

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHESCIENTIFIQUE

Université BLIDA 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie et Physiologie Cellulaire



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention
du diplôme de Master

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

**Evaluation du taux de HER-Low dans une série de
cancer du sein**

Soutenu le 15/09/2021

**Présenté par : kerrouche ikram
Zaima maroua**

Devant le jury composé de :

<i>Mme Chahal N.H</i>	<i>Maitre de conférence B</i>	<i>USDB1</i>	<i>Présidente</i>
<i>Mme Kanane A</i>	<i>Maitre de conférence B</i>	<i>USDB1</i>	<i>Examinatrice</i>
<i>Mme Kouchkar A</i>	<i>Professeur</i>	<i>CPMC</i>	<i>Promotrice</i>

2020-2021

Remerciements

Tous d'abord nous remercions Allah de nous avoir donné la puissance pour succéder dans ce parcours envers le savoir scientifiques. La santé et la force d'entamer et de terminer cette mémoire suite à la propagation de la pandémie lié au COVID20.

Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide de professeur **Kouchkar .A** notre promotrice exceptionnelle .Nous l' adressons nos vifs remerciements avec un grand plaisir et un grand respect pour avoir accepté d'encadré et dirigé ce travail ,aussi de nous avoir accepté au sein de laboratoire d'anatomopathologie (CPMC) dans laquelle elle travaille . Merci de nous avoir orienté, aidé et conseillé à chaque étape de notre travail, vous avez largement influencé notre pensée par votre esprit scientifique et compétences dans le domaine .votre rigueur, disponibilité et votre patience suivis tous au long de la réalisation de ce mémoire nous a profondément touché.

Nos vifs remerciements vont à Mme **Challal.N** Maitre de conférence B, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury de ce mémoire.

Aussi nous tenons à exprimer également nos profonds remerciements à **Mme Kanane .A** Maitre de conférence B qui nous a fait l'honneur d'avoir accepté de lire et d'examiner notre travail.

Merci à tous le personnel du service anatomopathologie du CHU de Mustapha Bacha pour leurs sympathies et leurs encouragements nous lui exprimons notre respect et nos chaleureux remerciements.

Nos remerciements s'adressent à tous les enseignants qui nous ont enseigné au cours de notre cursus universitaire à leurs têtes professeur **Saadi .L** et tous les responsables de la faculté de sciences de la nature et la vie de l'université Saad Dahleb Blida.

Dédicaces

Je didié cette mémoir :

*A maman **Amel**, qui était toujours présent pour m'encouragé et
prier pour moi .je vous remercie maman pour votre grandes
sacrifices tout au long de mon parcours scolaire et universitaire,
c'est grâce à toi maman j'ai appris le sens du travail et de la
responsabilité, ce travail est le fruit de votre efforts.*

*A ma grand-mère **Aicha** Dieu ait son âme.*

*A toute ma famille, mon père, mes frères et sœurs, mes oncles et
mes tantes pour leurs soutien et encouragement, à leurs têtes ma
tante **Sarah** et **Hamida**.*

*A mes cousines : **Feriel** et **Manel***

A tous mes petits cousins et cousines

*Enfin je remerci tout qui mon aidé de prêt ou de loin, à
leur tête ma chère **Meriem**.*

Ikram

Dédicaces

*À ma chère maman **Linda**.*

La personne que j'ai de plus précieuse et de plus chère. Que ce mémoire soit une occasion Pour exprimer ma reconnaissance pour tes nombreuses années de sacrifices, ton éternelle patience et ta grande tendresse

*A mon très cher **grand père***

Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi ; j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

*A ma **grand-mère**, Mes oncles **Abdelhak, Ahmed, Mohamed** et ma tante **Naoual** ; a toute ma famille pour tous leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.*

*A mes chères frères et sœurs **Houdaifa, Sarah et Rahil** pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral*

A tous ceux qui comptent pour moi.

Maroua

ملخص

يمكن لسرطان الثدي التعبير عن مستويات مختلفة لمستقبل عامل نمو البشرة HER2. النسخ الاضافية من الجين الورمي تعزز على بقاء السرطان و انتشاره وتشكيل اوعية دموية جديدة تساعده في الهجرة الى اجزاء اخرى من الجسم, من خلال تنشيط مسارات الإشارات السرطانية.

في السنوات الأخيرة ، تم توسيع الكثير من البحوث عن سرطان الثدي المعبر عن مستويات منخفضة من المستقبل (مستوى البروتين بالكمياء المناعية +1 و +2 سلبي عن طريق تقنية التهجين ISH) , تم تسميتها حاليا HER2-Low.

قمنا بدراسة توزيع مظهر الأنسجة المرضية و تقييم معايير التشخيص للمجموعة +1 HER2 ، أيضا بمقارنة معدلات المجموعة السلبية HER2 0 , من خلال دراسة رجعية لـ 807 امرأة جزائرية مصابة بسرطان الثدي ,معتبر او لا للمستقبل , قد تم جمعها من التقارير التي أعدها أطباء متخصصون في مختبر علم التشريح المرضي في مصطفى باشا , CHU ، الجزائر .

من نتائج الدراسة ، وجدنا أن متوسط عمر المرضى الذين تم تشخيصهم من الدرجة +1 كان 52 عامًا مع حدود قصوى تتراوح من 20 إلى 90. قد تم العثور عليها بشكل متكرر عند النساء بين [40-50]سنة ، يعتبر سرطان القنوات الذي ليس له نوع خاص الأكثر شيوعا . 62 حالة من أصل 93 مريض ذو تصنيف نسيجي (Scarf Bloom et Richardson) من الدرجة الثانية ، النوع الفرعي الداخلي « Luminal B » هو الأكثر شيوعًا . 94% من هذه الأورام هي موجبة لمستقبلات هرمون الاستروجين وأكثر من نصف الحالات تمثل تورم العقد اللمفاوية. المجموعة السلبية HER20 و +1 هي النوع السائد من سرطان الثدي وتمثل 84% من المرضى ، إحصائيًا لا توجد فروقات إحصائية كبيرة عند مقارنة الخصائص الكيمياء المناعية بين المجموعات الفرعية السلبية ، هذه البيانات لا تدعم HER2- Low كنوع فرعي متميز بيولوجيًا ، ولكن يمكن أن تكون مجموعة سكانية خاصة مثيرة للاهتمام ، نتائجا تتفق عمومًا مع تلك الموجودة في دراسات اخرى عالمية.

الكلمات المفتاحية : سرطان الثدي ,HER2 سلبي, الكيمياء المناعية +1 HER2

Abstract

Breast cancer can express the epidermal growth factor receptor (HER2) at various levels. Amplification of the oncogene favors proliferation, survival, migration and angiogenesis through the activation of oncogenic signaling pathways.

In recent years a large part of the research effort has been expanded, for breast cancers that express the HER2 receptor to some extent (HER2 1+ immunohistochemistry and 2+ ISH- negative) ,is currently classified as HER2-low, in order to find drugs, directed against this group. Likewise, our study consists in evaluating the rate, the analysis of the distribution of the histo-pathological aspect and the evaluation of the criteria of prognosis of group HER2 1+, also to compare the sub-groups HER2 negative of score 0 and 1+ through a retrospective study relating to of 807 cases expressing or not HER2 in a population of Algerian women affected with breast cancer, collected from the reports established by attending doctors in the laboratory of anatomo-pathology of the CHU Mustapha Bacha, Algiers .

According to the results of the study, we found that the average age of patients diagnosed with HER2-low subtype score 1+ was 52 years with extremes ranging from 20 to 90. It was more frequently found in women between [40-50], infiltrating ductal carcinoma without other specificity is the most common histological type. 62 cases out of 93 patients are histological grade II, the intrinsic subtype « Luminal B » is the most commonly found in HER2 subtype IHC1+.94% of these tumors are estrogen receptor positive and more than half of the cases present lymph node involvement. The HER2-negative group of score 0 and 1+ is the majority type of breast cancer and is seen en 84% of the population, statistically there are no significant differences when comparing immunohistochemical features between the negative subgroups. These data do not support HER2-low as a biologically distinct subtype but it may group a particularly interesting population with an unfavorable prognosis. Our results are generally concordant with those of the literature.

Key words : Breast cancer, HER2-Low, HER2-negative, Immunohistochemistry HER2 1+ .

RESUME

Le cancer du sein peut exprimer à des niveaux variés le récepteur de facteur de croissance épidermique (HER2). L'amplification de l'oncogène favorise la prolifération, la survie, la migration et l'angiogenèse par le biais de l'activation des voies de signalisation oncogénique.

Ces dernières années une grande partie de l'effort de recherche a été élargie, pour les cancers du sein qui expriment le récepteur HER2 dans une certaine mesure (immunohistochimie 1+ et ISH-négatif 2+), il est actuellement classé comme HER2-low, afin de trouver des médicaments, dirigés contre ce groupe. Dans ce sens, notre étude consiste à évaluer le taux, l'analyse de distribution de l'aspect histo-pathologique et l'évaluation des critères de pronostic du groupe HER2 1+, aussi de comparer les sous-groupes HER2 négatif de score 0 et 1+ à travers une étude rétrospective portant sur 807 cas exprimant ou non HER2 chez une population des femmes algériennes atteintes de cancer du sein, recueillis à partir des comptes rendus établis par les médecins spécialistes au laboratoire d'anatomopathologie de CHU Mustapha Bacha, Alger.

D'après les résultats de l'étude, Nous avons trouvé que la moyenne d'âge des patientes diagnostiquées du sous-type HER2-low de score 1+ était de 52 ans avec des extrêmes allant de 20 à 90. Il était plus fréquemment retrouvé chez les femmes entre [40-50], le carcinome canalaire infiltrant sans autre spécificité est le type histologique le plus fréquent. 62 cas sur 93 patientes sont de grade histologique II, le sous-type intrinsèque « Luminal B » est le plus courant retrouvé dans le sous-type HER2 IHC1+. 94% de ces tumeurs sont positives aux récepteur d'œstrogène et plus de la moitié des cas représente une atteinte ganglionnaire. Le groupe HER2 négatif de score 0 et 1+ est le type majoritaire de cancer du sein et représente 84% de la population, statistiquement il n'y a pas de différence significative lors de la comparaison des caractéristiques immunohistochimie entre les sous-groupes négatives, ces données ne soutiennent pas HER2-low en tant que sous-type biologiquement distinct mais il peut regrouper une population particulièrement intéressante avec un pronostic défavorable. Nos résultats concordent généralement avec ceux de la littérature.

Mots clés : Cancer du sein, HER2 –faible, HER2-négatif, Immunohistochimie HER2 1+

Sommaire

<i>INTRODUCTION</i>	2
Chapitre I.....	4
I.1. Le sein chez la femme adulte	
I.1.1. Anatomie du sein.....	4
I.1.2. Structure du sein.....	5
I.1.3. La glande mammaire.....	6
I.2. Le cancer du sein.....	7
I.2.1. Epidémiologie de cancer du sein.....	7
I.2.2. Facteurs de risque.....	8
I.2.3. Anatomopathologiques.....	11
I.2.4. Classification moléculaire.....	15
I.2.5. Le récepteur 2 de facteur épidermique humain.....	16
I.2.6. HER2-low.....	21
Chapitre II	
II.1. Matériel.....	24
A. Identification des patientes.....	24
B. Matériel biologiques et non biologique.....	24
II.2. Méthode.....	24
II.2.1. Réception des pièces.....	24
II.2.2. L'examen anatomopathologique.....	24
II.2.3. L'immunohistochimie (IHC).....	24
II.2.3.1. Révélation de protéine HER2.....	24
II.3. Etude statistique.....	24

Chapitre III

Résultats	29
Caractéristiques générales de la population.....	29
Répartition selon les sous-groupes HER2-négatifs	29
L'étude de sous groupe HER21+	
Répartition des patientes atteinte de cancer du sein HER2 1+ selon l'Age.....	30
Répartition des patientes selon le type de la chirurgie	30
Répartition des patientes selon le type histologique.....	31
Répartition des cas selon le grade SBR.....	31
Répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire	32
Répartition des patientes selon l'expression du récepteur à l'œstrogène.....	32
Répartition des patientes slon la classification moléculaire	32
L'étude de sous groupe HER2 0	
Répartition des patientes selon l'Age	33
Répartition des patientes selon le type de prélèvement chirurgical.....	33
Distribution des patientes selon le type histologique.....	34
Répartition des patientes selon le grade histologique.....	34
Répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire.....	35
Répartition des patientes selon l'expression de récepteur d'œstrogène	35
Distribution des patientes selon les types moléculaire.....	36
Données comparatives entre les patientes de score 0 et 1+.....	36
Le lien entre le groupe HER2 0 et HER2 1+ en fonction de différents paramètres clinicopathologiques	39
Discussion.....	41
Conclusion et perspectives	46
Références bibliographiques.....	48
Annexes.....	66

Liste des abréviations

Figure1 : Conformation du sein chez la femme.....	4
Figure 2 : Anatomie de surface du sein	5
Figure 3 : Unité lobulaire mammaire entièrement développée.....	7
Figure 4 : Carcinome canalaire invasif (photo original).....	12
Figure 5 : Carcinome lobulaire invasif (photo original).....	12
Figure 6 : Domaines structurels de la protéine HER2.....	17
Figure 7 : Activation et voies de signalisation de récepteur HER2.....	18
Figure 8 : Voie de signalisation nucléaire d'ErbB-2 dans le cancer du sein.....	19
Figure 9 : Thérapies ciblées HER2.....	20
Figure 10 : Le paradigme du statu HER2 dans le cancer du sein.....	21
Figure 11 : Mode d'action de trastuzumab-deruxtecan.....	22
Figure 12 : Principe de l'immunohistochimie.....	25
Figure 13 : Répartition des patientes selon les sous-groupes de cancer HER2.....	29
Figure 14 : Répartition des patientes selon le groupe HER2-négative.....	29
Figure 15 : Distribution des patientes de groupe HER2 +1 selon les tranches d'âge.....	30
Figure 16 : Distribution des patientes selon le type de prélèvement chirurgicale.....	30
Figure 17 : Répartition de 94 cas selon le type histologique.....	31
Figure 18 : Distribution des patientes selon le Grade histologique.....	31
Figure 19 : Distribution des patientes selon l'expression de récepteur d'œstrogène.....	32
Figure 20 : Distribution des patientes selon le type moléculaire.....	33
Figure 21 : Répartition des patientes selon la tranche d'âge.....	33
Figure 22 : Répartition des patientes selon le type de prélèvement chirurgical.....	34
Figure 23 : Distribution des patientes selon les types histologiques	34
Figure 24 : Pourcentage des grades histologique chez les patientes atteinte de cancer du sein HER2 score 0.....	35
Figure 25 : Répartition des patientes selon la classification moléculaires.....	36
Figure 26 : Répartition des types du cancer du sein HER2-négatif selon l'âge moyenne.....	36
Figure 27 : Distribution des types histologiques dans les sous-groupes HER2-négatif.....	37

Figure 28 : Comparaison de taux du Grade SBR chez les patientes atteintes de cancer du sein HER2 0 et HER2 1+.....	37
Figure 29 : La comparaison du taux de la présence de métastase ganglionnaire chez les patientes HER2 de score 0 et 1+.....	38
Figure 30 : Le taux d'expression de récepteur d'oestrogène chez les patientes de score 0 et 1+	38
Figure 31 : Répartition des patientes selon les types moléculaires dans les groupe HER2 0 Et HER2 1+.....	39

Liste des tableaux

Tableau I : Les sous-types moléculaires des cancers du sein	15
Tableau II : Les différentes paramètres et modalités.....	27
Tableau III: Répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire.....	32
Tableau V: La répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire.....	35
Tableau IV : Répartition des patientes selon le récepteur œstrogène.....	35
Tableau VI : Le lien entre le groupe HER2 0 et HER2 1+ en fonction de différents paramètres clinicopathologiques	40

Liste des tableaux en annexe

Tableaux I : Classification OMS des tumeurs épithéliales du sein 2019	
Tableau II : Classification TNM clinique.la 8ème édition ,2016	
Tableau III : Grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson modifié par Elston et Ellis (grade de Nottingham)	
Tableau IV : Comparaison des grades histo pronostiques EE et SBR	
Tableau V : Modifications des recommandations ASCO/CAP : interprétation du statut HER2 à l'aide d'un test d'hybridation in situ à double sonde	
Tableau VI : Score Allred pour l'évaluation des récepteurs d'œstrogènes et de progestérone	

Liste des abréviations

AKT :	Protéine kinase B
ASCO :	American Society of Clinical Oncology
BRCA:	Gènes associés au cancer du sein
CAP :	College of American Pathologist
CCI :	Carcinome canalaire invasif
CD :	Conjugués d'anticorps
CDH1 :	Cadherine 1
CIRC:	Centre international de recherche sur le cancer
CLI :	Carcinome lobulaire invasif
CMI :	Carcinome micro-papillaire invasif
DAB :	Diamino-benzidine
ECD :	Domaine extra-cellulaire coordonné
EGF :	Facteur de croissance épidermique
EGFR :	Epidermal Growth Factor Receptor
ErbB:	Protéines de facteur de croissance épidermique
FDA :	Food and Drug Administration
FISH :	Hybridation in situ en fluorescence
HER2 :	Récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain
HRP:	Horseshoe peroxidase
IHC :	Immunohistochimie
ISH :	Hybridation in situ
JMD :	Domaine juxta-membranaire
Ki67 :	Antigène identifié par l'anticorps monoclonal Ki-67
M :	Mastectomie
M+GS :	Mastectomie +ganglions sentinelles
MAPK :	Protéine kinase activée par mitogène
MC :	Mastectomie curage
MC+GS :	Mastectomie curage + ganglions sentinelles
M-TOR:	Cible Mammifère De Rapamycine
NGS :	Nottingham Grading System
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PALP2 :	Partner and localizer of BRCA2

PI3K :	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase
PTEN :	Phosphatase and tensin homolog
RAS :	Sarcome du rat
RH :	Récepteurs Hormonaux
RO :	Récepteur d'oestrogène
RP :	Récepteur de progesterone
SBR :	Système de Scarff Bloom et Richardson
STK11 :	Serine thréonine kinase 11
T :	Tumorectomie
T+GS :	Tumorectomie + ganglion sentinelles
TC :	Tumorectomie curage
TC+GS :	Tumorectomie curage + ganglions sentinelles
T-DM1 :	Trastuzumab-emtansine
T-DXd :	Trastuzumab-deruxtecan
TF :	Facteur de transcription
THM :	Traitements hormonaux substitutif de la ménopause
THS :	Traitement hormonal substitutif
TKD :	Domaine tyrosine kinase
TMD :	Domaine transmembranaire
TNBC:	Cancer du sein triple négatif
TNM:	Métastase ganglionnaire tumorale
TP53:	Tumor proteine 3
UTDL:	Unité terminale ducto-lobulaire
v-erb B :	Erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2

Glossaire

- **Mastose fibrokystique** : Sont des affections bénignes soit : fibrose ,des altérations épithéliales, kystiques, métaphasiques et hyperplasiques.
- **L'hétérogénéité génétique intratumorale** : L'hétérogénéité intratumorale est une notion familière au pathologiste. Il se définit par la co-existence au sein d'une même lésion carcinomateuse, de plusieurs sous-populations de cellules tumorales, présentant un statut différent du gène HER2.
- **L'instabilité chromosomique** : L'instabilité chromosomique est le gain et/ou la perte de chromosomes entiers ou de segments chromosomiques à un taux plus élevé dans une population de cellules, telles que les cellules cancéreuses, par rapport à leurs homologues normaux (cellules normales).
- **Les conjugués d'anticorps** : Sont conçus pour attaquer et tuer sélectivement les cellules cancéreuses avec une toxicité minimale pour les tissus normaux.
- **Topoisomérase 1** : Les acteurs de la régulation de la topologie de l'ADN sont des enzymes appelées topoisomérases .Elles sont capables de catalyser l'interpénétration de simple brins ou de doubles brins d'ADN, ces enzymes ont été identifiées chez tous les organismes vivants.
- **Mastectomie** : C'est une chirurgie mammaire non conservatrice, consiste à retirer la totalité du sein.
- **Tumeroctomie** : C'est chirurgie mammaire conservatrice, consiste à retirer uniquement la tumeur et par sécurité les cellules qui l'entourent. Elle préserve le reste du sein.
- **Curage axillaire** : Le curage axillaire acte chirurgical consiste à enlever, en moyenne, une dizaine de ganglions situés dans l'aisselle. Il est effectué lorsque l'on met en évidence une atteinte des ganglions par la maladie avant l'opération, lors du bilan pré-thérapeutique (échographie axillaire et biopsie).
- **Traitement adjuvant** : Un traitement adjuvant est un traitement administré une fois que toute tumeur a été supprimée, pour réduire le risque de réapparition (récidive) de la maladie (comme le cancer).
- **Traitement néoadjuvant** : Traitement administré afin de réduire la taille d'une tumeur avant le traitement de première intention , qui consiste habituellement en une chirurgie. . Il peut inclure la chimiothérapie, la radiothérapie ou l'hormonothérapie.
- **Lames silanisées** :sont des lames à surface adhérente (Silane) qui empêche le découlement des tissus étalés sur les lames.

Introduction

Le cancer du sein est un dilemme de santé mondial qui reste la principale cause de morbidité et de mortalité chez les femmes bien que les hommes peuvent aussi être touchés par ce type de cancer mais il est rare et représente 1% de toutes les néoplasies chez l'homme (Yoney *et al.*,2009).

Le cancer du sein continue d'être un diagnostic potentiellement mortel, par sa capacité d'être métastatique (Siegel *et al.* ,2015). Selon leur distribution, il est classé le deuxième cancer après le cancer du poumon (Sancho-Garnier et Colonna ,2019). A l'échelle mondiale près de 2.1 million de femmes ont reçu un cancer du sein chaque année avec un nouveau cas diagnostiqué chaque 18 secondes (Bray *et al.* , 2018). Dont 12 536 cas enregistrés en Algérie (GLOBOCAN 2020).

Le cancer du sein est une maladie cliniquement et biologiquement hétérogène (Godoy-Ortiz *et al.*,2019), L'hétérogénéité inter et intra-tumorale résulte d'une combinaison de multitudes d'acteurs extrinsèques et intrinsèques (Lüönd *et al.*, 2021) et donne naissance à une variété de cancers mammaires au niveau histologique et moléculaire (Zubair *et al.*,2020).

Le carcinome mammaire peut exprimer à des niveaux variés, une protéine nommée HER2, qui joue un rôle important dans sa croissance et progression (Llombart-Cussac *et al.*, 2017). Il est surexprimé dans environ 20% des cancers du sein et sont des tumeurs dites HER2-positives. Les patientes atteintes de ce groupe bénéficient d'une thérapie ciblant le récepteur (Bauer *et al.* 2007) .Cependant une plus grande proportion de patientes expriment le récepteur HER2 de manière plus faible .Elle représente 40 à 50% des tumeurs HER2-négatives. Ils sont actuellement identifiés comme HER2-low (Eiger *et al.*2021).

Les thérapies ciblées anti-HER2 ne se sont pas avérées efficaces et aucun traitement n'est encore approuvé pour les patientes avec un cancer du sein HER2-low. Des efforts de recherche ont été élargis sur ce groupe et plusieurs essais cliniques sont en cours.

En raison de l'intérêt récent et accru du groupe HER2-low, notre objectif est de réaliser une étude rétrospective afin de mieux comprendre ses caractéristiques immunohistochimiques et les paramètres clinico-pathologiques .Ainsi que les différentes corrélations entre les sous-groupes HER2-négatives sur une série de femmes atteintes de cancer du sein au niveau d'un laboratoire d'anatomo-pathologie en Algérie.

Rappels
bibliographiques

Chapitre I

I.1. Le sein chez la femme adulte

I.1.1. Anatomie du sein

Le sein situé sur la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum apposé sur le muscle du grand pectoral (Shahoud *et al.*, 2021). Sa taille est d'environ 12cm de hauteur et de largeur, les 2 mamelons sont distants d'environ 20 cm. Ils sont fréquemment asymétriques (Bistoni et Farhadi, 2015). La consistance est irrégulière, en particulier lors de la grossesse et de l'allaitement.

Il se compose d'une glande mammaire, de tissu conjonctif, de tissu adipeux, de vaisseaux sanguins et lymphatiques, de nerfs et des ligaments suspenseurs du sein (ligaments de Cooper) (Desjardins, 2010).

