

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique**

**UNIVERSITE DE BLIDA I**



**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Département de Biologie et Physiologie cellulaire**

**Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de master**  
**En Biologie**

**Option : Bio signalisation cellulaire et moléculaire: Immunologie**

**Thème :**

**Etude de la réponse histologique au Trastuzumab des  
cancers du sein surexprimant le HER2.**

**Présenté par :**

**Chipatiko Maud**  
**Redjimi Zineb**

**Devant le jury composé de:**

Mme Keskas Sabiha	Maitre assistante	Présidente
Mr Benyahia Noureddine	Maitre assistant	Examineur
Dr Kouchkar A.	Maitre de conférences classe A	Promotrice
Dr Aissani-El Fertas R.	Maitre de conférences classe B	Co-promotrice

**Promotion : 2016/2017**

## **Remerciements**

*A l'occasion de la soutenance, il nous est agréable d'exprimer notre gratitude  
Envers tous ceux qui ont contribué à notre formation et qui nous ont aidées à réaliser ce  
travail.*

*Tout d'abord nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à notre promotrice au CPMC **Dr  
KOUCHKAR A.**, qui a accepté volontiers de diriger ce projet. Ses potentiels, sa compétence  
ainsi que son expérience dans le domaine a joué un rôle important dans l'accomplissement de  
ce travail. Elle n'a cessé de nous accompagner, nous conseiller et de nous guider avec le  
sourire tout au long de notre parcours.*

*Nous tenions également à remercier **Dr AISSANI R** enseignante à l'université de BLIDA I  
pour les cours qu'elle nous a dispensé pendant deux années et pour son encadrement tout au  
long de ces quelques mois de travail qu'on a tiré profit.*

***Mme KESKAS S.**, enseignante à l'université de BLIDA I de nous faire l'honneur de  
présider ce jury. Qu'il trouve ici l'expression de tout notre respect et notre admiration.*

***Mr BENYAHIA N.**, pour avoir accepté d'être examinateur de ce travail et de nous  
faire l'honneur de participer au jury de ce mémoire il été pour nous un véritable modèle.*

*Qu'il trouve ici l'expression de tout notre respect*

*Nous remercions également le **Professeur TERKI** chef de laboratoire d'anatomie  
pathologique du centre Pierre et Marie Curie d'Alger de nous avoir accepté au niveau de son  
service*

*Nous remercions également le **Professeur BOUBNIDER** chef de service de sénologie du  
CPMC pour nous avoir permis d'étudier les dossiers cliniques des patientes.*

*Nos remerciements vont également à l'endroit de tous les personnels du laboratoire  
d'anatomie pathologique et plus particulièrement **Dr HAFDHALLAH, ALI** et **DJAZIRA**  
pour leur disponibilité, leurs précieux conseils et leurs qui nous ont permis de réaliser ce  
stage dans un cadre agréable.*

# *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*Mes très chers et affectueux parents qui sont la lumière de ma vie, qui sont toujours présents pour m'encourager et prêts à me soutenir et dont je prie Dieu le tout puissant de me le protéger.*

*Je dédie et remercie mon mari Amine pour son amour, sa patience et sa compréhension. Merci, tu me remontes le moral et me motives à avancer. Un grand merci pour ta présence à mes côtés pendant la réalisation de ce mémoire*

*A toute ma famille et ma belle-famille sans exception et surtout ma tante qui m'a aidé beaucoup et qui je l'aime « Fatima ».*

*Zineb*

# *Dédicace*

*Je dédie ce mémoire :*

*A mes parents qui sont toujours présente dans mon cœur,*

*A mes chers frères Nicholas Chipatiko et Tapiwa Chipatiko qui n'ont cessé d'être pour moi s'exemples de persévérance, de courage et de générosité*

*A ma très chère sœur Kudzanayi Chipatiko pour son soutien, votre encouragement et son aide dans ma vie.*

*Même si les kilomètres nous séparent, je pense bien fort à vous tous.*

*Merci infiniment à tous mes amis. Je suis heureuse de vous compter dans ma vie, notre amitié m'est très importante et je vous remercie de tous les bons moments passés ensemble, qui illuminent ma vie et me donnent de l'espoir.*

*Maud*

## **Résumé :**

Les tumeurs du sein surexprimant HER2 représente environ 15-20% des cancers du sein et définie par des caractéristiques pathologiques agressives et un taux élevé d'événements métastatiques. Le but de notre étude est d'évaluer la réponse histologique complète après une chimiothérapie néoadjuvante associant à du trastuzumab dans les cancers du sein surexprimant HER2, pour cela nous avons fait étude rétrospective de 75 patientes atteintes d'un cancer du sein surexprimant HER2, ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante associés à du trastuzumab (Centre Pierre et Marie Curie).

Pour évaluer la réponse du traitement une étude immunohistochimie à la recherche du statut hormonale et de la surexpression d'HER2 a été effectuée. L'âge de nos patientes s'étend de 27 à 73 ans (moyenne : 46 ans). Les types histologiques étaient largement dominés par le carcinome canalaire infiltrant (79 %). Le statut des récepteurs hormonaux évalué sur microbiopsie étaient positif chez 52% et négatif chez 48% de nos patientes. Le grade SBR majoritairement retrouvé est le grade II avec 69%.

Au sein de notre cohorte une réponse histologique complète de nos patients a été obtenue avec un taux de 31 % (23 patientes), La réponse histologique était modérée pour 13 patientes (18 %), partielle pour 26 patiente (36%) et absence de réponse chez 11 patientes (15%).

Nous n'avons pas trouvé des associations statistiquement significatives entre l'expression de la réponse pathologique complète avec l'âge, la taille tumorale, le grade histologiques SBR, l'index Ki67 et les récepteurs hormonaux. Nos résultats concordent généralement avec ceux de la littérature.

## **Mot clés**

Cancer du sein, HER2, Trastuzumab, Réponse pathologique complète, chimiothérapie néoadjuvant

**Abstract:**

HER2-positive breast cancer represents about 15-20% of breast cancer and is defined by aggressive pathological characteristics with a high rate of metastatic events. The purpose of our study is to assess and evaluate the pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy with Trastuzumab in HER2-overexpressing breast cancer. For this we did a retrospective study of 75 breast cancer patients over expressing HER2 who have received neoadjuvant chemotherapy associated with Trastuzumab at Centre Pierre and Marie Curie.

To assess the response of treatment, an immunohistochemistry study in search of the statute hormonal and over expression of HER2 was carried out. The age of our patients ranged from 27 to 73 with a mean age of 46 years. Histological types were largely dominated with invasive ductal carcinoma (79 %). 52% of the patients were positive for hormonal receptors and negative in 48%. The grade SBR was largely dominated by grade II (69%).

A pathologic complete response of 23 (31%) of our patients was obtained. The pathologic complete response was moderate for 13 patients (18%), partial for 26 patients (36%) et no response in 11 patients (15%).there was no association found between the pCR rate with age, the size tumor, the grade histological SBR, Ki67 index and hormonal receptors. Our results were consistent with those of the literature

**Keywords**

Breast cancer, HER2, Trastuzumab, Pathologic complete response, neo adjuvant chemotherapy

سرطان الثدي , HER2+ يمثل 20 إلى 15% من سرطانات الثدي و يتميز بخصائص مرضية عدوانية و نسبة عالية في التوغل الى مناطق أخرى في الجسم ،الهدف من دراستنا هو تقييم نسبة الإستجابة الكاملة بعد العلاج الكيميائي المرفق مع التراستوزوماب.لهذا قمنا بدراسة قبلية ل 75 مريض مصاب بسرطان الثدي HER2+ قد تحصلوا على العلاج الكيميائي المرفق مع التراستوزوماب داخل مركز بيار و ماري كوري .لتقييم الإستجابة لهذا العلاج هناك دراسة المناعة النسيجية الكيميائية بحثا عن نسبة الهرمونات و ال . . HER2 لقد وجدنا في هاته الدراسة 31% مريض تحصل على إستجابة كاملة .لا توجد علاقة بين نسبة ال pCR و السن ، حجم الورم ، الصف النسيجي ومستقبلات الهرمونات .نتائجنا تتوافق مع معظم الدراسات العالمية.

# SOMMAIRE

---

<b>Introduction</b> .....	1
Chapitre I : Partie Bibliographique.....	2
I. Cancer du sein et épidémiologie .....	2
I.1 Les facteurs de risque du cancer du sein .....	4
I.2 Les facteurs pronostiques du cancer du sein .....	4
I.2.1 Facteurs cliniques .....	4
I.2.2 Facteurs histologiques.....	5
I.2.3 Facteurs biologiques et moléculaire .....	6
I.3 Classification du cancer du sein .....	7
I.3.1 classification histologique du cancer du sein .....	7
I.3.2 classification moléculaire.....	7
II. Récepteur HER2 .....	8
II.1 L'oncogène HER2.....	9
II.2. Rôle de HER2 .....	10
II. 3. Activation et voies de signalisations du récepteur HER2 .....	10
II.4 Récepteurs HER2 et cancer du sein .....	13
III. stratégies thérapeutiques du cancer du sein .....	14
III.1. La réponse pathologique complète.....	14
III.2. Classification de la maladie résiduelle.....	14
III.3. Thérapie ciblée.....	15
III.3.1 Le trastuzumab.....	16
III. 4. Résistance à la thérapie anti HER2 .....	19
Chapitre II : Matériel et méthode.....	22
Chapitre III : Résultats	
I. Caractéristiques générales.....	34
II. Paramètres avant chimiothérapie évalués sur microbiopsie.....	36
III. Paramètres après chimiothérapie évalués sur pièce opératoire .....	39
IV Etude Immunohistochimique.....	40
V. Expression de la réponse pathologique .....	46
Chapitre IV : Discussion .....	51
Conclusion.....	56
<b>Bibliographie</b> .....	57



## Liste Des Figures

---

<b>Figure 1 :</b> représentation schématique d'une glande mammaire .....	2
<b>Figure 2:</b> Taux d'incidence standardisés sur la population mondiale des cancers du sein de la femme en 2012 .....	3
<b>Figure 3 :</b> Possibles localisations de cancer du sein .....	7
<b>Figure 4 :</b> Domaines protéiques et la structure moléculaire du HER2 .....	9
<b>Figure 5:</b> La localisation chromosomique d'erbB2 et son amplification dans le génome des cellules en provenance de la glande mammaire cancéreuse.....	10
<b>Figure 6 :</b> Différentes étapes du cycle de vie d'un récepteurs HER.....	11
<b>Figure 7:</b> La voie de signalisation des récepteurs aux EGF(ErbB) .....	12
<b>Figure 8 :</b> Schéma général simplifié des voies RAS/MAPK et PI3K/AKT .....	13
<b>Figure 9 :</b> Interaction du Trastuzumab et HER2 .....	16
<b>Figure 10 :</b> Inhibition de l'activation de la voie PI3K/AKT .....	17
<b>Figure 11 :</b> Les différentes étapes de l'ADCC .....	18
<b>Figure 12 :</b> Clivage protéolytique de HER à la surface cellulaire.....	19
<b>Figure 13 :</b> Pièce opératoire de mastectomie.....	25
<b>Figure 14 :</b> Absence de reliquat tumorale.....	25
<b>Figure 15 :</b> Absence de reliquat tumorale.....	26
<b>Figure 16:</b> Réaction immuno-enzymatique catalysée par la peroxydase de Raifort.....	32
<b>Figure 17:</b> Distribution des patientes selon l'âge.....	35
<b>Figure 18:</b> Répartition des patientes selon activité génitale.....	36
<b>Figure 19 :</b> Distribution des patientes selon la taille tumorale.....	37
<b>Figure20 :</b> Distribution des patientes selon le type histologique.....	38
<b>Figure 21 :</b> Répartition selon le grade SBR.....	38
<b>Figure 22 :</b> Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux.....	39
<b>Figure 23 :</b> Répartition des patientes selon l'index KI67.....	39

## Liste Des Figures

---

<b>Figure 24:</b> Distribution selon la taille tumorale.....	40
<b>Figure 25 :</b> Répartition selon le grade SBR.....	40
<b>Figure 26 :</b> Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux.....	41
<b>Figure 27 :</b> Marquage immunohistochimique à l'anticorps HER2.....	42
<b>Figure 28 :</b> Répartition des patientes selon la réponse histologique au niveau du sein ... ..	43
<b>Figure 29 :</b> reliquat post-chimiothérapie viable sous forme d'amas cellulaire. ....	44
<b>Figure 30 :</b> reliquat tumoral post-chimiothérapie minimale.....	44
<b>Figure 31 :</b> Absence de reliquat tumoral. Large plage fibrohyaline.....	45
<b>Figure 32 :</b> Répartition des patientes selon la réponse histologique au niveau du ganglion.....	45
<b>Figure 33 :</b> Absence de reliquat tumoral au niveau d'un ganglion, présence d'un effet thérapeutique.....	46
<b>Figure 34 :</b> Répartition des patientes selon la réponse histologique.....	46

# Liste Des Tableaux

---

<b>Tableau I :</b> Facteur de risque reconnu de cancer du sein .....	4
<b>Tableau II:</b> caractéristiques des sous-types moléculaire de cancer du sein .....	8
<b>Tableau III :</b> Réponse sur le sein .....	15
<b>Tableau IV:</b> Réponse ganglionnaire .....	15
<b>Tableau V :</b> Liste des anticorps et clones utilisés.....	23
<b>Tableau VI</b> Réponses pathologiques selon Sataloff subdivisées en différentes classes.....	27
<b>Tableau VII :</b> Antécédents familiaux.....	35
<b>Tableau VIII:</b> Répartition selon l’envahissement ganglionnaire.....	43
<b>Tableau IX :</b> L’expression de la réponse pathologique en relation avec l’âge.....	47
<b>Tableau X :</b> L’expression de la réponse pathologique en relation avec le grade histologique SBR.....	48
<b>Tableau XI :</b> L’expression de la réponse pathologique en relation avec la taille tumorale.....	48
<b>Tableau XII :</b> L’expression de la réponse pathologique en relation avec les récepteurs hormonaux.....	49
<b>Tableau XIII :</b> L’expression de la réponse pathologique en relation avec l’index KI67.....	50

## Liste des abréviations

---

**ADCC** : cytotoxicité dépendante des anticorps  
**AND** : Acide désoxyribonucléique  
**ATP** : Adénine triphosphate  
**BAD** : BCL2-associated agonist of cell death  
**BRCA1 et 2**: Breast cancer 1 et 2  
**CDC** : cytotoxicité dépendante du complément  
**CTNA** : thérapie néo adjuvante  
**EGFR** : Récepteur de facteur de croissance épithélial (Epidermal Growth Factor Receptor)  
**erbB** : protein family or epidermal growth factor receptor EGFR family  
**ERK**: Extracellular signal Regulated kinase  
**GDP**: Guanine diphosphate  
**GTP**: Guanine triphosphate  
**HER2**: Human epidermal growth factor receptor 2  
**mTOR**: Mammalian Target Of Rapamycin  
**MEK**: Mitogen-activated extracellular signal regulated kinase-activating kinase  
**MAPK**: Mitogen-activated protein kinase  
**NRG**: Neuregulin  
**NF- $\kappa$ B**: nuclear Factor-kappa B  
**N-**: Absence d'invasion ganglionnaire  
**N+**: Invasion ganglionnaire  
**NK** : Natural killer  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**PIP2** : phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate  
**PIP3** : phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate  
**PDK1**: phosphatidylinositol 3-dépendant kinase 1  
**PCR**: réponse pathologique complète  
**PI3K** : Phosphoinositide 3-kinase  
**RE** : Récepteur de l'œstrogène  
**RP** : Récepteur de progestérone  
**RH** : Récepteurs Hormonaux  
**RAS** : Rat sarcoma  
**RAF** : Rat fibrosarcoma  
**RCP** : Résumé des caractéristiques du produit  
**SBR** : Scarff Bloom et Richardson  
**SH2** : Src homology 2  
**TNM**: Tumor Node Metastasis  
**TK**: tyrosine Kinase

# GLOSSAIRE

---

**Activité génitale** : C'est la période comprise entre la puberté et la ménopause ( autrement dit celle où la femme peut avoir des enfants).

