormonal receptors (52.6%). 19% of patients had metastases in the pulmonary, bone, hepatic, lymphatic, and cerebral sites, with an average delay of 33 months between the initial diagnosis and the appearance of metastases. 71% of patients received neoadjuvant chemotherapy, of which 45% were associated with trastuzumab, while 55% benefited from dual blockade. The median overall survival was estimated at 60 months for HER2-positive breast carcinoma. The overall survival probability at 3 years was 100% for hormone receptor-positive tumors and 85% for hormone receptor-negative tumors. therapeutic benefits without requiring conventional HER2 positivity.

**Conclusion:** Chemotherapy and new targeted therapies improve patient survival. However, patient management must be multidisciplinary, encompassing all aspects of palliative care (pain management, psychological issues, bone or neurological complications, etc.).

**Keywords:** HER2+, Breast Cancer, Hormonal Receptors, Management. overall survival

## ملخص

العنوان: سرطان الثدي الإيجابي لـ HER2: تجربة في قسم أمراض النساء والتوليد بمستشفى CHU محمد السادس في مراكش

**الهدف:** دراسة الخصائص المرضيات. وصف الخصائص التشريحية المرضية والجزئية للورم. وصف طرق العلاج الحالية والاستراتيجيات الناشئة في علاج سرطان الثدي الإيجابي لـ HER2 ، تقييم التنبؤ. إجراء مراجعة للأدبيات للتأكيد على أحدث طرق العلاج

**الآليات والأساليب:** دراسة رجعية مع تحليل المعايير السريرية، التشريحية المرضية، والعلاجية لدى مجموعة من المرضيات المصابات بسرطان الثدي الإيجابي لـ HER2 على مدى فترة 60 شهرًا النتائج والمناقشة: تم دراسة مجموعة مكونة من 116 مريضة. كان متوسط العمر عند التشخيص 50 عامًا. كانت 48.3% من المرضيات في سن اليأس. 15.8% منهن لديهن تاريخ عائلي للإصابة بسرطان الثدي، و10.5% لديهن تاريخ شخصي بالإصابة بسرطان الثدي. كان متوسط فترة التشخيص 4.5 أشهر. كان السرطان في الغالب من نوع السرطان الغزوي غير المحدد (NOS) لدى 77% من المرضيات. نصف العينة كانت إيجابية لمستقبلات الهرمونات (52.6%). كانت 19% من المرضيات مصابات بنقائل في الرئة أو العظام أو الكبد أو العقد الليمفاوية أو الدماغ، وكان متوسط المدة بين التشخيص الأولي وظهور النقائل 33 شهرًا. تلقت 71% من المرضيات العلاج الكيميائي النيوآدجوفنت، منها 54.54% حصلن على التراستوزوماب، بينما 45.45% استُفدن من الحصار المزدوج. تم تقدير متوسط البقاء الإجمالي بـ 60 شهرًا لسرطان الثدي الإيجابي لـ HER2. كانت نسبة البقاء الإجمالية لمدة 3 سنوات 100% للورم الإيجابي لمستقبلات الهرمونات و85% للورم السلبي لمستقبلات الهرمونات.

### خلاصة:

العلاج الكيميائي والعلاجات المستهدفة الجديدة يمكن أن تزيد من أمد حياة المريض. ولكن إدارة المرضى يجب أن تكون متعددة التخصصات، وتشمل جميع جوانب العلاج (علاج الألم، واضطرابات نفسية، العظام أو المضاعفات العصبية ...).

**الكلمات الأساسية:** +HER2، سرطان الثدي، مستقبلات الهرمونات . البقاء الإجمالي، الرعاية العلاجية



**CONCLUSION**



## Annexee num 1

### Fiche d'exploitation :

#### I. DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUE:

- ✓ IP:
- ✓ N°dossier:
- ✓ Nom prénom :
- ✓ Sexe : femme    homme
- ✓ Age :    ans
- ✓ Origine géographique : urbain    rurale
- ✓ Niveau socio-économique :
- ✓ Etat matrimonial : célibataire    marié    divorcé    veuve
- ✓ Gestités : parité : nombre d'enfant:
- ✓ Ménopause : oui    non
- ✓ Age de ménopause :    ans
- ✓ Age des 1ères règles :    ans
- ✓ Cycle régulier : oui    non
- ✓ Antécédents :
  - **Personnels:**
    - **Médicaux :**
    - HTA: oui    non
    - Diabète : oui    non
    - Contraception : oui    non
    - THS : oui    non
    - Atcd de cancer de cancer de sein : oui    non
    - Atcd de cancer de l'endomètre : oui    non

Atcd de cancer de l'ovaire : oui    non

Autre:.....

- **Chirurgicaux** : oui non .....
- **Toxique** : Tabac alcool autre :.....
  - Irradiation antérieur : oui non
- **Familiaux** : Atcd de cancer du sein : oui non
- Atcd de cancer de l'ovaire: oui non
- Autre : .....

**II- DONNEESDIAGNOSTIQUE:**

- ✓ Délais entre signes cliniques et consultation : jour
- ✓ Date du diagnostic initial: / /
- ✓ Circonstances de diagnostic :
  - Fortuite: oui non
  - Nodule: oui non
  - Autopalpation : tuméfaction mammaire ADP axillaire
  - Mastodynie : oui non
  - Ulcération: oui non
  - Galagtorragie :oui non
  - Sein inflammatoire :oui non
  - Rétraction mammaire: oui non
  - Lésion exématiforme :oui non
  - AEG: oui non
  - Douleur osseuses :oui non

**III- Examen physique :**

- ✓ Inspection

Peau d'orange : oui non

- Signe inflammatoire :oui non



- Mamelon : rétracté      déviation      écoulement
- Palpation:
  - Nodule palpable : oui non
  - Taille de nodule :
  - ADP axillaire : oui non
  - Ganglion de Troisier : oui non
  - Cicatrice de mastectomie : oui non

1) Examens para cliniques–diagnostic:

a) Mammographie:

- Réalisé: oui non
- Anomalies cutanés : oui non
- Désorganisation architectural : oui non
- Présence de spéculs : oui non
- Présence de microcalcifications : oui non
- Unifocale : oui non
- Unilatéral : oui non
- Taille de la lésion :

b) Echographie mammaire&aires axillaires.:

- Réalisé : oui non
- Anomalie :

c) Biopsie mammaire: Réalisé: oui non

- Microbiopsie : oui non
- Biopsie chirurgicale : oui non
- Examen extemmporané : oui non

d) Examen Anatomopathologique :

- Type histologique :
- Grade SBR :
- Taille tumorale:
- Nombre de ganglion envahits :
- Marges d'exérèse : saines                      lésionnelles
- Emboles tumoraux vasculaire :
- Caractéristiques immuno-histochimique : RH :      RE :      RP :
- HER 2 : 1+      2+      3+
- FISH :
- Ki65 :

2) Bilan d'extension

- ✓ TDM TAP
  - Réalise: oui non
  - Métastases: oui non
- ✓ Scintigraphie osseuse
  - Réalise: oui non
  - Métastases osseuses oui non
  - Date diagnostic des métastases :
  - Intervalle en mois entre date de diagnostic initial et métastases :

DONNEES DU TRAITEMENT :

- ✓ Chirurgie:
  - réalisée :      oui      non
  - Avant TTT systémique : oui              non      Après TTT systémique : oui      non
  - Tumorectomie : oui non

- Mastectomie: oui non
- Curage ganglionnaire : oui non
- Oncoplastie : oui non
- Chirurgie des métastases : oui non
- Date de chirurgie :
- ✓ Radiothérapie :
  - réalisée oui non
  - Nombre de cures :
  - Traitement adjuvant oui non
  - Traitement néoadjuvant oui non
- ✓ Chimiothérapie :
  - réalisée oui non
  - traitement adjuvant :oui non
  - traitement néoadjuvant : oui non
  - nombre de cures :
- ✓ thérapie ciblée :
  - réalisée : oui non
  - traitement adjuvant :oui non
  - traitement néoadjuvant : oui non
- ✓ Hormonothérapie :
  - Réalisé : oui non
  - traitement adjuvant :oui non
  - traitement néoadjuvant : oui non

**IV- DONNEESDUSUIVIE:**

- Joignable : oui non
- Décès : oui non cause :
- Rémission :
- Récidives : siège de récidives :
- Temps de recul :

**Annexe 2 : Classification clinique TNM et stade pronostique anatomique**

**Tableau I : Classification T (clinique[cT] et pathologique [pT]).**

❖ T

La taille tumorale est décomposée en 4 niveaux :

- T1 : petite tumeur mesurant entre 0 et 5 mm (T1a), 5 et 10 mm (T1b), 10 et 20 mm (T1c) ;
- T2 : tumeur moyenne mesurant entre 20 et 50 mm ;
- T3 : tumeur volumineuse mesurant plus de 50 mm ;
- T4 : extension à la paroi thoracique, à l'exclusion du muscle grand pectoral (T4a), à la peau (T4b), au deux (T4c), cancer du sein inflammatoire (T4d).

❖ N

L'atteinte ganglionnaire clinique, intégrant les données radiologiques, est décomposée en 4 niveaux :

- N0 : pas d'adénopathie palpée ;

- N1 : adénopathies axillaires homolatérales mobiles à la palpation ;
- N2 : adénopathies axillaires homolatérales fixées à la palpation (N2a) ou adénopathies thoraciques internes isolées (N2b) ;
- N3 : adénopathies régionales, sous-claviculaires (N3a), thoraciques internes associées à des adénopathies axillaires (N3b), sus-claviculaires (N3c).