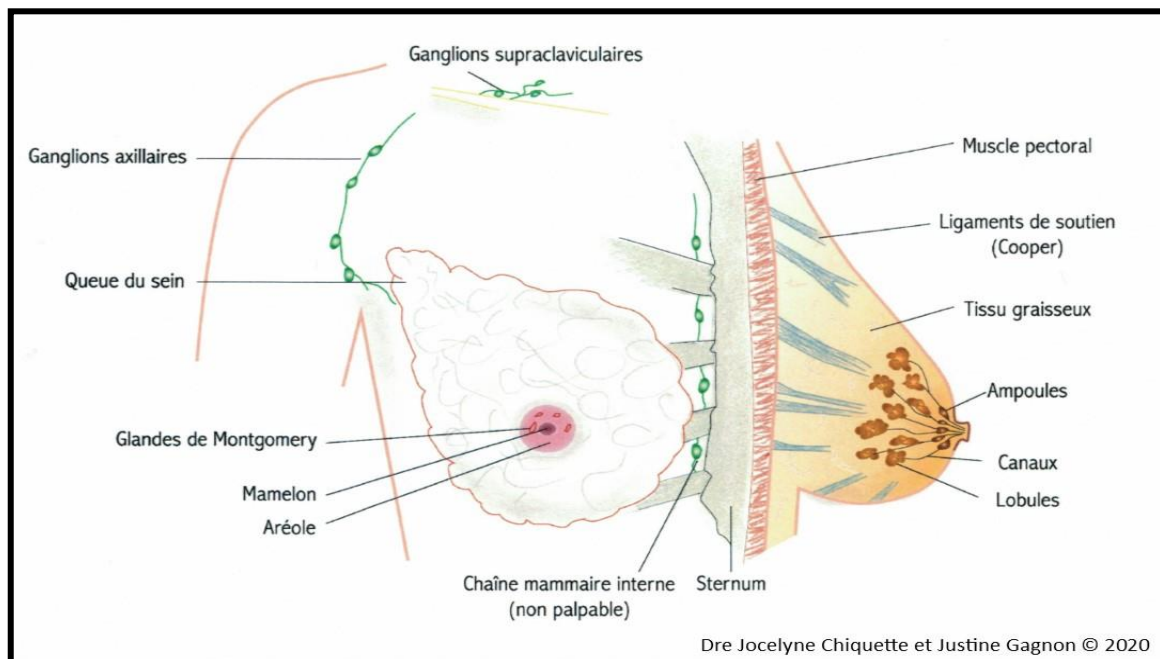


Figure 1: Conformation du sein chez la femme (Chiquette et Gagnon, 2020).

Le sein adulte s'étend de la 2^e ou 3^e à la 6^e ou 7^e côte dans l'axe vertical et de la bordure latérale du sternum à la ligne médio-axillaire dans l'axe horizontal (Jatoi *et al.*, 2020).

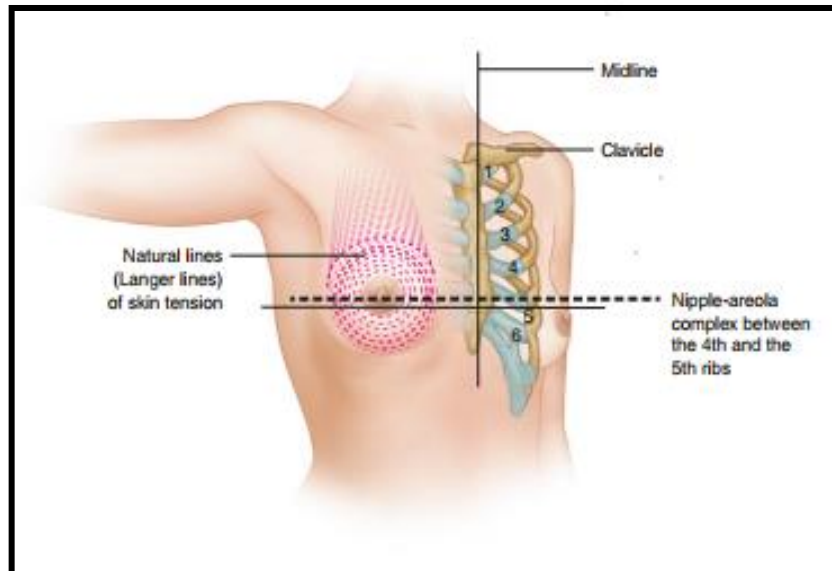


Figure 2 : Anatomie de surface du sein (Jatoi *et al.* , 2020).

I.1.2. Structure du sein

Trois zones concentriques caractérisent le revêtement cutané mammaire (Jatoi *et al.*, 2020) : Le mamelon, l'aréole et la peau périphérique.

I.1.2.1. Le mamelon (papille mammaire)

C'est un saillant au centre de l'aréole par une forme cylindrique ou conique, pigmenté, s'embouche les canaux lactifères au nombre de 15 à 25. Il peut être déprimé dans l'aréole, on dit alors qu'il est ombiliqué. Dans certaines circonstances, le mamelon durcit et devient plus saillant par contracture du sphincter du mamelon, c'est le thélotisme.

Le mamelon contient des fibres musculaires lisses circulaires et longitudinales et est riche en apport nerveux.

I.1.2.2. L'aréole

La zone pigmentée brun rosé foncé autour du mamelon s'appelle l'aréole c'est un disque cutané, de 15 à 30 mm de diamètre plus ou moins pigmentée. Sa surface est irrégulière, on y observe de petites saillies (12 à 20) les tubercules de Morgagni : ce sont des glandes sébacées qui, pendant la grossesse sont plus volumineuses et plus nombreuses : les tubercules de Montgomery (Zucca-Matthes *et al.* , 2016).

I.1.2.3. La peau

La peau du complexe mamelon-aréole est généralement pigmentée .Mais chez les femmes à la peau claire, elle a tendance à être de couleur rosée en raison de longues papilles dermiques qui s'approchent de la surface.

Un système de fibres musculaires lisses principalement circonférentielles, existe dans la profondeur de l'aréole quelques fibres radiales le long des canaux lactifères .La présence de glandes aréolaires accessoires "glandes à aréole", est une caractéristique particulière du complexe mamelon-aréole.

I.1.3. La glande mammaire

Dans chaque sein, la glande mammaire est une masse de densité variable, discoïde aplatie d'avant en arrière, de contour irrégulier (**Netter , 2007**).

La glande mammaire est un organe qui subit la majorité de son développement dans la vie postnatale des mammifères (**Dzięgielewska et Gajewska, 2019**) .Elles sont positionnées dans les compartiments superficiels et profonds de la paroi thoracique antérieure, limitées en avant par la peau et en arrière par le fascia profond de la paroi thoracique (**Jatoi et al., 2020**).

Le compartiment épithélial appelé parenchyme, est composé du réseau de ramification de canaux et de structures lobulo-alvéolaires composées de cellules épithéliales mammaires de deux lignées primaires : les cellules myoépithéliales (basales) et les cellules épithéliales (luminales). formant une structure bicouche, qui est intégré dans le stroma (**Makarem et al., 2013**).

Le parenchyme est composé de 15 à 20 lobes drainés par des canaux galactophores collecteurs « lactifères » s'ouvrant individuellement à la peau au niveau du mamelon (**johnson et cutler , 2016 ; Zucca-Matthes et al., 2016**) .Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules, qui à leur tour, sont constitués de 10 à 100 acini ou alvéoles qui s'ouvrent dans un canal commun « le canal terminal ». Des canaux drainent séparément chacun des lobes et débouchent à la surface du mamelon par des pores indépendants. Cette combinaison d'acini glandulaires et de leur canal de drainage est appelée unité lobulaire du canal terminal (UTDL)qui représente l'unité fonctionnelle de base du sein. Chaque acinus se draine par un canal intra lobulaire ou alvéolaire ou canal de troisième ordre. Les acini et les canaux intra-lobulaires forment un lobule qui se draine par un canal inter-lobulaire (canal galactophore de deuxième ordre) (**Figure 3**) .Plusieurs lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire qui se draine par un canal galactophore de premier ordre (**Barbieri, 2019**).

Les canaux galactophores convergent vers le mamelon, ils s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon (**johnson et cutler , 2016**).

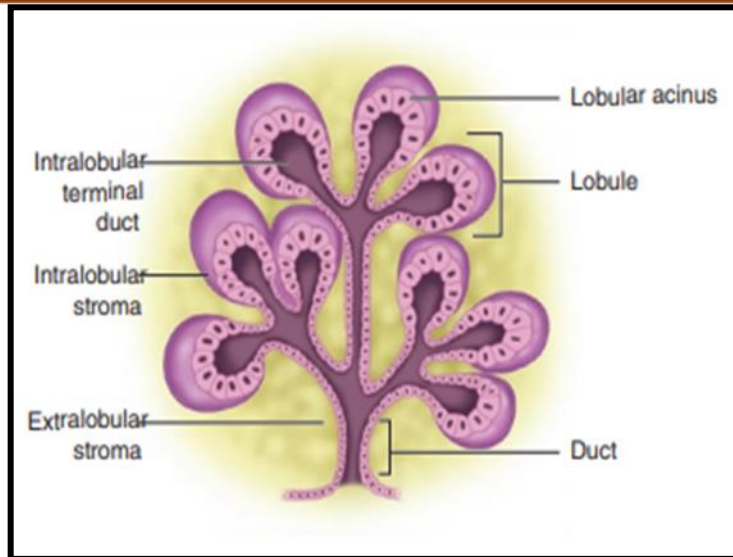


Figure 3 : Unité lobulaire mammaire entièrement développée. (Townsend et al., 2008)

I.2. Le cancer du sein

Le cancer du sein est le résultat d'une prolifération incontrôlée des cellules épithéliales. En 1975 les travaux de Wellings et Jensen, ont montré que la plupart des lésions mammaires cancéreuses apparaissent au niveau de l'unité terminale ducto-lobulaire (l'UTDL) (Wellings et al., 1975), conduisant à la formation d'une masse tumorale située dans des canaux ou des lobules mammaires (Weigelt et al., 2010). La masse tumorale peut migrer à distance et coloniser divers organes telle que Les os, les poumons, le foie et le cerveau (Liang et al., 2019).

I.2.1. Epidémiologie de cancer du sein

Les rapports épidémiologiques publiés dans différentes régions montrent que L'incidence de cancer du sein s'est accrue au cours de ces dernières années. Selon les statistiques GLOBOCAN du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), le cancer du sein est le plus fréquemment répondu dans le monde, environ 2,3 millions de femmes diagnostiqués en 2020 (Sung et al., 2021) avec une prévalence qui varie considérablement selon les régions géographique, allant de 1026171 cas en Asie ; 531 086 à l'Europe ; 281591 au Amérique du nord et 186598 en l'Afrique (GLOBOCAN ; 2020). Dans les pays du Maghreb central les cancers représentaient la deuxième cause de décès (Ben Abdelaziz et al., 2019) dont le cancer du sein se place en premier rang en termes d'incidence et mortalité en ALGERIE, par 12536 nouveau cas estimés en 2020 avec un taux de 40.3% et 4 116 cas de décès (GLOBOCAN 2020).

Bien que l'augmentation de l'incidence dans le monde, les proportions de décès par cancer du sein a considérablement diminué au cours des 20 dernières années face aux progrès du dépistage, du diagnostic et du traitement (**Nigdelis et al., 2020**).

I.2.2. Facteurs de risque

Le cancer du sein est souvent complexe et multifactoriels ce qui explique les problématiques étiologiques de la plus part des cas de cancer mammaire, en effet plusieurs milliers d'études épidémiologiques ayant permis d'identifier divers facteurs qui peut influencer et augmenter le risque de développer un cancer du sein (**Coughlin ,2019**).

1.2.2.1 Facteurs intrinsèque

- a) **Age** : La fréquence relative des cancers du sein qui surviennent chez la femme augmente avec l'âge (**Alkabban et al. ,2021**) avec 80% des cancers mammaires surviennent après 50 ans (**Kamińska et al .,2015**).
- b) **Race** : Le taux l'incidence est plus élevée chez la population féminine de race noires que les femmes blanches et asiatiques (**Stark et Coll ,2010; Warner et al. ,2013**).

c) Prédilection génétique et antécédent familiale

40% des cas de cancer sont dus à des mutations des gènes de prédisposition BRCA1 et BRCA2. Les porteuses de ces variants pathogènes sont associées à un risque élevé de développer un cancer du sein aux cours de la vie ,d'environ 65% et 45% respectivement (**Cobain et al.,2016 ; Lee et al., 2020**).Plusieurs autres gènes confèrent un risque de cancer du sein y compris : TP53,STK11,CDH1, PTEN,PALP2(**Wendt et al .,2019**). De même, les antécédents familiaux sont considéré comme un facteur de risque important (**Seven et al .,2018**) environ 5 à 10% des cas sont héréditaires, et se référant aux femmes porteuses qui ont des parents au premier ou au deuxième degré atteints de la maladie (**Saleem et al., 2020**).

d) Facteurs reproductifs

Sur la base des résultats de diverses études, les facteurs reproductifs peuvent jouer un rôle dans le développement de cancer du sein y compris : la ménarchie, la ménopause, la nulliparité, âge de la première grossesse et la lactation. En effet L'âge précoce à la première ménarchie (12 ans), l'âge plus élevé à la ménopause (55 ans), absence de procréation et le

manque d'allaitement (Nichols et al.,2019 ; Baglia et al ., 2019) entraîneraient une élévation d'exposition à une longue période aux œstrogènes (Dall et Britt , 2017) .

D'après plusieurs chercheurs, un premier accouchement qui survient à l'âge de 30 ans ou plus augmente le risque de développer un cancer du sein (Nichols et al. ,2019). Cependant, cette incidence diminue chez les femmes qui allaitent. Le risque relatif du cancer du sein chez les femmes multipares diminuerait de 4,3% tous les 12 mois d'allaitement et ceci quel que soit l'âge (Anstey et al.,2017).

e) Densité mammaire

Wolfe a été le premier chercheur à publier l'association entre la présence de tissu mammaire dense et la survenue d'un cancer du sein (Wolfe, 1976). Ce type de femmes présentent plus de tissu stromal et épithéliale et moins de tissu adipeux (Nazari et Mukherjee , 2018) ce qui augmente fois 2 le risque de développer un cancer du sein (Bertrand et al ., 2013).

f) Troubles mammaires bénins

Il est bien établi que tous les types de maladie mammaire bénigne augmentent le risque de cancer du sein (Zendehdel et al., 2018) et le taux de cette augmentation dépend d'atypie des cellules de ces lésions (Hartmann et al.,2005) .Le risque est très faible chez les femmes atteintes de mastose fibrokystique (Arthur et al ., 2018). Le risque est deux fois plus élevé correspond aux lésions prolifératives sans atypies.Tandis que l'hyperplasie atypique peuvent augmenter le risque jusqu'à cinq fois (Cuzick et al. ,2015).

g) Les antécédents personnels

Après un diagnostic d'un cancer du sein ,la patiente présente plus de 4 à 5 fois de risque de développer une tumeur au niveau de l'autre sein par rapport aux femmes sans antécédent familiale (Guénel, 2012) .Le risque est plus élevé après avoir un premier cancer de l'endomètre et/ou de l'ovaire (Ji et al., 2020).

1.2.2.2. Facteurs extrinsèques

a) Facteurs hormonaux

- **Contraceptifs oraux** : Selon les études épidémiologiques le risque d'avoir un cancer du sein chez les utilisatrices des contraceptifs oraux est très faible jusqu'à l'âge de 40 ans ou le risque devient significatif, cependant une diminution

progressive de l'incidence du risque a été observée suivant l'arrêt du traitement (Iversen et al ., 2017 ; Gompel , 2019).

- **Traitement hormonal substitutif (THS):** Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause [THM] par une association oestro-progestative augmente le risque de cancer du sein plus que les œstrogènes seuls, ce risque apparait avec la durée de l'utilisation du traitement et diminue progressivement à l'arrêt (Lasserre et Fournier ,2016 ; Gompel ,2019).

b) La consommation d'alcool

D'après plusieurs recherches (Corrao et al , 2004; Gao et al., 2013; Chen et al, 2016; Baglia et coll, 2018;) la consommation totale d'alcool affecte le risque de survenue du cancer du sein, en modifiant les taux d'hormones qui joue un rôle dans le développement des cellules cancéreuses (Shield et al., 2016) . L'étude de Rainey et al. (2020) a montré qu'il y'a une forte relation entre la quantité d'alcool consommée et le risque de cancer du sein. En effet l'apport de 10-40 g d'alcools par jour peut augmenter le risque 33% avec une augmentation de 9% du risque pour chaque 10 g supplémentaire d'alcools.

c) Le Tabac

Le tabagisme contribue à un risque accru de développer un cancer du sein par l'induction des changements dans les cellules épithéliales mammaires favorisant la survie, la colonisation et la transition des cellules vers le phénotype mésenchymateux. Le risque augmente en fonction de l'âge d'initiation, la durée du tabagisme et la quantité consommé (Kispert et McHowat ,2017).

d) Radiations

Des études sur des populations ont révélés que les femmes ayant été exposées à des radiations ionisantes de la région thoracique peuvent développer un cancer du sein (Momenimovahed et Salehiniya ,2019). Aussi pour les femmes ayant subi des mammographie répétées, l'ampleur de risque est influencé par la variabilité des doses reçues due au dépistage et l'âge d'initiation, en particulier à partir de trente ans (Miglioretti et al.,2016 ;Sancho-Garnier et Colonna .,2019).

e) Le style de vie

Selon des études épidémiologiques le taux d'incidence du cancer du sein est plus élevée chez les femmes actives participant à la vie sociale et professionnelle suite au stress accumulé (Momenimovahed et Salehiniya, 2019) .L'exposition au rayonnement ionisants, peut augmenter le risque de cancer du sein .Bien que l'activité physique régulière est associée à une réduction du risque (Nkondjock et Ghadirian ,2005 ; Soucise et al ., 2017).

f) L'obésité

L'obésité contribue à l'augmentation du risque de cancer du sein principalement chez les femmes ménopausées, à cause des œstrogènes qui proviennent des tissus adipeux et pas des ovaires (**Momenimovahed et Salehiniya ,2019**).

g) Nutrition

Le type d'alimentation peut également influencer le développement du cancer du sein y compris les glucides, graisses saturées, viandes rouges et transformées en favorisant le processus de transformation néoplasique dans la glande mammaire (**De Cicco et al. ,2019**).

I.2.3. Anatomopathologiques

a) Cancer du sein et sa classification histologique

La grande majorité des cancers du sein sont des carcinomes qui naissent au niveau des cellules épithéliales mammaires (**Shackleton et al ., 2006**). Il est catégorisé en carcinome non invasif (in situ) et invasif (infiltrant). Les carcinomes in situ sont confinés dans les lobules et canaux, les carcinomes invasifs traversent la paroi du canal et envahissent le stroma (**Siegel et al., 2015**).

Il existe plus de 20 types histologiques de carcinome infiltrant. Ils reposent sur des caractéristiques morphologiques et phénotypiques. Certains sont des types particuliers classés en fonction du type de cellule (exemple : le carcinome apocrine), de la matière sécrétée (carcinome mucineux) ; en fonction des caractéristiques architecturales (exemple le carcinome papillaire et micropapillaire), du profil immunohistochimique (le carcinome à différenciation neuroendocrine) (**Makki, 2015**).

La forme la plus fréquente du cancer du sein invasif est le carcinome de type non spécifique (Le carcinome canalaire invasif) reconnue par l'absence des éléments morphologiques spécifiques (**Russnes, 2017**). Il représente environ 75% à 80% des carcinomes mammaires (**Lakhani et al., 2019**), suivi par les carcinomes lobulaires invasifs (CLI) provenant des lobules représentant 5% à 15% des cancers du sein (**Akram et al., 2017**). Contrairement aux carcinomes, le sarcome est une forme beaucoup plus rare représente 1% du total des cancers du sein. Il provient des éléments conjonctifs, tels que les vaisseaux sanguins et les cellules myofibroblastiques, qui soutiennent les conduits et les lobules (**Zubair et al.,2021**). L'OMS a édité en 2019 une nouvelle classification (**Annexe 1**).

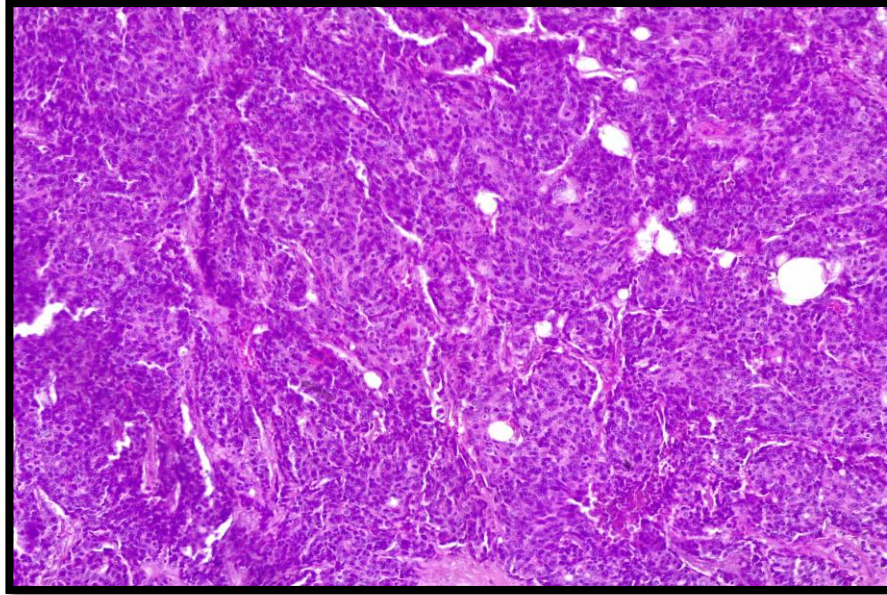


Figure 4 : Carcinome canalaire invasif (photo original).

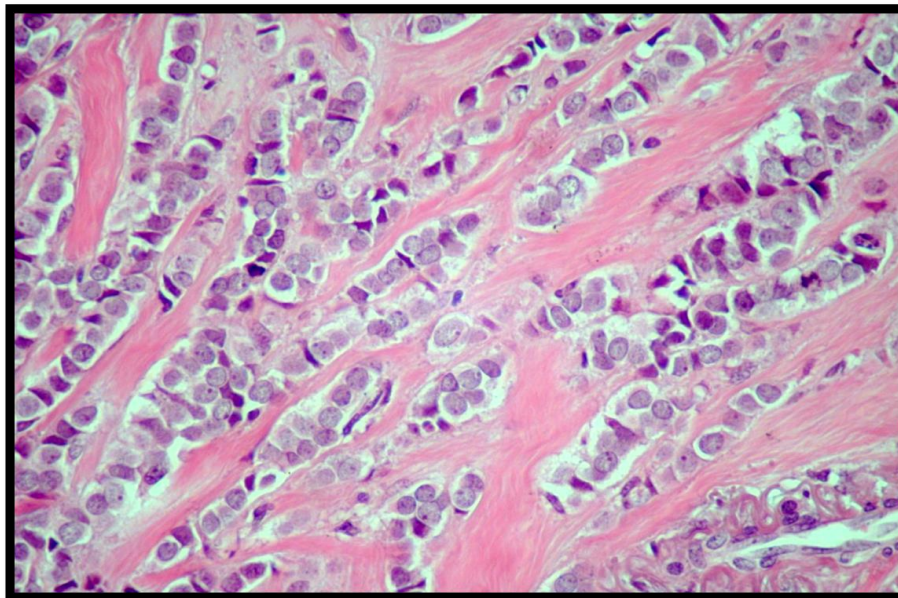


Figure 5: Carcinome lobulaire invasif (photo original).

b) Facteurs pronostiques

B.1. Facteurs clinique :

- L'âge

Les jeunes femmes atteintes d'un cancer du sein ont tendance à avoir des comportements biologiques plus agressifs (Azim et al., 2012). Les patients de moins de 40 ans ont un risque trois fois plus élevé de récurrence locale que ceux d'un âge plus avancé (Lokich et al., 2014).

Il est corrélé à un mauvais pronostic aussi bien pour l'évolution métastatique (Chen et al., 2017).

- **Grossesse**

La survenue d'un cancer du sein en cours de grossesse en post-partum ,entraînant des métastases plus élevées et un mauvais pronostic (**MC Daniel et al., 2006**) .

- **Le stade TNM**

Le système TNM est le langage clinique de classification tumorale basée sur des facteurs anatomique comprennent la taille de la tumeur (T), l'atteinte ganglionnaire régionale (N) et la présence des métastases à distance (M), et sur des facteurs biologiques nouvellement ajoutés(**Annexe II**) ,ces facteurs regroupent en différents stades et reflètent le pronostic de la tumeur dont la gravité augmente avec le stade (**Cserni et al.,2018**) .