**Adénopathie** : augmentation, douloureuse ou non, de la taille d'un ganglion qui devient dur et, parfois, enflammé. Une adénopathie peut être provoquée par une infection ou par la migration de cellules cancéreuses qui proviennent d'un organe ou d'un tissu voisin.

**Anatomopathologiste** : médecin spécialiste qui examine au microscope des cellules\* et des tissus\* prélevés sur le patient. Son rôle est déterminant pour le diagnostic et l'orientation du choix des traitements lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire. Il est aussi appelé pathologiste.

**Anticorps monoclonal** : produit fabriqué par génie génétique qui repère et bloque certains récepteurs des cellules cancéreuses, les empêchant de se développer.

**Autorisation de mise sur le marché** : autorisation de commercialisation d'un médicament après évaluation de son rapport bénéfice/risque, délivré par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) ou l'EMA (European medicines agency).  
Abrégé en AMM.

**Cancer** : maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne.

**Cellule épithéliale** : cellule de l'épithélium, tissu qui recouvre les surfaces externes de l'organisme (peau, muqueuse des orifices) et internes (tube digestif, glandes\*). Un cancer qui se développe sur un épithélium est un carcinome.

**Curage axillaire** : acte chirurgical qui consiste à enlever des ganglions situés sous l'aisselle (ganglions axillaires).

**Curage ganglionnaire** : opération chirurgicale qui consiste à enlever une partie des ganglions afin d'examiner s'ils sont atteints par des cellules cancéreuses.

**Essai clinique** : étude scientifique menée avec des patients, dont l'objectif est de rechercher de meilleures modalités de prise en charge du cancer. Un essai clinique peut porter sur la prévention, le dépistage, le diagnostic, un traitement ou la qualité de vie.

**Examen anatomopathologique** : examen qui consiste à étudier des tissus ou des cellules prélevés sur un patient pour repérer et analyser des anomalies liées à une maladie. L'examen se fait d'abord à l'œil nu, puis au microscope, par un médecin appelé anatomopathologiste ou pathologiste. Cet examen permet d'établir le diagnostic, de préciser le type de cancer et ainsi, d'orienter le choix des traitements.

# GLOSSAIRE

---

**Examen clinique :** moment de la consultation au cours duquel le médecin, après avoir posé des questions au patient, l'examine (il l'ausculte, le palpe, etc.).

**Facteur de croissance :** médicament qui favorise la production de cellules-souches, à l'origine des différentes cellules du sang : les globules rouges qui servent à transporter l'oxygène, les globules blancs qui combattent les infections, et les plaquettes qui contribuent à la coagulation du sang.

**Glande :** organe dont la fonction est de fabriquer certaines substances qu'il libère ensuite, soit dans le sang (glande endocrine), soit à l'extérieur de l'organisme (glande exocrine). Les glandes mammaires produisent le lait maternel. Certaines glandes, comme les ovaires, produisent des hormones indispensables au bon fonctionnement de l'organisme.

**HER2 :** protéines présentes à la surface des cellules cancéreuses qui ont pour propriété de favoriser la croissance de ces cellules.

**Hormone :** substance produite par une glande. Les hormones agissent sur le développement ou le fonctionnement d'un organe. Il existe un grand nombre d'hormones, qui sont indispensables au bon fonctionnement du corps. Chaque hormone a une fonction précise, comme stimuler la croissance, gérer le stress, contrôler la fertilité, réguler la température du corps, etc. Parfois, elles stimulent la croissance de cellules cancéreuses.

**Hormonosensible :** se dit d'un cancer dont la croissance est stimulée par des hormones. Un traitement hormonal permet alors de freiner ou de stopper le développement de ces cancers.

**Infiltrant :** qui se rapporte à un cancer dont les cellules ont envahi les tissus voisins de ceux dans lesquels la tumeur s'est initialement développée.

**In situ :** expression latine qui signifie « resté en place » pour parler d'un cancer dont les cellules sont demeurées dans la couche de tissu dans laquelle elles se sont développées. On parle de cancer in situ par différence avec un cancer infiltrant.

**Membrane basale :** fine enveloppe qui tapisse ou enveloppe un organe ou une cavité du corps et la sépare des tissus environnants.

**Métastase :** tumeur formée à partir de cellules cancéreuses qui se sont détachées d'une première tumeur (tumeur primitive) et qui ont migré par les vaisseaux lymphatiques ou les vaisseaux sanguins dans une autre partie du corps où elles se sont installées. Les métastases se développent de préférence dans les poumons, le foie, les os, le cerveau. Ce n'est pas un autre cancer, mais le cancer initial qui s'est propagé. Par exemple, une métastase d'un cancer du sein installée sur un poumon est une tumeur constituée de cellules de sein malade ; ce n'est

# GLOSSAIRE

---

pas un cancer du poumon. Le risque de développer des métastases dépend des particularités de la première tumeur.

**Métastatique** : qui a produit des métastases.

**Récepteurs hormonaux** : protéines situées à la surface de certaines cellules qui détectent les hormones qui passent dans le sang et les captent.

**Récidive** : réapparition de cellules cancéreuses, au même endroit ou dans une autre région du corps. Une récidive peut survenir très tôt après la fin des traitements, mais aussi après une longue période de rémission. On parle aussi de rechute.

**Recommandation** : document destiné à aider les professionnels de santé à proposer des examens ou des traitements adaptés à un patient dans une situation donnée. Les référentiels résultent de l'analyse des essais cliniques internationaux et de l'avis d'experts. On parle aussi de recommandations de bonne pratique.

**Stade** : degré d'extension d'un cancer. Le stade du cancer est spécifié au moyen d'une classification qui prend en compte la taille de la tumeur et la présence ou non de cellules cancéreuses dans les ganglions et dans d'autres parties du corps. Ces informations précisées au moment du diagnostic sont déterminantes pour le choix des traitements.

**Thérapie ciblée** : traitement à l'aide de médicaments qui, selon leur cible, visent à freiner ou à bloquer la croissance de la cellule cancéreuse, en l'affamant, en provoquant sa destruction, en dirigeant le système immunitaire contre elle ou en l'incitant à redevenir normale. On parle aussi de thérapeutique ou de traitement ciblé.

**Tumeur** : grosseur plus ou moins volumineuse due à une multiplication excessive de cellules normales (tumeur bénigne) ou anormales (tumeur maligne). Les tumeurs bénignes (comme les verrues...) se développent de façon localisée sans altérer les tissus voisins. Les tumeurs malignes (cancer) ont tendance à envahir les tissus voisins et à migrer dans d'autres parties du corps, produisant des métastases.

# Introduction



## **Introduction**

La notion de « cancer du sein » relève d'un nomenclature générique qui fait référence à tout un ensemble de prolifération néoplasique de la glande mammaire qui diffère tant du point de vue histologique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif (**Marina et Tafforeau, 2005**).

Le carcinome mammaire est de loin le cancer le plus fréquent chez la femme à travers le monde avec plus de 1.6 million de nouveaux cas en 2012 et plus de 500000 décès (**Globocan, 2012**). En Algérie, le cancer du sein vient en tête de cancer recensé avec 6625 nouveaux cas diagnostiqués en 2012 (**Terki et al., 2015**).

Cliniquement les cancers du sein sont très hétérogènes dans leur présentation, leur pronostic et leur réponse aux traitements, et les classifications histologiques et cliniques actuelles ne permettent pas de prédire totalement leur évolution. (**Bekkouche et al., 2013**)

L'évaluation de l'expression de l'hormone HER2/neu ou ERBB2 est devenue indispensable pour la prise en charge des patientes porteuses d'un cancer du sein vu qu'elle donne une information d'ordre pronostique et thérapeutique.

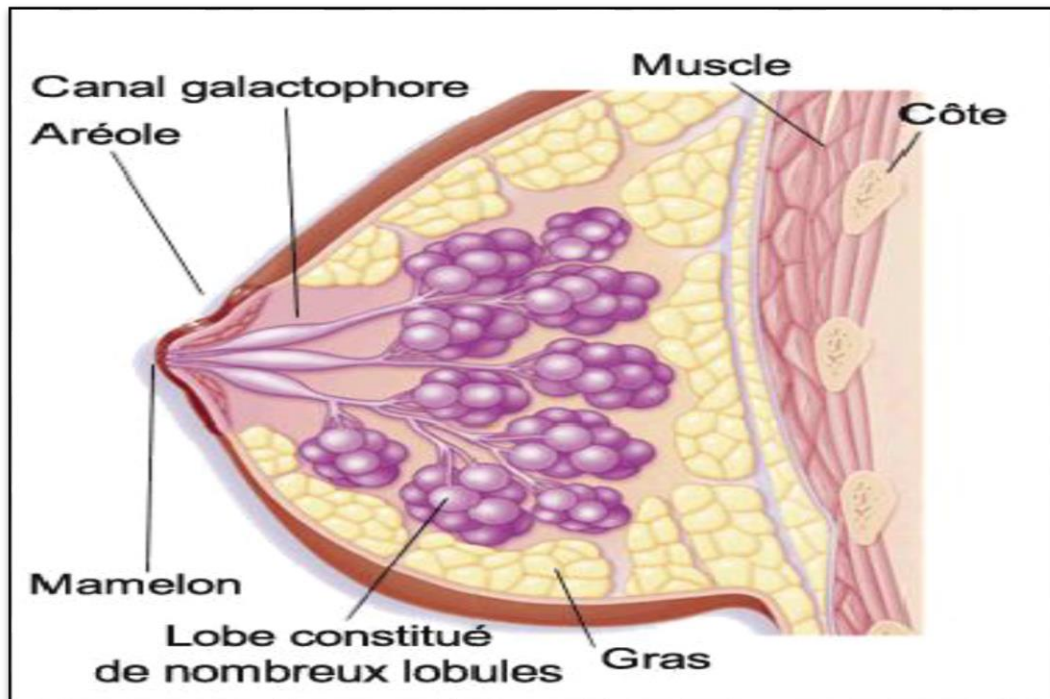
Le cancer du sein surexprimant l'HER2 appartient à un sous-groupe défini par des caractéristiques pathologiques agressives et un taux élevé d'événements métastatiques. L'utilisation du Trastuzumab, un anticorps monoclonal ciblé contre le récepteur d'HER2 en plus de la chimiothérapie cytotoxique, a radicalement changé l'histoire naturelle des cancers du sein.

Le Trastuzumab est actuellement administré en néoadjuvant avec des taux de réponse pathologique complète plus élevés que lors d'une administration de chimiothérapie seule. Notre étude au niveau de centre de Pierre et Marie Curie CPMC d'Alger a pour but de préciser le taux de la réponse pathologique complète, de s'intéresser aux patientes non répondeuses à cet anticorps et de rechercher les facteurs prédictifs à la résistance au traitement.

**Généralité**

### I. Cancer du sein et épidémiologie :

La glande mammaire est un organe en évolution permanente sous l'influence d'hormones et de facteurs de croissance. Ceci en fait un organe à part du point de vue du nombre de cellules en croissance et en différenciation, et donc le rend plus susceptible aux transformations cancéreuses (Mombelli, 2014) (Figure 1).

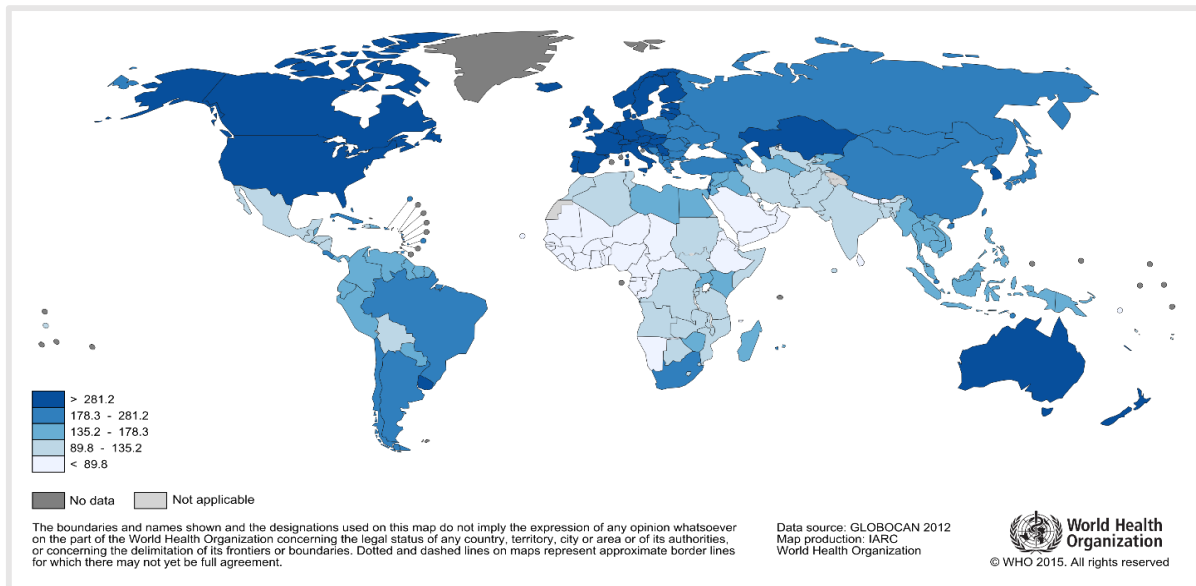


**Figure 1** : représentation schématique d'une glande mammaire : coupe sagittale (Mombelli, 2014).

Le cancer du sein est une maladie très hétérogène, il en existe plusieurs types aux caractéristiques différentes (Parisotto, 2010). La grande majorité des cancers mammaires naissent au niveau des cellules épithéliales ; ils sont appelés « carcinomes » et prennent rarement naissance à partir des éléments conjonctifs de la glande mammaire, appelés « sarcomes » (Thomas, 2007). L'apparition de métastases constitue l'une des complications majeures du cancer du sein (Gallet, 2006). Elles sont caractérisées par un tropisme pulmonaire, hépatique, cérébral et osseux (Vanhecke, 2008).

## Généralité

Il existe une grande disparité selon les régions du monde, l'Europe et l'Amérique du Nord sont 4 à 5 fois plus touchées que l'Asie. La France est un des pays au monde à avoir le plus fort taux d'incidence de cancer du sein avec un taux standardisé de 105 pour 100 000 personnes-années (**Globocan, 2012**) (**Figure 2**).



**Figure 2:** Taux d'incidence standardisés sur la population mondiale des cancers du sein de la femme en 2012 (pour 100 000) (**Globocan, 2012**).