Remarque 1 : l'atteinte ganglionnaire sus-claviculaire ne doit pas être considérée comme une métastase à distance. Les survies sont en effet significativement différentes entre les atteintes métastatiques à distance et les atteintes ganglionnaires sus-claviculaires.

Remarque 2 : il ne faut pas confondre l'atteinte ganglionnaire clinique et l'atteinte ganglionnaire histologique notée pN, définie après la chirurgie, que l'on décompose en 3 niveaux :

- pN1 : 1 à 3 ganglions axillaires métastatiques isolés (pN1a), ganglions thoraciques internes métastatiques, isolés, non visibles en imagerie (pN1b), 1 à 3 ganglions axillaires et thoraciques internes métastatiques (pN1c) ;
- pN2 : 4 à 9 ganglions axillaires métastatiques isolés (pN2a), ganglions thoraciques internes métastatiques, isolés, visibles en imagerie (pN2b) ;
- pN3 : plus de 10 ganglions axillaires ou sous-claviculaire métastatiques (pN3a), ganglions axillaires et thoraciques internes métastatiques, visibles en imagerie (pN3b), ganglions sus-claviculaires métastatiques (pN3c).

❖ M

L'atteinte métastatique est décomposée en deux niveaux :

- M0 : absence de métastase ;
- M1 : présence de métastase

### **Annexe 3 : classification BI-RADS de l'ACR des anomalies mammographiques**

ACR 0 : Des investigations complémentaires sont nécessaires : comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc. C'est une classification « d'attente », qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'ils permettent une classification définitive.

ACR 1 : Mammographie normale.

ACR 2: Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire:

- Opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste).
- Ganglion intramammaire.
- Opacité(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en échographie.
- Image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux).
- Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture.
- Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.).
- Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques.
- Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.

ACR 3 : Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée :

- Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé.
- Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome.
- Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidiennes en échographie.
- Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse.
- ACR 4 : Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique :
  - Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales.
  - Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses.
  - Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses.
  - Image(s) spiculée(s) sans centre dense.
  - Opacité(s) non liquidiennes(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume.
  - Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable.
  - Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s).

ACR 5 : Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer :

- Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications galactophoriques, irrégulières, nombreuses et groupées.
- polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées.
- Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique.

- Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité.
  - Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes.
- Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers.
- Opacité spiculée à centre dense.

**Annexe 4 Gradinghistopronostique de SBR (Modifié par Elston et Ellis)**

<b>1. Différenciation tubulo-glandulaire :</b> proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	<b>Score</b>
>75 % : tumeur bien différenciée	1
10 à 75 % : tumeur moyennement différenciée	2
<10 % : tumeur peu différenciée	3
<b>2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie</b> apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
<b>Nombre de mitoses</b> (à compter sur 10 champs au grossissement x400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
>12 mitoses	3
<b>AU TOTAL</b>	
Grade I	3 ou 4 ou 5
Grade II	6 ou 7
Grade III	8 ou 9





# **BIBLIOGRAPHIE**



1. **Freddie Bray , Mathieu Laversanne , Hyuna Sung , Jacques Ferlay , Rebecca L Siegel , Isabelle Soerjomataram , Ahmedine Jemal ,**  
'Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries',  
CA: A Cancer Journal for Clinicians, 74.3 (2024), pp. 229-63,
2. **'Registre populationnel', Recherche en Cancerologie – IRC**
3. **Emad A Rakha, Gary M Tse, and Cecily M Quinn,**  
'An Update on the Pathological Classification of Breast Cancer',  
Histopathology, 82.1 (2023), pp. 5-1
4. **Toshiaki Utsumi and others,**  
'Negative Progesterone Receptor Status Correlates with Increased Risk of Breast Cancer Recurrence in Luminal B HER2-Positive and -Negative Subtypes',  
*Fujita Medical Journal*, 7.4 (2021), pp. 130-35
5. **Camille Franchet and others,**  
'Mise à Jour 2021 Des Recommandations Du GEFPICS Pour l'évaluation Du Statut HER2 Dans Les Cancers Infiltrants Du Sein En France',  
*Annales de Pathologie*, 41.6 (2021), pp. 507-20,
6. **Pan L, Li J, Xu Q, Gao Z, Yang M, Wu X, Li X.**  
Voie HER2/PI3K/AKT dans le cancer du sein HER2-positif : une revue de la littérature.Médecine (Baltimore). 14 juin 2024 ;103(24):e38508
7. **Daniela Miricescu , Alexandra Totan , Iulia-Ioana Stanescu-Spinu , Silviu Constantin Badoiu , Constantin Stefani , Maria Greabu .**  
Voie de signalisation PI3K/ AKT/mTOR dans le cancer du sein : du paysage moléculaire aux aspects cliniques.  
Int J Mol Sci. 2020;22:173.
8. **Moasser MM.**  
L'oncogène HER2 : ses fonctions de signalisation et de transformation et son rôle dans la pathogénèse du cancer humain.  
Oncogene. 2007;26:6469-87.
9. **Rimawi MF, Schiff R, Osborne CK.**  
Ciblage de HER2 pour le traitement du cancer du sein.  
Annu Rev Med. 2015;66:111-28.
10. **Manning BD, Toker A.**  
Signalisation AKT/PKB : navigation dans le réseau.  
Cell. 2017 ; 169 : 381-405.
11. **F Javier Carmona , Philippe Montemurro , Srinivasaraghavan Kannan , Valentina Rossi , Chandra Verma , José Baselga , Maurizio Scaltriti .**  
Signalisation AKT dans le cancer du sein amplifié par ERBB2.  
Pharmacol Ther. 2016 ; 158 : 63-70.

12. **Tzahar E, Waterman H, Chen X, et al.**  
Un réseau hiérarchique d'interactions inter récepteurs détermine la transduction du signal par le facteur de différenciation Neu/neuréguline et le facteur de croissance épidermique. *Mol Cell Biol.* 1996 ; 16 : 5276–87.
13. **Noorolyai S, Shajari N, Baghbani E, Sadreddini S, Baradaran B.**  
La relation entre la voie de signalisation PI3K/AKT et le cancer. *Gène.* 2019 ; 698 : 120–8
14. **Roskoski R, Jr.**  
La famille ErbB/HER des protéines-tyrosine kinases et le cancer. *Pharmacol Res.* 2014;79:34–74.
15. **Bai X, Sun P, Wang X, et al.**  
Structure et dynamique de l'hétérodimère EGFR/HER2. *Cell Discov.* 2023;9:18.
16. **Goutsouliak K, Veeraraghavan J, Sethunath V, et al.**  
Vers un traitement personnalisé du cancer du sein HER2-positif à un stade précoce. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17:233–50.
17. **Bonni A, Brunet A, West AE, Datta SR, Takasu MA, Greenberg ME.**  
La survie cellulaire favorisée par la voie de signalisation Ras-MAPK par des mécanismes dépendants et indépendants de la transcription. *Science.* 1999;286:1358–62.
18. **Gallo KA, Johnson GL.**  
Contrôle des voies JNK et p38 MAPK par des kinases à lignée mixte. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3:663–72.
19. **Le XF, Varela CR, Bast RC, Jr.**  
Apoptose induite par l'héréguline. *Apoptose.* 2002;7:483–91.
20. **Sivaraman VS, Wang H, Nuovo GJ, Malbon CC.**  
Hyperexpression de la protéine kinase activée par les mitogènes dans le cancer du sein humain. *J Clin Invest.* 1997;99:1478–83.
21. **11 Reddy KB, Glaros S.**  
L'inhibition de l'activité de la MAP kinase supprime la croissance tumorale mammaire induite par les œstrogènes in vitro et in vivo. *Médecine Int J Oncol*2007 avril;30(4):971–5.
22. **Gee JM, Robertson JF, Ellis IO, Nicholson RI.**  
La phosphorylation de la protéine kinase activée par les mitogènes ERK1/2 est associée à une faible réponse au traitement antihormonal et à une diminution de la survie des patients atteints de cancer du sein clinique. *Int J Cancer.* 2001 ; 95 : 247–54.