B.2. Facteurs pathologiques

- **L'envahissement des ganglions axillaires**

L'état des ganglions lymphatiques axillaires est un déterminant important du pronostic dans la prise en charge de cancer du sein (**Fisher et al, 1983**) .Il est le facteur le plus puissant pour prédire le survenu de récurrence locale, régionale et le risque de métastases. La présence et le nombre de métastases ganglionnaires axillaires est corrélé à un pronostic défavorable.

L'évaluation du statut ganglionnaire repose sur le nombre des ganglions négatifs et positifs sur le nombre des ganglions disséqués (**Fung et al.,2017**) .Pour qu'il soit correctement établi il faut un minimum de 10 ganglions axillaires prélevés dans le curage (**Rescigno et al.,2008**).

- **La taille tumorale**

La taille de la tumeur constitue un facteur pronostique important du cancer du sein (**Rosenberg et al.,2005**) car le risque métastatique augmente de façon linéaire avec elle. La survie globale à 5 ans est proche de 100% pour les tumeurs de moins de 1 cm à 89% pour les tumeurs de 1 à 3cm, à 86% pour ceux avec une taille de tumeur entre 3 et 5cm (**Fung et al., 2017**).Il intervient aussi dans le choix de traitement locorégional (mastectomie et tumorectomie).

- **Types histologiques**

Certains types histologiques de carcinome mammaire comportent un bon pronostic tel que: le tubuleux, adénoïde kystique, et cribriforme au contraire, les carcinomes neuroendocrines est de mauvais pronostic (**Dieci et al., 2014**).

- **Grade histopathologique**

L'évaluation du grade histologique est faite selon le système de Scarff Bloom et

Richardson (SBR) modifié par Elston et Ellis (Nottingham Grading System NGS),il est actuellement le plus accepté au niveau international et repose sur trois critères histologiques: la proportion de tubules ou de glandes former dans la tumeur ,les atypies nucléaires et le nombre de mitoses ,ces facteurs additionnés et donnent un score finale de 3 Grades(**Robbins et al.,1995; Rakha et al.,2010**) (Annexe III).

Grade 1 : le score est compris entre 3 et 5

Grade 2 : le score est de 6 ou 7

Grade3 : le score combiné est 8 ou 9

- **L'indice d'activité mitotique**

C'est un marqueur de prolifération cellulaire et c'est un facteur pronostique important dans le cancer du sein (**Baak et al., 2005**) . L'index mitotique a été défini comme le nombre total de cellules en mitose à un moment donné comptées dans les zones tumorales les plus cellulaire, il permet de prédire le rechute métastatique et la survie de patient (**Medri et al., 2003**). L'index mitotique est également un facteur prédictif important de réponse à la chimiothérapie, en situation adjuvante et néoadjuvante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce (**Andre et al., 2005 ; Chakravarthy et al.,2006**) .

- **Présence d'emboles vasculaires péri tumoraux**

Sont définie par la présence des agrégats de cellules carcinomateuses dans les lumières de vaisseaux lymphatiques ou sanguins péri tumoraux (**Agarwal et al., 2018**).C'est un facteur pronostique important en particulier dans le groupe des patientes N- (**Shousha ,2017**) et indépendant pour prédire les rechutes métastatiques et la survie globale chez les patientes N+. ils peuvent être associé à un risque plus élevé de récurrence locale / distante et des métastases des ganglions lymphatiques axillaires (**Mohammed et al. 2007**).

B.3. Facteurs biologiques

- **Récepteurs hormonaux**

Le tissu mammaire contient des récepteurs hormonaux, sont des récepteurs nucléaires de stéroïdes sexuels .Ils sont de deux types les récepteurs : aux œstrogènes RO et récepteurs à la progestérones RP (**Beato et Klug ,2000 ; Speirs et al ., 2002**) .Les cellules tumorales mammaires expriment ou non les récepteurs hormonaux.

Elles jouent un rôle important dans le développement et la progression du cancer du sein (**Cuadros et al., 2010**),pour cela la quantification de l'expression des RH par l'immunohistochimie a une importance clinique comme facteur pronostique et prédictif dans l'évaluation du cancer du sein et pour la thérapie hormonale (**Nicolini et al.,2017**).

- **Statut HER2**

Le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) est un facteur pronostic et prédictive de survie dans le cancer du sein .Il est surexprimé dans environ 15 à 30% des cancers du sein (**Iqbal et Iqbal,2014**). Cette surexpression est corrélé à un indice mitotique tumorale élevé et à des métastases ganglionnaires positives (**Chibon., et al 2009**).

- **L'indice de prolifération Ki67**

L'antigène Ki-67 est une protéine nucléaire. C'est un immuno-marqueur de prolifération présent dans toutes les phases du cycle cellulaire (G1, S et G2 et M) et absent pendant la phase G0.Le niveau d'expression augmente de la phase G1 à la phase M, puis diminue et atteint un niveau bas pendant l'anaphase et la télophase. Le Ki-67 peut être ciblés avec des anticorps immunohistochimiques, et le pourcentage de cellules marquées au Ki67 est indiqué comme estimation de l'activité proliférative des cellules tumorales mammaire, son niveau d'expression évalué par pourcentage du nombre total de cellules tumorales colorées. L'augmentation du pourcentage est un mauvais marqueur pronostique du cancer du sein (**Trihia et al., 2003 ; Pan et al.,2016**).

1.2.4. Classification moléculaire

En 2000 , Pérou et Sorlie ont révolutionné le monde du cancer du sein grâce à une nouvelle classification en utilisant la technique des puces à ADN(**Pérou et al.,2000**).Ce qui a contribué d'identifier quatre sous-types moléculaire principalement en fonction de la présence ou l'absence d'expression du gène du récepteur d'oestrogène, de progestérone et l'amplification du gène HER2 (**Provenzano et al.,2018**) (**Tableau 1**).

Les cancers du sein de type Luminal : représentant 80% des cancers du sein, et comprenant les Luminal A et B. Les cancers luminaux A : est le sous-type moléculaire le plus courant, très hormonosensible et peu proliférantes (**Voduc et al.,2010 ;Prat et al .,2013**).

En revanche les tumeurs lumineales B sont des tumeurs proliférantes exprimant de façon moins importante les récepteurs hormonaux (**Ades et al.,2014**) .

Les cancers du sein Triple négatifs : représente 24% des néoplasmes mammaires (**Rakha et al.,2009**).

Sous-type moléculaire	ER	PR	HER 2
Luminal A	Positif	et / ou Positif	Négatif
Luminal B	Positif	et / ou Positif ou négatif ^{une}	Négatif
Luminal B	Positif	et / ou Positif ou négatif ^b	Positif
HER2	Négatif	Négatif	Positif
Triple négatif ou de type basal	Négatif	Négatif	Négatif

Tableau I : les sous-types moléculaires des cancers du sein (**Fragomeni et al.,2018**)

I.2.5. Le récepteur 2 de facteur épidermique humain

- L'oncogène HER2

L'oncogène HER2 (HER2 / neu) était découvert pour la première fois en 1984 par Weinberg et ses collègues (**D'Amato et al.,2015**). Le gène est localisé sur le bras long du chromosome 17(17q21) .Il code pour une glycoprotéine transmembranaire de 185 kd à activité tyrosine-kinase , cette protéine est un récepteur de facteurs de croissance cellulaire (**Albagoush et Limaiem ,2021**).

- Le récepteur HER2

HER-2 est l'un des 4 sous-types (avec HER1(EGFR), HER3 et HER4) de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR), il est également connu sous le nom de erbB-2 , en raison de sa similarité avec le gène du virus de l'érythroblastose aviaire (v-erb B) et l'homologue humain du l'oncogène HER2/ neu de rat (**D'Amato et al.,2015**).

Les récepteurs de cette famille sont localisés sur la surface de la membrane cellulaire épithéliales normales de la glande mammaire (**Zubair et al., 2020**) sous forme de monomères inactifs .

- La structure de récepteur HER2

HER2 partage des similitudes de structure et de séquences avec les autres membres de la famille des tyrosine kinases (HER1, HER3 et HER4) et possède plusieurs domaines fonctionnels (**Figure 6**) :

- Un grand domaine extracellulaire (ECD) : constitué d'une répétition en tandem de deux types de sous-domaines .I et III qui sont des segments riches en leucine constituent le domaine de liaison au ligand ; II et IV domaines riches en cystéine de type furine .De plus Le domaine II contient le bras de dimérisation avec les membres de la famille ErbB.
- Un domaine transmembranaire unique (TMD), hydrophobe permet l'ancrage du récepteur dans la membrane cellulaire.
- Une région intracellulaire : constitué d'un domaine juxta-membranaire (JMD), un domaine tyrosine kinase (TKD) et d'une queue C-terminale qui contient les principales tyrosines phosphorylées lors de l'activation du récepteur et constitue la région régulatrice du récepteur (**Kovacs et al.,2015**).

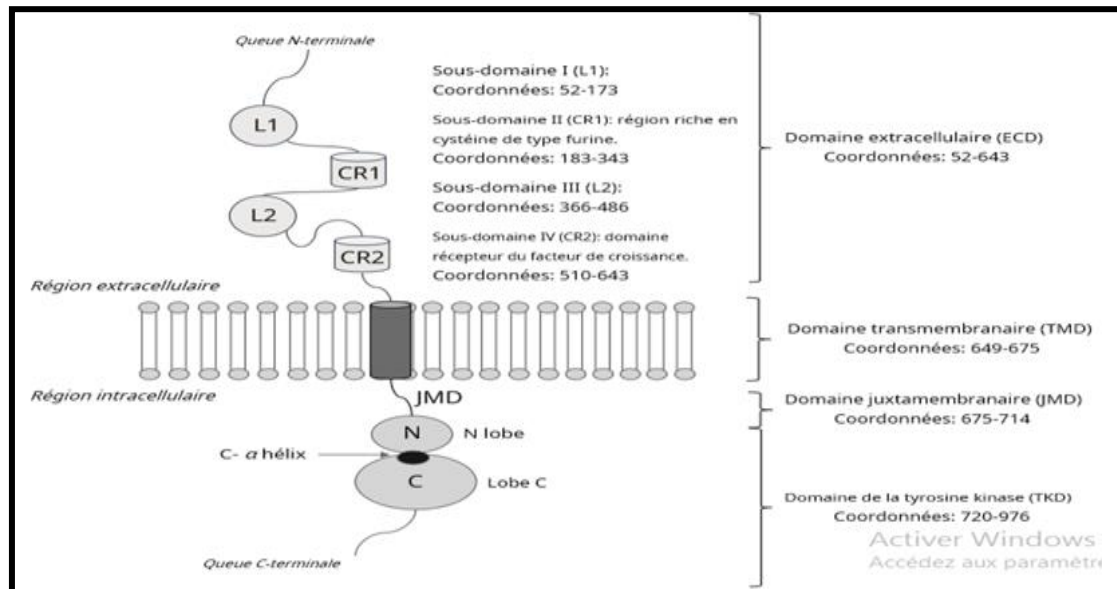


Figure 6: Domaines structuraux de la protéine HER2 (Gaibar et al.,2020).

- Rôle de l'HER2

HER2 intervient d'une part, dans la transduction des signaux de prolifération et de différenciation cellulaire, ainsi que la survie, l'adhésion, la migration et l'apoptose .D'autre part, dans l'embryogenèse et la motilité cellulaire à travers plusieurs voies de signalisation différentes (Carney, 2005; Iqbal et Iqbal,2014).

- L'HER2 et cancer du sein

Le profil d'expression génique a eu un impact à grande échelle dans la progression des connaissances de l'hétérogénéité génétique intra-tumorale de cancer (Navin et al.,2010). Il a été démontré que l'oncogène HER2 joue un rôle important dans la croissance et la progression du cancer du sein .

HER2 est surexprimé dans environ 15% à 20% des cancers du sein .Ce groupe enrichi en HER2 est considérée comme le sous-type HER2 positif (HER2 +) .L'activation de l'oncogène HER2 / neu passe le plus souvent par une amplification génique et se traduit par une surexpression protéique entraînant une réplication cellulaire incontrôlée en stimulant la croissance , l'invasion et la survie des cellules tumorales mammaires et conduisant à l'initiation de la métastase et de mauvais résultats cliniques ,par l'activation de plusieurs voies de signalisation (Giuliano et al 2013 ;Appert- Collin et al.,2015) .

- Voies de signalisations de récepteur HER2

Après la fixation du ligand, la famille ErbB sont activés par des interactions homo et hétérodimériques entre elles, induisant l'activation des cascades de signalisation et traduisent les effets biologiques de ErbB. Contrairement aux autres membre de EGFR, HER2 n'a pas de

ligand connu mais est un partenaire de dimérisation privilégié des trois autres récepteurs de la famille HER3 dépourvu d'activité tyrosine kinase, ce qui rend le HER2 / HER3 des partenaires de dimérisation préférés (Hsu et Hung, 2016).

La fixation du ligand au niveau de domaine extracellulaire de récepteur de la famille EGF conduit à son activation par une homo ou hétérodimérisation ce qui modifie leur conformation .

Ce changement de conformation induit l'autophosphorylation des résidus tyrosine dans le domaine intracellulaire, qui sert une plate-forme d'interaction protéiques et conduisant à l'activation des cascades de signalisation oncogéniques en aval telles que la voie de protéine kinase activée par mitogène Ras / MAPK et la voie phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase PI3K / AKT. Ces voies de signalisation sont fortement associées à la tumorigenèse du sein (Figure 7) (Goutsouliak et al.,2020).

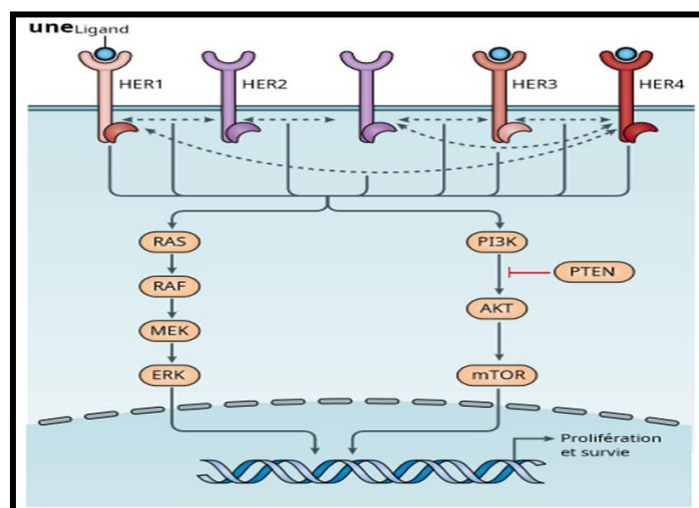


Figure 7 : activation et voies de signalisation de récepteur HER2 (Goutsouliak et al.,2020)

Voie de signalisation nucléaire d'ErbB-2 (NErbB-2)

Plusieurs recherches indiquent que ErbB-2 est présent dans le noyau et peut agir comme un régulateur transcriptionnel .HER3 interagit avec ErbB2, lors de la liaison au ligand (exemple l'héréguline),induisant la translocation nucléaire (Wang et al.,2004 ; Cordo Russo et al.,2015). En effet le transport nucléaire se fait par l'association de ErbB2 avec l'importin β 1. Une fois dans le noyau, ErbB-2 se lie et fonctionne comme un facteur de transcription (TF), ou peut agir comme un co-activateur transcriptionnel et stimule la croissance des cellules cancéreuses mammaires (Cordo Russo et al.,2019).

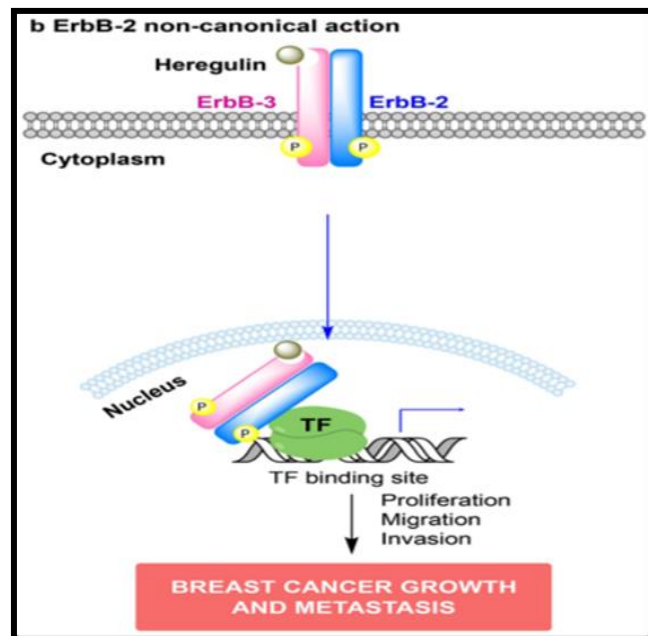


Figure 8: Voie de signalisation nucléaire d'ErbB-2 dans le cancer du sein (Cordo Russo et al.,2019).

- La Thérapie ciblée HER2

Les études sur le gène HER2 ont fourni des informations sur les stratégies pour inhiber cette voie et ont aidé à développer des agents ciblant spécifiquement le récepteur (Colleoni et al.,2009), comprennent des anticorps monoclonaux recombinant humanisé, empêche la dimérisation de HER2 dont le trastuzumab qui a été le premier traitement dirigé contre HER-2 et une véritable révolution pour les patientes sur-exprimant l'HER2. Complémentaire au trastuzumab, le pertuzumab, dont le site de liaison est différent du site du trastuzumab. l'utilisation combinatoire du trastuzumab, pertuzumab et la chimiothérapie est recommandé comme première ligne de Traitement donnant un effet synergique pour un double blocage anti-HER2 (Yan et al., 2014 ; Bachelot et al.,2019). Cependant, les patientes qui développent une progression de leur maladie reçoivent des conjugués d'anticorps (CD) comme traitement de deuxième intention. En inhibant la croissance des cellules cancéreuses du sein HER2-positives résistantes au trastuzumab, dont Le trastuzumab emtansine (T-DM1), qui est un conjugué d'anticorps de trastuzumab avec un dérivé de la toxine fongique emtansine (DM1), dirigé contre le domaine extracellulaire de HER2 (Wang et Xu 2019).

Le traitement de troisième ligne comprend les inhibiteurs intracellulaires d'activité tyrosine kinase dont Lapatinib (Chen et al.,2007), le pyrotinib, des inhibiteurs des voies de signalisations comme l'évérolimus en tant qu'inhibiteur de mTOR et alpelisib inhibiteur de PI3K. Ou par des anticorps bispécifiques qui se lie au récepteur. Cependant des nouveaux traitements récemment approuvés par la FDA, comprennent le trastuzumab-deruxtecan (T-DXd), trastuzumab doucarmazine, le tucatinib et nélatinib (Xuhong et al.,2019 ; Cesca et al.,2020).

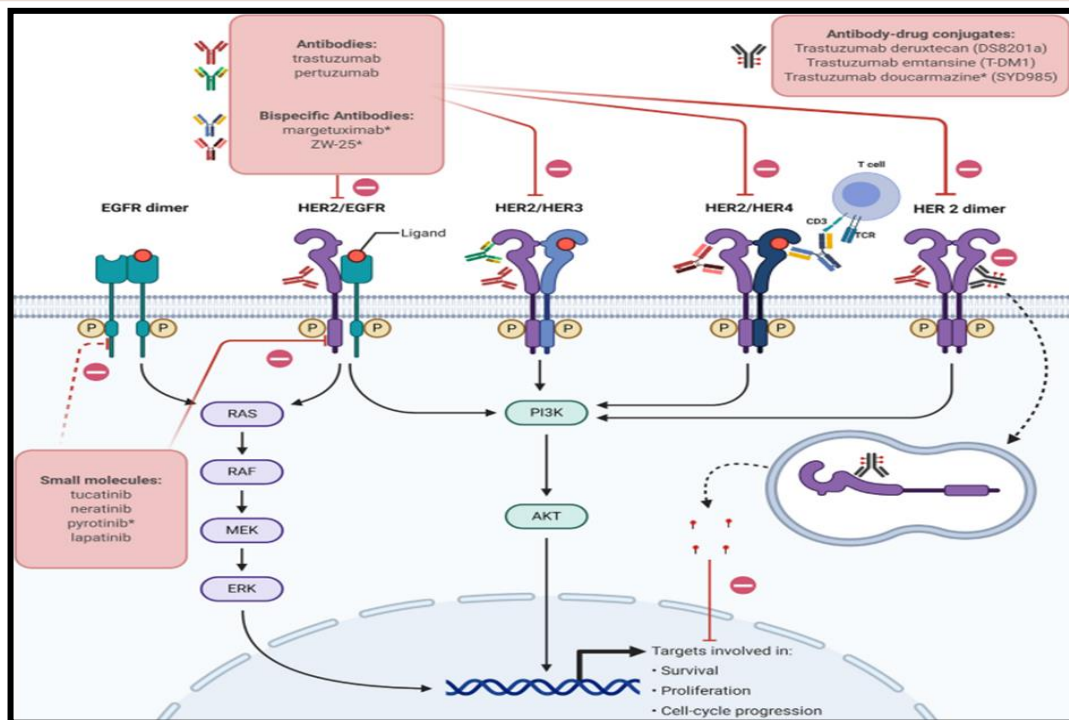


Figure 9: Thérapies ciblées HER2 (Bredin et al.,2020).

- L'hétérogénéité de récepteur d'HER2

Alors qu'environ 20% des cas de cancer du sein sont HER2-positifs, une proportion entre 80 - 90% sont HER2-négatifs (Cronin et al.,2010). Les lignes directrices 'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et du College of American Pathologist (CAP)' ont été utilisées un score semi-quantitatif permettant d'évaluer le statut HER2. L'estimation de score HER2 est basée sur l'analyse des niveaux d'expression de la protéine HER2, et leur statut génétique en utilisant une combinaison des techniques dont l'immunohistochimie (IHC) et hybridation in situ (ISH). Ce score classe le statut HER2 en quatre catégories selon la technique IHC : 0, 1+, 2+ ou 3+ (Zemmouri et al.,2016). Les patientes avec des scores IHC équivoque (2+) sont ensuite examinées en utilisant l'hybridation in situ (ISH) (Annexe IV). Les résultats d'hybridation séparent les tumeurs ISH-positives et ISH-négatives, en fonction d'amplification des gènes puis classées comme HER2-positives et négatives (Wolff et al.,2018).

Le score 3+ par IHC ou IHC 2+ avec une amplification par (FISH) est considéré comme HER2-positif, bien que les scores 0 et 1+, ou le score IHC 2+ avec un test ISH négatif est considéré comme HER2 négatif. Un sous-groupe de patientes dans les tumeurs HER2-négatives peuvent exprimer un certain niveau de protéine de HER2 suffisant pour exercer un effet oncogène, et sont identifiés comme HER2-low (Figure 10) (Marchiò et al.,2020).

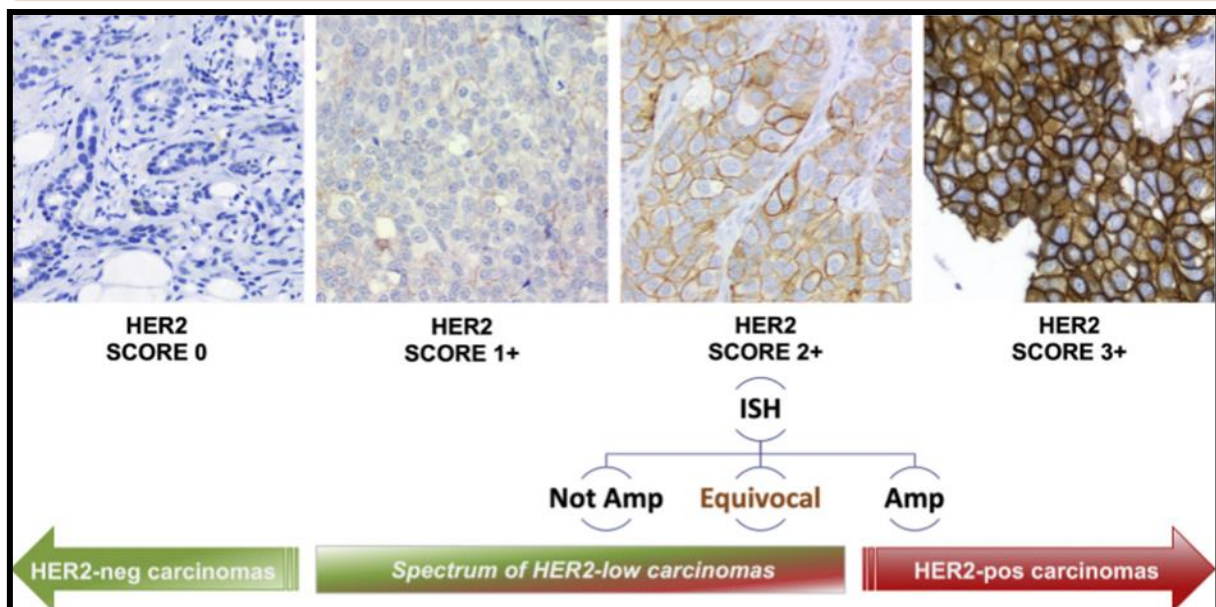


Figure 10: le paradigme du statut HER2 dans le cancer du sein (Marchiò et al.,2020)

1.2.6. HER2-low

- **Définition clinique d'HER2-low**

La plupart des données publiées et des essais cliniques définies les cas avec un score de 1+ et 2+ avec un test ISH négatif comme HER2-low. En conséquence, entre 40% et 50% des patientes atteintes d'un cancer du sein ont des tumeurs à faible expression d'HER2 (Giuliani et al.,2016).