En Algérie, le cancer du sein vient en tête des cas de cancer recensés avec 6625 nouveaux cas diagnostiqués en 2012. Dans 19.9% sont des patientes atteintes de cancer du sein surexprimant HER2 (**Teki et al., 2015**).

Le cancer du sein chez la femme prend des proportions épidémiques renseignant sur les obligations en matière de prise en charge tant sur le plan préventif que curatif. Son incidence connaît une progression exponentielle alarmante depuis environ 25 ans. A partir des années 1990, il est devenu plus fréquent que le cancer du col de l'utérus. Les données du registre d'Alger illustrent bien cette augmentation réelle et régulière. En effet, l'incidence est passée de 14,5 nouveaux cas pour  $10^5$  habitants en 1993 à 70,2 pour  $10^5$  en 2012 (**Registre du cancer d'Alger, 2012**).

Le cancer du sein affecte de manière relativement importante la femme jeune. L'âge médian est à 47 ans selon les données du registre d'Alger de 2012. Les premiers cas de cancer du sein surviennent dès l'âge de 15 ans (**Registre du cancer d'Algérie, 2012**).

## I. 1. Facteurs de risque :

Il existe de nombreux facteurs de risque liés au développement du cancer du sein dont la majorité sont résumés dans le **tableau I**.

**Tableau I : Facteur de risque reconnu de cancer du sein**

---

<b>Facteurs</b>	
<b>Sexe</b>	Plus fréquent chez la femme (1% de cas masculin)
<b>Age</b>	L'incidence est en augmentation après 30 ans avec un pic entre 50 et 78 ans
<b>Antécédents familiaux et prédisposition génétique</b>	Antécédents personnels de cancer du sein Mère, sœur, tante.... mutations des gènes BRCA1, BRAC2
<b>Facteurs hormonaux</b>	L'âge précoce à la puberté (avant l'âge de 12ans). L'âge tardif à la ménopause (après 50 ans). L'âge tardif de première grossesse Traitement hormonal substitutif (THS)
<b>Obésité</b>	
<b>Facteurs environnementaux</b>	-pollution aux pesticides - l'exposition à des rayons ionisants -la sédentarité avec la réduction de l'activité physique, -la prise de la pilule, de tabac et/ou la consommation excessive d'alcool

---

## I. 2. Facteurs pronostiques :

### I. 2. 1. Facteurs cliniques :

#### ✓ L'âge :

Un âge  $\leq 40$  ans est associé à des taux de rechute et de mortalité plus élevés que ceux rapportés en population générale (**Sidoni et al., 2003**). Pour des stades M0 sans métastases, la survie à 5 et 10 ans est respectivement de 67% et 52% pour une patiente de moins de 35 ans, de 79% et 63% pour une patiente de 35 à 65 ans ; pour les femmes de plus de 75 ans la survie passe à 51% et 25% (**Grogan et al., 2012**).

### ✓ **La grossesse :**

La survenue d'un cancer du sein en cours de grossesse et en post partum est considérée comme un facteur de mauvais pronostic (**Spielmann et al., 2009**).

### ✓ **Le stade TNM :**

La classification TNM permet de classer les cancers selon leur taille tumorale (T), le statut ganglionnaire de leurs aires de drainage (N) et la présence de métastase(s) à distance (M) (**Annexe I**). À partir de ce trépied, les résultats TNM sont regroupés en différents stades liés au pronostic : plus le stade est élevé, plus le pronostic est mauvais. (**Tardivon et al., 2017**)

## **I. 2. 2. Facteurs histologiques :**

### ✓ **Statut histologique des ganglions axillaires :**

Il constitue le facteur pronostique le plus important pour prédire les rechutes métastatiques et la survie des patientes. La survie globale à 10 ans passe de 75% pour les patientes dites « N - » à 25-30% pour les patientes dites « N+ » (**Dabakuyo et al., 2008**). Les études montrent que les patientes ayant un envahissement des ganglions locorégionaux prouvé histologiquement ont un pronostic plus défavorable. Pour qu'il soit établi un nombre minimum de 10 ganglions axillaires, doivent être prélevés et sectionnés en tranches de 2mm et toutes les tranches doivent être examinés (**Nemoto et al., 1980**).

### ✓ **La taille histologique :**

La taille de la tumeur représente un élément fondamental, le risque métastatique croît de façon linéaire avec elle (**Sanglier et al., 2009**). Il y a une relation significative bien établie entre la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et le pronostic. (**Mignotte, 2011**). La tumorale intervient aussi dans le choix du traitement locorégional, mastectomie ou tumorectomie et dans le choix de la chimiothérapie néoadjuvante pour les tumeurs de plus de 3mm (**Sanglier et al., 2009**).

### ✓ **Grade Histologique :**

Le grade histologique constitue un facteur pronostique important et indépendant pour le risque métastatique et la survie dans les deux groupes « N+ » (envahissement ganglionnaire)

et « N-» (absence d'envahissement ganglionnaire). Le « grading de Scarff Bloom » et « Richardson » (SBR) modifié par Elston et Ellis est le plus utilisé (**Penault-Llorca et al., 2002**) (**Annexe II**).

### ✓ **Type histologique :**

Certains types histologiques de carcinomes infiltrant du sein ont fait la preuve de leur bon pronostic tel que le carcinome tubuleux, colloïde, les carcinomes médullaires, papillaire, cribriforme et adénoïdes kystiques. Le carcinome lobulaire, quant à lui, présente de manière globale un pronostic meilleur que le carcinome de type canalaire (**Lamchahab, 2014**).

### **I.2.3. Les facteurs biologiques et moléculaires :**

#### ✓ **Les récepteurs hormonaux :**

L'évaluation des récepteurs hormonaux, récepteurs des estrogènes (RE) et de la progestérone (RP), est importante dans le cancer du sein, et permettrait de s'orienter vers un traitement hormonal ciblé. Cette mesure a une valeur pronostique prédictive bien établie (**Mombelli, 2014**).

#### ✓ **HER2 :**

Le gène *HER2* (human epidermal growth factor receptor 2) est amplifié dans 15 à 20% des cancers du sein. La surexpression de sa protéine est associée à un pronostic défavorable, caractérisant des tumeurs avec un grade et un indice de prolifération élevés, une atteinte ganglionnaire plus fréquente, et un risque de récurrence plus important (**Guerin et al., 2015**).

#### ✓ **Ki-67 :** le Ki-67 est un antigène nucléaire exprimé par les cellules en prolifération.

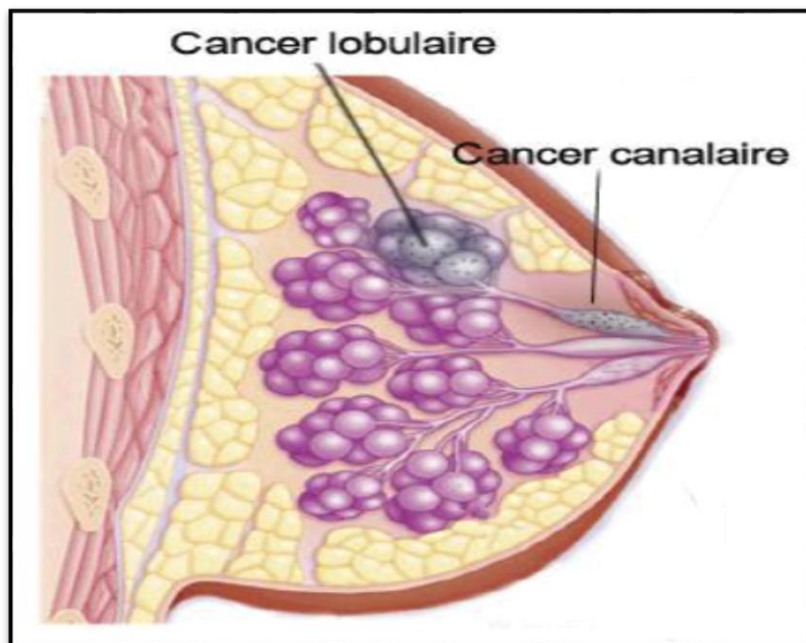
L'index Ki-67 permet donc d'évaluer le taux de prolifération des cellules tumorales, qui est un des paramètres pronostiques les plus importants dans les cancers du sein, leur détermination se fait par une technique immunohistochimique. Dans l'étude de Rudolph et al les patientes présentant un index de prolifération élevé ont un risque de 5 à 20 fois plus fort de décès (**Mombelli, 2014**).

### I. 3. Classification des cancers du sein :

#### I. 3. 1. Classification Histologique des cancers du sein :

La classification histologique, est la classification des tumeurs en fonction de leur nature anatomo-pathologique, à ce jour utilisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (OMS, 2012) (**Annexe III**).

Le cancer du sein se développe à partir d'un constituant histologique du sein, la plupart des lésions mammaires (98%) sont issues du revêtement des canaux galactophores ou des lobules, ce sont les carcinomes. Selon leur localisation, ils seront qualifiés de canalaire (85 à 90% des cas) ou lobulaire (10 à 15%) (**Figure 3**).



**Figure 3** : Possibles localisations de cancer du sein (**Mombelli, 2014**).

#### I. 3. 2. Classification Moléculaire :

Les données des profils d'expression ont permis d'individualiser cinq principaux sous types moléculaires parmi les carcinomes infiltrant (**Tableau II**)



**Tableau II:** caractéristiques des sous-types moléculaire de cancer du sein (Goldhirsch et al., 2013).

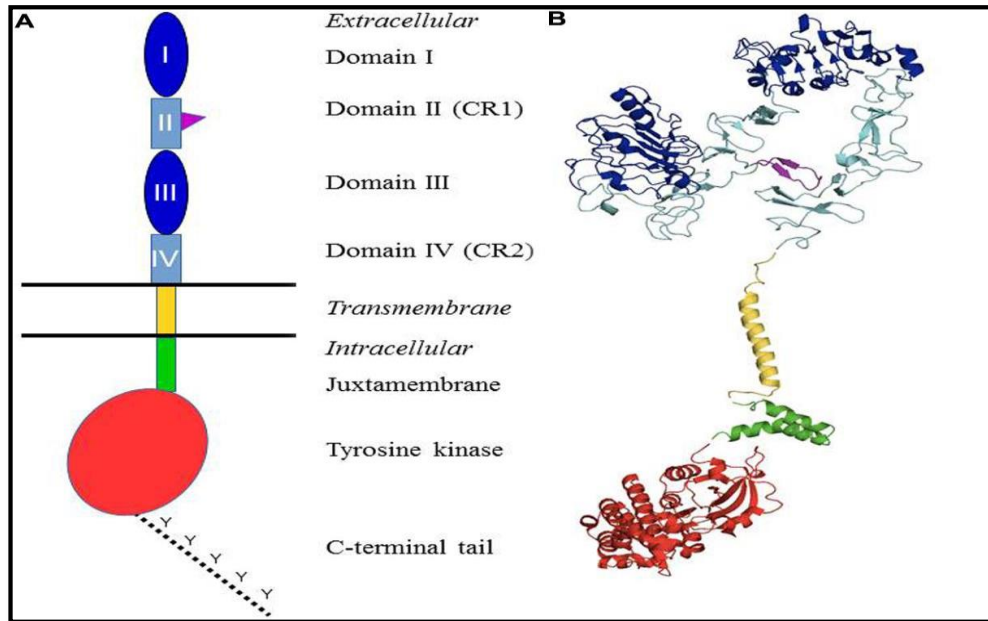
Sous-groupes	Expression des RH	Expression du HER2	Particularités cliniques et/ou anatomopathologiques
Luminales A	+++	-	Grade I- très bon pronostic (très) hormonosensibles
Luminales B	++	-	Index prolifération élevé Pronostic intermédiaire +/- hormonosensibles
Surexprimant HER2	- ou+	+++	Mauvais pronostic mais possibilité de thérapies ciblées antiHER2
Basal-like	-	-	Haut grade (grade III), mauvais pronostic
Claudin-low	-	-	Sous-catégorie de tumeurs triple négatives. Mauvais pronostic

## II. Récepteur HER-2 :

Le récepteur HER2 est aussi appelé erbB2 en raison de sa similarité de séquence avec l'oncogène viral *v-erb-B* (virus de l'érythroblastose aviaire) et est aussi l'homologue humain du gène *NEU* isolé de cellules de neuroglioblastomes chez le rat (Mombelli, 2014).

Il s'agit d'une glycoprotéine d'un poids moléculaire de 185kDa, codée par le proto-oncogène *HER2/neu* (Clifford et al., 2007). Les récepteurs de cette famille présente une structure bien caractéristique organisée en trois domaines :

- ✓ Un domaine extracellulaire : Il comporte environ 630 acides aminés et 4 domaines: Les domaines I et III fixent le ligand et le II et IV comportent deux domaines riches en cystéine impliqués dans la formation de dimères entre les membres de la famille.
- ✓ Un domaine transmembranaire : qui permet l'ancrage du récepteur dans la membrane cellulaire.
- ✓ Un domaine intracytoplasmique riche en résidus tyrosine qui comprend : Le domaine catalytique tyrosine kinase, et une extrémité C-terminale qui inclut plusieurs sites d'autophosphorylation au niveau des résidus tyrosine et constitue une région régulatrice de l'activité du récepteur (Appert-Collin et al., 2015) (Figure 4).



**Figure 4 :** Domaines protéiques et la structure moléculaire du HER2 (Appert-Collin et al., 2015).

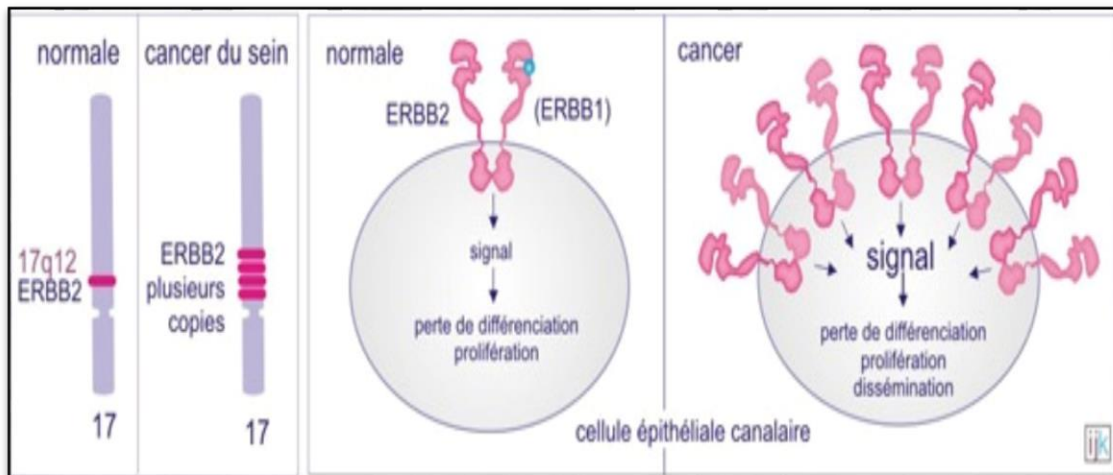
**A.** Représentation schématique des différents domaines ; **B.** La structure cristallographique du récepteur HER2.