- 23. Maemura M, Iino Y, Koibuchi Y, Yokoe T, Morishita Y.**  
Cascade de protéines kinases activées par les mitogènes dans le cancer du sein.  
Oncologie (Huntingt). 1999;57(Suppl 2):37-44.
- 24. Mendoza MC, Er EE, Blenis J. Les voies Ras-ERK et PI3K-mTOR : dialogue croisé et compensation.** Trends Biochem Sci. 2011;36:320-8. [53] Lu Y, Muller M, Smith D, et al.  
Le criblage phosphoprotéomique de l'ARNsi Kinome identifie les réseaux régulant la signalisation AKT.  
Oncogene. 2011 ; 30 : 4567-77.
- 25. Lu Y, Muller M, Smith D, et al.**  
Le criblage phosphoprotéomique de l'ARNsi Kinome identifie les réseaux régulant la signalisation AKT.  
Oncogene. 2011 ; 30 : 4567-77.
- 26. Kodaki T, Woscholski R, Hallberg B, Rodriguez-Viciana P, Vers le bas J, Parker PJ.**  
L'activation de la phosphatidylinositol 3-kinase par Ras.  
Curr Biol. 1994;4:798-806.
- 27. Moelling K, Chad K, Bosse M, Zimmermann S, Schwenker M.**  
Régulation de la diaphonie Raf-Akt.  
J Biol Chem. 2002 ; 277 : 31099-106.
- 28. Arkaitz Carracedo , Li Ma , Julie Teruya-Feldstein , Frédéric Rojo , Léonard de Vinci Salmena , Andréa Alimonti , Ainara Egia , Atsuo T Sasaki , Georges Thomas , Sara C Kozma , Antonella Papa , Caterina Nardella , Lewis C Cantley , José Baselga , Pier Paolo Pandolfi.**  
L'inhibition de mTORC1 entraîne l'activation de la voie MAPK via une boucle de rétroaction dépendante de PI3K dans le cancer humain.  
J Clin Invest. 2008 ; 118 : 3065-74.
- 29. Nahta R, Yuan LX, Zhang B, Kobayashi R, Esteva FJ.**  
L'hétérodimérisation du récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline I/récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 contribue à la résistance au trastuzumab des cellules cancéreuses du sein.  
Cancer Res. 2005 ; 65 : 11118-28.
- 30. Maroun CR, Rowlands T.**  
La tyrosine kinase du récepteur Met : un acteur clé de l'oncogénèse et de la résistance aux médicaments.  
Pharmacol Ther. 2014 ; 142 : 316-38.
- 31. Kavarthapu R, Anbazhagan R, Dufau ML.**  
Diaphonie entre les voies de signalisation PRLR et EGFR/HER2 dans le cancer du sein. Cancers (Bâle). 2021;13:4685.

- 32. Araki K, Miyoshi Y.**  
Mécanisme de résistance à la thérapie endocrinienne dans le cancer du sein : le rôle important de PI3K/Akt/mTOR dans le cancer du sein positif aux récepteurs aux œstrogènes et négatif à HER2.  
Cancer du sein. 2018 ; 25 : 392–401.
- 33. Yudushkin I. Rassembler l'Akt :**  
guider l'activité intracellulaire de l'Akt par PI3K.  
Biomolécules. 2019;9:67.
- 34. Engelman JA, Luo J, Cantley LC.**  
L'évolution des phosphatidylinositol 3 kinases comme régulateurs de la croissance et du métabolisme.  
Nat Rev Genet. 2006;7:606–19.
- 35. Christina Gewinner , Zhigang C Wang , Andréa Richardson , Julie Teruya–Feldstein , Dariush Etemadmoghadam , David Bowtell , Jordi Barretina , William M. Lin , Lucie Rameh , Léonard de Vinci Salmena , Pier Paolo Pandolfi , Lewis C. Cantley .**  
Preuve que l'inositol polyphosphate 4–phosphatase de type II est un suppresseur de tumeur qui inhibe la signalisation PI3K. Cancer Cell. 2009 ; 16 : 115–25.
- 36. Cocco E, Lopez S, Santin AD, Scaltriti M.**  
Prévalence et rôle des mutations HER2 dans le cancer.  
Pharmacol Ther. 2019 ; 199 : 188–96.
- 37. DJ Slamon , B. Leyland–Jones , S Shak , H. Fuchs , V. Paton , À Bajamonde , T. Fleming , W. Eiermann , J Wolter , M. Pegram , J Baselga , L. Norton.**  
Utilisation de la chimiothérapie plus un anticorps monoclonal contre HER2 pour le cancer du sein métastatique qui surexprime HER2.  
N Engl J Med. 2001;344:783–92.
- 38. [Gao T, Furnari F, Newton AC. PHLPP :**  
une phosphatase qui déphosphoryle directement Akt, favorise l'apoptose et supprime la croissance tumorale.  
Mol Cell. 2005 ; 18 : 13–24.
- 39. AndjelkovicM, Jakubowicz T, Cron P, Ming XF, Han JW, Hemmings BA.**  
Activation et phosphorylation d'un domaine d'homologie de la pleckstrine contenant une protéine kinase (RAC–PK/PKB) favorisée par le sérum et les inhibiteurs de la protéine phosphatase.  
Proc Natl Acad Sci USA. 1996;93:5699–704.
- 40. Tzatsos A, Kandrор KV.**  
Les nutriments suppriment la signalisation de la phosphatidylinositol 3–kinase/Akt via la phosphorylation du substrat 1 du récepteur de l'insuline médiée par mTOR dépendante du raptor.  
Mol Cell Biol. 2006 ; 26 : 63–76.

**41. Cheng X.**

Une revue complète de HER2 en biologie et thérapeutique du cancer.  
Genes (Bâle). 11 juil. 2024 ;15(7):903

**42. Liu, Q.; Kulak, MV; Borcharding, N.; Maina, PK; Zhang, W.; Weigel, RJ; Qi, HH**

Un nouvel activateur du corps du gène HER2 contribue à l'expression de HER2.  
Oncogène2018,37, 687-694.

**43. . Li, G.; Xie, Q.; Yang, Z.; Wang, L.; Zhang, X.; Zuo, B.; Zhang, S.; Yang, A.; Jia, L.**

La dysrégulation épigénétique médiée par Sp1 dicte la sensibilité aux inhibiteurs d'HDAC du cancer du sein surexprimant HER2.  
Int. J. Cancer2019,145, 3285-3298.

**44. . Pellikainen, J. ; Naukkarinen, A. ; Ropponen, K. ; Rummukainen, J. ; Kataja, V. ; Kellokoski, J. ; Eskelinen, M. ; Kosma, VM**

Expression de HER2 et son association avec AP-2 dans le cancer du sein.  
Eur. J. Cancer2004,40, 1485-1495.

**45. . Scott, GK; Chang, C.-H.; Erny, KM; Xu, F.; Fredericks, WJ; Rauscher, FJ; Thor, AD; Benz, CC Ets régulation du promoteur erbB2.**

Oncogène2000,19, 6490-6502.

**46. Jin, W.; Li, Q.-Z.; Liu, Y.; Zuo, Y.-C.**

Effet des modifications clés des histones sur l'expression des gènes liés au cancer du sein.  
Génomique2020,112, 853-858.

**47. Lindqvist, BM; Wingren, S.; Motlagh, PB; Nilsson,**

TK Signature de méthylation de l'ADN du génome entier du cancer du sein HER2positif.  
Épigénétique2014,9, 1149-1162.

**48. Fogazzi, V.; Kapahnke, M.; Cataldo, A.; Plantamura, I.; Tagliabue, E.; Di Cosimo, S.; Cosentino, G.; Iorio, MV**

Le rôle des microARN dans le cancer du sein HER2-positif : où en sommes-nous et perspectives d'avenir.  
Cancers2022,14, 5326.

**49. Citri, A.; Kochupurakkal, BS; Yarden, Y.**

Le talon d'Achille d'ErbB-2/HER2 : régulation par la machine chaperonne Hsp90 et potentiel d'intervention pharmacologique.  
Cycle cellulaire2004,3, 50-59.

**50. Li, H.; Yang, F.; Liu, C.; Xiao, P.; Xu, Y.; Liang, Z.; Liu, C.; Wang, H.; Wang, W.; Zheng, W.; et al.**

Structure cristalline et spécificité du substrat de PTPN12.  
Représentant cellulaire2016,15, 1345-1358.

**51. . Pereira, PMR; Sharma, SK; Carter, LM; Edwards, KJ; Pourat, J.; Ragupathi, A.; Janjigian, YY; Durack, JC; Lewis, JS**

La caveolin-1 intervient dans la distribution cellulaire de HER2 et affecte la liaison du trastuzumab et l'efficacité thérapeutique. Commun.  
nat.2018, 9, 5137.

- 52. Belsches–Jablonski, AP; Biscardi, JS; Peavy, DR; Tice, DA; Romney, DA; Parsons, SJ**  
Interactions entre les kinases de la famille Src et HER2 dans la croissance et la survie des cellules cancéreuses du sein humaines.  
Oncogène2001,20, 1465–1475.
- 53. Gu, Y.; Gao, H.; Zhang, H.; John, A.; Zhu, X.; Shivaram, S.; Yu, J.; Weinshilboum, RM; Wang, L.**  
TRAF4 hyperactive la signalisation HER2 et contribue à la résistance au trastuzumab dans le cancer du sein HER2–positif.  
Oncogène2022,41, 4119–4129.
- 54. Rojhannezhad, M.; Soltani, BM; Vasei, M.; Ghorbanmehr, N.; Mowla, SJ**  
Analyse fonctionnelle d'un amplificateur exprimé associé à HER2 putatif, Her2–Enhancer1, dans les cellules cancéreuses du sein.Rep.  
sci.2023,13, 19516.
- 55. Bose, R.; Kavuri, SM; Searleman, AC; Shen, W.; Shen, D.; Koboldt, DC; Monsey, J.; Goel, N.; Aronson, AB; Li, S.; et al.**  
Activation des mutations HER2 dans le cancer du sein à amplification du gène HER2 négative.  
Découverte du cancer2013,3, 224–237.
- 56. Cheng, X.; Sun, Y.; Highkin, M.; Vemalappally, N.; Jin, X.; Zhou, B.; Prior, JL; Tipton, AR; Li, S.; Iliuk, A.; et al.**  
Les mutations du cancer du sein HER2V777L et PIK3CAH1047R activent l'axe p21–CDK4/6–Cyclin D1 pour stimuler la tumorigenèse et la résistance aux médicaments.  
Cancer Res.2023,83, 2839–2857.
- 57. Pegram, M.; Jackisch, C.; Johnston, SRD**  
Dialogue entre les récepteurs œstrogènes et HER2 dans le cancer du sein : thérapies combinées pour améliorer les résultats des patientes atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs/HER2 positifs.  
Cancer du sein NPJ2023,9, 45.
- 58. Shou, J.; Massarweh, S.; Osborne, CK; Wakeling, AE; Ali, S.; Weiss, H.; Schiff, R.**  
Mécanismes de résistance au tamoxifène : augmentation de la communication croisée entre le récepteur aux œstrogènes et HER2/neu dans le cancer du sein ER/HER2–positif.  
JNCI J. Natl. Cancer Inst.2004,96 , 926–935.
- 59. Burstein Harold, J.**  
Thérapie systémique pour le cancer du sein à récepteurs d'œstrogènes positifs et HER2 négatifs.  
N. Engl. J. Med.2020,383, 2557–2570.
- 60. Liu, Y.; Sun, SY; Owonikoko, TK; Sica, GL; Curran, WJ; Khuri, FR; Deng, X.**  
La rapamycine induit une phosphorylation de Bad en association avec sa résistance aux cellules cancéreuses du poumon humain.Mol.  
Cancer Ther.2012,11, 45–56.