- **Portraits moléculaires**

La régulation de HER2 dans les cellules cancéreuses mammaires à faible HER2 est due à des changements épigénétiques (Liu et al.,2018), et des mutations somatiques (Bose et al.,2013). En outre Chang et al. (2012) ont trouvé que l'hétérogénéité génétique HER2 est plus fréquente dans les cas de statut HER2 équivoque. Les carcinomes HER-low sont signalés dans différents sous-types moléculaires soit triple négatif, soit de type luminal (Rossi et al.,2012 ; Fehrenbacher et al.,2018).

- **Mécanismes d'action des nouveaux médicaments anti-HER2 dans le cancer du sein HER2-Low**

Bien que la thérapie ciblée anti-HER2 a révolutionné le paysage du traitement pour les patientes présentant une forte expression de la protéine HER2 sur leur tumeur, la majorité des médicaments actuellement disponibles n'ont pas d'activité dans les tumeurs HER2-low (Godoy-Ortiz et al.,2019). Malgré l'expression considérable de HER2 ciblable dans les lignées cellulaires mammaires (Ross et al.,2003) dont la trastuzumab, pertuzumab, le T-DM1 et le vaccin anti-HER2 (nelipepimut-S) (Kellokumpu-Lehtinen et al.,2010 ; Filho et al.,2019 ; Fehrenbacher et al.,2020).

Cependant, les médicaments anti HER2 récemment développés pourraient être disponibles dans la thérapie HER2-low en éliminant les cellules cancéreuses du sein avec des niveaux faibles d'expression de HER2. Les CD comme le T-DXd est capable de cibler et de tuer les cellules cancéreuses avec un minimum de récepteurs HER2 (Iwata *et al.*,2018 ;Modi *et al.*,2020).

- le trastuzumab-deruxtecan (T-DXd ; anciennement DS-8201a)

Est un conjugué anticorps (CD) dirigé contre le récepteur HER2, délivrant une charge utile toxique d'inhibiteur de l'ADN topoisomérase I aux cellules cancéreuses exprimant HER2. Chez les patientes atteintes de cancer du sein HER2-low, le T-DXd entraîne un taux de réponse globale de 37% (Modi *et al.*,2020). Il a été approuvé au début de 2020 pour une utilisation chez les patients atteints de cancer du sein HER2-positif (Tarantino *et al.*,2020).

➤ Mode d'action de trastuzumab-deruxtecan (T-DXd)

Après la liaison de T-DXd à HER2 exprimé à la surface des cellules cancéreuses mammaires, le complexe T-DXd-HER2 subit une internalisation par endocytose et un clivage du lieu intracellulaire par les cathepsines lysosomales.

La charge utile du médicament libérée pénètre dans le noyau et provoque des dommages à l'ADN conduisant à la mort des cellules tumorales (Figure 11) (Perez *et al.*,2021).

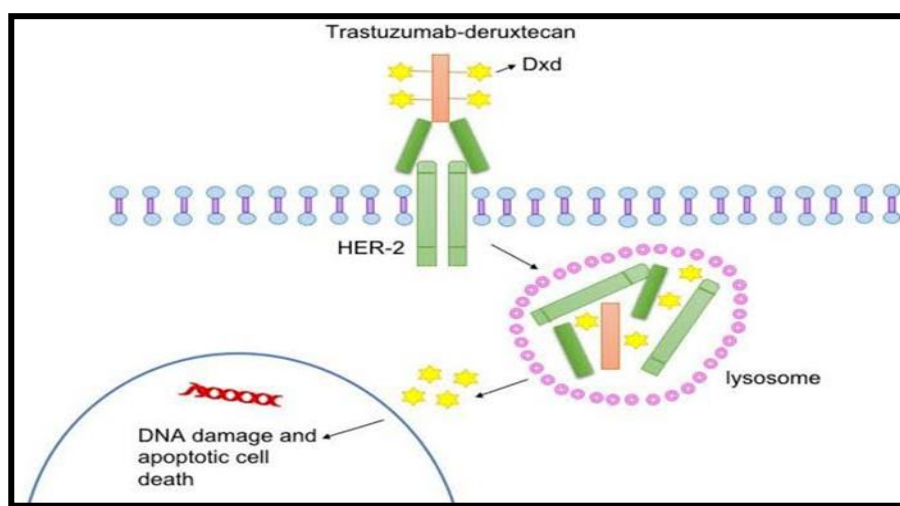


Figure 11: mode d'action de trastuzumab-deruxtecan (Perez *et al.*,2021).

La charge utile peut être diffusée vers l'espace extracellulaire en raison d'une perméabilité membranaire élevée de la charge utile du médicament, et affecte les cellules tumorales voisines (Staudacher *et Brown*, 2017), y compris les cellules avec une faible expression de HER2 ou non exprimant HER2 en absorbant le médicament cytotoxique (Ogitani *et al.*,2016)

Matériel
et
méthode

Notre étude a pour objectif de préciser le taux des tumeurs HER-Low chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, et de définir les caractéristiques immuno-histochimiques de ces tumeurs aussi de comparer les caractéristiques anatomo-pathologiques des patientes à faible HER2 avec ceux des patientes qui n'avaient pas d'amplification HER2.

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective intéressant des femmes atteintes du cancer du sein avec un sous-type de HER2, au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique du centre Pierre et Marie Curie (CPMC) d'Alger, sélectionnés après une étude de leurs comptes rendus anatomopathologiques.

II.1. Matériel

A. Identification des patientes

Nous avons revu rétrospectivement les données archivés, et répertoriés durant une période d'un an de 807 patientes atteintes d'un cancer du sein, dont nous avons exclu les patientes HER2 de scores 2+ et 3+.

Nous avons retenu 724 cas enregistrés sur une base de données (Excel). Les données recueillies comprenaient les informations cliniques et histologiques des patientes tel que : l'âge, le type de prélèvement, le type et grade histologique, le nombre de ganglions lymphatiques métastatiques, le statut RH et HER2. Les patientes ont été diagnostiquées en 2018.

B. Matériel biologiques et non biologique

La sélection des patientes : Seules les patientes ayant des tumeurs avec un statut HER négative par IHC ont été incluses dans la présente étude.

La réalisation de l'examen histologique nécessite l'utilisation d'une variété d'appareillages et de réactifs. (**annexe V**).

II.2. Méthode

II.2.1. Réception des pièces

Les pièces opératoires des glandes mammaires ont été réceptionnée et enregistrées par un numéro d'identification unique au niveau de service d'anatomie pathologique. Les prélèvements ont été accompagnés de fiches de renseignements des patientes, portant sur: le nom le prénom, l'âge, la nature de prélèvement etc.

Les pièces opératoires à visé diagnostiques ont été réalisés .Ce sont des mastectomies, tumorectomies ,mastectomie et tumorectomie avec une dissection axillaire ou avec des ganglions sentinelles .

II.2.2. L'examen anatomopathologique

Pour assurer l'examen anatomopathologique, les pièces subissent plusieurs étapes (annexe VI).

Quel que soit le type de prélèvement (biopsies ou prélèvements chirurgicaux), la méthode appliquée pour déterminer le statut HER2, l'expression des récepteurs des œstrogènes et de la progestérone (annexe VIII) était l'immunohistochimie.

II.2.3. L'immunohistochimie (IHC)

IHC est une technique biologique de routine ,à base des lames .La plus courante réalisé à la pratique de la pathologie anatomique, car elle apporte des contributions précieuses à la médecine moléculaire en fournissant des informations in situ pour la classification et le diagnostic de cancer du sein. Elle permet une évaluation semi-quantitative de l'expression des protéines au niveau de tissu tumorale quelque soient cytoplasmiques, membranaires ou nucléaires.

L'immunohistochimie a été réalisée avec des anticorps qui se lient l'antigène spécifique. Le complexe anticorps -antigène est marqués par l'incubation avec des enzymes conjugués qui produits des dépôts colorés indique la formation de complexe par l'amplification du signal et rendu visible (Figure 12).

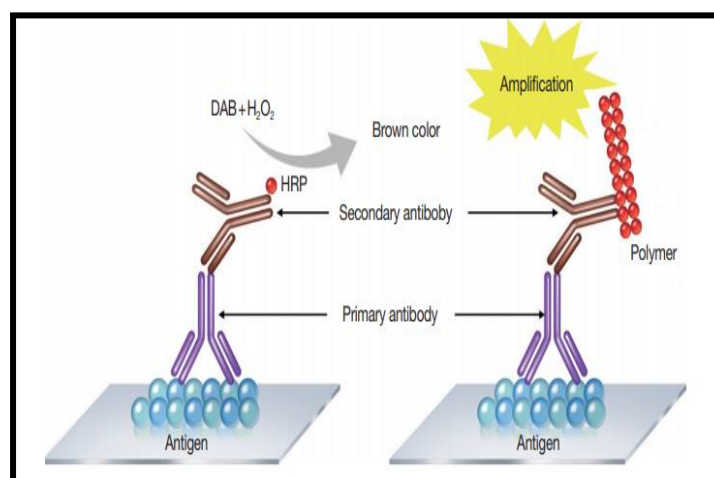


Figure 12: Principe de l'immunohistochimie (Kim et al. , 2016).

DAB: diaminobenzidine ; HRP: horseradish peroxid

II.2.3.1. Révélation de protéine HER2

Comparé aux autres techniques basé sur la détermination de statut HER2 , IHC a été la première technique utilisée pour évaluer leur expression en fournissant des informations qui promettent un résultat expérimental plus convaincante sur l'hétérogénéité de la protéine.

La coloration est basée sur l'intensité et la distribution de marquage de la protéine (faible, modérée, intense) au niveau des membranes des cellules épithéliales du sein .Le score est évalué par un pourcentage de cellules malignes immunocolorées,et les résultats du test HER2 ont été interprétés par des pathologistes experts .Le score a été noté de 0 à 3 + (**Dako,2014**) dans lequel :

- Si la coloration est absente de la protéine HER2 ou coloration membranaire incomplet et faible $\leq 10\%$ cellules tumorale : score 0 (négatif).
- Si coloration membranaire incomplète et faible $> 10\%$ cellules tumorales : score 1 + (négatif).
- Si la coloration membranaire complète, faible à modérée dans 10 % des cellules tumorales : score 2 + (équivoque) .Ces cas ont été envoyés pour une confirmation plus approfondi par une analyse génétique en utilisant une ISH .
- Si la coloration membranaire est complète et intense ,dans $> 10\%$ des cellules tumorales : Score 3+ (positif).

II.3. Etude statistique

L'analyse statistique a été établie sur l'Excel 2016 (Microsoft) et Graph Pad prism 8. Nous avons quantifié la fréquence de différents paramètres des patientes Her2-low défini par un score d'immunohistochimie IHC1 +, en calculant la moyenne d'âge des patientes, le grade, l'expression des récepteurs hormonaux, le types histologique et l'atteinte ganglionnaire. Nous avons essayé aussi d'effectuer une analyse comparative entre les résultats immunohistochimiques (IHC) de HER2 1+ et HER2 0.

Tableau II : les différents paramètres et modalités

Paramètres	Modalité
Le sous-groupe HER2	HER2 IHC 0 : 0 HER2 IHC 1+ : 1+
L'âge des patientes	[20-30[, [30-40[, [40-50[, [50-60[, [60-70[, [70-80[, [80-90[
Le prélèvement chirurgical	M : mastectomie, T : Tumorectomie, TC : tumorectomie curage, MC : mastectomie curage, M+GS : mastectomie + ganglions sentinelles, T+GS : Tumorectomie + ganglion sentinelles, MC+GS : mastectomie curage + ganglions sentinelles, TC+GS : tumorectomie curage + ganglions sentinelles
Le type histologique	CCI, CLI, Autre : carcinome métaphasique, carcinome micropapillaire invasif, carcinome mixte, carcinome neuroendocrine
Le grade histologique	Grade I, Grade II, Grade III
Atteinte ganglionnaire	N+ : positive N- : négative
Les récepteurs hormonaux	Selon le score Allred (annexe V) : Négative (score inférieur à trois) positive (score 3 ou plus)
Le KI-67	Marquage de KI-67 inférieurs ou égal à 14% : Luminal A Marquage de KI-67 supérieur à 14% : Luminal B

Résultats
et
discussion

Résultats

Caractéristiques générales de la population

Notre étude a porté sur 807 patientes atteintes d'un cancer du sein dont 84%(679) étaient du groupe HER2-négatif définies par un score de 0 et 1+ et 128 cas dont 4% était de score 2+,et 12% était de score 3+(Figure 13).

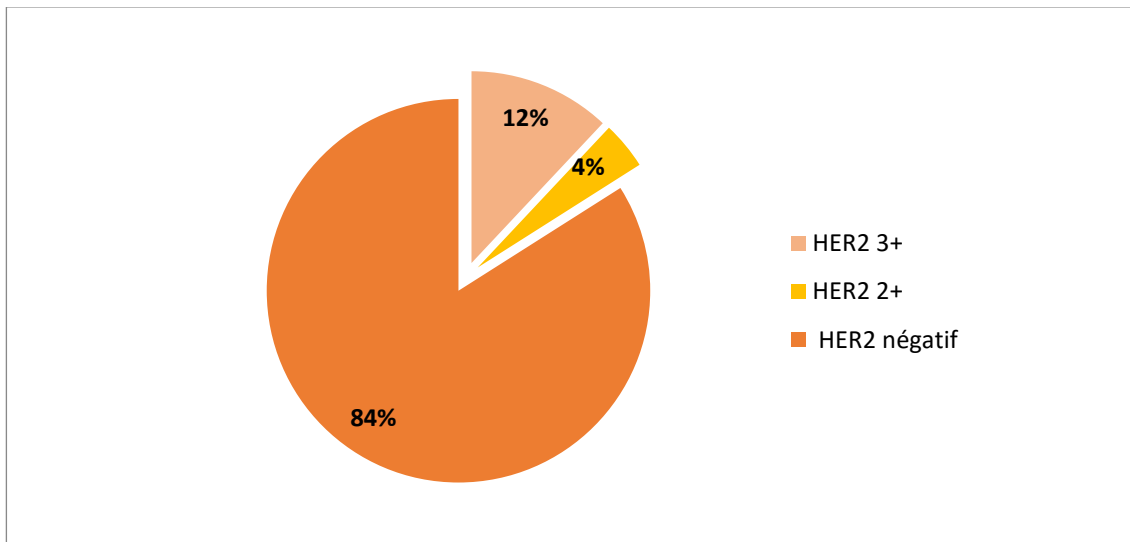


Figure 13: Répartition des patientes selon les sous-groupes de cancer HER2

Répartition selon les sous-groupes HER2-négatifs

Selon les 679 tumeurs du groupe HER2 négatif ,518 (76%) patientes avaient des tumeurs HER2 définies par immunohistochimie comme score 0. Le score 1+était représenté chez 161 cas soit 24% (Figure 14).

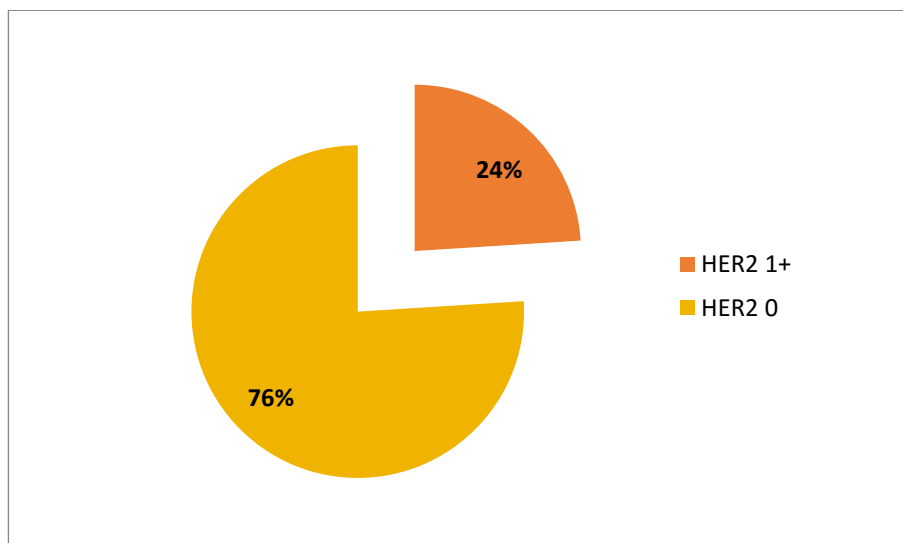


Figure 14 : Répartition des patientes selon le groupe HER2-négatif

a) L'étude du sous-groupe HER2 1+

Répartition des patientes atteintes de cancer du sein HER2 1+ selon l'âge

L'âge est validé chez 92 patientes. La moyenne d'âge était de 52 ans, avec des extrêmes de 29 ans à 88 ans. La répartition des patientes selon l'âge montre que seulement 8 patientes soit 9% avaient moins de 40 ans. 35 femmes soit 38% étaient âgées entre [40-50] ans, et 49 patientes soit 53% avaient plus de 50 ans (**Figure 15**).

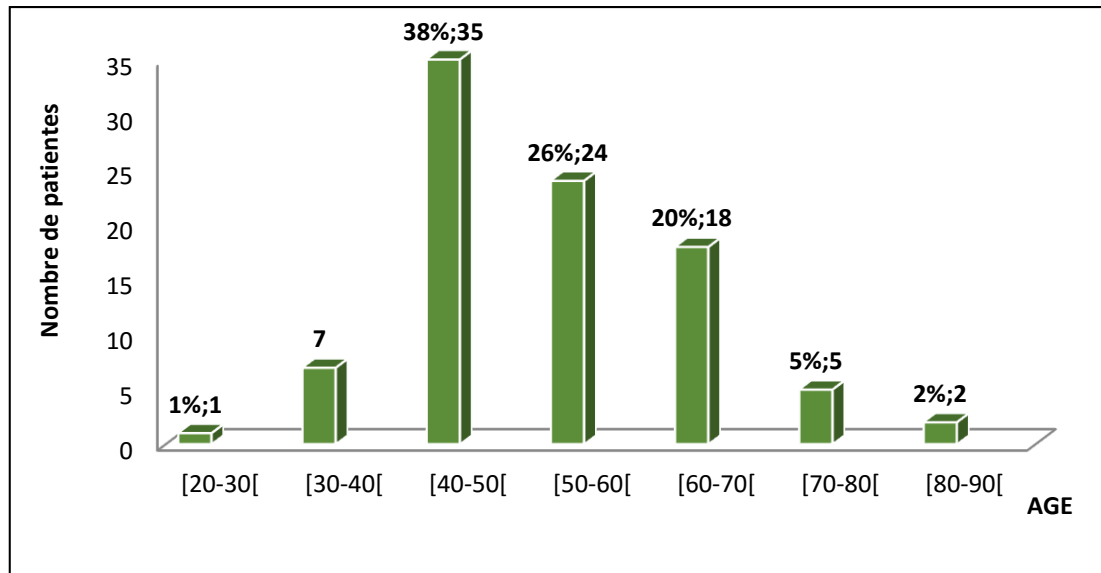


Figure 15: Distribution des patientes de groupe HER2 +1 selon les tranches d'âge.

Répartition des patientes selon le type de la chirurgie

La chirurgie à type mastectomie avec curage axillaire était la plus fréquemment utilisée, représentant 76% des patientes. (**Figure 16**).

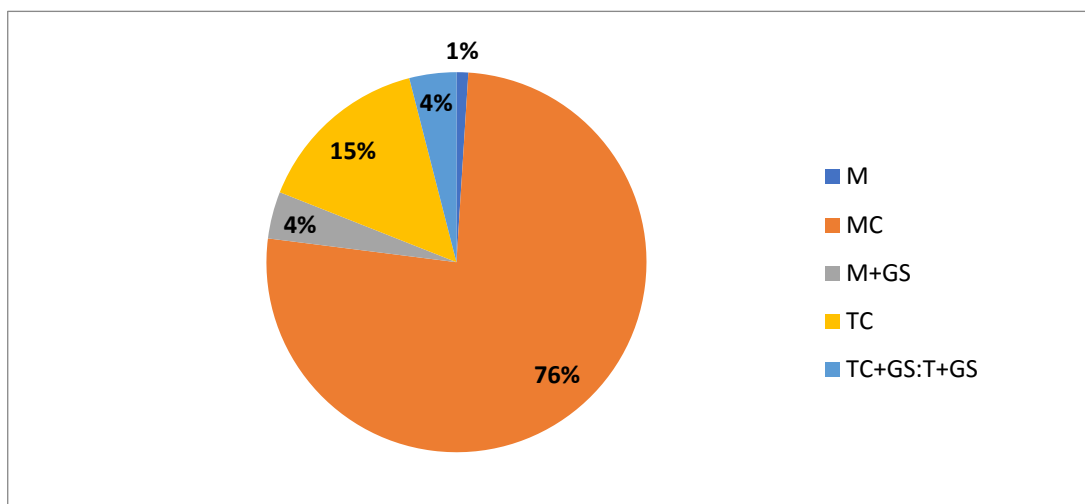


Figure 16: Distribution des patientes selon le type de prélèvement chirurgicale

Répartition des patientes selon le type histologique

Dans notre étude le carcinome canalaire infiltrant étaient le plus fréquent dans 77 cas soit 70%. Le carcinome lobulaire était présent chez 5 patientes soit 5% (Figure 17).

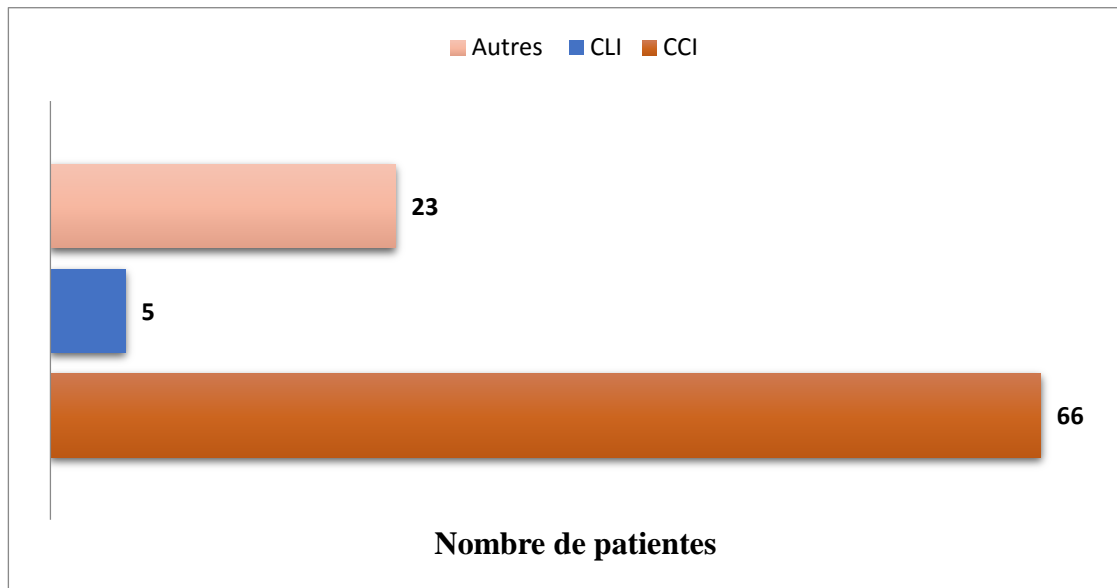


Figure 17 : Répartition de 94 cas selon le type histologique.

Répartitions des cas selon le grade SBR

Le grade était évaluable dans 93 cas. Le grade II de SBR a intéressé 61 patientes soit 66% suivi par le grade III avec 29 cas soit 31%. Le grade I représenté chez 3 patientes (3%) (Figure 18).