## II. 1. Oncogène HER2

L'activation et la surexpression des oncogènes cellulaires jouent un rôle majeur dans le développement des cancers humains. L'oncogène *HER2* (*ERBB2*, *Her2 /neu*, *c-erb-2*) est localisé sur le bras long du chromosome 17 (17q21) et code la protéine transmembranaire HER2 (Vincent-Salomon, 2012). Le gène a été identifié la première fois en 1981 et c'est en 1987 que Slamon et ses collaborateurs ont décrit pour la première fois son importance biologique dans le cancer du sein (Lahzaoui, 2013). Il appartient à la famille des récepteurs aux facteurs de croissance à activité tyrosine kinase, constituée de quatre récepteurs membranaires : EGFR ou HER1, HER2, HER3 et HER4 (Appert-Collin et al., 2015).

Dans le cancer du sein, le gène codant la protéine HER2 est amplifié chez 20 à 30% des patientes (Clifford et al., 2007). L'activation de l'oncogène HER2 provient de la surexpression de la protéine qui peut provenir elle-même d'une amplification génique, c'est-à-dire d'une multiplication du nombre de copies du gène HER2, dont la conséquence est la stimulation de sa transcription. Il arrive aussi que HER2 soit surexprimé à la suite de modifications de l'activité transcriptionnelle et/ou post-transcriptionnelle, sans amplification génique.

Sur le plan cellulaire, ce dérèglement de l'expression du gène *HER2* induit une augmentation de la croissance cellulaire et du potentiel métastatique (Mombelli, 2014). Cet état de surexpression d'HER2 est de mauvais pronostic pour la patiente. Ces tumeurs grandissent plus rapidement, sont plus agressives et beaucoup moins sensibles à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie. Le cancer HER2+ tend à être plus agressif que tous les autres types de cancer du sein (Louis Merlin, 2014) (Figure 5).



**Figure 5:** La localisation chromosomique d'erb2 et son amplification dans le génome des cellules en provenance de la glande mammaire cancéreuse.

Un excès d'expression d'ERBB2 amène à une signale forte de croissance cellulaire.

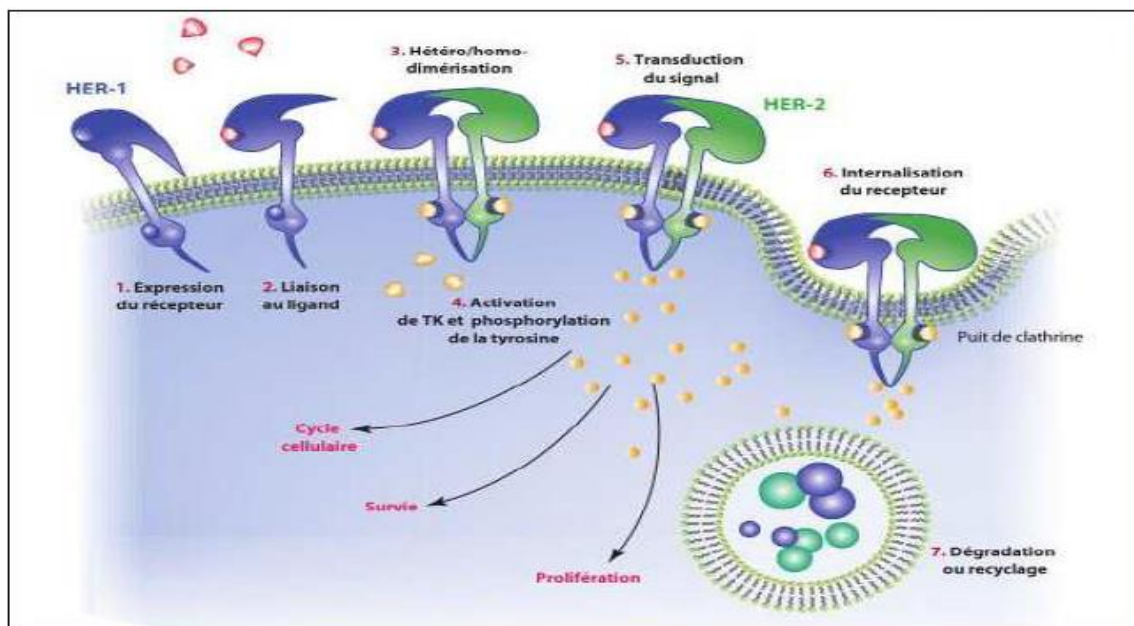
### II. 2. Rôle de HER-2 :

Chez l'homme, la protéine HER2 est normalement exprimée dans l'épithélium de très nombreux organes (sein, poumon, estomac, vessie, pancréas, prostate, placenta,...) (Citri *et al.*, 2006). Elle intervient d'une part, dans la transduction des signaux de prolifération et de différenciation cellulaire, d'autre part, dans l'embryogenèse et la motilité cellulaire. Elle a aussi un effet anti-apoptotique (Hubert, 2006).

L'activation de l'oncogène HER2 passe le plus souvent par une amplification génique et se traduit par une surexpression protéique détectable en immunohistochimie et constitue un facteur de mauvais pronostic (Grogan *et al.*, 2012). De nombreuses études démontrent l'intérêt d'utiliser le taux de l'HER2 circulant comme outil de suivi thérapeutique dans le cancer du sein métastatique surexprimant HER2 (Saglier *et al.*, 2009).

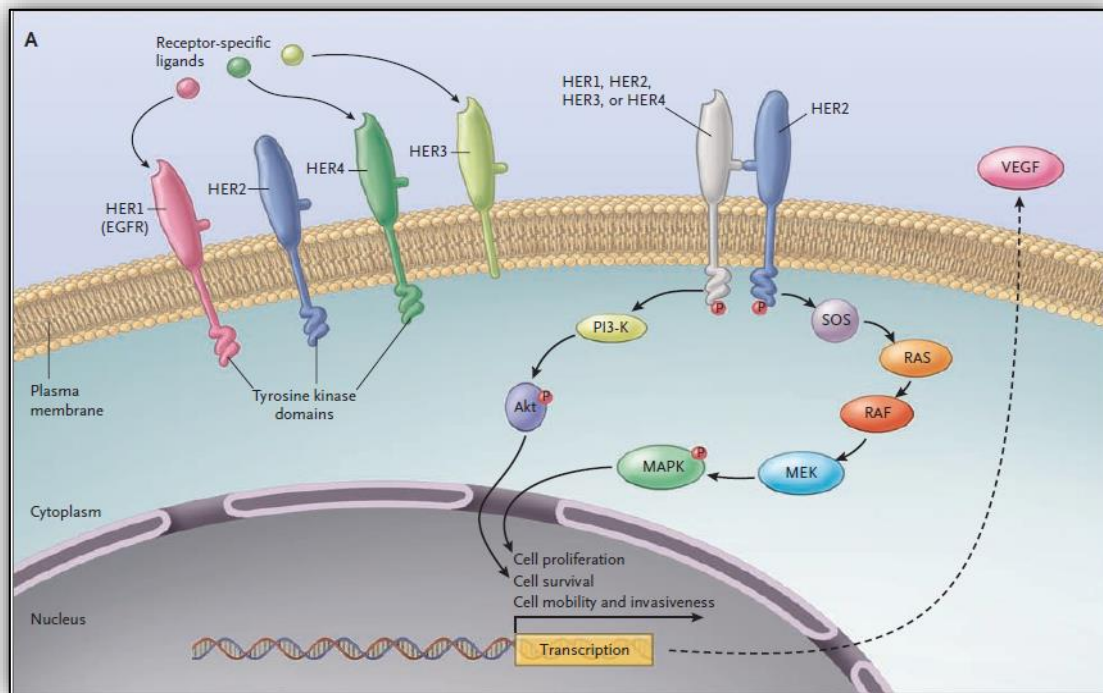
### II. 3. Activation et voies de signalisations du récepteur HER2 :

Les récepteurs de la famille HER sont activés par dimérisation (sous forme d'homo ou hétérodimères) induite après fixation d'un ligand spécifique. Pour HER2, aucun ligand spécifique n'a été identifié. Il présente la particularité d'une conformation physiologique dite « ouverte » mimant un état de dimérisation permanente qui lui permet d'interagir comme partenaire privilégié avec les autres récepteurs de la même famille. Alors que les autres récepteurs HER ont une configuration « repliée » en l'absence de fixation de leur ligand, HER2 se dimérise sans avoir lui-même fixé de ligand spécifique direct (Monnier *et al.*, 2014) (Figure 6).



**Figure 6 :** Différentes étapes du cycle de vie d'un récepteurs HER. (Genevee, 2014).

La dimérisation du récepteur HER activerait la fonction tyrosine kinase du domaine intracellulaire, qui, à son tour, déclencherait une trans-autophosphorylation de certains résidus tyrosine de l'extrémité carboxy-terminale. Dans cette conformation active, le récepteur déclenche les voies de signalisation en aval. Ses résidus tyrosine phosphorylés, deviennent des points d'ancrage pour différentes protéines cytoplasmiques à domaines SH2 (*Src homology domain 2*). Domaine SH2 comme la phosphoinositide 3-kinase (PI3K), la phospholipase C (PLC) et la molécule adaptatrice Grb2 (Appert-Collin *et al.*, 2015) (Figure 7).



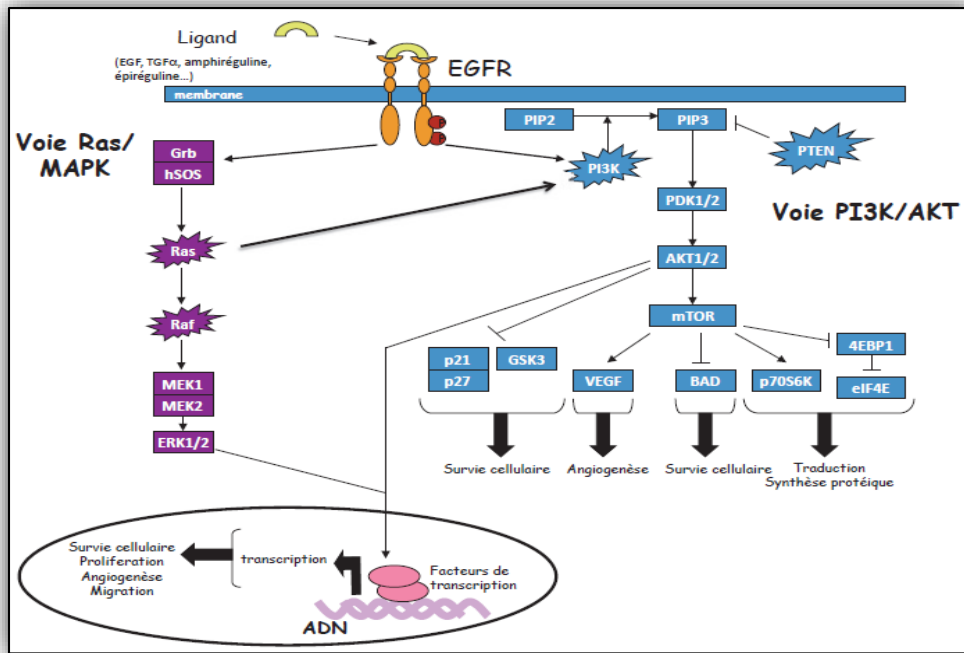
**Figure 7:** La voie de signalisation des récepteurs aux EGF(ErbB) (Clifford *et al.*, 2007).

Les deux principales voies de signalisation activées sont la voie **MAP Kinase** (Mitogen Activated Protein Kinases) et la voie **PI3K** (Phosphoinositide 3-kinase) mais aussi les voies passant par la phospholipase C et la voie **STATS** (PAK-JNK-K-JNK) (Fumoleau *et al.*, 2007). La voie **RAS/MAPK** conduit à la phosphorylation de la protéine kinase ERK. Celle-ci va être transloquée dans le noyau pour activer des facteurs de transcription (c-FOS, c-MYC, c-JUN ou JUNB). (Genevee, 2014). Ces derniers vont à leur tour stimuler l'expression d'un grand nombre de gènes, en particulier ceux de la cycline D1 et de cdk6 ayant un rôle majeur dans l'initiation du cycle cellulaire en G1 donc une augmentation de la division cellulaire (Astrid *et al.*, 2010).

La voie **PI3K/AKT** conduit à l'activation de la protéine kinase **AKT** *via* une phosphorylation. Cette protéine activée va agir sur différents facteurs avec entre autres **VEGF** (Vascularendothelial growth factor) ou encore **P21** qui protège la cellule contre l'apoptose et la conduit vers une division cellulaire (Astrid *et al.*, 2010).

D'autres voies de signalisation dites « accessoires » coexistent (ex. voie **Stat3**), régulant le signal de prolifération de manière complexe (Moise *et al.*, 2012).

L'ensemble de ces voies de signalisation active des protéines impliquées dans la prolifération cellulaire, l'angiogenèse, la migration cellulaire, la différenciation cellulaire ou bien encore dans la survie cellulaire (Astrid *et al.*, 2010) (Figure 8).



**Figure 8** : Schéma général simplifié des voies RAS/MAPK et PI3K/AKT. (Astrid *et al.*, 2010)

L'amplitude et la durée des signaux de signalisation intracellulaire varient en fonction du type de combinaison de dimères, de ligands et des conditions les ayant déclenchées (Blay, 2010). Ainsi, les hétérodimères formés avec HER2 sont plus stables à la surface de la membrane cellulaire que ses homologues du fait d'une fréquence d'endocytose plus faible (Moise *et al.*, 2012). Par ailleurs, les homo ou hétérodimères HER2 sont majoritairement redirigés vers le recyclage après internalisation par endocytose contrairement aux autres hétérodimères qui seront dégradés la plupart du temps (Blay, 2010).

## II. 4. Récepteur HER2 et Cancer du sein

Parmi les tumeurs du sein, 15 à 20 % sont HER2 positives (Loibl, 2016). La surexpression de l'HER2 joue un rôle dans la carcinogenèse et la progression du cancer du sein. Elle apparaît tôt et reste stable durant l'histoire naturelle de la maladie. Une cellule cancéreuse surexprimant HER2 présente jusqu'à 100 fois plus de récepteurs à sa surface qu'une cellule saine du fait d'une amplification du gène codant pour la protéine dans 95% des cas ou encore d'une

mutation. Cette surexpression est corrélée à une activité constitutive du domaine à tyrosine kinase des récepteurs à l'origine du potentiel carcinogène de HER2.

### III. Stratégies thérapeutiques du cancer du sein :

Le but du traitement du cancer du sein est non seulement d'éliminer la tumeur primaire, mais aussi les métastases. Trois types de traitements sont utilisés pour traiter les cancers du sein : la chirurgie, la radiothérapie, les traitements médicamenteux (chimiothérapie, thérapies ciblées et hormonothérapie) (**Annexe IV**).

#### III. 1. Réponse pathologique complète (pCR) :

La réponse pathologique complète est largement admise comme but ultime d'une chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) efficace, et est désormais utilisée comme objectif principal dans presque tous les essais cliniques néo adjuvants (**Chen et al., 2012**). La plupart des études suivent la recommandation de Von Minckwitz selon laquelle la pCR, définie comme l'absence de tumeur résiduelle invasive et *in situ* dans le sein et les ganglions, est le meilleur moyen de discriminer les patientes de bon pronostic de celles de mauvais pronostic. Cependant une définition précise et uniforme est encore requise, différentes définitions de la pCR sont alors utilisées, incluant l'absence de tumeur invasive dans le sein seulement ou dans le sein et les ganglions, et l'absence ou non de tumeur *in situ*, également dans le sein seulement ou dans le sein et les ganglions (**Von Minckwitz et al., 2012**).