61. **Merkhofer, EC ; Cogswell, P. ; Baldwin, AS**  
Her2 active NF- $\kappa$ B et induit une invasion par la voie canonique impliquant IKK $\alpha$ .  
*Oncogene*2010,29, 1238-1248.
62. **Ingthorsson, S.; Andersen, K.; Hilmarsdottir, B.; Maelandsmo, GM; Magnusson, MK; Gudjonsson, T.**  
L'EMT induite par HER2 et la tumorigénicité dans les cellules progénitrices épithéliales du sein sont inhibées par la coexpression de l'EGFR.  
*Oncogene*2016,35, 4244-4255.
63. **Jafari, E.; Safinejad, S.; Dabiri, S.; Naghibzadeh-Tahami, A.**  
Étude de la relation entre MMP-2 et MMP-9 et la surexpression de Her2/neu dans le cancer gastrique : corrélations clinico-pathologiques.J.  
*Cancer Prev.*2021,22, 811-817.
64. **Laughner, E.; Taghavi, P.; Chiles, K.; Mahon, PC; Semenza, GL**  
La signalisation HER2 (neu) augmente le taux de synthèse du facteur 1alpha inducible par l'hypoxie (HIF-1alpha) : nouveau mécanisme pour l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire médiée par HIF-1.  
*Mol. Cell. Biol.*2001,21, 3995-4004.
65. **David Cameron , Martine J Piccart-Gebhart , Richard D Gelber , Marion Procter , Aron Goldhirsch , Evandro de Azambuja , Gilberto Castro Jr , Michael Untch , Ian Smith , Luca Gianni , José Baselga , Nedal Al-Sakaff , Sabine Lauer , Éléonore McFadden , Brian Leyland-Jones , Richard Bell , Mitch Dowsett , Christian Jackisch ; Équipe d'étude de l'adjuvant Herceptin (HERA),**  
'11 Years' Follow-up of Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Early Breast Cancer: Final Analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) Trial',  
*Lancet* (London, England), 389.10075 (2017), pp. 1195-1205,.
66. 'SEER\*Explorer Application' <<https://seer.cancer.gov/statistics-network>.
67. **Serge Łukasiewicz , Marcin Czezelewski , Alice Forma , Veste Baj , Robert Sitarz , Andrzej Stanisławek ,**  
'Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review',  
*Cancers*, 13.17 (2021), p. 4287, .
68. **Emily B Jackson, Lovedeep Gondara, Caroline Speers, Rekha Diocee, Alan M Nichol, Caroline Lohrisch, and Karen A Gelmon,**  
'Does Age Affect Outcome with Breast Cancer?',  
*The Breast : Official Journal of the European Society of Mastology*, 70 (2023), pp. 25-31,.
69. **M. Espié , A.-S. Hamy, S. Eskenazy, C. Cuvier, S. Giacchetti,**  
'Épidémiologie du cancer du sein',  
*EMC - Gynécologie*, 7.4 (2012), pp. 1-17, .



70. **D. Gambini , F Petrelli, J Azzollini , C Arcane, M Ghidini , B Peissel , S Manoukian , Le Garrone,** 'Characterization of the HER2 Status in BRCA–Mutated Breast Cancer: A Single Institutional Series and Systematic Review with Pooled Analysis', *ESMO Open*, 7.4 (2022), p. 100531,.
71. **Un Viansone , B. Pellegrino , C. Omarini , M. Pistelli , D Boggiani , Un Sikokis , V Uliana , D Zanoni , C Tommasi , B. Bortesi , F Bonatti , F Piacentini , L. Cortesi , Chemise R , P. Sgargi , M. Michiara , Un Musolino ,** 'Prognostic Significance of Germline BRCA Mutations in Patients with HER2–POSITIVE Breast Cancer', *The Breast : Official Journal of the European Society of Mastology*, 65 (2022), pp. 145–50,.
72. **Seung–Ki–Min , Se Kyung Lee , Jinsun–Woo , Sung Mi–Jung , Jai Min Ryu , Jonghan Yu , Jeong–Eon–Lee , Seok Won–Kim , Joo Chae ,et Seok Jin Nam ,** 'Relation Between Tumor Size and Lymph Node Metastasis According to Subtypes of Breast Cancer' *Journal of Breast Cancer*, 24.1 (2021), pp. 75–84, .
73. **Ramesh Omranipour, Newsha Nazarian , Sadaf Alipour , Alireza Abdollahi , Bita Eslami,** 'Evaluation of HER2 Positivity Based on Clinicopathological Findings in HER2 Borderline Tumors in Iranian Patients with Breast Cancer', *Iranian Journal of Pathology*, 18.4 (2023), pp. 403.
74. **Susanne Taucher , Marguerite Rudas , Robert M Mader , Michel Gnant , Pierre Dubsky , Thomas Bachleitner , Sébastien Roka , Florian Fitzal , Daniela Kandioler , Emmanuel Sporn , Joseph Friedl , Martina Mittlböck , Raimund Jakesz,** 'Do We Need HER–2/Neu Testing for All Patients with Primary Breast Carcinoma?', *Cancer*, 98.12 (2003), pp. 2547–53,.
75. **Raquel Prati , Sophia K Apple , Jianbo Il , Jeffrey A. Gornbein , Helena R Chang ,** 'Histopathologic Characteristics Predicting HER–2/Neu Amplification in Breast Cancer', *The Breast Journal*, 11.6 (2005), pp. 433–39, .
76. **Cancer Du Sein : Questions et Réponses Au Quotidien –Saglier–**
77. **Jaclyn A. Freudenberg , Qiang Wang , Makoto Katsumata , Jeffrey Drebin , Izumi Nagatomo et Mark I. Greene ,** 'The Role of HER2 in Early Breast Cancer Metastasis and the Origins of Resistance to HER2–Targeted Therapies', *Experimental and Molecular Pathology*, 87.1 (2009), pp. 1–11, .
78. **Léa H Portnow , Jeanne M Kochkodan–Soi , Amy Maduram , Mirelys Barrios , Allison M Onken , Xuefei Hong , Elizabeth A. Mittendorf , Catherine S Giess , Sona A Chikarmane ,** 'Multimodality Imaging Review of HER2–Positive Breast Cancer and Response to Neoadjuvant Chemotherapy', *RadioGraphics*, 43.2 (2023), p. e220103,.

79. Hao Cui ,Soleil de Yue ,Dantong Zhao ,Xudong Zhang ,Hanqing Kong ,Nana Hu ,Wang haletant ,Xiaoxuan Zuo ,Fan de Wei ,Yuan Yao ,Baiyang Fu ,Jiawei Tian ,Meixin Wu ,Gao Yue ,Shangwei Ning &Lei Zhang ,  
'Radiogenomic Analysis of Prediction HER2 Status in Breast Cancer by Linking Ultrasound Radiomic Feature Module with Biological Functions',  
*Journal of Translational Medicine*, 21 (2023),
80. **Emad A Rakha, Gary M Tse, and Cecily M Quinn,**  
'An Update on the Pathological Classification of Breast Cancer',  
*Histopathology*, 82.1 (2023), pp. 5-16,
81. **Ramona Erber and Arndt Hartmann,**  
'Histology of Luminal Breast Cancer',  
*Breast Care*, 15.4 (2020), pp. 327-36,
82. **Lv H, Bai Q, Li M, et al**  
Response to anti-HER2 neoadjuvant chemotherapy in HER2-positive invasive breast cancers with different HER2 FISH patterns  
*Journal of Clinical Pathology* Published Online First: 12 February 2024.
83. **C. Van Dooijeweert, P. J. Van Diest, and I. O. Ellis,**  
'Grading of Invasive Breast Carcinoma: The Way Forward',  
*Virchows Archiv*, 480.1 (2022), pp. 33-43, .
84. **Kamoru A Adedokun , Waheed A Oluogun , Musiliu A Oyenike , Sikiru O Imodoye, Lukman A Yunus , Smaila A Lasisi , Ibrahim O'Bello , Ramat T Kamorudeen , Saheed A Adekola ,**  
'Expression Patterns of ER, PR, HER-2/Neu and P53 in Association with Nottingham Tumour Grade in Breast Cancer Patients',  
*Sultan Qaboos University Medical Journal*, 23.4 (2023), pp. 526-33,
85. **Anna L. V. Johansson, Cassia B. Trewin, Irma Fredriksson, Kristin V. Reinertsen, Hege Russnes & Giske Ursin ,**  
'In Modern Times, How Important Are Breast Cancer Stage, Grade and Receptor Subtype for Survival: A Population-Based Cohort Study',  
*Breast Cancer Research*, 23.1 (2021), p. 17,
86. **Emad A Rakha , Stewart Martin , Andrew H.S. Lee , David Morgan , Paul DP Pharaon , Zsolt Hodi , Douglas Macmillan , Ian O'Ellis,**  
'The Prognostic Significance of Lymphovascular Invasion in Invasive Breast Carcinoma',  
*Cancer*, 118.15 (2012), pp. 3670-80,
87. **Kuhn, Elisabetta, Donatella Gambini, Luca Despini, Dario Asnaghi, Letterio Runza, and Stefano Ferrero,**  
'Updates on Lymphovascular Invasion in Breast Cancer',  
*Biomedicines*, 11.3 (2023), p. 968,