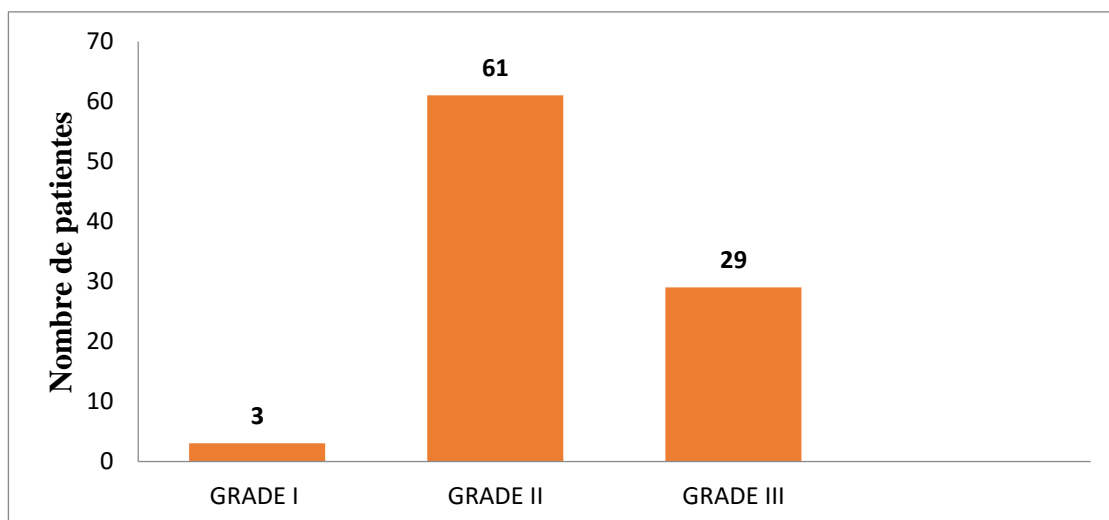


Figure 18: Distribution des patientes selon le Grade histologique

Répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire

L'atteinte ganglionnaire locorégionale constitue le caractère le plus important pour prédire l'agressivité, le risque métastatique et l'évolution du cancer.

55 patientes présentaient des métastases ganglionnaires (N+) soit un pourcentage de 59% nous avons constaté l'absence d'envahissement ganglionnaire (N-) chez 38 patientes, soit un pourcentage de 41% (**tableau III**).

	Nombre de cas n=93	Le Pourcentage
N+	55	59%
N-	38	41%

Tableau III: Répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire

Répartition des patientes selon l'expression du récepteur à l'œstrogène

Les récepteurs aux œstrogènes étaient exprimés chez 88 des cas étudiés, représentant 94%. Tandis que il était négatif dans 6% des cas soit 6 patientes (**Figure 19**).

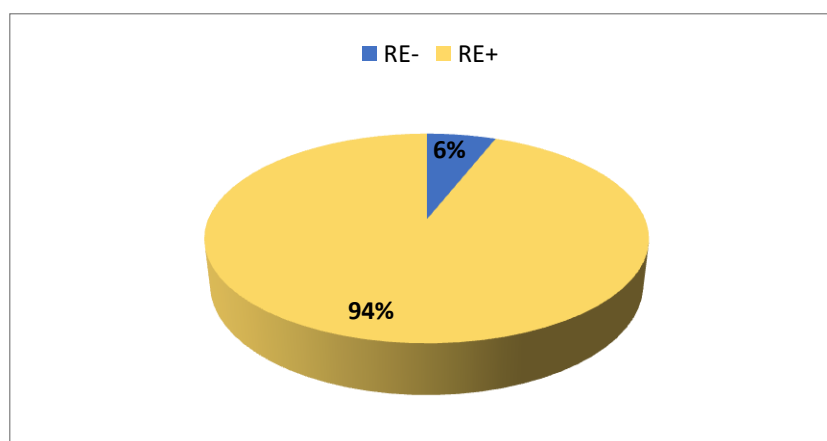


Figure 19 : Distribution des patientes selon l'expression de récepteur d'œstrogène.

La classification moléculaire

Après exclusion des comptes rendus qui ne possèdent pas les résultats de statut hormonal et de l'index de prolifération KI-67. La répartition des tumeurs selon la classification moléculaire a indiqué que le luminal B caractérisait la majorité des cas dans 76% (54/71 des tumeurs) suivie par le luminal A avec 11 tumeurs (16%). Alors que le triple négatif n'a concerné que 6 patientes soit 8% (**Figure 20**).

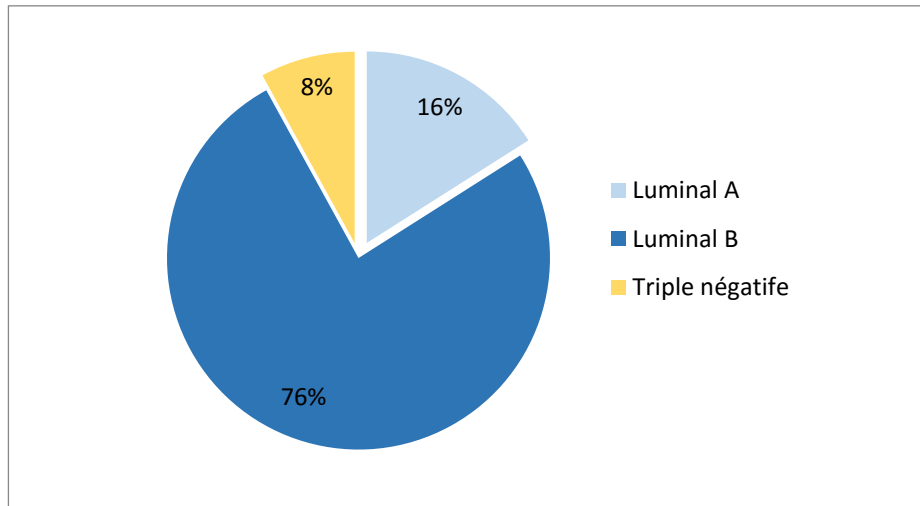


Figure 20 : Distribution des patientes selon le type moléculaire

b) Le sous-groupe HER2 0

Répartition des patientes selon l'âge

Dans la présente étude l'âge était validé dans 313 comptes rendus. L'âge moyenne des patientes était de 53 ans avec des extrêmes allant de 20 à 90 ans . La tranche la plus touchée était entre 40 ans à 50 ans (**Figure 21**) .

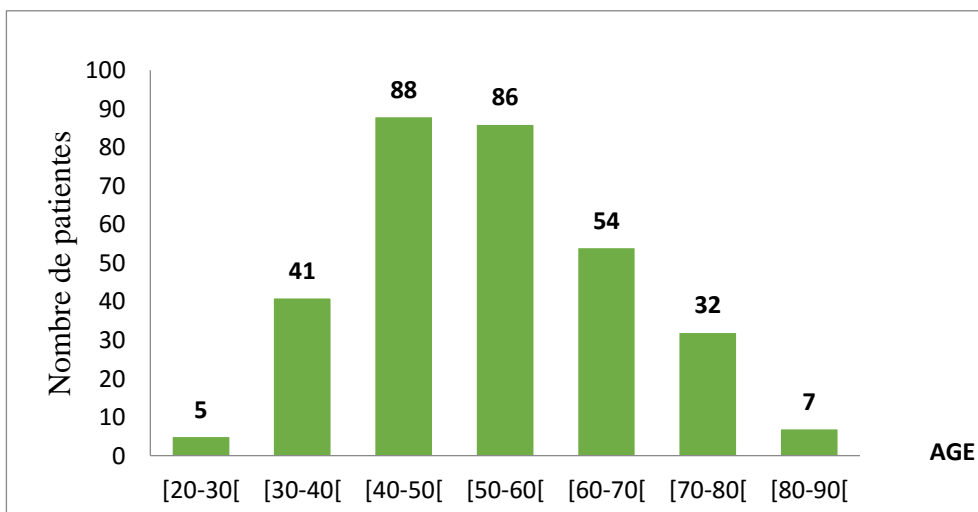


Figure 21: Répartition des patientes selon la tranche d'âge

Répartition des patientes selon le type de prélèvement chirurgical

Dans notre série le type de prélèvement chirurgical fréquemment trouvé était la mastectomie avec curage (64%) (**Figure 22**).

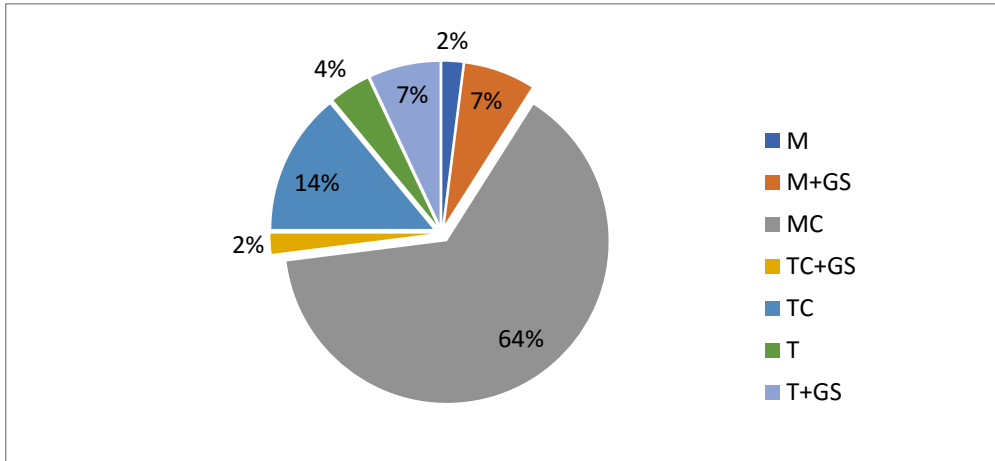


Figure 22 : Répartition des patientes selon le type de prélèvement chirurgicale

Distribution des patientes selon le type histologique

Dans notre étude le carcinome canalaire est majoritairement retrouvé dans 70% (223/319 tumeurs HER2 0), et le carcinome lobulaire présentait seulement chez 43 patientes soit 13%. 17% était d'autres carcinomes (Figure 23).

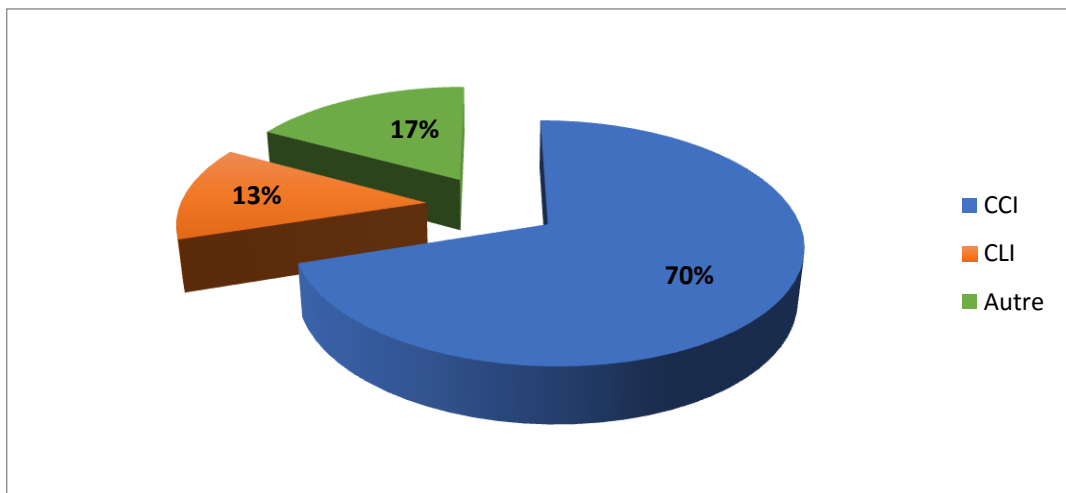


Figure 23 : Distribution des patientes selon les types histologique

Répartition des patientes selon le grade histologique

Le grade était retrouvé dans 317 comptes rendus. le grade II a été retrouvé chez 233 patientes (74%), le grade III chez 71 patientes soit 22%, alors que le grade I n'était retrouvé que chez 13 patientes (4%) (Figure 24).

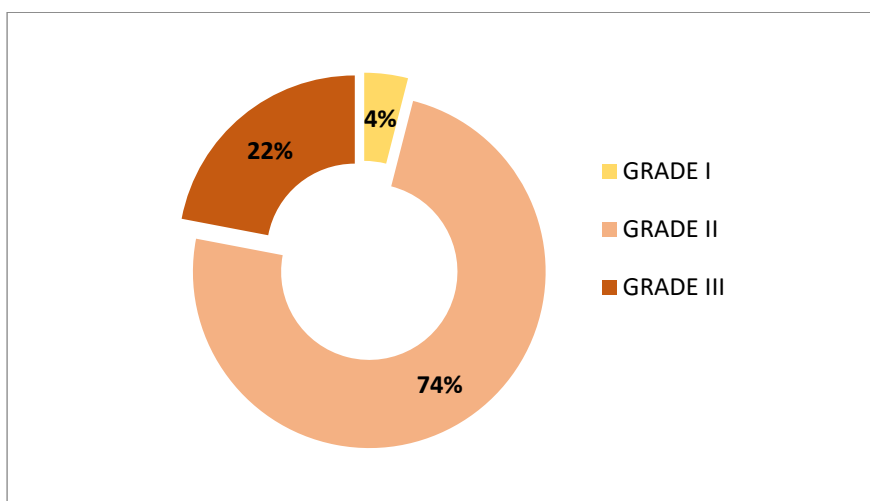


Figure 24: Pourcentage du grade histologique chez les patientes HER2 score 0.

Répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire

Après exclusion des comptes rendus sans statut du N, l'envahissement ganglionnaire était positif chez 145 patientes (48%), tandis que 154 patientes (52%) n'avaient pas d'atteintes ganglionnaires. (tableau V)

	Nombre de cas n=299	Pourcentage
N-	154	52%
N+	145	48%

Tableau V: La répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire.

Distribution des patientes selon l'expression de récepteur d'œstrogène

Le récepteur ostrogénique était exprimé chez 226 patientes, représentant 87% et il était négatif chez 13% (42/318). Nous avons exclu un cas sans profil hormonal (Tableaux IV)

	Nombre de cas n=318	Pourcentage
RE+	276	87%
RE-	42	13%

Tableaux IV : Répartition des patientes selon l'expression du récepteur à l'œstrogène.

Distribution des patientes selon les types moléculaires

D’après notre étude le sous type Luminal a touché 212 patientes, dont le type Luminal B représentaient 147 des cas soit 59%, suivi par le Luminal A avec 26 % (65 cas) et 38 tumeurs étaient triple négatives (15%) (**Figure 25**).

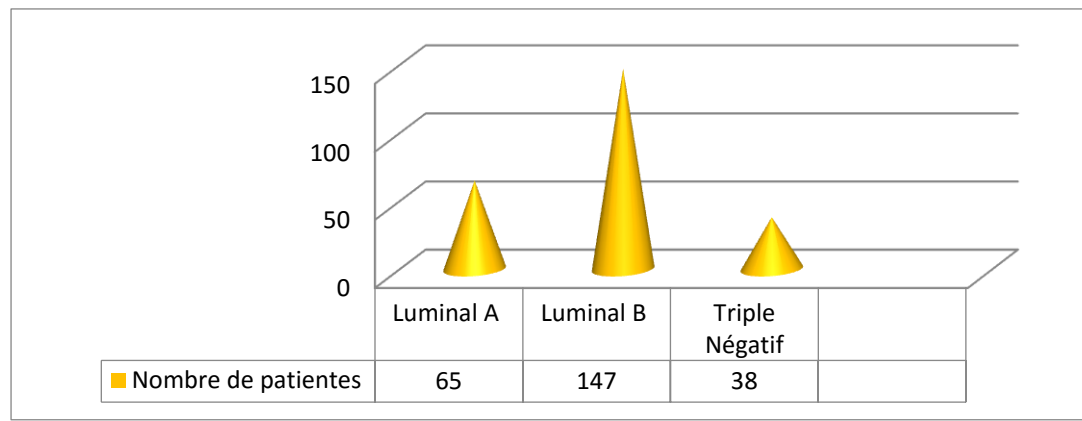


Figure 25:Répartition des patientes selon la classification moléculaire

c) Données comparatives entre les patientes de score 0 et 1+

- Distribution des patientes selon la tranche d’age :

L’âge moyen au moment du diagnostic était de 52 ans chez les patientes atteintes de cancer du sein HER2 score 1+ et 53 ans chez les patientes HER2 0 (**Figure 26**).

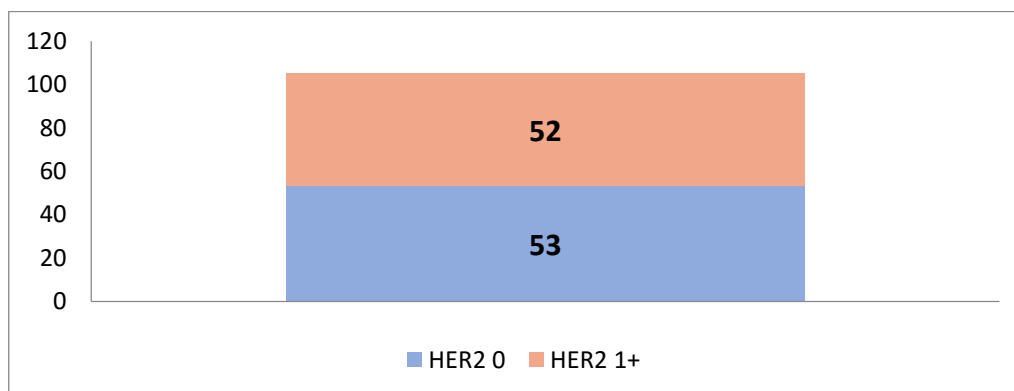


Figure 26 : Répartition des types du cancer du sein HER2-négatif selon l’âge moyenne .

Comparaison des types-histologiques :

La figure 27 représente la répartition des types histologiques .Les types étaient répartis de manière équivalent . Le carcinome canalaire invasif était majoritaire suivi par autres types histologiques, et le carcinome lobulaire est représenté une proportion légèrement bas.

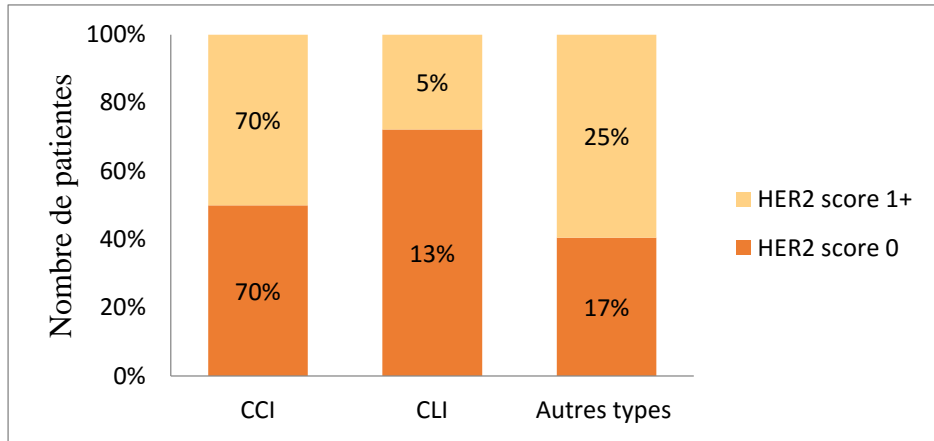


Figure 27 : Distribution des types histologiques dans les sous-groupes HER2-négatif

Comparaison du grade histologique :

On note une nette prédominance du grade II chez les deux groupes, suivie par le grade III. (Figure 28).

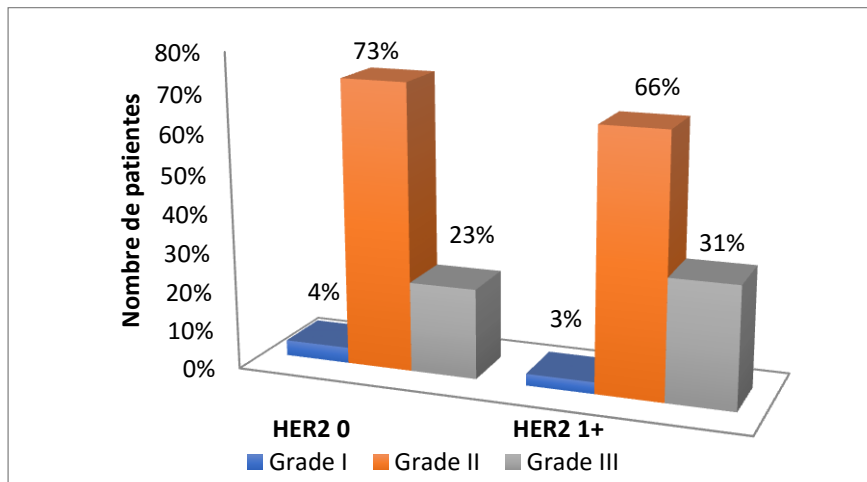


Figure 28 : Comparaison de taux du Grade SBR chez les patientes atteintes de cancer du sein HER2 0 et HER2 1+.

Comparaison de statut ganglionnaire :

Le statu ganglionnaire était différent dans le groupe de score 1+ et score 0. Le statut N+ présente un pourcentage plus élevé chez les patientes HER2 1+ (Figure 29).

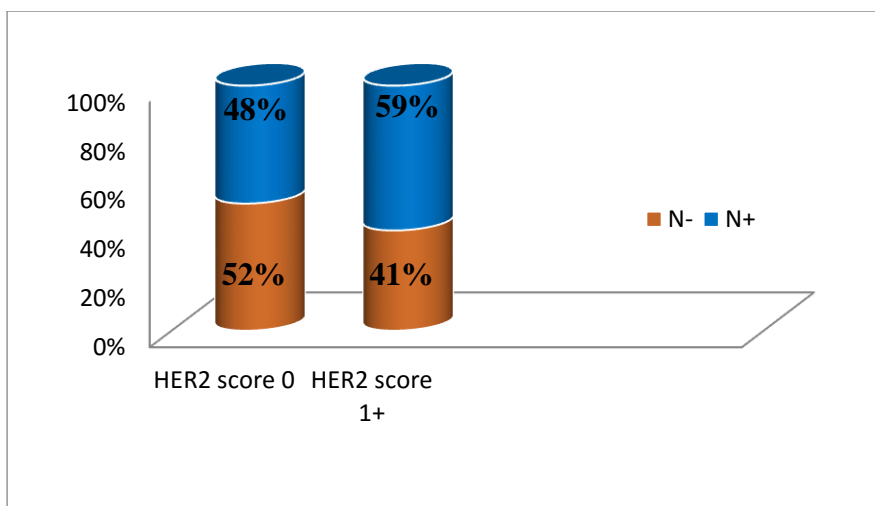


Figure 29 : La comparaison du taux de la présence de métastase ganglionnaire chez les patientes HER2 de score 0 et 1+.

Comparaison du taux d’expression de récepteur d’œstrogène :

Dans notre étude le récepteur à l’œstrogène était surexprimé dans les deux groupes HER2-négatif (**Figure 30**).

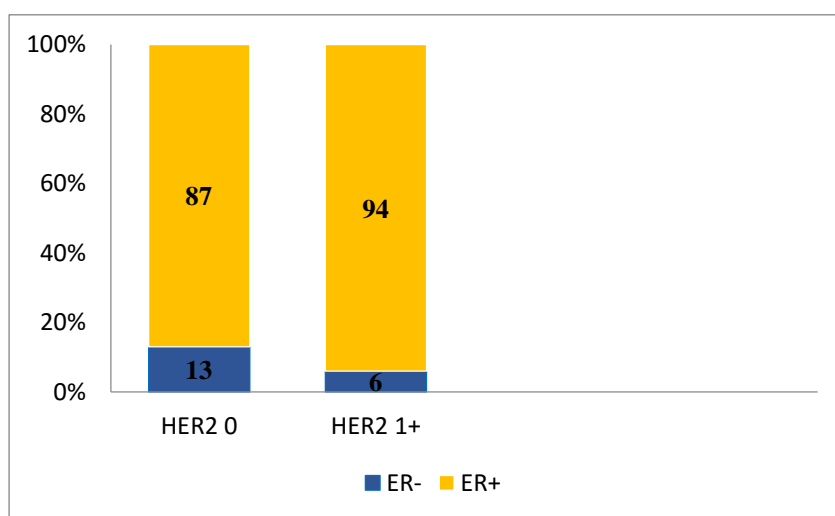


Figure 30 : Le taux d’expression de récepteur d’œstrogène

Comparaison des taux de sous types intrinsèques

Les trois sous type moléculaires étaient exprimés d’une manière équitable chez le sous-groupe HER2 0 et HER2 1+. Le luminal B prédomine suivi par le phénotype A, (**Figure 31**).