#### III. 2. Classification de la maladie résiduelle :

Afin d'apprécier la réponse à la chimiothérapie néo adjuvante, de nombreuses classifications histologiques ont été créées (**Annexe V**), sans qu'un standard soit établi. L'objectif de ces classifications est d'identifier les patients bons répondeurs et d'individualiser les répondeurs partiels. La plus couramment utilisée, notamment au Centre Pierre et Marie d'Alger, est la classification de Sataloff (**Sataloff et al., 1995**).

La classification de Sataloff a l'avantage d'être reproductible, de mieux différencier les réponses partielles dans la tumeur initiale et de tenir compte à la fois de la réponse au niveau de la glande mammaire et au niveau ganglionnaire axillaire (**Penault-Llorca et al., 2002**) (**Tableau III et IV**).

**Tableau III : Réponse sur le sein.**

---

**TA :** Effet thérapeutique total ou pratiquement total

---

**TB :** Effet thérapeutique supérieur subjectivement à 50 %

---

**TC :** Moins de 50 % d'effet thérapeutique mais effet évident

---

**TD :** Pas d'effet thérapeutique

---

**Tableau IV : Réponse ganglionnaire**

---

**NA :** Effet thérapeutique évident, pas de métastases

---

**NB :** Pas d'effet thérapeutique, pas de métastases

---

**NC :** Aspects d'effet thérapeutique, mais présence de métastases

---

**ND :** Pas d'effet thérapeutique, métastases viables

---

### III. 3. Thérapie ciblée :

Les thérapies ciblées sont des molécules thérapeutiques liant spécifiquement une protéine impliquée dans le développement tumoral. Elles agissent sur les mécanismes de régulation de la multiplication, la différenciation, l'apoptose et l'angiogenèse (**Genevee, 2014**). Deux grandes familles de médicaments de thérapies ciblées ont été développées : les inhibiteurs de protéines kinases et les anticorps monoclonaux.

Les **inhibiteurs de protéines kinases** sont des molécules de petites tailles, majoritairement inhibitrices des protéines kinases au niveau de récepteurs de divers facteurs de croissances. Exemple : le lapatinib (Tyverb®) et l'everolimus (Afinitor®).

Les **anticorps monoclonaux** reconnaissent des antigènes spécifiques exprimés par les cellules cancéreuses. Ils sont utilisés en oncologie pour d'une part, cibler et détruire des cellules tumorales *via* différents mécanismes : ADCC (Cytotoxicité Dépendante des Anticorps) et CDC (Cytotoxicité Dépendante du Complément). L'ADCC s'effectue par différentes cellules (monocytes, macrophages, cellules NK) capables de fixer le complexe anticorps/cellule

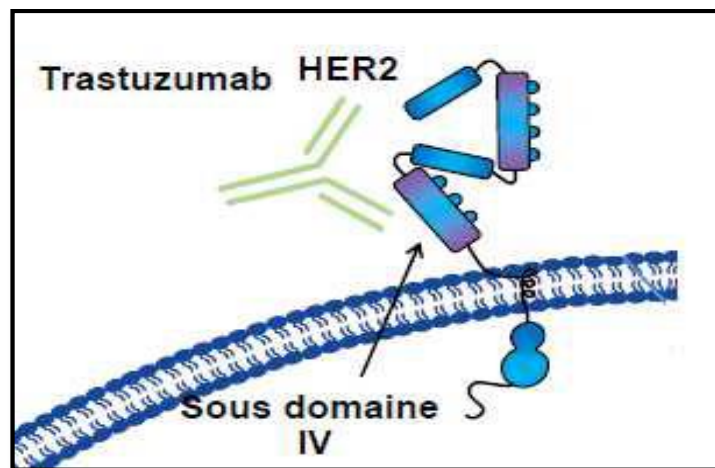


cancéreuse et provoquer la lyse de la cellule tumorale. La CDC résulte de la formation d'un complexe lytique après activation de protéines du complément. D'autre part, ces anticorps peuvent altérer les voies de signalisation intracellulaire régissant les propriétés de prolifération et survie de la cellule entre autres (**Genevee, 2014**).

### III.3.1 Le Trastuzumab :

Le Trastuzumab ou Herceptine® est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la sous classe des immunoglobulines G1 (IgG1) dirigé contre la protéine HER2 (**Mazoz, 2016**) Le trastuzumab est le premier anticorps développé ciblant HER2. Son action anti-tumorale est médiée par différents mécanismes comme l'inhibition de la transduction du signal, l'induction de l'apoptose, l'inhibition de l'angiogénèse, l'activation de l'immunité non spécifique (ADCC).

Le trastuzumab se lie *via* son fragment Fab, au sous domaine IV du domaine extracellulaire de HER2 (région juxta membranaire). Il s'agit d'un anticorps thérapeutique antagoniste vis-à-vis de HER2 qu'il va lier de manière hautement affine et spécifique. Bien que la molécule soit largement utilisée en thérapeutique, son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé (**Figure 9**).

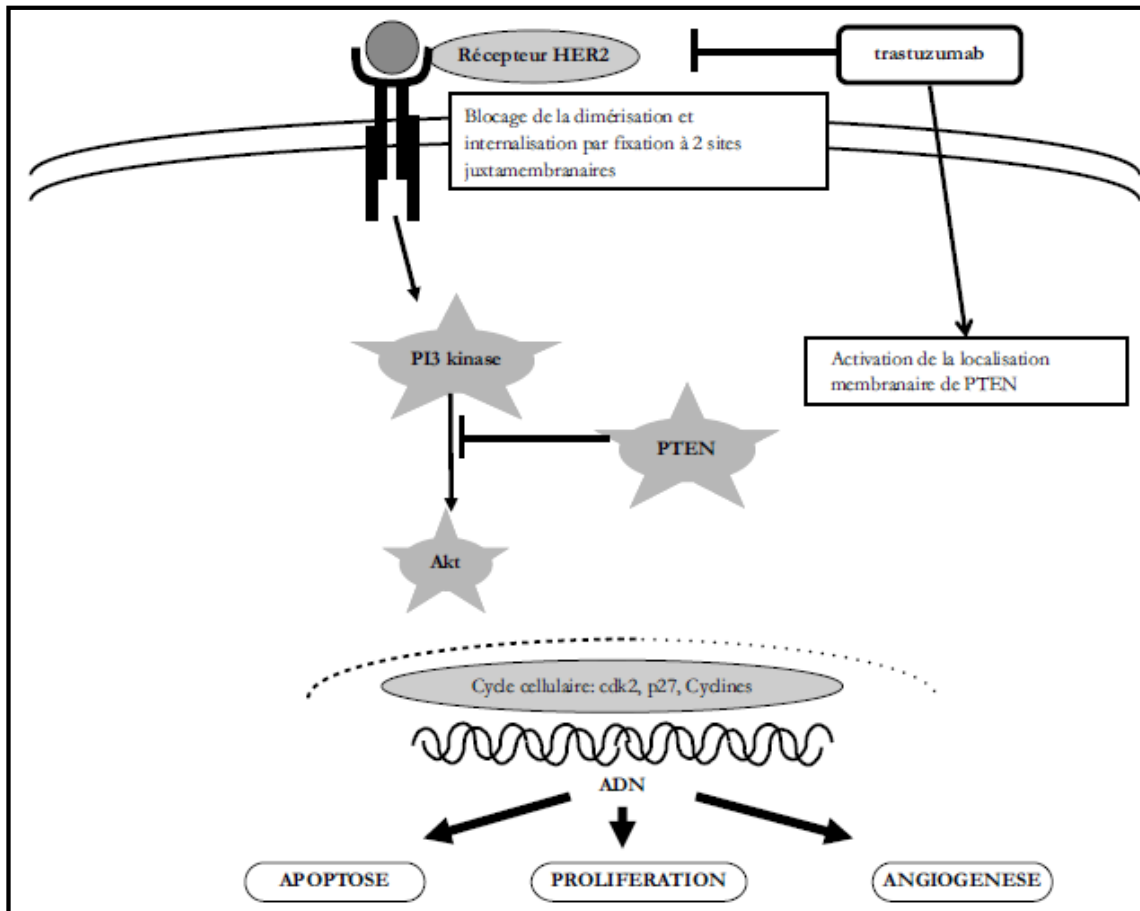


**Figure 9** - Interaction du Trastuzumab et HER2 (**Genève, 2014**).

Les différents mécanismes d'action anti-tumorale de l'Herceptin® au niveau intracellulaire et extracellulaire (clivage HER2) sont détaillés ci-dessous :

✓ **Au niveau intracellulaire**

Le Trastuzumab va bloquer l'activation de HER2 en masquant le domaine extracellulaire du récepteur. Il permet ainsi une inhibition de l'activation de la voie des protéines PI3K/AKT par suppression de la phosphorylation d'AKT (Junttila, 2009) (Figure 10).



**Figure 10** : Inhibition de l'activation de la voie PI3K/AKT (Magné *et al.*, 2010)

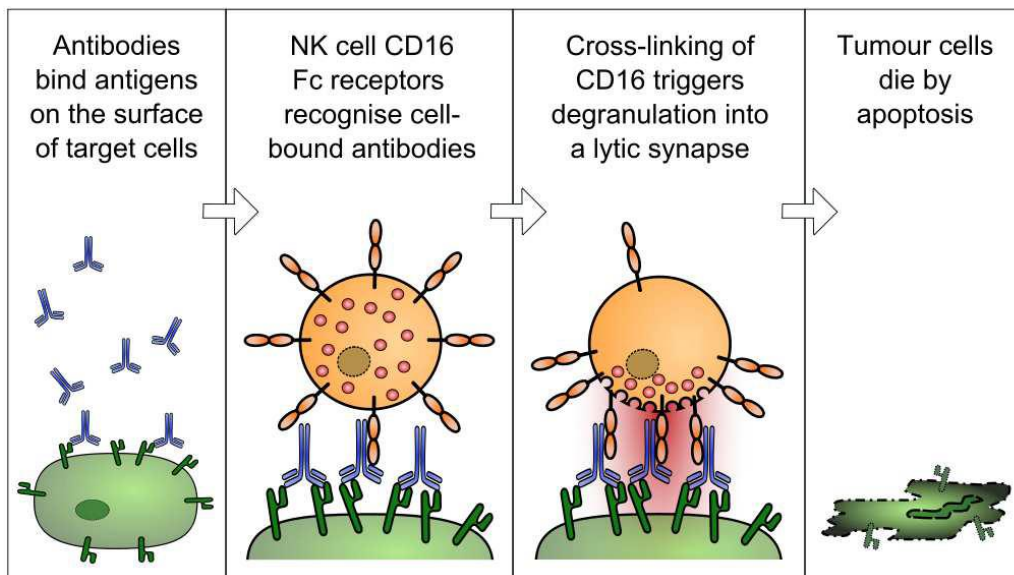
Dans le modèle présenté dans la figure 10, la liaison du Trastuzumab entraîne une augmentation de la localisation membranaire de PTEN qui constitue un inhibiteur de la voie PI3kinase/Akt. Cela entraîne une surexpression de la protéine suppresseur de tumeur p27kip1, qui a pour propriété d'inhiber CDK2, régulateur positif du cycle cellulaire. Cette cascade a donc pour conséquence l'arrêt du cycle cellulaire, une inhibition des mécanismes de réparation de l'ADN, et une induction de l'apoptose. (Magné *et al.*, 2010)

Le Trastuzumab participerait à l'inhibition de l'angiogenèse. Une surexpression de HER2 au niveau des cellules cancéreuses du sein est associée à une angiogenèse augmentée (Kumar, 2001) donc le Trastuzumab semble diminuer la production de VEGF par les cellules

cancéreuses uniquement *in vitro* laissant présumer un mécanisme anti-angiogénique indépendant du VEGF « *in vivo* ». (Izumi, 2002).

✓ **Au niveau extracellulaire**

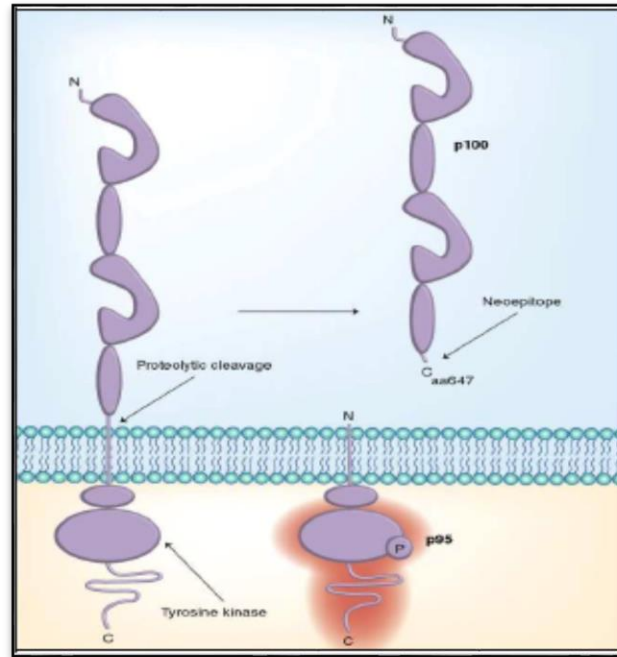
Le Trastuzumab va agir *via* un mécanisme d'ADCC. En effet, il est fixé à la surface d'une cellule tumorale, se lie *via* son domaine Fc à des cellules immunitaires qui possèdent un récepteur au fragment Fcγ « FcγR ». Les cellules NK (Natural killer) possèdent ce récepteur et font partie des cellules immunitaires clés dans l'ADCC induite par le Trastuzumab (Genevee, 2014). Après liaison de cet anticorps au FcγRIII, les cellules NK alors activées, vont libérer des perforines (substances perforant la membrane de la cellule). Les cellules tumorales surexprimant HER2 vont alors être lysées. Il a été établi *in vitro* que l'ADCC s'exerce préférentiellement sur les cellules cancéreuses surexprimant la protéine HER2 par opposition à celles ne la surexprimant pas. Le Trastuzumab est qualifié d'anticorps thérapeutique cytolytique en raison de sa toxicité *via* l'ADCC pour sa cible. (Izumi, 2002) (Figure 11).



**Figure 11** : Les différentes étapes de l'ADCC (Genevee, 2014)

Par ailleurs, le Trastuzumab va inhiber le clivage du domaine extracellulaire de HER2. En effet, HER2 peut être clivé par des métalloprotéinases ADAM (A Disintegrin And Metalloproteinase) présentes dans le tissu interstitiel. Le domaine extra cellulaire (ECD) est ainsi libéré, soluble dans le sérum. La protéine HER2 restante correspond à une protéine transmembranaire tronquée (p95) qui conserve une activité kinase « *in vitro* » suggérant qu'elle pourrait être constitutivement active. En clinique, la présence de p95 en grande quantité à la

surface des cellules tumorales est un facteur pronostique péjoratif dans le cancer du sein, p95 étant corrélée avec un envahissement ganglionnaire important. (Figure 12)



**Figure 12** Clivage protéolytique de HER à la surface cellulaire (Genevee, 2014).

Le Trastuzumab peut être à l'origine d'un rétrocontrôle négatif de HER2. Il favoriserait l'internalisation puis la dégradation de HER2 *via* la promotion de l'activité d'une protéine ligase d'ubiquitination, la c-Cbl. L'accélération de la dégradation endocytaire de HER2 serait à l'origine d'une diminution de l'expression de la protéine HER2 à la surface cellulaire. (Genève, 2014)

### III. 4. Résistance à la thérapie anti HER2 :

Les mécanismes de résistance au Trastuzumab contribuent à limiter le bénéfice thérapeutique de cet anticorps. Il existe une résistance spontanée au Trastuzumab, mais également un phénomène de résistance acquise.