88. **Reiki Nishimura , Tomofumi Osako , Yasuhiro Okumura , Masahiro Nakano , Hiroko Ohtsuka , Mamiko Fujisue , et Nobuyuki Arima ,**  
'An Evaluation of Lymphovascular Invasion in Relation to Biology and Prognosis According to Subtypes in Invasive Breast Cancer',  
Oncology Letters, 24.2 (2022), pp. 1–8,
89. **Nida Iqbal , Naveed Iqbal .**  
Récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) dans les cancers : surexpression et implications thérapeutiques.  
Mol. Biol. Int.2014,2014, 852748.
90. **Bose, R.; Kavuri, SM; Searleman, AC; Shen, W.; Shen, D.; Koboldt, DC; Monsey, J.; Goel, N.; Aronson, AB; Li, S.; et al.**  
Activation des mutations HER2 dans le cancer du sein à amplification du gène HER2 négative.  
Découverte du cancer2013,3, 224–237.
91. **Curigliano G, Dent R, Earle H, Modi S, Tarantino P, Viale G, Tolaney SM.**  
Questions ouvertes, défis actuels et perspectives d'avenir dans le ciblage du cancer du sein à faible récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2.  
ESMO Open. 2024 avr.;9(4):102989.
92. **.Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al.**  
Test du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain dans le cancer du sein : mise à jour axée sur la pratique clinique des lignes directrices de l'American Society of Clinical Oncology/  
College of American Pathologists.J Clin Oncol.2018;36:2105–2122.
93. **Perez EA, Cortés J, Gonzalez–Angulo AM, et al.**  
Test HER2 : état actuel et orientations futures.  
Cancer Treat Rév.2014;40:276–284.
94. **Slamon DJ, Leyland–Jones B, Shak S, et al.**  
Utilisation de la chimiothérapie plus un anticorps monoclonal contre HER2 pour le cancer du sein métastatique qui surexprime HER2.  
N Engl J Med.2001;344:783–792.
95. **Jiang C, Perimbeti S, Deng L, Shapiro CL, Gandhi S.**  
Résultats cliniques du cancer du sein métastatique de novo HER2–low : une analyse de la base de données nationale sur le cancer.  
Cancer du sein NPJ.2022;8:135.
96. **.Viale G, Basik M, Niikura N, et al.**  
Résumé HER2–15 : étude rétrospective visant à estimer la prévalence et à décrire les caractéristiques clinicopathologiques, les schémas thérapeutiques et les résultats du cancer du sein à faible HER2.  
San Antonio, TX : article présenté à la réunion annuelle du San Antonio Breast Cancer Symposium ; 6–10 décembre 2022.

97. **Toshiaki Utsumi, Naomi Kobayashi, Masahiro Hikichi, Kaori Ushimado, and Makoto Kuroda**  
 'Negative Progesterone Receptor Status Correlates with Increased Risk of Breast Cancer Recurrence in Luminal B HER2-Positive and -Negative Subtypes',  
*Fujita Medical Journal*, 7.4 (2021), pp. 130-35,
98. **Maher A. Sughayer, Sallam Alhassoon, and Haytham M. Sughayer,**  
 'Comparison of Estrogen Receptors, Progesterone Receptors and HER2-Neu Immunohistochemistry Results in Breast Cancer with Those of Oncotype Dx',  
*Annals of Diagnostic Pathology*, 47 (2020), p. 151556,
99. **Ran Ran, Shidi Zhao, Yan Zhou, Xinyue Hang, Hui Wang, Yuan Fan, Yusi Zhang, Yifan Qiao, Jin Yang, and Danfeng Dong ,**  
 'Clinicopathological Characteristics, Treatment Patterns and Outcomes in Patients with HER2-Positive Breast Cancer Based on Hormone Receptor Status: A Retrospective Study',  
*BMC Cancer*, 24.1 (2024), p. 1216,
100. **Hans Kreipe, Nadia Harbeck, and Matthias Christgen,**  
 'Clinical Validity and Clinical Utility of Ki67 in Early Breast Cancer',  
*Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 14 (2022), p. 17588359221122725,
101. **Amélie de Gregorio , Thomas Wolfram Paul Friedl , Eva Hering , Pierre Widschwendter , Nicolas de Gregorio , Inga Békés , Wolfgang Janni , Davut Dayan , Jens Bodo Huober**  
 'Ki67 as Proliferative Marker in Patients with Early Breast Cancer and Its Association with Clinicopathological Factors',  
*Oncology*, 99.12 (2021), pp. 780-89,
102. **Ailin Zhang , Xiao Jing Wang , Ventilateur Chuifeng , Xiaoyun Mao**  
 'The Role of Ki67 in Evaluating Neoadjuvant Endocrine Therapy of Hormone Receptor-Positive Breast Cancer',  
*Frontiers in Endocrinology*, 12 (2021), p. 687244, doi:10.3389/fendo.2021.687244.
103. **Van Bockstal MR, Wesseling J, Lips EH, Smidt M, Galant C, van Deurzen CHM.**  
 Évaluation systématique du statut HER2 dans le carcinome canalaire in situ du sein : une perspective sur la pertinence clinique potentielle.  
*Breast Cancer Res.* 27 août 2024 ; 26(1):125
104. **Akrida I, Mulita F.**  
 La signification clinique de l'expression de HER2 dans le CCIS.  
*Med Oncol.* 2023;40:1.
105. **Garg N, Thorat MA.**  
 L'expression de HER2 doit être systématiquement évaluée dans le cas d'un CCIS afin d'éviter un sous-traitement ou un surtraitement !  
*Oncoscience.* 2023;10:1-3.
106. **Hirmas, N.; Holtschmidt, J.; Loibl, S.**  
 Shifting the Paradigm: The Transformative Role of Neoadjuvant Therapy in Early Breast Cancer.  
*Cancers* 2024, 16, 3236

- 107. Fisher, B.; Brown, A.; Mamounas, E.; Wieand, S.; Robidoux, A.; Margolese, RG; Cruz, AB, Jr.; Fisher, ER; Wickerham, DL; Wolmark, N.; et al.**  
 Effet de la chimiothérapie préopératoire sur la maladie locale et régionale chez les femmes atteintes d'un cancer du sein opérable : résultats du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18.J.  
 Clin. Oncol.1997,15, 2483-2493.
- 108. . Untch, M.; von Minckwitz, G.**  
 Chimiothérapie néoadjuvante : réponse précoce comme guide pour un traitement ultérieur : clinique, radiologique et biologique.  
 J. Natl. Cancer Inst. Monogr.2011,2011, 138-141.
- 109. Wolmark, N.; Wang, J.; Mamounas, E.; Bryant, J.; Fisher, B.**  
 Chimiothérapie préopératoire chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable : résultats sur neuf ans du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18.J.  
 Natl. Cancer Inst. Monogr.2001,2001, 96-102.
- 110. Bear, HD; Anderson, S.; Smith, RE; Geyer, CE, Jr.; Mamounas, EP; Fisher, B.; Brown, AM; Robidoux, A.; Margolese, R.; Kahlenberg, MS; et al.**  
 Docétaxel préopératoire ou postopératoire séquentiel ajouté à la doxorubicine préopératoire plus cyclophosphamide pour le cancer du sein opérable : Protocole B-27 du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.J.  
 Clin. Oncol. 2006,24, 2019-2027.
- 111. Mamtani, A.; Barrio, AV; King, TA; Van Zee, KJ; Plitas, G.; Pilewskie, M.; El-Tamer, M.; Gemignani, ML; Heerdt, AS; Sclafani, LM; et al.**  
 À quelle fréquence la chimiothérapie néoadjuvante évite-t-elle la dissection axillaire chez les patients présentant des métastases ganglionnaires confirmées histologiquement ? Résultats d'une étude prospective  
 Ann. Chirurgie Oncol.2016,23, 3467-3474
- 112. Kuehn, T.; Bauerfeind, I.; Fehm, T.; Fleige, B.; Hausschild, M.; Helms, G.; Lebeau, A.; Liedtke, C.; von Minckwitz, G.; Nekljudova, V.; et al.**  
 Biopsie du ganglion sentinelle chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avant et après chimiothérapie néoadjuvante (SENTINA) : une étude de cohorte prospective multicentrique.  
 Lancet Oncol.2013,14, 609-618.
- 113. . Mamounas, EP; Bandos, H.; White, JR; Julian, TB; Khan, AJ; Shaitelman, SF; Torres, MA; Vicini, F.; Ganz, PA; McCloskey, SA; et al. NRG**  
 Oncology/ NSABP B-51 /RTOG 1304 : essai de phase III visant à déterminer si la radiothérapie de la paroi thoracique et des ganglions régionaux (CWRNRT) après mastectomie (Mx) ou l'ajout de la RNRT à la RT du sein entier après chirurgie mammaire conservatrice (BCS) réduit l'intervalle sans récurrence du cancer du sein invasif (IBCR-FI) chez les patientes (pts) présentant des ganglions axillaires pathologiquement positifs (PPAx) qui sont ypN0 après chimiothérapie néoadjuvante (NC).  
 J. Clin. Oncol.2019,37, TPS600.