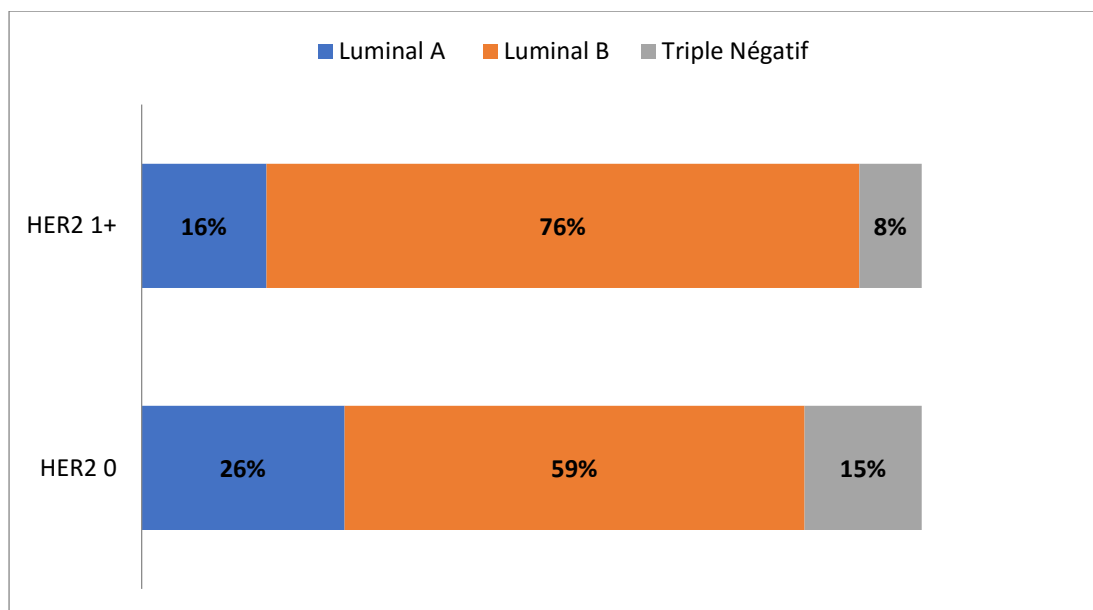


Figure 31 : Répartition des patientes selon les types moléculaires dans les groupe HER2 0 et HER 2 1+.

d) Le lien entre le groupe HER2 0 et HER2 1+ en fonction de différents paramètres clinicopathologiques

Le tableau V montre les valeurs significatives et non significatives des representation graphiques réalisé par le test student (t test) via le logiciel Graph Pad Prism 8 , celle-ci nous a permet de visualiser les interactions entre HER2 0 ,HER2 1+ et les différents paramètres clinicopathologique ; age ,type histologique , grade histologique, Récepteur d'œstrogène ,l'atteinte ganglionnaire,les types moléculaires, et le type de prélèvement.

Tableau VI : Le lien entre le groupe HER2 0 et HER2 1+ en fonction de différents paramètres clinicopathologiques

	Nombres de patientes HER2 0	Nombre de patientes HER2 1+	P value
<u>Age</u>			0,0394 *
[20-30[5	1	
[30-40[41	7	
[40-50[88	35	
[50-60[86	24	
[60-70[54	18	
[70-80[32	5	
[80-90[7	2	
<u>Types histologiques</u>			0,2872
CCI	223	66	
CLI	43	5	
Autres	53	23	
<u>Grade</u>			0,3329
Grade I	13	3	
Grade II	223	61	
Grade III	71	29	
<u>Atteinte ganglionnaire</u>			0,0086**
N-	154	38	
N+	145	55	
<u>RE</u>			0,4617
RE-	276	6	
RE+	42	88	
<u>Classification moléculaire</u>			0,1741
Luminal A	65	11	
Luminal B	147	54	
Triple négatif	38	6	
<u>Le type de prélèvement</u>			0,2805
M	6	1	
MC	202	71	
M+GS	24	4	
T+GS	24	3	
T	12	0	
TC	44	14	
TC+Gs	5	1	
MC+GS	3	0	

* :une p value non significatif

Selon des études antérieures, environ 80% des patientes atteintes d'un cancer du sein sont des tumeurs HER2 négatives (**Slamon et al.,1987 ; Cronin et al.,2010**)et **Schettini et al.(2021)** (80.7% ;2975/3689). Une proportion équivalente est retrouvée dans notre étude soit 84% (679/807patientes).selon l'étude de **Gogoi et al.,(2015)** ,le pourcentage était de 66,07 % dans les carcinome du sein invasif HER2 négatif.

En comparant le groupe des patientes HER2-négatif soit 84%, le groupe défini par un score 0 était le plus fréquent, représentant 76% des patientes par rapport au groupe HER2 1+(94 ; 24%).Sachant que parmi les 4% du groupe HER2 de score2+ (qui n'ont pas bénéficié d'une hybridation in-situ) 80% de ces patientes auront un statut HER2 négatif soit 3,2%. Ce pourcentage additionne au 24% HER2 de score 1+ on retrouve un taux de 27,2% d'HER2-Low.

Certaines études telle que l'étude de **Gilcrease et al.(2009)** ont un taux d'HER2 de score 0 (58 % ; 53 /94 patientes) supérieur au groupe de score 1+ (14 %), et l'étude de **Gogoi et al.(2015)** (48 patientes de score 0 : 42,86 % 26 patientes score 1+ : 23,21% sur une population de 112 patientes),ce qui est le cas de notre étude, malgré le fait que les taux observes dans notre série sont supérieurs.

Alors que (**Schettini et al.2021**) retrouve une expression de HER2 de score 1+ quasi équivalente soit 40,4% (1489/3689) contre 40,3% avaient des tumeurs HER2 de score 0.

Modi et al.,(2020) retrouve une expression de HER2 1+supérieure aux autres études soit 51,9% (54 patientes).

Actuellement la raison des différences de fréquence n'est pas claire et pourrait être liée à la lecture immunohistochimique, souvent les pathologistes ne s'attardent pas trop sur le diagnostic du sous-groupe 1+, car le score n'est pas facile à analyser au microscope, et sachant qu'il n'est pas éligible à une thérapie ciblée.

Les femmes ménopausées entre [40-50]ans étaient concernés par le statut HER 2 négative. La moyenne d'âge de notre étude étaient environ de 52 ans contrairement aux autres études, la moyennes d'âge était légèrement plus élevée, il était de 60 ans en Californie (**Gologorsky et al.,2019**) et 55 vs 59 pour les groupes HER2 0 et +1 respectivement en Italie (**Schettini et al.,2021**).

Les tumeurs HER2-négative avaient une expression plus élevée du récepteur des œstrogènes (ER) (score1+:94% ;90% score 0 :84% ;81) un pourcentage relativement proche dans une études américaine mené par **Fehrenbacher et al.,(2020)** ou les tumeurs à faible HER2 étaient caractérisée par des taux plus élevés aux récepteurs hormonaux positives (65–

83%). Les récepteurs hormonaux sont connus comme un promoteur de cancer du sein ce qui explique le pourcentage élevée de groupe Her2 négatif.

En comparant le sous-groupe HER2 1+, les résultats étaient similaires avec un taux d'expression élevé par rapport au score 0. Nos résultats concordent avec les résultats de la littérature. L'étude récente de **Schettini et al. (2021)** menée en Italie était la première recherche comparant le pronostic de HER2-low et HER2-0 selon le statut RH.

Le marquage d'expression de RE est retrouvé chez 67% (983/1467 tumeurs) du groupe HER2 0 alors que les récepteurs oestrogéniques étaient exprimés chez 87,1 % des tumeurs de score +1 (1894/2174). En Bretagne l'expression du récepteur des œstrogènes (ER) était plus élevée dans les tumeurs de score 1+ que les tumeurs de score 0 (**Pinhel et al., 2012**).

Au sein du groupe HER2 1+, le profil luminal était le plus fréquemment retrouvé, suivi par le carcinome triple négatif (HER2 1+ /RH-). Nos résultats sont similaires à ceux retrouvés par **Schettini et al., (2021)** où la fréquence du profil luminal était plus élevée dans les tumeurs à faible HER2, soit 65,4%, suivi par le sous type triple négatif (36,6%) .

De plus le triple négatif était faiblement représenté dans l'étude de **Horisawa et al. (2021)** par une proportion de 6,3% (309 cas) contre 58,1% des tumeurs de type Luminal (2860 cas). En revanche HER2 0 avait une similitude des résultats en fonction du statut hormonal soit 13,9% des tumeurs Luminal et 3,2% étaient des TNBC.

Chez nos patientes exprimant le récepteur HER2 avec un score 0 ou 1+ la majorité des cas était du type luminal B suivie par le luminal A, ces résultats concordent avec ceux retrouvés dans d'autres études. **Schettini et al., (2021)** ont trouvé dans tumeurs HER2-low, leur taux de Ki-67 supérieur à 14% chez 243 patientes (soit 56,1%) , inférieurs à 14% chez 190 patientes (43,9 %).

Le grade II est le grade le plus dominant dans l'étude de **Michael et al. (2009)**, il représente 59,8 % des tumeurs HER2 1+, elle est en accord avec les données de notre étude.

Cela pourrait être expliqué par le fait que les tumeurs moyennement différenciées ont une hétérogénéité génétique qui présente un statut différent du gène Her2.

En Californie la majorité des tumeurs HER2 négatifs étaient de grade III soit 73% (57/78) (**Gologorsky et al., 2019**).

Le carcinome canalaire infiltrant est le plus fréquent dans les tumeurs HER2 de score 1+, suivie par le carcinome lobulaire infiltrant (70%/5%). Selon l'étude de **Schettini et**

al.,(2021) ,la plupart des cas étaient des carcinomes canalaire 74.3% (1 214/2203) patientes, et la fréquence des carcinomes lobulaires était plus élevée par rapport à notre étude représentant 19.2% (314/2203).

Les mêmes résultats étaient retrouvés dans le groupe de score 0 avec des fréquences variables

L'étude de **Schettini et al.**,(2021) a montré que le groupe HER2 de score 1+ avait une atteinte ganglionnaire plus élevée par rapport aux tumeurs HER2 0 .Dans la présente étude le statut ganglionnaire métastatique (N+) est présent chez 55 patientes (59%) dans le groupe HER2 de score 1+; au contraire il était plus souvent non métastatique (N-) pour le groupe HER2 0(52% ;154 /299 patientes).Cela pourrait être un facteur de mauvais pronostic concernant le type HER2-low.

Le taux de N+ dans notre série est sensiblement supérieur aux autres études (**Gilcrease et al.**,2009 ;**Schmidt et al.**,2016) ce qui confirme le diagnostic tardif dans notre pays.

Contrairement aux résultats menés par (**Gilcrease et al.**,2009) ou les métastases ganglionnaires était plus élevé chez les patientes avec un score 0, soit 68 % des cas (50/74tumeurs) et 7 patientes (9%)pour le groupe HER2 +1.(**Schmidt et al.**,2016) montre que la positivité de statut ganglionnaire était quasi équivalente dans le groupe HER 0 représentant 31,46% (185/1013) cas, et 30,36% (129/1013) dans le sous-groupe HER2-low .

Aucun lien statistique entre le groupe HER2-0 et HER2 1+ n'a été retrouvé en fonction des différents paramètres clinicopathologiques : le type histologique, le grade, les types moléculaires, et le récepteur d'œstrogène avec un p value non significative : 0,2872 ; 0,3329 ; 0,1741 ; 0,4617 respectivement. Au contraire un lien significatif entre les deux sous-groupes était retrouvé en cas de statut ganglionnaire et l'âge des patientes.

Les mêmes résultats étaient retrouvés en Italie par l'étude de **Schettini et al.** (2021), présence d'un lien statistiquement significatif en cas d'atteinte ganglionnaire ($p = 0,010$) et d'âge ($p = 0,003$). Pas de lien statistiquement significatif en termes : de grade histologique ($p = 0,175$), du taux du Ki67 (IHC) en utilisant un seuil de 14% ($p = 0,092$), et des récepteurs hormonaux ($p=0.184$).Ces données ne soutiennent pas HER2-Low en tant que sous-type biologiquement distinct de groupe HER2 0.

A ce jour, l'amplification de HER2 reste un bio-marqueur concernant les décisions de traitement du cancer du sein .L'utilisation des médicaments classiques de la thérapie ciblée n'a pas réussi à prouver des bénéfices chez les patientes HER2-low. Malgré que cette

population puisse exprimer un certain niveau de protéine, et peut être comme prédicteur du bénéfice des médicaments anti-HER2. Les essais cliniques qui ont été réalisés pour 3270 patientes atteintes d'un cancer du sein ayant reçu de la chimiothérapie avec trastuzumab, n'ont montré aucune différence significative de survie à 5 pour les patientes HER2-Low (**Fehrenbacher et al., 2020**). Mais d'autres essais utilisant la nouvelle génération d'agent anti-HER2 a récemment montrés des résultats positifs dans les essais cliniques chez les malades HER2-low tel que T-DXd qui peut entraîner un taux de réponse global de 37% (**Modi et al., 2019**).

D'autres recherches ont prouvé que la localisation et la fonction d'ErbB-2 au niveau du noyau comme modulateur de la croissance et les métastases peut être trouvé chez le sous-groupe HER2-low. Il peut également être impliqué dans la résistance aux thérapies ciblées, ces résultats révélant ErbB-2 nucléaire comme une nouvelle cible thérapeutique contre le cancer du sein mais actuellement aucun médicament est prouvé pour bloquer la fonction nucléaire de récepteur (**Cordo Russo et al., 2019**).

*Conclusion
et perspectives*

La recherche de la surexpression d'HER2 par l'utilisation de l'immunohistochimie met l'accent sur leur grande hétérogénéité biologique dans le cancer du sein et conduisant à l'identification d'une nouvelle catégorie dite « HER2-low ».

Le cancer du sein HER2-low est actuellement défini comme un cancer du sein avec un score HER 2 IHC de score 1+ ou 2+ et un résultat ISH négatif. Il s'agit d'un groupe de tumeurs présentant une hétérogénéité biologique significative, Cette catégorie est devenue un sujet de recherche prometteur afin d'évaluer la biologie et la clinique du cancer du sein pour laquelle de nouvelles stratégies de traitement sont actuellement en cours d'évaluation.

Notre étude qui est la première à notre connaissance, nous a permis de déduire que HER 2-low (score 1+) est fréquent chez les femmes algériennes atteintes par un cancer du sein et présente quelques caractéristiques que partagent d'autres patientes dans le reste du monde. Nous avons observé une différence significative entre le groupe her2-low et HER2 0 concernant le statut ganglionnaire et l'âge.

Les rares données disponibles dans la littérature ne soutiennent pas le fait qu'HER2-Low soit un sous-type biologiquement distinct, ceci concorde avec nos résultats, mais qu'il peut refléter une population particulièrement intéressante.

Cet objectif ne pourra être atteint que si les informations clarifiant, la biologie de cancer du sein peuvent être transféré complètement avec succès à la clinique, ce qui par conséquent, peut ouvrir des voies vers de nouvelles stratégies thérapeutiques pour de nouveaux médicaments anti-HER2 ciblant la catégorie HER2-low, outre la thérapie hormonale dans le contexte du statut RH.

Il est également important que les pathologistes soient au fait du diagnostic de HER2 Low en étant précis dans le diagnostic des cancers du sein HER2 négatifs.

Les futurs travaux devraient inclure la catégorie Her2-low avec un test ISH négatif (IHC 2+) et un plus grand nombre de patientes pour parvenir à des conclusions plus convaincantes.

*Références
bibliographiques*

- Ades F, Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I, Pugliano L, Fumagalli D, de Azambuja E, Viale G, Sotiriou C, Piccart M. Luminal B breast cancer: molecular characterization, clinical management and future perspectives. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 1; 32 (25): 2794-803. doi: 10.1200 / JCO.2013.54.1870. Online publication July 21, 2014. PMID: 25049332.
- Agarwal S, Singh A, Bagga PK. Im munohistochemical evaluation of lympho vascular invasion in breast carcinoma with CD34 and D2-40 and its correlation with other prognostic markers. *Indian JPathol Microbiol*. 2018 Jan-Mar; 61 (1): 39-44. doi: 10.4103 / IJPM.IJPM_791_16. PMID: 29567882.
- Ahn, Soomin et al. "HER2 status in breast cancer: changes in guidelines and complicating factors for interpretation. " *Journal of pathology and translational medicine* vol. 54.1 (2020): 34-44. doi: 10.4132 / jptm.2019.11.03
- Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*. 2017;50(1):33. <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>
- Albagoush SA, Limaiem F. HER2. 3 novembre 2020. Dans : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2021 janvier—. PMID : 30725819.
- Alkabban FM, Ferguson T. Breast cancer. November 10, 2020. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 2021—. PMID: 29493913.
- Andre F, Khalil A, Slimane K, Massard C, Mathieu MC, Vignot S, Assi H, Delalogue S, Spielmann M. Mitotic index benefit of adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients. *J Clin Oncol*. 1er mai 2005;23(13):2996-3000. doi: 10.1200/JCO.2005.08.046. PMID : 15860855
- Anstey EH, Shoemaker ML, Barrera CM, O'Neil ME, Verma AB, Holman DM. Breastfeeding and Breast Cancer Risk Reduction: Implications for black mothers. *Am J Prev Med*. September 2017; 53 (3S1): S40-S46. doi: 10.1016 / j.amepre.2017.04.024. PMID: 28818244; PMCID: PMC6069526.
- Appert-Collin A, Hubert P, Crémel G, Bennisroune A. Role of ErbB receptors in cell migration and invasion cancerous. *Before Pharmacol*. 2015 Nov 24; 6: 283. doi: 10.3389 / fphar.2015.00283. PMID: 26635612; PMCID: PMC4657385.
- Arthur R, Wang Y, Ye K, Glass AG, Ginsberg M, Loudig O, Rohan T. Correction of: Association between lifestyle, background menstrual / reproductive and histological factors and risk of breast cancer in women biopsied for mild breast disease breast. *Treatment of breast cancer*. 2018 Jul; 170 (1): 203. doi: 10.1007 / s10549-018-4780-

4. Erratum for: Treatment of cancer of the breast. 2017 Oct; 165 (3): 623-631. PMID: 29644560.
- Azim, HA Jr. et al. To elucidate the prognosis and biology of cancer breast that occurs in young women using breast profiling gene expression. *Clinical cancer research*. 18, (2012)
- Baak JP, van Diest PJ, Voorhorst FJ, et al. Multicenter validation prospective of the independent prognostic value of the index mitotic activity in breast cancer patients without lymph node under 55 years of age. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5993-6001.
- Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, Puglisi F, Peretz-Yablonski T, Bondarenko I, Paluch-Shimon S, Wardley A, Merot JL, du Toit Y, Easton V, Lindegger N, Miles D; PARUSE investigators. Safety and efficacy preliminary studies of first-line pertuzumab combined with treatment with trastuzumab and taxane for breast cancer Locally recurrent or metastatic HER2-positive (PERUSE). *Ann Oncol*. May 1, 2019; 30 (5): 766-773. doi: 10.1093 / advert / mdz061. PMID: 30796821.
- Baglia ML, Tang MC, Malone KE, Porter P, Li CI. Factors reproduction and menopause and risk of second breast cancer primary after breast carcinoma in situ. *Control of the causes of Cancer*. 2019 Jan; 30 (1): 113-120. doi: 10.1007 / s10552-018-1119-8. Published online December 11, 2018. PMID: 30539315; PMCID: PMC6353695.
- Barbieri, R.L., 2019. Chapter 10 - Breast, in: Strauss, J.F., Barbieri, R.L. (Eds.), Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology (Eighth Edition). Elsevier, Philadelphia, pp. 248-255.e3. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47912-7.00010-X>
- Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V (2007) Analysis description of breast cancers invasive for the receptors of negative estrogen (ER), progesterone receptors (PR) negative and HER2 negative, the so-called triple phenotype negative: a population-based study of California cancer Registry. *Cancer* 109 (9): 1721-1728
- Beato M, Klug J. Receptors of steroid hormones: an update. *Hum Reprod Update*. 2000 May-Jun; 6 (3): 225-36. doi:10.1093 / humupd / 6.3.225. PMID: 10874567.
- Ben Abdelaziz A, Melki S, Nouira S, Ben Abdelaziz A, Khelil M, Azzaza M, Mokni M. Cancers in the Central Maghreb: epidemiology from 1990 to 2017 and trends in 2040. *Tunis Med*. June 2019; 97 (6): 739-770. PMID: 31872406.
- Bertrand KA, Tamimi RM, Scott CG, Jensen MR, Pankratz V, Visscher D, Norman A, Couch F, Shepherd J, Fan B, Chen YY, Ma L, Beck AH, Cummings SR, Kerlikowske K, Vachon CM. Mammographic density and risk of breast cancer by age and tumor characteristics. *Cancer breast Res*. 2013 Nov 4; 15 (6): R104. doi: 10.1186 / bcr3570. PMID: 24188089; PMCID: PMC3978749.

Références bibliographiques

- Bistoni, G., Farhadi, J., 2015. Anatomy and physiology of the breast, in: Plastic and Reconstructive Surgery. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 477–485.
<https://doi.org/10.1002/9781118655412.ch37>
- Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, Shen W, Shen D, Koboldt DC, Monsey J, Goel N, Aronson AB, Li S, Ma CX, Ding L, Mardis ER, Ellis MJ. Activation of HER2 mutations in negative breast cancer by amplification of the HER2 gene. *Cancer Discov.* 2013 Feb; 3 (2): 224-37. doi: 10.1158 / 2159-8290.CD-12-0349. Online publication of December 7, 2012. PMID: 23220880; PMCID: PMC3570596.
- Bray, F. et coll. Statistiques mondiales sur le cancer 2018: Estimations GLOBOCAN de l'incidence et de la mortalité dans le monde pour 36 cancers dans 185 pays. *Cancer du CA J. Clin.* 68, 394–424 (2018).
- Bredin P, Walshe JM, Denduluri N. Systemic therapy for cancer HER2-positive metastatic breast. *Semin Oncol.* October 2020; 47 (5): 259-269. doi: 10.1053 / j.seminoncol.2020.07.008. Publication Epub 2020 Aug 18. PMID: 32896428.
- Carney WP. HER2 status is an important biomarker to guide the personalized HER2 therapy. *By Med.* 2005 Nov; 2 (4): 317-324. doi: 10.2217 / 17410541.2.4.317. PMID: 29788570
- Cesca MG, Vian L, Cristóvão-Ferreira S, Pondé N, de Azambuja E. Advanced treatment for HER2-positive breast cancer in 2020. *Cancer Treat Rev.* 2020 Aug; 88: 102033. doi: 10.1016 / j.ctrv.2020.102033. Publication Epub 2020 May 22 PMID: 32534233.
- Cf. Travaux de Pascal Guénel, chercheur à l'INSERM, financés par la Fondation ARC en 2012.<https://www.fondation-arc.org/actualites/2012/le-travail-de-nuit-est-il-cancerigene>.
- Chakravarthy AB, Kelley MC, McLaren B, Truica CI, Billheimer D, Mayer IA, Grau AM, Johnson DH, Simpson JF, Beauchamp RD, Jones C, Pietenpol JA. Concomitant neoadjuvant paclitaxel and radiotherapy in the stage II / III breast cancer. *Clin Cancer Res.* 1st of March 2006; 12 (5): 1570-6. doi: 10.1158 / 1078-0432.CCR-05-2304. PMID: 16533783.
- Chang MC, Malowany JI, Mazurkiewicz J, Wood M. “Heterogeneity genetics ”in HER2 / neu tests by in situ hybridization in fluorescence: a study of 2,522 cases. *Mod Pathol.* 2012 May; 25 (5): 683-8. doi: 10.1038 / modpathol.2011.206. Online publication Accessed 2012 Jan 27, PMID: 22282306.
- Chen FL, Xia W, Spector NL. Acquired resistance to small molecules ErbB2 tyrosine kinase inhibitors. *Clin Cancer Res.* November, 1st 2007; 14 (21): 6730-4. doi: 10.1158 / 1078-0432.CCR-08-0581. PMID:18980964.2

Références bibliographiques

- Chen JY, Zhu HC, Guo Q, Shu Z, Bao XH, Sun F, Qin Q, Yang X, Zhang C, Cheng HY, Sun XC. Dose-dependent associations between consumption wine and breast cancer risk - Results of the meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17 (3): 1221-33. doi: 10.7314 / apjcp.2016.17.3.1221. PMID: 27039752.
- Chen MT, Sun HF, Zhao Y, Fu WY, Yang LP, Gao SP, Li LD, Jiang HL, Jin W. Comparison of trends and prognosis in female patients with distant metastatic breast cancer in groups age: a population-based SEER analysis. *Sci Rep.* 2017 23 August; 7 (1): 9254. doi: 10.1038 / s41598-017-10166-8. PMID: 28835702; PMCID: PMC5569011.
- Chibon F, de Mascarel I, Sierankowski G, Brouste V, Bonnefoi H, Debled M, Mauriac L, MacGrogan G. Prediction of the status of the HER2 gene in the Her2 2+ invasive breast cancer: a 108-case study comparing ASCO / CAP and FDA recommendations. *Mod Pathol.* 2009 Mar; 22 (3): 403-9. doi: 10.1038 / modpathol.2008.195. December 5 online publication 2008. PMID: 19060846.
- Chiquette J, Hogue J-C. LA SÉNOLOGIE AU QUOTIDIEN. : 160.2020
- Cobain EF, Milliron KJ, Merajver SD. Updates on the genetics of breast cancer: clinical implications of detecting syndromes of hereditary increased susceptibility to breast cancer. *Semin Oncol.* October 2016; 43 (5): 528-535. doi: 10.1053 / j.seminoncol.2016.10.001. October 8 online publication 2016. PMID: 27899183.
- Colleoni M, Bagnardi V, Rotmensz N, Gelber RD, Viale G, Pruneri G, Veronesi P, Torrioni R, Cardillo A, Montagna E, Campagnoli E, Luini A, Intra M, Galimberti V, Scarano E, Peruzzotti G, Goldhirsch A. Increased expression of steroid hormone receptors defines the breast cancer subtypes that do not respond to the preoperative chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116 (2): 359-69
- Cordo Russo RI, Beguelin W, Diaz Flaque MC, Proietti C, Venturutti L, Galigniana NM, Tkach M, Guzman P, Roa JC, O'Brien N, Charreau EH, Schillaci R, Elizalde PV (2015) Targeting ErbB- Localization and nuclear functions inhibit the growth of breast cancer and overcome resistance to trastuzumab. *Oncogene* 34 (26): 34133428. <https://doi.org/10.1038/onc.2014.272>
- Cordo Russo, RI, Chervo, MF, Madera, S. et al. Nuclear ErbB-2: one new therapeutic target in ErbB-2-positive breast cancer ?. *HORM CANC* 10, 64-70 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12672-018-0356-3>
- Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of the alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Med. prev.* 2004May; 38 (5): 613-9. doi: 10.1016 / j.yjmed.200311.027. PMID: 15066364.