L'altération du récepteur constitue un premier facteur potentiel de résistance au Trastuzumab. Divers polymorphismes ont été décrits dans la séquence du gène codant pour le récepteur HER2, en particulier, certaines substitutions entraîneraient une perte de stabilité du dimère HER2, altérant ainsi la qualité de la signalisation intracellulaire (Magné *et al.*, 2010).

De nombreuses molécules peuvent contribuer à l'émergence de résistances au Trastuzumab, tout particulièrement par inhibition de la fixation du ligand au domaine extracellulaire du récepteur HER2. Par exemple, CD44 constitue un récepteur transmembranaire dont la fixation

à l'acide hyaluronique peut induire une stimulation de la voie PI3kinase. Ce faisant, l'interaction de CD44 et de son ligand favorise la dégradation de la matrice extracellulaire, la migration cellulaire, et confère certaines caractéristiques de prolifération aux cellules concernées (**Marhaba et al., 2004**)

Les glycoprotéines membranaires mucineuses (MUCs) sont des protéines glycosylées qui tapissent la surface des cellules épithéliales, et dont la présence à la surface de certaines protéines tumorales les soustrait à l'interaction régulatrice avec le système immunitaire. Il a été observé une surexpression de MUC-4 à la surface des cellules de lignées tumorales présentant une résistance de *novo* au Trastuzumab, par blocage de son accès au récepteur. Il semble que cette surexpression soit associée à une diminution de l'affinité du Trastuzumab au HER2 (**Nagy et al., 2005**).

Par ailleurs, certains auteurs ont suggéré une association entre la coexistence d'autres récepteurs membranaires surexprimés dans certaines lignées cellulaires et une réduction de la réponse au Trastuzumab. Parmi ces récepteurs, on peut citer EGFR, IGF1-R, CXCR4, c-Met et l'intégrine  $\beta 1/\beta 4$  (**Bedard et al., 2009**)

La surexpression du récepteur p95HER2 a été également associée à une réponse moindre au Trastuzumab ainsi qu'à un devenir clinique plus péjoratif. Le P95HER2 possède toujours son activité de signalisation mais a perdu son site de liaison au Trastuzumab, son expression fournit un mécanisme potentiel pour réduire la sensibilité au Trastuzumab.

Une anomalie moléculaire de PTEN est retrouvée chez près de la moitié des patientes traitées pour un cancer du sein et une perte d'expression est associée à un profil tumoral le plus souvent agressif. Le défaut d'expression de PTEN représenterait un second facteur de résistance au Trastuzumab. En effet, ce gène est impliqué dans le contrôle du cycle cellulaire et l'apoptose. La protéine PI3kinase exerce une activité de phosphorylation de PIP2 en PIP3, second messenger activant les effecteurs de PI3kinase, PDK1 et Akt. Exerçant une activité phosphatase déphosphorylant PIP3, PTEN contribue donc à éteindre la voie PI3kinase. L'activation de cette voie PI3kinase contribue à conférer aux cellules tumorales une résistance au Trastuzumab. (**Nagata et al., 2004**)

La voie Akt/PI3kinase peut d'ailleurs être activée par de nombreux facteurs de croissance, au premier rang desquels le VEGF, l'IGF1 et l'EGF. L'activation de ces voies favorise la prolifération cellulaire par levée de nombreux mécanismes proapoptotiques. Comme démontré récemment, le blocage de la voie Akt/PI3kinase favorise l'apoptose tumorale induite par le

Trastuzumab, suggérant que la modulation de cette voie pourrait augmenter l'efficacité du ciblage de l'HER2 (**Magné et al., 2010**)

La perte de p27 constitue un autre facteur de résistance au Trastuzumab, par perte d'un régulateur du cycle cellulaire et inhibition du complexe Cdk2-cycline E (**Alkarain et al., 2004**). Alors qu'il a été retrouvé une expression accrue de Cdk2 et réduite de p27 en cas de résistance au Trastuzumab, il semble raisonnable de supposer qu'une restauration partielle de l'activité p27 permettrait de rétablir la sensibilité au traitement.

L'activation IGF1-R a été associée à des mécanismes de prolifération tumorale et anti-apoptotique. Dans des lignées cellulaires surexprimant à la fois HER2 et IGF1-R et du fait de l'hétérodimérisation entre ces deux récepteurs de croissance cellulaire, l'expression membranaire d'IGF1-R rendait les cellules résistantes au Trastuzumab, et la régulation négative d'IGF1-R permettait de restaurer leur sensibilité. (**Lu et al., 2001**)

Les mécanismes de résistances aux inhibiteurs d'HER2 sont donc multiples, notamment de part ses interactions avec les récepteurs tyrosines-kinases. Le décryptage des voies de signalisation de ces récepteurs et de leurs cross-talks est donc un élément fondamental dans la compréhension des mécanismes de résistance (**Magné et al., 2010**)

# **Matérielles et méthodes**

Notre étude a été réalisée au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique du centre Pierre et Marie curie CPMC d'Alger. Durant une période de 6 mois du 1 février au 3 aout 2017.

### **1-Matériel :**

#### **II.1-1 Les patientes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective de 75 patientes sélectionnées après une étude des comptes rendus anatomopathologiques. Les patientes sont atteintes d'un cancer du sein sur-exprimant HER2 confirmé histologiquement (par biopsie chirurgicale ou microbiopsie), diagnostiqués entre 2013 et 2016, ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante associés à du Trastuzumab.

#### **1.2 Réactifs et Appareillage (Annexe VI)**

#### **II.2-Méthodes d'analyse**

Des biopsies à visée diagnostique ont été réalisées. Ce sont des microbiopsie au pistolet,

##### **II.2.1 Etude morphologique**

Pour chaque biopsie, le type histologique a été précisé, le grade SBR évalué,

##### **II.2.2 Etude immunohistochimique**

A partir des microbiopsies une technique immunohistochimie a été réalisée sur des coupes de paraffine de 3  $\mu\text{m}$ .

Lors de notre étude nous avons utilisé plusieurs anticorps : à la recherche de l'expression du récepteur à l'œstrogène, du récepteur à la progestérone, d'HER2, du Ki67,

Les clones utilisés sont présentés dans le (Tableau V).

Un automate d'immunohistochimie a été utilisé : le Benchmark XT (VMS, Tucson AZ, USA). Après déparaffinage des lames, le démasquage des sites antigéniques a été réalisé à l'aide du protocole CC1.



### II.2.2.1 Interprétation :

Le marquage est nucléaire pour les RH, le Ki-67.

Pour HER2 le marquage doit être membranaire.

**Tableau V** : Liste des anticorps et clones utilisés.

Anticorps	Clone	Marquage
<b>RE</b>	SP1	nucléaire
<b>RP</b>	1E2	nucléaire
<b>HER2</b>	4B5	membranaire
<b>Ki67</b>	30-9(MIB1)	nucléaire

L'absence de marquage des acini mammaires pour HER2 est considérée comme un marquage interne négatif.

- Des témoins externes ont été systématiquement utilisés pour les RH et HER2.

### II.2.2.2 Les seuils de positivités

Pour les RH, la valeur seuil retenue est de 1% de cellules marquées selon le score d'Allred.

(Annexe VII)

Pour HER2, sont considérées comme positives les tumeurs au marquage membranaire continu et intense sur plus de 30% de la surface tumorale selon les recommandations de l'ASCO (Annexe VIII).

### II.2.3 Hybridation in situ

En cas de résultats douteux de l'expression d'HER2 soit un score 2+, une recherche de l'amplification du gène HER2 est réalisée à l'aide d'une hybridation in situ SISH (Silver In Situ Hybridization) utilisant une sonde « INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail Assay », à l'aide de l'automate Ventana benchmark XT. Protocole (Annexe IX)

### II.2.4 Chimiothérapie néoadjuvante

Le traitement consistait en l'administration de cures de chimiothérapie. Il a été administré en J1 au cours d'un cycle de 21 jours. Les patientes ont reçu 8 cures de chimiothérapies

- 04 cures AC :DOXORUBICINE 60mg/m<sup>2</sup> et Cyclophosphamide 60mg/m<sup>2</sup>
- Suivi de 04 cures de Taxotère 100mg/m<sup>2</sup> Herceptine 8mg/Kg

Après les cures de chimiothérapies des mastectomies sont réalisées à la recherche d'un reliquat tumoral.

### II.2.5 Evaluation de la réponse

Une réponse clinique globale a été estimée en utilisant les trois méthodes de mesures cliniques, mammographiques et échographiques.

La réponse pathologique au traitement a été évaluée macroscopiquement puis microscopiquement.

#### II.2.5.1 Evaluation macroscopique

Réalisée sur les pièces opératoires selon un protocole de macroscopie qui diffère selon la présence et l'absence de reliquat.

La pièce est mesurée et tranchée en feuillets de livre à la recherche d'un éventuel reliquat tumoral.

Si le reliquat n'est pas identifiable macroscopiquement on réalise plusieurs tranches de sections que l'on inclut en grilles.

Si le foyer tumoral est identifiable il est mesuré. Étude macroscopique des pièces opératoires :

(Annexe X)

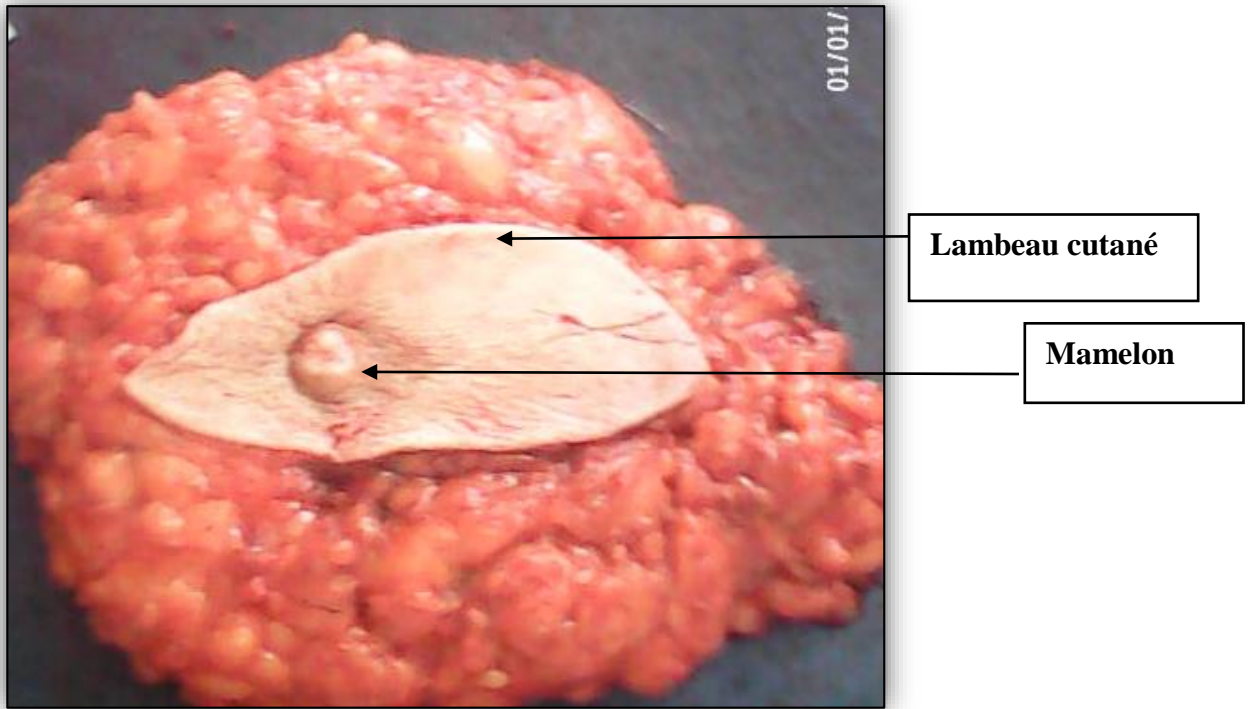


Figure 13 : Pièce opératoire de mastectomie

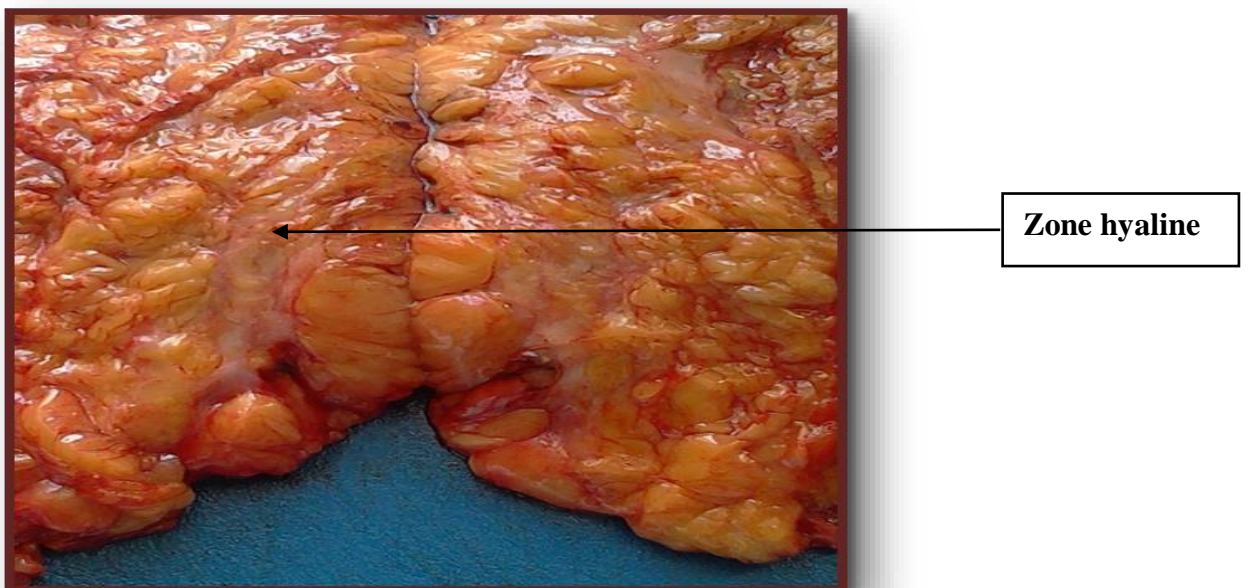
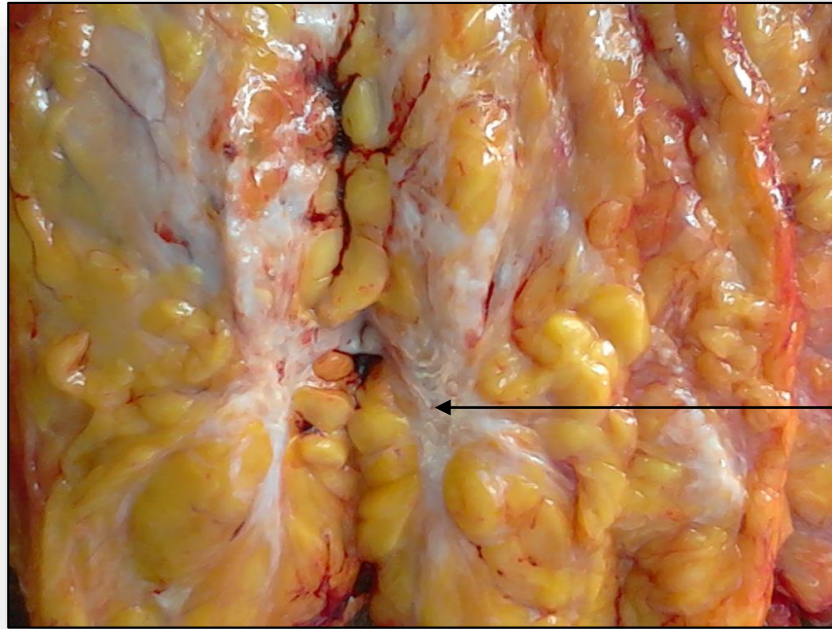


Figure 14 : Absence de reliquat tumorale



**Figure 15 : Absence de reliquat tumorale**

### II.2.5.2 *Evaluation histologique de la réponse pathologique*

En cas de reliquat tumoral, le type histologique est précisé et gradé selon le grading SBR si possible. Ce reliquat tumoral sera alors réévalué par immunohistochimie en utilisant un panel d'anticorps comportant : RE, RP, HER2,

Au niveau des ganglions axillaires, on recherche la présence d'une métastase ganglionnaire et/ou d'un effet thérapeutique.