114. **Tutt, ANJ; Garber, JE; Kaufman, B.; Viale, G.; Fumagalli, D.; Rastogi, P.; Gelber, RD; de Azambuja, E.; Fielding, A.; Balmana, J.; et al.**  
 Olaparib adjuvant pour les patients atteints d'un cancer du sein muté BRCA1 ou BRCA2.  
 N. Engl. J. Med. 2021,384, 2394–2405.
115. **Masuda, N.; Lee, SJ; Ohtani, S.; Im, YH; Lee, ES; Yokota, I.; Kuroi, K.; Im, SA; Park, BW; Kim, SB; et al.**  
 Capécitabine adjuvante pour le cancer du sein après chimiothérapie préopératoire.  
 N. Engl. J. Med.2017,376, 2147–2159
116. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G.**  
 Résultats à long terme de la chimiothérapie néoadjuvante par rapport à la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein précoce : méta-analyse des données individuelles des patients issues de dix essais randomisés.  
 Lancet Oncol.2018,19, 27–39.
117. **Cortazar, P.; Zhang, L.; Untch, M.; Mehta, K.; Costantino, JP; Wolmark, N.; Bonnefoi, H.; Cameron, D.; Gianni, L.; Valagussa, P.; et al.**  
 Réponse pathologique complète et bénéfique clinique à long terme dans le cancer du sein : l'analyse groupée CTNeoBC.  
 Lancette2014, 384, 164–172.
118. **Spring, LM; Fell, G.; Arfe, A.; Sharma, C.; Greenup, R.; Reynolds, KL; Smith, BL; Alexander, B.; Moy, B.; Isakoff, SJ; et al.**  
 Réponse pathologique complète après chimiothérapie néoadjuvante et impact sur la récurrence et la survie du cancer du sein : une méta analyse complète.  
 Clin. Cancer Res.2020,26, 2838–2848.
119. **von Minckwitz, G.; Huang, CS; Mano, MS; Loibl, S.; Mamounas, EP; Untch, M.; Wolmark, N.; Rastogi, P.; Schneeweiss, A.; Redondo, A.; et al.**  
 Trastuzumab Emtansine pour le cancer du sein HER2-positif invasif résiduel.  
 N. Engl. J. Med.2019,380, 617–628. [ CrossRef]
120. **Loibl, S.; Mano, M.; Untch, M.; Huang, C.-S.; Mamounas, E.; Wolmark, N.; Knott, A.; Siddiqui, A.; Boulet, T.; Nyawira, B.; et al.**  
 Résumé GS03–12 : Étude de phase III de l'ado-trastuzumab emtansine adjuvante vs. trastuzumab pour le cancer du sein invasif résiduel HER2-positif au stade précoce après chimiothérapie néoadjuvante et traitement ciblant HER2 : analyse finale KATHERINE IDFS et analyse actualisée de la survie globale.  
 Cancer Res.2024,84(Suppl. S9), GS03–12.
121. . Food and Drug Administration, HHS. Réponse pathologique complète dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein à haut risque à un stade précoce : utilisation comme critère d'évaluation pour justifier une approbation accélérée ; orientations pour l'industrie ; disponibilité. Disponible en ligne : [https:// www.federalregister.gov/d/2014-23845](https://www.federalregister.gov/d/2014-23845)(consulté le 16 avril 2024).

122. **Prowell, TM; Pazdur, R.** Réponse pathologique complète et approbation accélérée des médicaments dans le cancer du sein précoce. *N. Engl. J. Med.* 2012,366, 2438–2441. [CrossRef] 24. Gianni, L.; Pienkowski, T.; Im, YH; Tseng, LM; Liu, MC; Lluch, A.; Staroslawska, E.; de la Haba–Rodriguez, J.; Im, SA; Pedrini, JL; et al. Analyse sur 5 ans du pertuzumab et du trastuzumab néoadjuvants chez des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé, inflammatoire ou HER2–positif à un stade précoce (NeoSphere) : un essai randomisé multicentrique ouvert de phase 2. *Lancet Oncol.* 2016,17, 791–800
123. **Gianni, L.; Pienkowski, T.; Im, YH; Roman, L.; Tseng, LM; Liu, MC; Lluch, A.; Staroslawska, E.; de la Haba–Rodriguez, J.; Im, SA; et al.** Efficacité et sécurité du pertuzumab et du trastuzumab néoadjuvants chez les femmes atteintes d'un cancer du sein localement avancé, inflammatoire ou précoce HER2–positif (NeoSphere) : un essai randomisé multicentrique, ouvert, de phase 2. *Lancet Oncol.* 2012,13, 25–32.
124. **Dowsett, M.; Smith, IE; Ebbs, SR; Dixon, JM; Skene, A.; A'Hern, R.; Salter, J.; Detre, S.; Hills, M.; Walsh, G.; et al.** Valeur pronostique de l'expression de Ki67 après une thérapie endocrinienne préchirurgicale à court terme pour le cancer du sein primaire. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007,99, 167–170.
125. **Smith, I.; Robertson, J.; Kilburn, L.; Wilcox, M.; Evans, A.; Holcombe, C.; Horgan, K.; Kirwan, C.; Mallon, E.; Sibbering, M.; et al.** Résultat à long terme et valeur pronostique du Ki67 après une hormonothérapie périopératoire chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce hormono–sensible (POETIC) : un essai ouvert, multicentrique, en groupes parallèles, randomisé, de phase 3. *Lancet Oncol.* 2020,21, 1443–1454.
126. **Loibl, S.; Andre, F.; Bachelot, T.; Barrios, CH; Bergh, J.; Burstein, HJ; Cardoso, MJ; Carey, LA; Dawood, S.; Del Mastro, L.; et al.** Cancer du sein précoce : Guide de pratique clinique de l'ESMO pour le diagnostic, le traitement et le suivi. *Ann. Oncol.* 2024,35, 159–182.
127. **Sheng, JY; Santa–Maria, CA; Mangini, N.; Norman, H.; Couzi, R.; Nunes, R.; Wilkinson, M.; Visvanathan, K.; Connolly, RM; Roussos Torres, ET; et al.** Prise en charge du cancer du sein pendant la pandémie de COVID–19 : une approche spécifique au stade et au sous–type. *JCO Oncol. Pract.* 2020,16, 665–674.

- 128. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G.; Peto, R.; Davies, C.; Godwin, J.; Gray, R.; Pan, HC; Clarke, M.; Cutter, D.; Darby, S.; McGale, P.; et al.**  
 Comparaisons entre différents régimes de polychimiothérapie pour le cancer du sein précoce : méta-analyses des résultats à long terme parmi 100 000 femmes dans 123 essais randomisés.  
 Lancette 2012, 379, 432-444
- 129. Bines, J.; Earl, H.; Buzaid, AC; Saad,**  
 ED Anthracyclines et taxanes dans le traitement néo/adjuvant du cancer du sein : la séquence est-elle importante  
 Ann. Oncol. 2014, 25, 1079-1085.
- 130. Heys, SD; Hutcheon, AW; Sarkar, TK; Ogston, KN; Miller, ID; Payne, S.; Smith, I.; Walker, LG; Eremin, O.; Aberdeen Breast, G.**  
 Docétaxel néoadjuvant dans le cancer du sein : résultats de survie à 3 ans de l'essai Aberdeen.  
 Clinique du cancer du sein 2002, 3(Suppl. S2), S69-S74
- 131. Tolaney, SM; Barry, WT; Dang, CT; Yardley, DA; Moy, B.; Marcom, PK; Albain, KS; Rugo, HS; Ellis, M.; Shapira, I.; et al.**  
 Paclitaxel et trastuzumab adjuvants pour le cancer du sein sans atteinte ganglionnaire et HER2-positif.  
 N. Engl. J. Med. 2015, 372, 134-141
- 132. Tolaney, SM; Tarantino, P.; Graham, N.; Tayob, N.; Pare, L.; Villacampa, G.; Dang, CT; Yardley, DA; Moy, B.; Marcom, PK; et al.**  
 Paclitaxel et trastuzumab adjuvants pour le cancer du sein sans atteinte ganglionnaire et HER2 positif : analyse finale sur 10 ans de l'essai APT ouvert, à un seul bras, de phase 2. Lancet Oncol. 2023, 24, 273-285.
- 133. Korde, LA; Somerfield, MR; Carey, LA; Crews, JR; Denduluri, N.; Hwang, ES; Khan, SA; Loibl, S.; Morris, EA; Perez, A.; et al.**  
 Chimiothérapie néoadjuvante, thérapie endocrinienne et thérapie ciblée pour le cancer du sein : ligne directrice de l'ASCO.  
 J. Clin. Oncol. 2021, 39, 1485-1505
- 134. Elisa Agostinetti, Giuseppe Curigliano, and Martine Piccart,**  
 Emerging treatments in HER2-positive advanced breast cancer: Keep raising the bar .  
 Cell Reports Medicine 5, 101575, June 18, 2024
- 135. Gianni, L.; Eiermann, W.; Semiglazov, V.; Lluch, A.; Tjulandin, S.; Zambetti, M.; Moliterni, A.; Vazquez, F.; Byakhov, MJ; Lichinitser, M.; et al.**  
 Trastuzumab néoadjuvant et adjuvant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé HER2-positif (NOAH) : suivi d'un essai de supériorité contrôlé randomisé avec une cohorte parallèle HER2-négative.  
 Lancet Oncol. 2014, 15, 640-647.