Références bibliographiques

- Coughlin SS. Epidemiology of breast cancer in women. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1152: 9-29. doi: 10.1007 / 978-3-030-20301-6_2. PMID: 31456177.
- Cronin, KA, Harlan, LC, Dodd, KW, Abrams, JS & Ballard-Barbash, R. Population-based estimate of the prevalence of tumors in the HER-2 positive breast cancer in early stage patients in the USA. *Cancer Invest.* 28, 963 - 968 (2010)
- Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new staging of breast cancer based on TNM. *Arch of Virchows.* May 2018; 472 (5): 697-703. doi: 10.1007 / s00428-018-2301-9. Publication in line January 27, 2018. PMID: 29380126.
- Cuadros M, Cano C, López FJ, Talavera P, García-Peréz I, Blanco A, Concha Á. HER2 status in breast cancer: experience of a Spanish National Reference Center. *Clin Transl Oncol.* 2011 May; 13 (5): 335-40. doi: 10.1007 / s12094-011-0663-4. PMID: 21596662.
- Cuzick J, Sestak I, Thorat MA. Impact of preventive treatment on risk of breast cancer in women with the disease benign breast. *Breast.* November 2015; 24 suppl 2 (suppl 2): S51-5. doi: 10.1016 / j.breast.2015.07.013. PMID: 26255741; PMCID:PMC4636510.
- Dako. 2014. Interpretation manual-breast cancer. Denmark: Glostrup; p. 14-16.
- Dall GV, Britt KL. Effects of estrogen on the mammary gland in early and late life and risk of breast cancer. *Oncol before.* May 26, 2017; 7: 110. doi: 10.3389 / fonc.2017.00110. PMID: 28603694; PMCID: PMC5445118.
- D'Amato V, Raimondo L, Formisano L, Giuliano M, De Placido S, Rosa R, Bianco R. Mechanisms of resistance to lapatinib in breast cancer HER2. *Cancer Treat Rev.* 2015 Dec; 41 (10): 877-83. doi: 10.1016 / j.ctrv.2015.08.001. Online publication of August 8, 2015. PMID : 26276735.
- De Cicco P, Catani MV, Gasperi V, Sibilano M, Quaglietta M, Savini I. Nutrition and breast cancer: a review of the literature on prevention, treatment and recurrence. *Nutrients.* July 3, 2019; 11 (7): 1514. doi: 10.3390 / nu11071514. PMID: 31277273; PMCID: PMC6682953.
- DESJARDINS S, 2010. Analyse de gènes candidats au cancer du sein impliqués dans les interactions avec BRCA1 et BRCA2. Faculté de médecine à université de
- Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, Conte P, Guarneri V. Rare subtypes of breast cancer: histological, molecular particularities and clinics. *Oncologist.* 2014 Aug; 19 (8): 80513. doi: 10.1634 / theoncologist. 2014-0108. June 26 online publication 2014. PMID: 24969162; PMCID: PMC4122475.

- Dzięgielewska, Ż., Gajewska, M., 2019. Stromal-Epithelial Interactions during Mammary Gland Development, in: T. Valarmathi, M. (Ed.), *Stromal Cells - Structure, Function, and Therapeutic Implications*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.80405>
- Eiger D, Agostinetti E, Saúde-Conde R, de Azambuja E. The Exciting New Field of HER2-Low Breast Cancer Treatment. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 1;13(5):1015. doi: 10.3390/cancers13051015. PMID: 33804398; PMCID: PMC7957750.
- Fehrenbacher L, Cecchini R, Geyer C, et al: Summary GS1-02: NSABP B-47 (NRG oncology): Randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with adriamycin (A) and cyclophosphamide (C) → paclitaxel (WP), or docetaxel (T) and C with or without one year of trastuzumab (H) in women with invasive breast cancer High-risk or high-risk lymph node (IBC) expressing HER2 staining intensity of IHC 1+ or 2+ with negative FISH (HER2-Low IBC). *Cancer Res* 78: GS1-02-GS1-02, 2018 (4 suppl)
- Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE Jr, Rastogi P, Costantino JP, and al. Randomized phase III trial NSABP B-47 / NRG in oncology comparing adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in invasive breast cancer at high risk negative for HER2 by FISH and with IHC 1+ or 2. *J Clin Oncol*. February 10 2020; 38 (5): 444-453. doi: 10.1200 / JCO.19.01455. Online publication of December 10, 2019. PMID: 31821109; PMCID: PMC7007289.
- Filho, OM; Viale, G .; Trippa, L .; Bed.; Yardley, DA; Mayer, IA; Abramson, VG; Arteaga, CL; Spring, L .; Waks, AG; et al. HER2 heterogeneity as a predictor of neoadjuvant response T-DM1 plus pertuzumab: results from a prospective clinical trial. *J. Clin. Oncol*. 2019, 37, 502.
- Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, Foster R, Gardner B, Lerner H, Margolese R, et al. Relationship between the number of positive axillary lymph nodes and patient prognosis with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983 Nov 1; 52 (9): 1551-7. doi: 10.1002 / 1097-0142 (19831101) 52: 9 <1551 :: aid-cnrcr2820520902> 3.0.co; 2-3. PMID: 6352003.
- Fung F, Cornacchi SD, Vanniyasingam T, Dao D, Thabane L, Simunovic M, Hodgson N, O'Brien MA, Reid S, Heller B, Lovrics PJ. Predictors recurring local, regional and distant events over 5 years in a Breast Cancer Patient Population Cohort. *Am J Surg*. February 2017; 213 (2): 418-425. doi: 10.1016 / j.amjsurg.2016.03.016. Published online June 14, 2016. PMID: 27424042.
- G Gogoi, M Borgohain, H Saikia . Study Of HER2/neu Expression in breast carcinoma with various prognostic

Références bibliographiques

- Gaibar M, Beltrán L, Romero-Lorca A, Fernández-Santander A, Novillo A. Somatic mutations in HER2 and implications for paradigms of current treatment in HER2 - Positive breast cancer. *J Oncol.* March 7 2020; 2020: 6375956. doi: 10.1155 / 2020/6375956. PMID: 32256585; PMCID: PMC7081042
- Gao Y, Huang YB, Liu XO, Chen C, Dai HJ, Song FJ, Wang J, Chen KX, Wang YG. Associations between tea consumption, consumption alcohol and physical activity and the risk of breast cancer in Chinese women: a systematic review and a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14 (12): 7543-50. doi: 10.7314 / apjcp.2013.14.12.7543. PMID: 24460331.
- Gilcrease MZ, Woodward WA, Nicolas MM, Corley LJ, Fuller GN, Esteva FJ, Tucker SL, Buchholz TA. Even low-level HER2 expression may be associated with worse outcome in node-positive breast cancer. *Am J Surg Pathol.* 2009 May;33(5):759-67. doi: 10.1097/PAS.0b013e31819437f9. PMID: 19252432; PMCID: PMC3063383.
- Giuliano M, Trivedi MV, Schiff R. Two-way crosstalk between the estrogen receptor and growth factor receptor human epidermal 2 Signaling pathways in breast cancer: molecular basis and clinical implications. *Breast care (Basel).* 2013 Aug; 8 (4): 256-62. doi: 10.1159 / 000354253. PMID: 24415978; PMCID : PMC3808214.
- GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 cancers in 185 countries. *IT Cancer J Clin.* May 2021; 71 (3): 209-249. doi: 10.3322 / caac.21660. Published online February 4, 2021. PMID: 33538338. (globocan 2021)
- Godoy-Ortiz A, Sanchez-Muñoz A, Chica Parrado Mr, Álvarez M, Ribelles N, Rueda Dominguez A, Alba E. Dipherant breast cancer disease Her2: Biological and clinical implications. *ARCON ARRIVED.* 2019 29 October 29: 1124. DOI: 10.3389 / FONC.2019.01124. PMID: 31737566;pmcid: pMC6828840.
- Gologorsky R, Cureton E, Shim V. Utility of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Retesting of Histologic Grade 3 Invasive Breast Carcinomas. *Perm J.* 2019;23:18-088. doi: 10.7812/TPP/18-088. PMID: 30624197; PMCID: PMC6326556.
- Gompel A. Hormones cancers du breast [Hormone and breast cancer]. *Press Med.* 2019 Oct; 48 (10): 1085-1091. French. doi: 10.1016 / j.lpm.2019.09.021. Epub 2019 Oct 26. PMID: 31662219.
- Goutsouliak K, Veeraraghavan J, Sethunath V, De Angelis C, Osborne CK, Rimawi MF, Schiff R. Towards personalized breast cancer treatment HER2-positive at an early stage. *Reverend Nat Clin Oncol.* 2020 Apr; 17 (4): 233-250. doi: 10.1038 / s41571-

Références bibliographiques

019-0299-9. Publication in line of December 13, 2019. PMID: 31836877; PMCID:

PMC8023395.

Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Hillman DW, Suman VJ, Johnson J, Blake C, Tlsty T, Vachon CM, Melton LJ 3rd, Visscher DW. Disease benign breast and risk of breast cancer. *N Engl J Med*. July 21 2005; 353 (3): 229-37. doi: 10.1056 / NEJMoa044383. PMID: 16034008.

Hsu JL, Hung MC. The role of HER2, EGFR and other tyrosine receptors kinases in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2016 Dec; 35 (4): 575-588. doi: 10.1007 / s10555-016-9649-6. PMID: 27913999; PMCID: PMC5215954

Iqbal, N .; Iqbal, N. Epidermal growth factor receptor 2 human (HER2) in cancers: overexpression and implications therapeutic. *Mol. Biol. Int*. 2014, 2014, 852748

Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Risk Lifetime Cancer and Oral Contraceptives Combined: A Study of oral contraception from the Royal College of General Practitioners. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jun; 216 (6): 580.e1-580.e9. doi: 10.1016 / j.ajog.2017.02.002. Online publication of February 8, 2017. PMID: 28188769.

Iwata, H. et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in subjects with solid tumors expressing HER2: long-term results of a large phase 1 study with several expansion cohorts. *J. Clin. Oncol*. 36, 2501-2501 (2018).

Jatoi, I., Benson, J., Sbitany, H., 2020. Anatomy, in: Jatoi, I., Benson, J., Sbitany, H. (Eds.), *Atlas of Breast Surgery*. Springer International Publishing, Cham, pp. 9–25. https://doi.org/10.1007/978-3-030-45951-2_2

Ji F, Yang CQ, Li XL, Zhang LL, Yang M, Li JQ, Gao HF, Zhu T, Cheng MY, Li WP, Wu SY, Zhong AL, Wang K. Risk of death from cancer of the breast in women with previous cancer. *Aging (Albany NY)*. 2020 Apr 6; 12 (7): 5894-5906. doi: 10.18632 / aging.102984. Published online April 6, 2020. PMID: 32250967; PMCID: PMC7185107.

johnson, marthac., et mary l. cutler. 2016. « anatomy and physiology of the breast ». in *management of breastdiseases*, édité par ismailjatoi et achimrody, 1-39. cham: springer international publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-46356-8_1.

Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny*. 2015 Sep; 14 (3): 196-202. doi: 10.5114 / pm.2015.54346. Online publication of September 30, 2015. PMID: 26528110; PMCID: PMC4612558.

- Kellokumpu-Lehtinen, P.-L .; Cameron, DA; Miles, D .; Salvagni, S .; Wardley, A .; Goeminne, J.-C .; et al. Open-label, phase II study, multicenter, randomized, efficacy and safety of two doses of pertuzumab, a receptor 2 dimerization inhibitor human epidermal growth factor, in patients with metastatic metastatic negative breast cancer of the human epidermal growth factor receptor 2. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 1131-1137.
- Kim SW, Roh J, Park CS. Immunohistochemistry for Pathologists: Protocols, Pitfalls, and Tips. *J Pathol Transl Med.* 2016 Nov;50(6):411-418. doi: 10.4132/jptm.2016.08.08. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27809448; PMCID: PMC5122731.
- Kispert S, McHowat J. Recent information on smoking as a life style risk factor for breast cancer. *Breast cancer (Dove Med Press).* March 7, 2017; 9: 127-132. doi: 10.2147 / BCTT.S129746. PMID: 28331363; PMCID: PMC5348072.
- Kovacs E, Zorn JA, Huang Y, Barros T, Kuriyan J. A Perspective on the regulation of the growth factor receptor epidermal. *Annu Rev Biochem.* 2015; 84: 739-64. doi: 10.1146 / annurev-biochem-060614-034402. Online publication of the 26 January 2015. PMID: 25621509; PMCID: PMC4452390.
- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. Classification OMS des tumeurs du sein . Disponible en ligne sur : <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Breast-2012> (consulté en mars 14, 2019).
- Lasserre A, Fournier A. Hormonal treatments for menopause and risk of cancer. *Gyncol Obstet Fertil.* 2016 Jul-Aug; 44 (7-8): 424-7. French. doi: 10.1016 / j.gyobfe.2016.05.012. Published online July 19, 2016. PMID: 27451070.LAVAL Québec, 215.
- Lee A, Moon BI, Kim TH. Breast cancer pathogenic variant BRCA1 / BRCA2 : treatment and prevention strategies. *Ann Lab Med.* 2020 Mar; 40 (2): 114-121. doi: 10.3343 / alm.2020.40.2.114. PMID: 31650727; PMCID: PMC6822003.
- Liang Y, Zhang H, Song X, Yang Q. Metastatic heterogeneity of cancer of the breast: molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Semin Cancer Biol.* Feb 2020; 60: 14-27. doi: 10.1016 / j.semcancer.2019.08.012. Published online August 14, 2019. PMID: 31421262. (the organs)
- Liu Q, Kulak MV, Borcharding N, et al: A new amplifier of HER2 gene body contributes to the expression of HER2. *Oncogene* 37: 687-694, 2018
- Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L, Galván P, Bermejo B, Martínez N, Vidal M, Pernas S, López R, Muñoz M, Nuciforo P, Morales S, Oliveira M, de la Peña L, Peláez A, Prat

- A. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Apr;18(4):545-554. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30021-9. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28238593.
- Lokich E, Stuckey A, Raker C, Wilbur JS, Laprise J, Gass J. Tests preoperative genetics affect surgical decision making in patients with breast cancer. *Gynecol Oncol.* 2014 Aug; 134 (2): 326-30. doi: 10.1016 / j.ygyno.2014.05.028. Publication in line of June 5, 2014. PMID: 24910453.
- Lüönd, F., Tiede, S. & Christofori, G. Breast cancer as an example tumor heterogeneity and plasticity of tumor cells at course of malignant progression. *Brother J Cancer* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01328-7>
- Makarem, M., Spike, B.T., Dravis, C., Kannan, N., Wahl, G.M., Eaves, C.J., 2013. Stem Cells and the Developing Mammary Gland. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* 18, 209–219. <https://doi.org/10.1007/s10911-013-9284-6>
- Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol* 2015;8:23-31.
- Marchiò C, Annaratone L, Marques A, Casorzo L, Berrino E, Sapino A. Evolving concepts in the assessment of HER2 in breast cancer : heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. *Semin Cancer Biol.* Jul 2021; 72: 123-135. doi: 10.1016 / j.semcancer.2020.02.016. Published online February 26, 2020. PMID: 32112814.
- McDaniel Sm, Rumer KK, Biroc SL, et al. Remodeling of breast microenvironment after lactation promotes metastasis breast tumor cells. *Am J Pathol.* 2006; 168 (2): 608-620. DOI: 10.2353 / AJPath.2006.050677
- Medri L, Volpi A, Nanni O, Vecci AM, Mangia A, Schittulli F, Padovani F, Giunchi DC, Zito A, Amadori D, Paradiso A, Silvestrini R. Prognostic importance of mitotic activity in female patients have breast cancer without lymph node involvement. *Mod Pathol.* 2003 November; 16 (11): 1067-75. doi: 10.1097 / 01.MP.0000093625.20366.9D.
- Miglioretti DL, Lange J, van den Broek JJ, Lee CI, van Ravesteyn NT, Ritley D, Kerlikowske K, Fenton JJ, Melnikow J, de Koning HJ, Hubbard RA. Incidence and mortality of radiation-induced breast cancer Digital mammography screening: a modeling study. *Ann Intern Med.* 2016 Feb 16; 164 (4): 205-14. doi: 10.7326 / M15-1241. Published online January 12, 2016. PMID: 26756460; PMCID: PMC4878445.
- Modi S, Park H, Murthy RK, Iwata H, Tamura K, Tsurutani J, Moreno-Aspitia A, Doi T, Sagara Y, Redfern C, Krop IE, Lee C, Fujisaki Y, Sugihara M, Zhang L, Shahidi J,

Références bibliographiques

- Takahashi S. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 2020 Jun 10;38(17):1887-1896. doi: 10.1200/JCO.19.02318. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32058843; PMCID: PMC7280051.
- Mohammed RA, Martin SG, Gill MS, Green AR, Paish EC, Ellis IO. Of improved methods of detecting lymphovascular invasion demonstrate that this is the predominant method of invasion vascular disease in breast cancer and that it has important clinics. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31 (12): 1825-33. doi: 10.1097 / PAS.0b013e31806841f6. PMID: 18043036.
- Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological features and risk factors for breast cancer worldwide. *Breast cancer (Dove Med Press)*. April 10, 2019; 11: 151-164. doi: 10.2147 / BCTT.S176070. PMID: 31040712; PMCID: PMC6462164.
- Nanae Horisawa Yayoi Adachi Daiki Takatsuka Kazuki Nozawa Yuka Endo Yuri Ozaki Kayoko Sugino Ayumi Kataoka Haruru Kotani Akiyo Yoshimura Masaya Hattori Masataka Sawaki Hiroji Iwata the frequency of low HER2 expression in breast cancer and a comparison of pronosis between patients with her2-low and her2-negative breast caner by HR statu 2021
- Navin N, Krasnitz A, Rodgers L, Cook K, Meth J, Kendall J, Riggs M, Eberling Y, Troge J, Grubor V, Levy D, Lundin P, Månér S, Zetterberg A, Hicks J, Wigler M. Tumor inferring progression of heterogeneity genomics. *Genome Res*. 2010 Jan; 20 (1): 68-80. doi: 10.1101 / gr.099622.109. Online publication of November 10, 2009. PMID : 19903760; PMCID: PMC2798832.
- Nazari SS, Mukherjee P. An overview of mammographic density and its association with breast cancer. *Breast cancer*. 2018 May; 25 (3): 259-267. doi: 10.1007 / s12282-018-0857-5. Publication in line of April 12, 2018. PMID: 29651637; PMCID: PMC5906528.
- Netter , Franck. Atlas d'anatomie humaine. 4e édition. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2007. 548 p. ISBN 978-2-294-08042-5.
- Nichols HB, Schoemaker MJ, Cai J, Xu J, Wright LB, Brook MN, Jones ME, et al . Risk of breast cancer after recent childbirth : a pooled analysis of 15 prospective studies. *Ann Intern Med*. 2019 Jan 1; 170 (1): 22-30. doi: 10.7326 / M18-1323. Publication in line of December 11, 2018. PMID: 30534999; PMCID: PMC6760671.
- Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. Prognostic biomarkers and predictors of breast cancer: past, present and future. *Cancer Semin Biol*. October 2018; 52 (part 1): 56-73. doi:

Références bibliographiques

- 10.1016 / j.semcancer.2017.08.010. Online publication of Sep. 2017 PMID: 28882552.
- Nigdelis MP, Karamouzis MV, Kontos M, Alexandrou A, Goulis DG, Lambrinouadaki I. Update on the treatment of invasive breast cancer : Quo Vadimus? *Maturities*. March 2021; 145: 64-72. doi: 10.1016 / j.maturitas.2020.11.006. Online publication of November 26 2020. PMID: 33541565.
- Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. *Med Sci (Paris)*. 21 (2) : 175-80. Français. doi : 10.1051/medsci/2005212175. PMID : 15691489.
- Ogitani, Y .; Hagihara, K .; Oitate, M .; Naito, H .; Agatsuma, T. Bystander kills effect of DS-8201a, a new conjugate growth factor receptor 2 antibody-drug human epidermal, in tumors with receptor 2 heterogeneity human epidermal growth factor. *Cancer Sci*. 2016, 107, 1039–1046
- Pan B, Yao R, Shi J, Xu QQ, Zhou YD, Mao F, Lin Y, Guan JH, Wang XJ, Zhang YN, Zhang XH, Shen SJ, Zhong Y, Xu YL, Zhu QL, Liang ZY, Sun Q Prognosis of Mucinous Carcinoma of the Breast Subtypes in Women Chinese: a population-based study with an experience of 32 years (1983-2014). *Uncocible*. June 21, 2016; 7 (25): 38864-38875. doi: 10.18632 / oncotarget.8778. PMID: 27102151; PMCID: PMC5122436.
- Perez J, Garrigós L, Gion M, Jänne PA, Shitara K, Siena S, Cortés J. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer HER2-positive and beyond. *Expert advice Biol Ther*. 1: 1-14 Apr 2021. doi: 10.1080 / 14712598.2021.1890710. Epub ahead of print. PMID: 33759669.
- Perou, C., Sorlie, T., Eisen, M. et al. molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 406, 747-752 (2000). <https://doi.org/10.1038/350210932>
- Prat A, Adamo B, Cheang MC, Anders CK, Carey LA, Peru CM. Molecular characterization of triple negative breast cancer type basal and not basal. *Oncologist*. 2013; 18 (2): 123-33. doi: 10.1634 / theoncologist.2012-0397. February 12 online publication 2013. PMID: 23404817; PMCID: PMC3579595.
- Provenzano E, Ulaner GA, Chin SF. Molecular classification of cancer breast. *PET Clin*. Jul 2018; 13 (3): 325-338. doi: 10.1016 / j.cpet.2018.02.004. Published online May 7, 2018. PMID: 30100073.
- Rainey L, Eriksson M, Trinh T, Czene K, Broeders MJM, van der Waal D, Hall P. The impact of alcohol consumption and physical activity on breast cancer: the role of breast cancer risk. *Int JCancer*. 2020 Aug 15; 147 (4): 931-939. doi: 10.1002 / ijc.32846. Published online January 13, 2020. PMID: 31863475; PMCID: PMC7383781.
- Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple negative breast cancer. *Cancer* 2007; 109: 25-32.