### **Classification histologique**

La réponse histologique évaluée selon la classification de Sataloff. Elle est redéfinie et regroupée en classes selon la classification de Pennault-Llorca. Elle est subdivisée en quatre groupes : réponse pathologique complète (pCR), réponse pathologique modérée (pMR), réponse pathologique partielle (pPR), absence de réponse pathologique (NOR). Chaque groupe associe plusieurs classes de réponses au niveau de la tumeur et des ganglions. (Tableau VI).

Tableau VI. Réponses pathologiques selon Sataloff subdivisées en différentes classes.

Différentes classes de réponses		
<b>pCRp</b>	{	TANA TANB
<b>pMRp</b>	font-size: 2em;">{	TBNA TBNB
<b>pPRp</b>	font-size: 2em;">{	TANC TBNC TCNA TCNB TCNC
<b>pNOR</b>	font-size: 2em;">{	TDND TAND TBND TCND

**pCRp** : réponse pathologique complète selon Pennault-Llorca . **pMRp** : réponse pathologique modéré selon Pennault-Llorca . **pPRp** : réponse pathologique partielle selon Pennault-Llorca . **NORp** : absence de réponse pathologique selon Pennault-Llorca.

### 2.6. Etude Immunohistochimique (IHC)

Le statut de HER2 est déterminé par immunohistochimie en première intention et par hybridation in situ pour vérifier les scores 2+.

L'immunohistochimie est une technique utilisée en histo- et cytopathologie depuis plus de vingt ans, a permis de faire des progrès considérables dans le diagnostic morphologique, en particulier dans celui des maladies cancéreuses.

Son but et son principe : mettre en évidence certaines protéines cellulaires, qu'elles que soient cytoplasmiques, membranaires ou nucléaires, spécifiques pour un type ou une fonction cellulaire, à l'aide d'une réaction antigène – anticorps, le complexe formé étant rendu visible, donc localisable, par un marqueur coloré.

Pour réaliser le **Technique d'Immunohistochimie Manuelle** nous avons utilisé un Kit DAKO (réf K8000)

### **\*Protocole**

#### **Préparation des lames**

##### **-Silanisation des lames**

-Mettre les lames dans un bac qui contient une solution de silane( $\text{SiH}_4$ ) diluée à 7%(7ml de silane/100ml d'acétone) pendant 2 à 3 min.

-Rinçage dans un autre bac contenant de l'acétone, puis un second rinçage à l'eau distillée.

-séchage à température ambiante et à l'abri de la poussière.

##### **-coupe microscopique**

À l'aide d'un microtome, nous avons réalisé des coupes microscopiques de (1 à  $3\mu\text{m}$ ) d'épaisseur sur des blocs inclus en paraffine.

##### **-étalement sur lame**

Nous avons étalé les prélèvements sur des lames silanisées dans un bain marie qui contient de l'eau chauffée à  $40^\circ\text{c}$

##### **-graver les lames**

Nous avons mentionné le numéro du bloc et l'anticorps utilisé sur la lame à l'aide d'un crayon

##### **-incubation**

Nous avons incubé les lames dans une étuve à  $37^\circ\text{c}$  pendant une nuit

### **. La technique**

#### **. Déparaffinage des lames :**

Nous avons mis les lames dans 3 bacs de xylène pendant 5 minutes chacun

#### **. Déshydratation :**

Les lames ont été plongées dans 3 bacs d'alcool absolu pendant 5 minutes chacun

#### **. Rinçage :** à l'eau distillée

#### **. Démasquage antigénique :**

Dans une solution TRS (Dako target retrieval **réf : K8000**) au bain marie à 95° pendant 40 minutes

-le but de cette étape est de démasquer les sites antigéniques

#### **. Refroidissement :**

Les bacs ont été laissés refroidir sur la paillasse pendant 20 minutes

#### **. Rinçage :**

-Le premier rinçage à l'eau distillée

-Le second rinçage au PBS (Phosphate Buffered Saline, **réf :K8000/K8002**)

#### **. Entourer l'échantillon fixé sur lame :**

Par un DAKO Pen (**réf : S2002**) pour garder le réactif dans la zone prescrite.

#### **. Blocage de peroxydase endogène :**

Nous avons ajouté des gouttes de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (l'eau oxygénée, **réf : K8000**) sur chaque lame, après elles ont été déposées dans une chambre humide et incubées pendant 5 minutes.

#### **. Rinçage :**

-Premier rinçage à l'eau distillée

-Le second rinçage au PBS

### . Application de l'anticorps primaire :

-Nous avons ajouté (200-300µl) d'anticorps primaires (anticorps de HER2, réf : **A0485**) cette solution été diluée à 2%(2 µl de l'anticorps HER2 /100 µl de diluant (**Réf :K8006**),

-incubation pendant 30 minutes

. **Rinçage** : au PBS pour 2fois, pendant 5 minutes chacune (2x5min)

### . Application de l'anticorps secondaire :

Nous avons ajouté quelques gouttes de la solution LABELLED polumer-HRP anti-mouse (**Réf : K8002**), puis les lames ont été incubées pendant 30 min.

. **Rinçage** : au PBS pour 2fois, pendant 5 minutes chacune (2x5min)

. **L'ajout de DAB** Diamino Benzoide, (**Réf : K8002**) :

Mettre quelques gouttes sur les lames et laisser pendant 5 minutes

Le DAB donne une coloration marron

. **Rinçage** : à l'eau distillée

### . La contre coloration :

Mettre les lames dans une solution de hématoxyline de Meyer (**Réf : CL04.0801.1000**) pendant 5 minutes. Elle donne une coloration bleue

. **Rinçage** : Dans un bain d'eau courante

### . Mettre les lames dans un bain d'ammoniaque :

(Étape de bleuissement)

. **Rinçage** : à l'eau distillée

### . Montage :

Ajouter une goutte de solution Faramount Aqueous (**Réf : S3025**), puis déposer une lamelle (20x40mm).



### 2.6.1 Technique d'Immunohistochimie automatisée

Dans cette étude, une partie des tests a été réalisée par l'automate. **VENTANA** appareil réalise presque la totalité des étapes.

- Protocole **VENTANA** (**Annexe XI**)

### 2.7. Lecture des résultats :

#### a. lecture des résultats de la coloration hématoxyline-éosine :

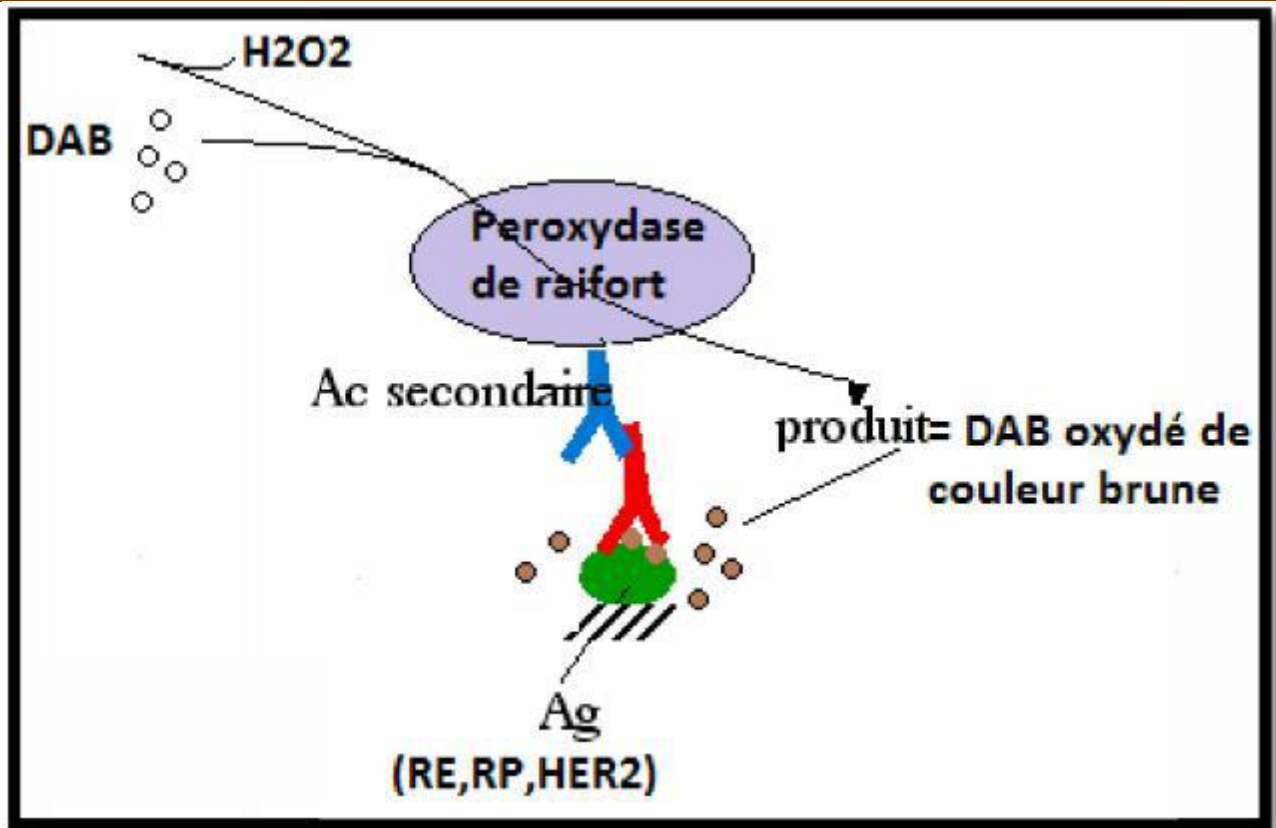
La double coloration hématoxyline-éosine aboutit à la coloration de différents éléments cellulaires

- Les noyaux en bleu
- Le cytoplasme en rose.
- Le collagène en rose pale

La visualisation des résultats se fait par le microscope photonique (**Réf : ZEISS**) à des grossissements croissants.

#### b- Lecture des résultats de l'immunohistochimie :

La révélation du complexe antigène/anticorps se fait par une réaction immuno- enzymatique qui consiste à faire agir la peroxydase de raifort avec son substrat (peroxyde d'hydrogène). La réaction est révélée par un chromogène donneur de proton (DAB tétrahydrochlorure de 3,3-diaminobenzidine) qui est incolore et soluble à l'état réduit et qui se colore en brun et devient insoluble lorsqu'il est oxydé. ( $H_2O_2 + 2 DH \rightarrow 2 H_2O + 2 D$ ). En bref, la conversion enzymatique du DAB en présence du peroxyde d'hydrogène donne un précipité marron insoluble dans l'eau et les solvants organiques. Il marque en brun le site d'interaction antigène-anticorps (Figure 16). La réaction est évaluable par microscopie optique au faible grossissement (Gx40) puis le score est confirmé au fort grossissement (Gx1000).



**Figure 16** : Réaction immuno-enzymatique catalysée par la peroxydase de Raifort.

La contre coloration (coloration contraste) à l'hématoxyline aboutit à une coloration bleue des noyaux.

Le signal immunohistochimique de l'HER2 est un marquage membranaire brun, en maille de filet, intense et complet des cellules tumorales. L'immunomarquage est évalué en utilisant l'échelle présentée au tableau (**Annexe XII**). Le résultat de cette évaluation aboutit à des scores de 0 à 3+. Les scores 2+ sont aussi appelés "cas équivoques" et comprennent également les cas avec une surexpression hétérogène de HER2. Les carcinomes avec un score 2+ doivent avoir une détermination du statut du gène HER2 par hybridation in situ afin que les cas amplifiés pouvant bénéficier d'un traitement anti-HER2 soient déterminés.

### 3. Méthodes Statistiques :

#### 3.1 Recueil des données

Les données ont été recueillies d'une façon rétrospective sur une durée de 6 mois (février 2017 à aout 2017), à partir des comptes rendus anatomopathologiques, des fiches pré-remplies et l'étude des dossiers cliniques. Une fiche d'exploitation a été remplie pour chaque patiente.

L'archivage des données a été réalisé dans un tableau Excel.

#### 3.2 Analyse statistique :

Les calculs statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel avec **XLSTAT** et **EXCEL**. Les statistiques descriptives sont présentées sous la forme moyenne pour les variables quantitatives et effectifs (%) pour les variables qualitatives.

Les tests du Khi-deux sont des tests d'hypothèse non paramétriques qui comparent des distributions entre elles. Les trois groupes « pCR », « pPr/pMR », et « NOR » ont été comparés avec le test  $\chi^2$  dans le but de déterminer si une variable est associée à une autre variables liées au cancer du sein HER2+ (si les variables observées sont indépendantes ou non). Le seuil de significativité a été fixé à  $p < 0,05$ .

Nous avons étudié un échantillon de 75 patientes pour lesquels nous avons déterminé des variables quantitatives et qualitatives :

\* **L'âge des patientes avec 6 modalités** : Age  $\leq 30$  ans ,Age entre : 30-39 ans ,Age entre : 40-49 ans ,Age entre : 50-59 ans, Age entre : 60-69 ans Age  $>70$  ans.

\* **Le type histologique avec 3 modalités** : Carcinome canalaire infiltrant, Carcinome mixte et les autres

\* **La taille tumorale** avec 3 modalités : T1, T2, T3.