- 136. Petrelli, F.; Borgonovo, K.; Cabiddu, M.; Ghilardi, M.; Barni, S.**  
 Chimiothérapie néoadjuvante et trastuzumab concomitant dans le cancer du sein : une analyse groupée de deux essais randomisés.  
 Médicaments anticancéreux 2011,22, 128-135
- 137. von Minckwitz, G.; Untch, M.; Nuesch, E.; Loibl, S.; Kaufmann, M.; Kummel, S.; Fasching, PA; Eiermann, W.; Blohmer, JU; Costa, SD; et al.**  
 Impact des caractéristiques du traitement sur la réponse de différents phénotypes de cancer du sein : analyse groupée des essais allemands de chimiothérapie néoadjuvante.  
 Cancer du sein Res. Traiter 2011,125, 145-156.
- 138. Nakashoji, A.; Hayashida, T.; Yokoe, T.; Maeda, H.; Toyota, T.; Kikuchi, M.; Watanuki, R.; Nagayama, A.; Seki, T.; Takahashi, M.; et al.**  
 La méta-analyse en réseau mise à jour de la thérapie néoadjuvante pour le cancer du sein HER2-positif  
 Cancer Treat. Rév. 2018,62, 9-17.
- 139. Chen, S.; Liang, Y.; Feng, Z.; Wang, M.**  
 Efficacité et sécurité des inhibiteurs de HER2 en association avec ou sans pertuzumab pour le cancer du sein HER2-positif : une revue systématique et une méta-analyse.  
 Cancer BMC 2019,19, 973.
- 140. Gianni, L.; Pienkowski, T.; Im, YH; Roman, L.; Tseng, LM; Liu, MC; Lluch, A.; Staroslawska, E.; de la Haba-Rodriguez, J.; Im, SA; et al.**  
 Efficacité et sécurité du pertuzumab et du trastuzumab néoadjuvants chez les femmes atteintes d'un cancer du sein localement avancé, inflammatoire ou précoce HER2-positif (NeoSphere) : un essai randomisé multicentrique, ouvert, de phase 2.  
 Lancet Oncol. 2012,13, 25-32.
- 141. Schneeweiss, A.; Chia, S.; Hickish, T.; Harvey, V.; Eniu, A.; Waldron-Lynch, M.; Eng-Wong, J.; Kirk, S.; Cortes, J.**  
 Analyse de l'efficacité à long terme de l'étude de sécurité cardiaque randomisée de phase II TRYPHAENA : évaluation du pertuzumab et du trastuzumab plus des schémas de chimiothérapie néoadjuvante standard contenant et sans anthracycline chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2-positif.  
 Eur. J. Cancer 2018,89, 27-35.
- 142. Schneeweiss, A.; Chia, S.; Hickish, T.; Harvey, V.; Eniu, A.; Hegg, R.; Tausch, C.; Seo, JH; Tsai, YF; Ratnayake, J.; et al.**  
 Pertuzumab plus trastuzumab en association avec des schémas de chimiothérapie néoadjuvante standard contenant et sans anthracycline chez des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2-positif : une étude randomisée de phase II sur la sécurité cardiaque (TRYPHAENA)  
 .Ann. Oncol. 2013,24, 2278-2284. [PubMed]

143. von Minckwitz, G. ; Procter, M. ; de Azambuja, E. ; Zardavas, D. ; Bénayunes, M. ; Viale, G. ; Suter, T. ; Arahmani, A. ; Rouchet, N. ; Clark, E. ; et coll.  
Adjuvant Pertuzumab et Trastuzumab dans le cancer du sein HER2-positif précoce.  
N. Engl. J. Med.2017,377, 122-131.
144. Piccart, M.; Procter, M.; Fumagalli, D.; de Azambuja, E.; Clark, E.; Ewer, MS; Restuccia, E.; Jerusalem, G.; Dent, S.; Reaby, L.; et al.  
Adjuvants Pertuzumab et Trastuzumab dans le cancer du sein HER2-positif précoce dans l'essai APHINITY : 6 ans de suivi  
J. Clin. Oncol.2021,39, 1448-1457.
145. Korde, LA; Somerfield, MR; Carey, LA; Crews, JR; Denduluri, N.; Hwang, ES; Khan, SA; Loibl, S.; Morris, EA; Perez, A.; et al.  
Chimiothérapie néoadjuvante, thérapie endocrinienne et thérapie ciblée pour le cancer du sein : ligne directrice de l'ASCO.  
J. Clin. Oncol.2021,39, 1485-1505.
146. Hurvitz, S.A., Hegg,R., Chung, W.-P.,Im,S.-A.,Jacot, W., Ganju,V.,Chiu, J.W.Y., Xu, B., Hamilton, E., Madhusudan, S., et al.  
Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial  
Lancet 2023). 401, 105-117.
147. Andre ´, F., HeePark,Y.,Kim,S.-B., Takano,T.,Im,S.-A.,Borges,G.,Lima, J.P., Aksoy, S., Gavila Gregori, J., De Laurentiis, M., 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( 2023). 401, 1773-1785.
148. Curigliano, G., Mueller, V., Borges, V., Hamilton, E., Hurvitz, S., Loi, S., Murthy, R., Okines,A., Pappalardo, E., Cameron, D.,etal. (2022).  
Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with andwithout brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis.  
Ann. Oncol. (2022). 33, 321-329.
149. Frenel, J.-S., Zeghondy, J., Guerin, C., Mailliez, A., Volant, E., Pousselet, F., Patsouris, A., Arnedos, M., Bailleux, C., Cabal, J., et al.  
Efficacy of tucatinib+trastuzumab+capecitabine (TTC) after trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) exposure inHer2-positive metastatic breast cancer: A French multicentre retrospective study. J. Clin. Oncol. (2023). 41, 1014.

150. Yamamoto, Y., Iwata, H., Takahashi, M., Yoshinami, T., Ueno, T., Toyama, T., Yamanaka, T., Takano, T., Kashiwaba, M., Tsugawa, K., et al.  
 Pertuzumab retreatment in patients with HER2-positive locally advanced/metastatic breast cancer: Overall survival results of a phase III randomized trial (JBCRG-M05: PRECIOUS). *J. Clin. Oncol.* (2023). 41, 1015.
151. Hurvitz, S. HER2CLIMB-02: Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial of Tucatinib and Trastuzumab Emtansine for Previously Treated HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. In *San Antonio Breast Cancer Symposium*. (2023).
152. Cortés, J., Kim, S.-B., Chung, W.-P., Im, S.-A., Park, Y.H., Hegg, R., Kim, M.H., Tseng, L.-M., Petry, V., Chung, C.-F., et al.  
 Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* (2022). 386, 1143-1154.
153. Uliano, J., Corvaja, C., Curigliano, G., and Tarantino, P.  
 Targeting HER3 for cancer treatment: a new horizon for an old target. *ESMO* (2023). Open 8, 100790.
154. Hamilton, E., Petit, T., Pistilli, B., Goncalves, A., Ferreira, A.A., Dalenc, F., Cardoso, F., Mita, M.M., Manso, L., Karim, S.M., et al.  
 Abstract OT2-15-01: Updated analysis of MCLA-128 (zenocutuzumab), trastuzumab, and vinorelbine in patients (pts) with HER2 positive/amplified (HER2+) metastatic breast cancer (MBC) who progressed on previous anti-HER2 ADCs. *Cancer Res* (2022).. 82, OT2-15-01-OT2-15-01.
155. Carrizosa, D.R., Burkard, M.E., Elamin, Y.Y., Desai, J., Gadgeel, S.M., Lin, J.J., Waqar, S.N., Spigel, D.R., Chae, Y.K., Cheema, P.K., et al.  
 CRESTONE: Initial efficacy and safety of seribantumab in solid tumors harboring NRG1 fusions. *J. Clin. Oncol.* (2022). 40, 3006.
156. Krop, I.E., Masuda, N., Mukohara, T., Takahashi, S., Nakayama, T., Inoue, K., Iwata, H., Toyama, T., Yamamoto, Y., Hansra, D.M., et al.  
 Results from the phase 1/2 study of patritumab deruxtecan, a HER3-directed antibody-drug conjugate (ADC), in patients with HER3-expressing metastatic breast cancer (MBC). *J. Clin. Oncol.* (2022).. 40, 1002.
157. Oliveira, M., Falato, C., Cejalvo, J.M., Vila, M.M., Tolosa, P., Salvador-Bofill, F.J., Cruz, J., Arumi, M., Luna, A.M., Guerra, J.A., et al.  
 Patritumab deruxtecan in untreated hormone receptor-positive/HER2-negative early breast cancer: final results from part A of the window-of-opportunity SOLT1 TOT-HER3 pre-operative study. *Ann. Oncol.* (2023). 34, 670-680.