Références bibliographiques

- Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA, Habashi HO, Green AR, Powe DG, El-Sayed ME, Benhasouna A, Brunet JS, Akslen LA, Evans AJ, Blamey R, Reis-Filho JS, Foulkes WD, Ellis IO. Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes. *Clin Cancer Res.* 2009 Apr 1;15(7):2302-10. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2132. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19318481.
- Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, Fox SB, Ichihara S, Jacquemier J, Lakhani SR, Palacios J, Richardson AL, Schnitt SJ, Schmitt FC, Tan PH, Tse GM, Badve S, Ellis IO. Prognostic classification of breast cancer in the molecular age: the role of histological grade. *Breast cancer Res.* 2010; 12 (4): 207. doi: 10.1186 / bcr2607. Online publication of July 30, 2010. PMID: 20804570; PMCID: PMC2949637.
- Rescigno J, Zampell JC, Axelrod D. Models of surgical care axillary for breast cancer in the age of lymph node biopsy sentinel lymphatics. *Ann Surg Oncol.* 2009 Mar; 16 (3): 687-96. doi: 10.1245 / s10434-008-0195-5. Online publication of December 20, 2008. PMID: 19101768.
- Robbins P, Pinder S, de Klerk N, Dawkins H, Harvey J, Sterrett G, Ellis I, Elston C. Histological classification of breast carcinomas: a study of the interobserver agreement. *Hm Pathol.* 1995 Aug; 26 (8): 873-9. doi: 10.1016 / 0046-8177 (95) 90010-1. PMID: 7635449.
- Rosenberg J, Chia YL, Plevritis S. The effect of age, race, tumor size, tumor grade and stage of disease on survival for invasive ductal breast cancer in the base of US SEER data. *Treatment of breast cancer.* Jan 2005; 89 (1): 47-54. doi: 10.1007 / s10549-004-1470-1. PMID: 15666196.
- Ross, JS; Fletcher, JA; Linette, general practitioner; Stec, J .; Clark, E .; Ayers, M .; Symmans, WF; Pusztai, L .; Bloom, KJ The gene and the HER-2 / neu protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist* 2003, 8, 307–325.
- Rossi V, Sarotto I, Maggiorotto F, Berchiolla P, Kubatzki F, Tomasi N, Redana S, Martinello R, Valabrega G, Aglietta M, Ponzzone R, Montemurro F. Moderate immunohistochemical expression of HER-2 (2+) without HER- Amplification of gene 2 is a negative prognostic factor in early breast cancer. *Oncologist.* 2012; 17 (11): 1418-25. doi: 10.1634 / theoncologist. 2012-0194
- Russnes HG, Lingjærde OC, Børresen-Dale AL, Caldas C. Breast Cancer Molecular Stratification: From Intrinsic Subtypes to Integrative Clusters. *Am J Pathol.* 2017 Oct;187(10):2152-2162. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.04.022. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28733194.

Références bibliographiques

- Saleem M, Ghazali MB, Wahab MAMA, Yusoff NM, Mahsin H, Seng CE, Khalid IA, Rahman MNG, Yahaya BH. BRCA1 and BRCA2 genes in female patients with early breast cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1292: 1-12. doi: 10.1007 / 5584_2018_147. PMID: 29687286.
- Sancho-Garnier H, Colonna M. Epidemiology of breast cancer. *Hurry Med.* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.09.022>
- Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B, Martínez-Sáez O, Adamo B, Vidal M, Barnadas E, Fernández-Martinez A, González-Farre B, Sanfeliu E, Cejalvo JM, Perrone G, Sabarese G, Zalfa F, Peg V, Fasani R, Villagrasa P, Gavilá J, Barrios CH, Lluch A, Martín M, Locci M, De Placido S, Prat A. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2021 Jan 4;7(1):1. doi: 10.1038/s41523-020-00208-2. PMID: 33397968; PMCID: PMC7782714.
- Seven M, Bağcivan G, Akyuz A, Bölükbaş F. Women with antecedents familial breast cancer: to what extent are they aware of their risk? *J Cancer Educ.* 2018 Aug; 33 (4): 915-921. doi: 10.1007 / s13187-017-1226-3. PMID: 28474221.
- Shackleton, M., Vaillant, F., Simpson, KJ, Stingl, J., Smyth, GK, Asselin-Labat, ML et al. (2006). Generation of a mammary gland functional from a single stem cell. *Nature* 439 (7072) and 84 - 88. doi: 10.1038 / nature04372
- Shahoud, J.S., Kerndt, C.C., Burns, B., 2021. Anatomy, Thorax, Internal Mammary (Internal Thoracic) Arteries, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol use and cancer of the breast: a critical examination. *Alcohol Clin Exp Res.* June 2016; 40 (6): 1166-81. doi: 10.1111 / acer.13071. Online publication of April 30, 2016. PMID: 27130687.
- Shousha S. 2017. Breast pathology: problems problematic. is intended for histopathology consultants and senior trainees who deal with breast pathology. (Swiss): Springer International Publishing; p. 204-208
- Siegel, R., et Jemal, A. (2015). *Faits et chiffres sur le cancer 2015.* Atlanta, GA : American Cancer Society Inc. Google Scholar
- Simona Maria Fragomeni, MARYLAND, Andrew Sciallis, MARYLAND b, Jacqueline S. Jeruss, Molecular Subtypes and Control local-regional breast cancer, surgical oncology clinics 27 (1), 95-120,2018
- Slamon, DJ et al. Cancer du sein humain: corrélation entre rechute et survie avec amplification de l'oncogène HER-2 / neu. *La science* 235, 177 - 182 (1987).

Références bibliographiques

- Soucise A, Vaughn C, Thompson CL, Millen AE, Freudenheim JL, Wactawski-Wende J, Phipps AI, Hale L, Qi L, Ochs-Balcom HM. Quality of breast cancer sleep, duration and aggressiveness. *Cancer treatment breast*. 2017 Jul; 164 (1): 169-178. doi: 10.1007 / s10549-017-4245-1. Published online April 17, 2017. PMID: 28417334; PMCID: PMC5488283.
- Speirs V, Skliris GP, Burdall SE, Carder PJ. Expression models distinct from ER alpha and ER beta in the human mammary gland normal. *J Clin Pathol*. 2002 May; 55 (5): 371-4. doi: 10.1136 / jcp.55.5.371. PMID: 11986344; PMCID: PMC1769648.
- Stark A, Kleer CG, Martin I, Awuah B, Nsiah-Asare A, Takyi V, Braman M, Quayson SE, Zarbo R, Wicha M, Newman L. African descent and higher prevalence of triple negative breast cancer: results of an international study. *Cancer*. November 1, 2010; 116 (21: 4926-32). doi: 10.1002 / cncr.25276. PMID: 20629078; PMCID: PMC3138711.
- Staudacher, AH; Brown, MP Drug conjugates antibodies and destruction of spectators: an internalization dependent on is the antigen needed? *Br. J. Cancer* 2017, 117, 1736–1742.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide pour 36 cancers dans 185 pays. *CA Cancer J Clin*. 2021 mai ;71(3) :209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Publication en ligne du 4 février 2021. PMID : 33538338.(globocan 2021)
- Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, Marra A, Viale G, Trapani D, Cardoso F, Penault-Llorca F, Viale G, Andrè F, Curigliano G. HER2-Low Breast cancer: Pathological landscape and clinical. *J Clin Oncol*. 2020 Jun 10; 38 (17): 1951-1962. doi: 10.1200 / JCO.19.02488. Online publication of April 24, 2020. PMID: 32330069.
- Trihia H, Murray S, Price K, Gelber Rd, Golouh R, Goldhirsch A, Coates like, Collins J, Castiglione-Gertsch M, Gusterson BA. Group international breast cancer study. KI-67 Expression in the breast carcinoma: its association with classification systems, clinical parameters and other prognostic factors - a marker substitute. *Cancer du*. 2003 Mar 01, 97 (5): 1321-31. DIO: 10.1002 /CNR.11188. PMID: 12599248.
- Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors.Sabiston textbook of surgery. Philadelphia: Saunders/Elsevier;2008.
- Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and risk of local and regional relapse.*J Clin Oncol*. April 1, 2010; 28 (10):

Références bibliographiques

- 1684-91. doi: 10.1200 / JCO.2009.24.9284. Online publication March 1, 2010. PMID :
20194857.
- Wang J, Xu B. Targeted treatment options and future perspectives for HER2-positive breast cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 13 September 2019; 4:34. doi: 10.1038 / s41392-019-0069-2. PMID: 31637013 ; PMCID: PMC6799843.
- Wang SC, Lien HC, Xia W, Chen IF, Lo HW, Wang Z, Ali-Seyed M, Lee DF, Bartholomeusz G, Ou-Yang F, Giri DK, Hung MC (2004) Liaison and transactivation of the COX-2 promoter by the nuclear receptor of tyrosine kinase ErbB-2. *Cancer Cell* 6 (3): 251-261. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.07.012>
- Warner ET, Tamimi RM, Boggs DA, Rosner B, Rosenberg L, Colditz GA, Palmer JR. Estrogen receptor positive tumors: the factors reproduction explain the differences in incidence between black and white women? *Control of the causes of cancer.* 2013 Apr; 24 (4): 731-9. doi: 10.1007 / s10552-013-0153-9. Publication in line of February 5, 2013. PMID: 23380944; PMCID: PMC3602276.
- Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of cancer of the breast: what is their specificity? *Mol Oncol.* 2010 Jun; 4 (3): 192-208. doi: 10.1016 / j.molonc.2010.04.004. Publication in line of April 18, 2010. PMID: 20452298; PMCID: PMC5527938.
- Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG. An atlas of pathology sub-coarse human breast with particular reference to possible precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst.* 1975 Aug; 55 (2): 231-73. PMID: 169369.
- Wendt C, Margolin S. Identification of genes for susceptibility to breast cancer - an examination of the genetic background of breast cancer family. *Acta Oncol.* February 2019; 58 (2): 135-146. doi: 10.1080 / 0284186X.2018.1529428. Published online January 3, 2019. PMID: 30606073.
- Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk of developing breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 1976 Jun; 126 (6): 1130-7. doi: 10.2214 / ajr.126.6.1130. PMID: 179369.
- Wolff, AC et al., Growth Factor Receptor 2 Assay human epidermal in breast cancer: American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*, 2018. 36 (20): p. 2105-2122.
- Xuhong, JC, Qi, XW, Zhang, Y. & Jiang, J. Mechanism, security and efficacy of three lapatinib tyrosine kinase inhibitors, neratinib and pyrotinib in HER2 positive breast cancer. *A m. J. Cancer Res.* 9, 2103 - 2119 (2019).

Références bibliographiques

- Yan, M., Parker, BA, Schwab, R. & Kurzrock, R. HER2 aberrations in cancer: implications for therapy. *Cancer treatment. Tower.* 40, 770-780 (2014).
- Yoney A, Kucuk A, Unsal M (2009) Male Breast Cancer: An Analysis retrospective. *Cancer Radiother* 13 (2): 103-107
- Zemmouri Y, De Croze D, Vincent Salomon A, Rouzier R, Bonneau C. Molecular characterization of breast cancer in clinical practice [Molecular characterization of breast cancer in clinical practice]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2016 May; 44 (5): 285-92. French. doi: 10.1016 / j.gyobfe.2016.03.010. Epub 2016 Apr 14. PMID: 27150068.
- Zendehdel M, Niakan B, Keshtkar A, Rafiei E, Salamat F. Subtypes of benign breast disease as a risk factor for breast cancer breast: a systematic review and meta-analysis protocol. *Iran J Med Sci.* January 2018; 43 (1): 1-8. PMID: 29398746; PMCID: PMC5775989.
- Zubair M, Wang S, Ali N. Advanced approaches to classification and diagnosis of breast cancer. *Before Pharmacol.* February 26, 2021; 11: 632079. doi: 10.3389 / fphar.200.632079. PMID: 33716731; PMCID: PMC7952319.
- Zucca-Matthes, G., Urban, C., Vallejo, A., 2016. Anatomy of the nipple and breast ducts. *Gland Surg.* 5, 32–36. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2015.05.10>

Annexes

Annexe 1

Proliférations épithéliales bénignes et

- Hyperplasie canalaire habituelle
- Lésions cellulaires colonnaires, y compris atypie épithéliale plate
- Hyperplasie canalaire atypique

Adénose et lésions sclérosantes bénignes

- Adénose sclérosante
- Adénome apocrine, Adénome microglandulaire
- Cicatrice radiale / lésion sclérosante complexe

Adénomes

- Adénome tubulaire SAI
- Adénome en lactation
- Adénome canalaire SAI

Carcinome du sein invasif

Carcinomes du sein invasifs

- Carcinome canalaire infiltrant (NOS),
- Carcinome oncocytaire
- Carcinome riche en lipides
- Carcinome riche en glycogène
- Carcinome sébacé
- Carcinome lobulaire SAI
- Carcinome tubulaire
- Carcinome cribriforme SAI
- Adénocarcinome mucineux
- Cystadénocarcinome mucineux SAI
- Carcinome micropapillaire invasif du sein
- Carcinome métaplasique

<p><i>Tumeurs épithéliales - myoépithéliales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Adénome pléomorphe • Adénomyoépithéliome SAI • Adénomyoépithéliome avec carcinome • Carcinome épithélial-myoépithélial <p><i>Carcinome canalaire in situ (CCIS)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Carcinome canalaire, non infiltrant, SAI</i> • <i>CCIS de faible teneur nucléaire</i> • <i>CCIS de grade nucléaire intermédiaire</i> • <i>CCIS de haute teneur nucléaire</i> <p><i>Néoplasie lobulaire non invasive</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperplasie lobulaire atypique • Carcinome lobulaire in situ SAI • Carcinome lobulaire classique in situ • Carcinome lobulaire floride in situ • Carcinome lobulaire in situ, pléomorphe 	<p><i>Tumeurs rares et de type glande salivaire</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinome sécrétoire • Carcinome à cellules acineuses • Carcinome mucoépidermoïde • Adénocarcinome polymorphe • Carcinome adénoïde kystique • Carcinome adénoïde kystique classique • Carcinome adénoïde kystique basaloïde solide • Carcinome adénoïde kystique avec transformation de haut grade • Carcinome à cellules hautes à polarité inversée
<p><i>Tumeurs neuroendocrines</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumeur neuroendocrine, SAI • Tumeur neuroendocrine, grade 1 • Tumeur neuroendocrine, grade 2 • Carcinome neuroendocrine SAI • Carcinome neuroendocrine à petites cellules • Carcinome neuroendocrine à grandes cellules 	<p><i>Tumeurs papillaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Papillome intracanaire • Carcinome canalaire in situ, papillaire • Carcinome papillaire encapsulé • Carcinome papillaire encapsulé avec invasion • Carcinome papillaire solide in situ • Carcinome papillaire solide avec invasion • Adénocarcinome papillaire intracanaire avec envahissement,

Tableaux I : Classification OMS des tumeurs épithéliales du sein 2019

annexe II

Tableau II :Classification TNM clinique.la 8ème édition ,2016

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

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

	cliniquement apparentes
N2a	Adénopathies axillaires homolatérales fixées entre elles ou à une autre structure
N2b	Adénopathies mammaires internes homolatérales cliniquement apparentes en l'absence d'adénopathie axillaire cliniquement évidente
NX3	Adénopathie sous claviculaire homolatérale OU adénopathie mammaire interne homolatérale cliniquement apparente associée à une adénopathie axillaire homolatérale cliniquement patente OU adénopathie susclaviculaire homolatérale associée ou non à une adénopathie axillaire ou mammaire interne
N3a	Adénopathies sous claviculaires associées à des adénopathies axillaires homolatérales
N3b	Adénopathies mammaires internes associées à des adénopathies axillaires homolatérales
N3c	Adénopathies sus claviculaires homolatérales

M-Métastase	
Mx	Détermination impossible de l'extension métastatique
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance

Tableau II : Classification TNM clinique (cTNM) d'après la 8^{ème} édition de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer

Annexe III

Tableau III : Grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson modifié par Elston et Ellis (grade de Nottingham)

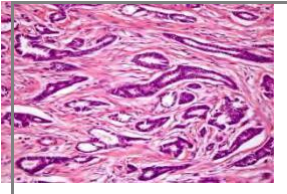
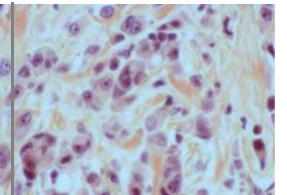
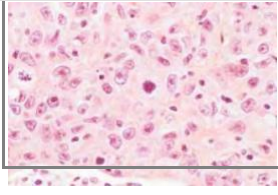
Différenciation architecturale	Proportion de formation de structures tubulo-glandulaires dans la tumeur	
	Score 1	Bien différencié (> 75% de la tumeur)
	Score 2	Moyennement différencié (10 à 75%)
	Score 3	Peu différencié (< 10% de la tumeur)
Pléomorphisme nucléaire	Atypies nucléaires	
	Score 1	Noyaux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

Tableau III:: Grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson modifié par Elston et Ellis (grade de Nottingham)

	EE		SBR	
Formation de glandes (architecture)	> 75 %	score 1	100 %	score 1
	10 à 75 %	score 2	99 % à 1 %	score 2
	< 10 %	score 3	0 %	score 3
Pléiomorphisme (nucléaire)	Léger	score 1	idem	
	Modéré	score 2		
	Marqué	score 3		
Nombre de mitoses	Score de 1 à 3 (nombre dépendant du modèle de microscope)		à l'objectif × 40	
			0 à 1	score 1
			2	score 2
			3 ou plus	score 3

Tableau IV : Comparaison des grades histo pronostiques EE et SBR

Annexe IV

Tableau V : Modifications des recommandations ASCO/CAP : interprétation du statut HER2 à l'aide d'un test d'hybridation in situ à double sonde

Statut HER2 ISH 2007 Directives ASCO/CAP		Lignes directrices ASCO/CAP 2013	Directives ASCO/CAP 2018
ISH équivoque	HER2/Ratio CEP17 de 1,8–2,2	HER2/Ratio CEP17 < 2,0 avec moyenne HER2 nombre de copies ≥ 4.0 et < 6.0	(pas de catégorie équivoque)

Tableau V : Modifications des recommandations ASCO/CAP : interprétation du statut HER2 à l'aide d'un test d'hybridation in situ

Annexe V

Tableau VI : Score Allred pour l'évaluation des récepteurs d'œstrogènes et de progestérone

<p>Le score Allred combine le pourcentage de cellules positives et l'intensité du produit de réaction dans la majorité des carcinomes.³⁶ Les 2 scores sont additionnés pour un score final avec 8 valeurs possibles. Un score Allred simplifié des groupes 0 et 2, 3 et 4, 5 et 6, et 7 et 8, pour 4 valeurs possibles.</p>			
Score de proportion (PS)	% de Cellules marquées	l'intensité du marquage (IS)	Intensité de positivité
0	0	0	Absence de marquage
1	<1%	1	Marquage faible
2	1% à 10%	2	Marquage modéré
3	11% to 33%	3	Marquage fort
4	34% to 66%		
5	> 67%		
<p>Le score de proportion et le score d'intensité sont additionnés pour un score total.</p>			
Total Score (TS): PS + IS		Interprétation	
0 , 2		Négative	
3,4,5,6,7,8		Positive	

Annexe VI

• **Matériels et appareillage :**

- Lames silanisées
- Lamelles
- Agitateur.
- Appareil d'inclusion en paraffine (Leica)
- Automate de coloration HE
- Bacs en verre avec panier en verre
- Bain marie
- Cassettes en plastique
- Chambre humide
- Station de déshydratation
- Micropipettes réglables avec cônes adaptables
- Microtome (Leica)
- Microscope photonique Zeiss
- Minuteur
- Des moules
- Porteslames
- Réfrigérateur
- Stylo délimitant: DAKO Pen

Annexe VII

L'étude macroscopique :

La pièce opératoire est examinée (mesurée en trois dimensions, pesée, palpée) puis disséquée par l'anatomopathologiste afin d'arriver aux foyers tumoraux pour étudier leur caractéristiques (la forme, la taille, le contour, organisation couleur, présence d'hémorragie) .les fragments de tissu est ensuite prélevé dans différentes zones de tumeur après déposées dans des cassettes histologiques. Les organes pleins volumineux (foie, rate) doivent être coupés en tranches pour faciliter la pénétration rapide et homogène du fixateur, les poumons peuvent être fixés par insufflation d'une solution de formol dans les bronches ou coupés en tranches.

Annexe VIII

L'étude microscopique

➤ **La fixation**

Après l'étude macroscopique ; les fragments ont été fixés rapidement après l'obtention du prélèvement au formol à 10% pendant 24H et peut aller jusqu'à 48H dépend de fixateur et de l'épaisseur du tissu , afin de conserver leur morphologie cellulaire. Le volume de matériel biologique doit être de taille suffisamment grande et la quantité de fixateur utilisée doit être supérieur environ 10 fois plus que le volume de tissu à fixer.

➤ **Déshydratation par l'alcool**

les tissus contenus dans les cassettes étaient déshydratés par l'alcools éthylique afin d'éliminer l'eau des fragments tissulaires par passage dans 4 bacs d'alcools de concentration croissante (100%,95%,80%,70%) pendant 2h pour chaque bac .l'alcool était éliminé par un passage de trois bain successifs du xylène pour une durée 2 h pour chaque bac ces étapes sont automatisées dans un appareil d'inclusion qui facilite l'agitation .

➤ **L'inclusion à la paraffine**

Les fragments tissulaires ont été réorienté et placer dans des moules remplis de paraffine liquide ou la paraffine imprégné les tissus, cette imprégnation est réalisé par l'appareil

d'enrobage. Les moules ont été mis dans une plaque froide, après refroidissement les blocs de paraffine contenant le tissu ont été rigidifiés et démoulés afin d'obtenir des coupes histologiques, facilement à couper par le microtome.

Confection des lames

Les blocs ont été coupés grâce à un microtome de type Leica en des coupes fines et régulières de 2 microns d'épaisseur en formant un ruban. Les rubans de paraffine ont été étalés sur des lames silanisées.

Mode opératoire de l'immunohistochimie

Séchage

Les lames ont été chauffées sur une plaque chauffante à 37°C ou bien 56 °C pendant 24 h afin d'assurer une bonne adhésion des tissus sur les lames, ce qui élimine le film liquidien compris entre la lame et la coupe paraffinée.

Déparaffinage et réhydratation

Les lames ont été plongées dans 3 bains de xylène pendant 5 min pour chacun afin de retirer la paraffine du tissu. Cette étape a été suivie par une réhydratation des coupes dans des bains d'alcool de concentration décroissante (100%, 95%, 80%, 70%), ensuite les lames ont été rincées par l'eau distillée pour permettre la pénétration des colorants.

Démasquage antigénique (Prétraitement)

Cette étape permet aux anticorps d'accéder aux antigènes. Les lames ont été mises dans la solution de démasquage (TRS) à pH=6, préchauffée dans une température de 98°C pendant 40 minutes.

Refroidissement

La solution contenant les lames a été laissée refroidir sur la paillasse pendant 20 min. Ensuite les lames sont rincées par l'eau distillée.

Immunomarquage

Les lames sont lavées par le tampon de rinçage PBS pendant 5 minutes, ensuite encerclé par le Dako pen marqueur hydrophobe qui permet de visualiser l'échantillon et garder le réactif dans la zone prescrite.

Blocage de peroxydase endogène

Les lames sont plongées dans le peroxyde d'hydrogène H₂O₂ pendant 5 minutes puis rincé par l'eau distillé ensuite les lames ont été plongées dans un bac contient le PBS pendant 5 minutes

L'application de l'anticorps primaire

Des gouttes d'anticorps primaire a été ajouté, puis elles ont été déposées dans une chambre humide et incubées pendant 30 minutes, Un rinçage était faite par le tampon PBS pendant 5 min dans 2 bacs.

L'application de l'anticorps secondaire

- Incubation pendant 30 minutes
- Rinçage deux fois par le PBS (5 minutes pour chaque bain)

Révélation

- L'ajout de DAB (Di amino-Benzoide) : chromogène + substrat pendant 5 à 10 minutes
- L'enzyme dégrade le DAB et donne une coloration brunâtre (Réaction AC –AG) ensuite en rince par l'eau distillé pour arrêter la réaction de chromogène

Coloration par hématoxyline de Meyer

C'est une coloration topographique nucléaire, les lames ont été imprégnées pour une durée d'une minute dans un bain d'hématoxyline afin de colorer les noyaux puis ils ont été plongés dans l'eau ammoniacquée pour avoir un bon contraste

Déshydratation par l'alcool :

Les lames ont mis dans quatre bains d'alcool de concentration croissante (5min) puis dans un bain de xylène

Montage et observation :

Afin d'assurer la protection de la coupe (mécanique et chimique) une lamelle a été fixée sur chaque lame en utilisant l'EUKIT les lames ont été ensuite nettoyées et observées au microscope photonique.