158. **Hamilton, E.P., Dosunmu, O., Shastry, M., Finney, L., Sellami, D.B., Stern berg, D.W., Wright-Browne, V., Toppmeyer, D., Gwin, W.R., Thaddeus, J.T., et al.**  
 A phase 2 study of HER3–DXd in patients (pts) with met astatic breast cancer (MBC).  
*J. Clin. Oncol.* (2023). 41, 1004.
159. **Pistilli, B**  
 A phase 2 Study of Patritumab Deruxtecan (HER3–DXd), in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC), with biomarker anal ysis to characterize response to therapy (ICARUS–BREAST01).  
*Ann. On col.* 2023, 101223.
160. **Savas, P., Salgado, R., Denkert, C., Sotiriou, C., Darcy, P.K., Smyth, M.J., and Loi, S.**  
 Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. *Nat. Rev. Clin. Oncol*(2016). 13, 228–241.
161. **Loi, S., Giobbie–Hurder, A., Gombos, A., Bachelot, T., Hui, R., Curigliano, G., Campone, M., Biganzoli, L., Bonnefoi, H., Jerusalem, G., et al.**  
 Pembrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab–resistant, advanced, HER2–positive breast cancer (PANACEA): a single–arm, multicentre, phase 1b–2 trial. *Lancet Oncol.* (2019). 20, 371–382.
162. **Chia, S.K.L., Bedard, P.L., Hilton, J., Amir, E., Gelmon, K.A., Goodwin, R.A., Villa, D., Cabanero, M., Ritter, H., Tu, D., et al.**  
 A phase I study of a PD–L1 antibody (Durvalumab) in combination with trastuzumab in HER–2 positive metastatic breast cancer (MBC) progressing on prior anti HER–2 therapies (CCTG IND.229)[NCT02649686]. *J. Clin. Oncol*(2018). 36, 1029.
163. **Huober, J., Barrios, C.H., Niikura, N., Jarza b, M., Chang, Y.–C., Huggins Puhalla, S.L., Pedrini, J., Zhukova, L., Graupner, V., Eiger, D., et al.**  
 Atezolizumab With Neoadjuvant Anti–Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Therapy and Chemotherapy in Human Epiderma lGrowth Factor Receptor 2–Positive Early Breast Cancer: Primary Results of the Ran domized Phase III IMpassion050 Trial. *J. Clin. Oncol.* (2022). 40, 2946–2956.
164. **Gianni, L.**  
 Pathologic complete response (pCR) of neoadjuvant therapy with or without atezolizumab in HER2–positive, early high–risk and locally advanced breast cancer: APTneo Michelangelo randomized trial. In *San Antonio Breast Cancer Symposium.* (2023).
165. **Mittendorf, E.A., Lu, B., Melisko, M., Price Hiller, J., Bondarenko, I., Brunt, A.M., Sergii, G., Petrakova, K., and Peoples, G.E.**  
 Efficacy and Safety Analysis of Nelinepimut–S Vaccine to Prevent Breast Cancer Recurrence: A Randomized, Multicenter, Phase III Clinical Trial. *Clin. Can cer Res*(2019). 25, 4248–4254

166. **Marra A, Chandarlapaty S, Modi S.**  
 Management of patients with advanced-stage HER2-positive breast cancer: current evidence and future perspectives.  
 Nat Rev Clin Oncol. 2024;21:185–202.
167. **Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al.**  
 Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer.  
 N Engl J Med. 2022;387:9–20.
168. Enhertu approved in the US as the first HER2-directed therapy for patients with HER2-low metastatic breast cancer. 2022. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2022/enhertu-approved-in-the-us-for-her2-low-abc.html>. Accessed March 29, 2024.
169. **Daiichi Sankyo,**  
 Enhertu (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki). Prescribing information.  
 Inc.; 2022.
170. **Piccart-Gebhart, M. MEN1611,**  
 a PI3K inhibitor, combined with trastuzumab ± fulvestrant for HER2+/PIK3CA mutant advanced or metastatic breast cancer: updated safety and efficacy results from the ongoing phase 1b study (B-PRECISE-01).  
 In San Antonio Breast Cancer Symposium. (2022).
171. **Tolaney, S.M., Wardley, A.M., Zambelli, S., Hilton, J.F., Troso-Sandoval, T.A., Ricci, F., Im, S.-A., Kim, S.-B., Johnston, S.R., Chan, A., et al.**  
 Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarchHER): a randomised, open-label, phase 2 trial.  
 Lancet Oncol(2020). 21, 763–775.
172. **Ciruelos, E., Villagrasa, P., Pascual, T., Oliveira, M., Pernas, S., Pare´, L., Escrivá-de-Romani´, S., Manso, L., Adamo, B., Marti´nez, E., et al.**  
 Palbociclib and Trastuzumab in HER2-Positive Advanced Breast Cancer: 14 Review Results from the Phase II SOLTI-1303 PATRICIA Trial.  
 Clin. Cancer Res. (2020). 26, 5820.LP-5829.
173. **Mackelenbergh, MTv; Loibl, S.; Untch, M.; Buyse, M.; Jr, CEG; Gianni, L.; Schneeweiss, A.; Conte, P.; Piccart, M.; Bonnefoi, H.; et al.**  
 Réponse pathologique complète et pronostic individuel du patient après chimiothérapie néoadjuvante plus traitement anti-récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain du cancer du sein précoce positif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain.  
 J. Clin. Oncol.2023,41, 2998–3008

174. **Loibl, S. ; Treue, D. ; Budczies, J. ; Weber, K. ; Stenzinger, A. ; Schmitt, DEO ; Weichert, W. ; Jank, P. ; Furlanetto, J. ; Klauschen, F. ; et coll.**  
Diversité mutationnelle et réponse thérapeutique dans le cancer du sein : une analyse de séquençage dans l'essai néoadjuvant GeparSepto.  
Clin. Cancer Res.2019;25, 3986–3995.
175. **Loibl, S.; Majewski, I.; Guarneri, V.; Nekljudova, V.; Holmes, E.; Bria, E.; Denkert, C.; Schem, C.; Sotiriou, C.; Loi, S.; et al.**
176. Les mutations PIK3CA sont associées à des taux de réponse pathologique complète réduits dans le cancer du sein primaire HER2-positif : analyse groupée de 967 patients issus de cinq essais prospectifs examinant le lapatinib et le trastuzumab
177. NCCN GUIDLINES VERSION 5.2024 'invasive breast cancer '
178. **Yau C, Osdoit M, van der Noorda M, et al.** Résidu de charge tumorale après chimiothérapie néoadjuvante et résultats de survie à long terme dans le cancer du sein : une analyse multicentrique regroupée de 5161 patientes. Lancet Oncol 2022;23:149–160.
179. **Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al.**  
Chimiothérapie préopératoire : mises à jour des protocoles du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 et B-27. J Clin Oncol 2008;26:778–785.
180. **von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al.**  
Définition et impact de la réponse pathologique complète sur le pronostic après chimiothérapie néoadjuvante dans divers sous-types intrinsèques de cancer du sein. J Clin Oncol 2012;30:1796–1804.
181. **Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al.**  
Réponse complète pathologique et bénéfice clinique à long terme dans le cancer du sein : analyse regroupée CTNeoBC. Lancet 2014;384:164–172.
182. **Hunt KK, Suman VJ, Wingate HF, et al.**  
Récurrence locorégionale après thérapie endocrinienne néoadjuvante : données de l'ACOSOG Z1031 (Alliance), une comparaison en phase 2 randomisée entre le létrozole, l'anastrozole et l'exémestane pour les femmes ménopausées avec un cancer du sein de stade clinique 2 ou 3 positif aux récepteurs d'œstrogène. Ann Surg Oncol 2023;30:2111–2118.
183. **Groupe collaboratif des essais sur le cancer du sein précoce (EBTCG).** Résultats à long terme pour la chimiothérapie néoadjuvante par rapport à la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein précoce : analyse collaborative des données individuelles de dix essais randomisés. Lancet Oncol 2018;19:27

# قسم الطبيب :

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

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

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، و أكتم  
سِرَّهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح  
والطالح، والصديق والعدو.

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

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين  
على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه  
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



الأطروحة رقم 450/24

سنة 2024

سرطان الثدي الإيجابي لـ: **HER2** تجربة في قسم أمراض النساء  
والتوليد بمستشفى **CHU** محمد السادس في مراكش  
أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2024/11/04

من طرف

**الأنسة سكيبة منصور**

المزودة في 20 يوليوز 1999 بـبويكارن

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

الكلمات الأساسية:

**HER2+**، سرطان الثدي، مستقبلات الهرمونات، الرعاية العلاجية  
البقاء الإجمالي

اللجنة

الرئيس	ل. بوخاني	السيد
المشرف	أستاذ في أمراض النساء والتوليد ح. اسموكي	السيد
	أستاذ في أمراض النساء والتوليد أ. العمراني	السيد
الحكام	أستاذ مبرز في أمراض الأورام والعلاج بالأشعة ك. هارو	السيد
	أستاذ مبرز في أمراض النساء والتوليد أ. بصير	السيدة
	أستاذة مبرز في أمراض النساء والتوليد	