\* **Le curage ganglionnaire** avec 2 modalités : N+ :présence N- :absence,

\* **Récepteur Hormonaux** avec 2 modalités : RH+ et RH-

# Résultats

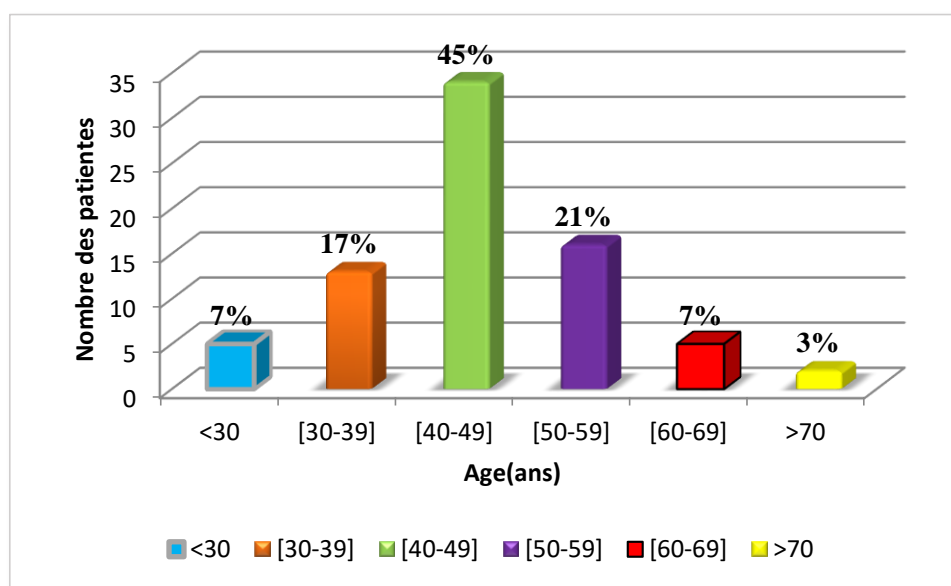
## Résultats

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 75 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif (surexprimés). Elles ont reçu une chimiothérapie (CNA) associée à du Trastuzumab. Notre travail a été mené au Centre Pierre et Marie Curie dans le laboratoire d'anatomie pathologique de février 2017 à aout 2017.

### I. Caractéristiques générales de la population :

#### I. 1. Répartition des patientes atteintes du cancer du sein selon l'âge :

L'âge de nos patientes varie entre 27 et 73 ans avec une moyenne d'âge de 46 ans. La répartition des malades par tranche d'âge montrait que la tranche la plus touchée était celle de 40-49 ans soit 45% des cas (**Figure 17**).



**Figure 17 : Distribution des patientes selon l'âge.**

#### I. 2 Antécédents familiaux :

Nous avons observé que pour 16 (31%) patientes parmi les 52, pour lesquelles l'information concernant les antécédents familiaux a été enregistrée, avaient au moins un antécédent familial de cancer, comme nous pouvons l'apprécier dans le **tableau VII**.

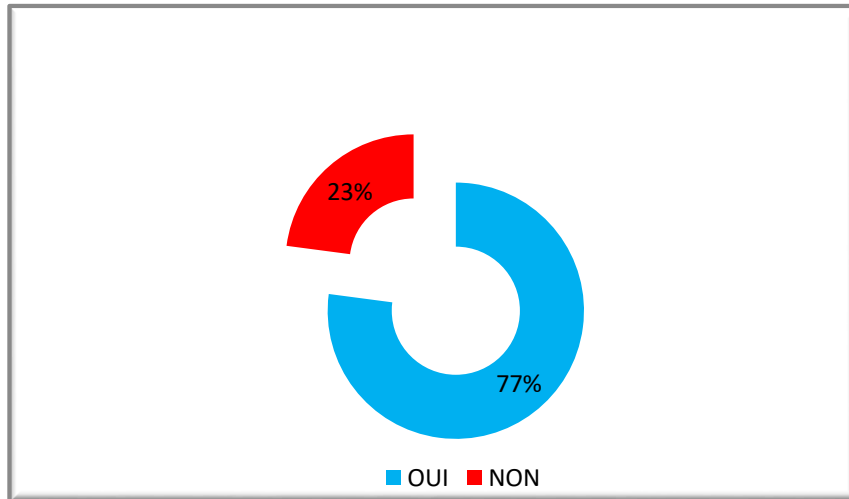
## Résultats

**Tableau VII : Antécédents familiaux**

Type du cancer	Nombre des cas
Cancer du sein	10
Cancer ovaire	1
Cancer du col/ utérus	2
Autres cancers	3
Pas d'antécédents	36

### I. 3 Activité génitale :

Les données d'activité génitale sont retrouvées pour 48 patientes ; 37 d'entre elles ont une activité génitale (**Figure 18**).

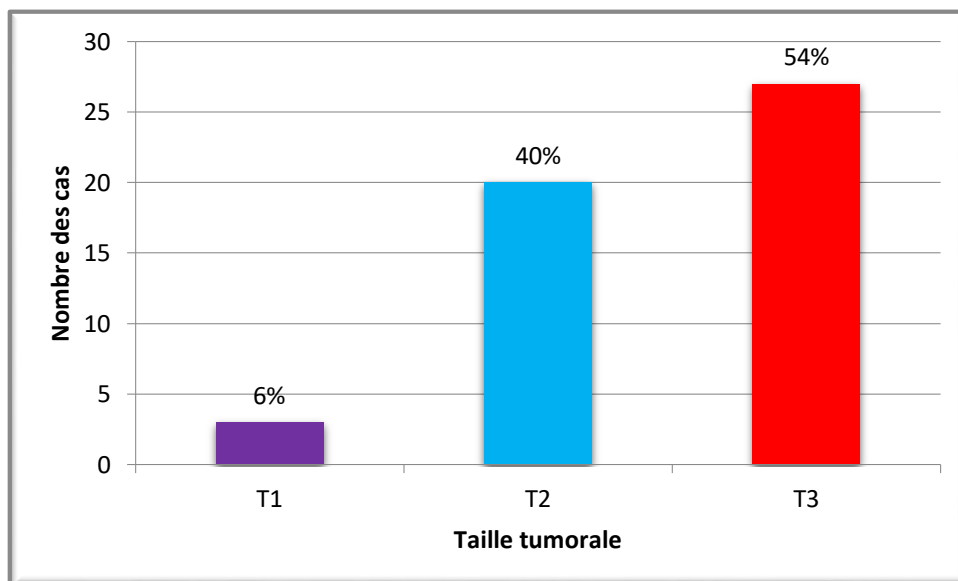


**Figure 18: Répartition des patientes selon activité génitale.**

### I. 4. Répartition des patientes selon le stade TNM :

La taille tumorale était évaluable dans 50 cas et variait entre 1,6 cm et 12cm. Celle-ci est en moyenne de 5,85cm et la médiane étant à 5cm.

La tumeur est classée en majorité en T3, soit 27 cas (54%). 20cas (40%) ont été classés en T2, et seulement 3 (6%) en T1 (**Figure 19**).

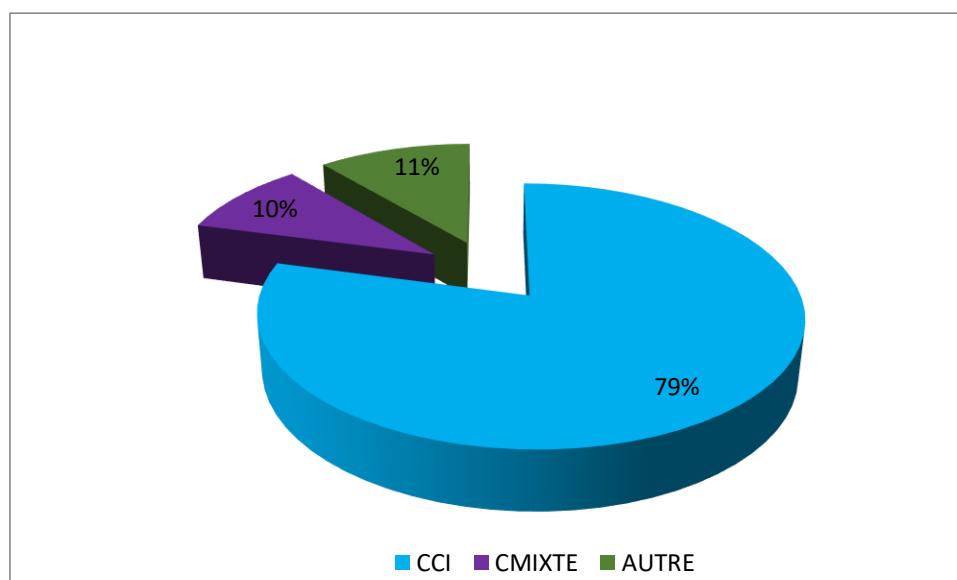


**Figure 19 : Distribution des patientes selon la taille tumorale**

### II. Paramètres avant chimiothérapie évalués sur Micro biopsies :

#### II.1. Répartition des patientes selon le type histologique :

Les types histologiques étaient connus dans 73 cas. Ils étaient largement dominés par le carcinome canalaire infiltrant retrouvé dans 58 cas soit 79%, suivi par le carcinome mixte retrouvé dans 7 cas (10%). Les autres types histologiques (8 cas) sont représentés par le carcinome lobulaire infiltrant (3 cas), le carcinome micropapillaire infiltrant (3 cas), le carcinome colloïde (2 cas) (**Figure 20**).



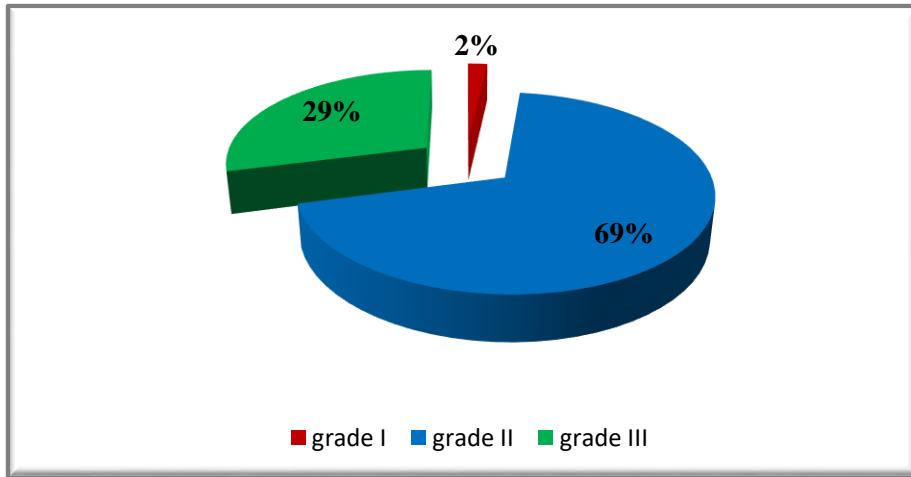
**Figure 20 : Distribution des patientes selon le type histologique**

#### II.2. Répartition des patientes selon le Grade SBR

La lésion était de grade SBR II chez 38 (69%) patientes. Le grade III a été retrouvé chez 16 (29%) patientes, alors que le grade I ne concernait qu'une seule patiente. Nous n'avons aucun renseignement concernant ce paramètre pour 20 (27%) patientes (**Figure 21**).



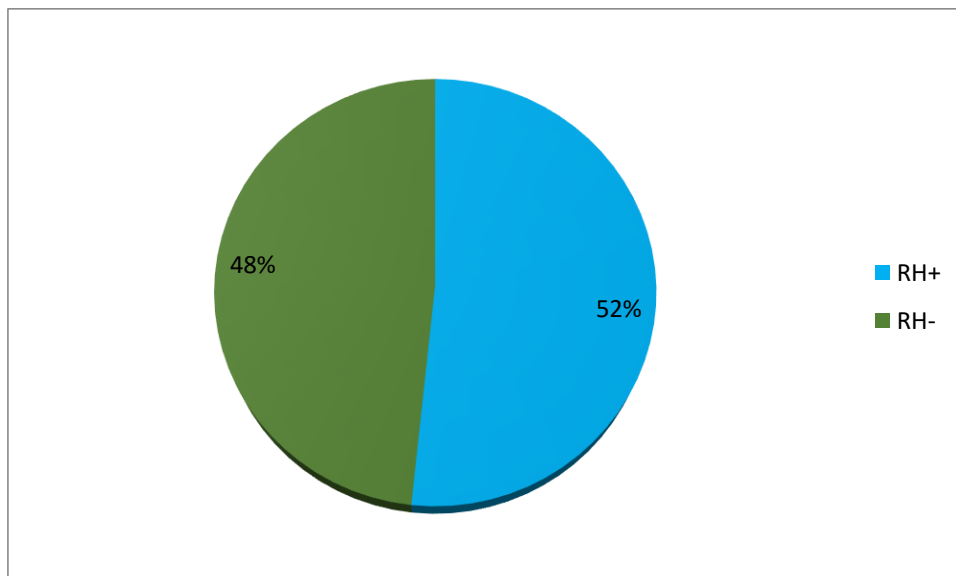
## Résultats



**Figure 21 : Répartition selon le grade SBR**

### II.2.3 Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux

Le statut des récepteurs hormonaux est positif chez 52% (31 cas). Il est négatif chez 48% de nos patientes (29 cas) (**Figure 22**).

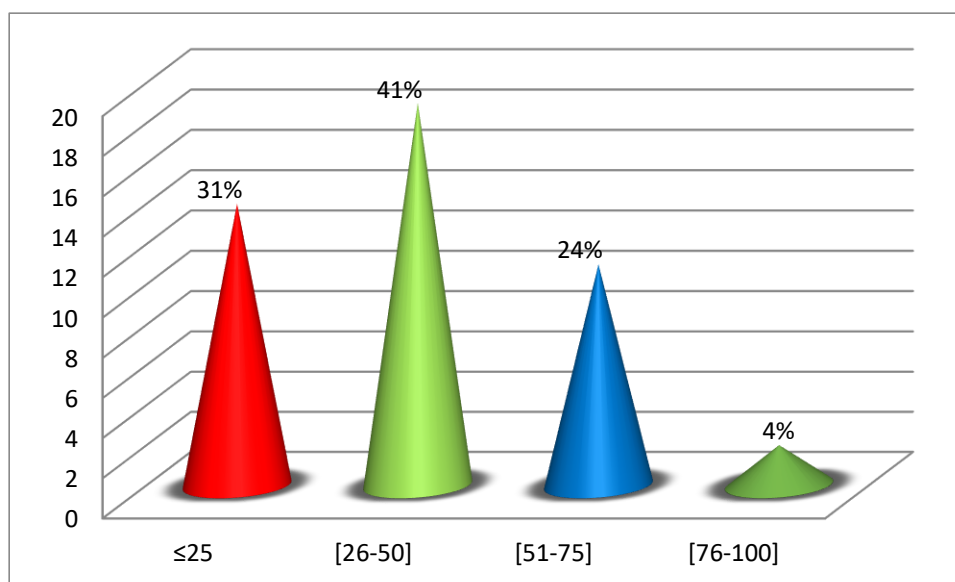


**Figure 22 : Répartition des patientes atteintes du cancer du sein selon les récepteurs hormonaux**

### II.2.4 Répartition des patientes atteintes du cancer du sein selon l'index KI67 :

## Résultats

La répartition de l'index KI67 était connu dans 46 cas. La majorité des patientes avaient un indice KI67 entre [26 et 50%] soit 19 cas (41%). Les autres étaient classés comme suit :  $\leq 25$  % (14 cas, 31%), [51 à 75%] (11 cas, 24%) et [76 à 100%] (2 cas, 4%). La valeur médiane était de 35% (**Figure 23**).



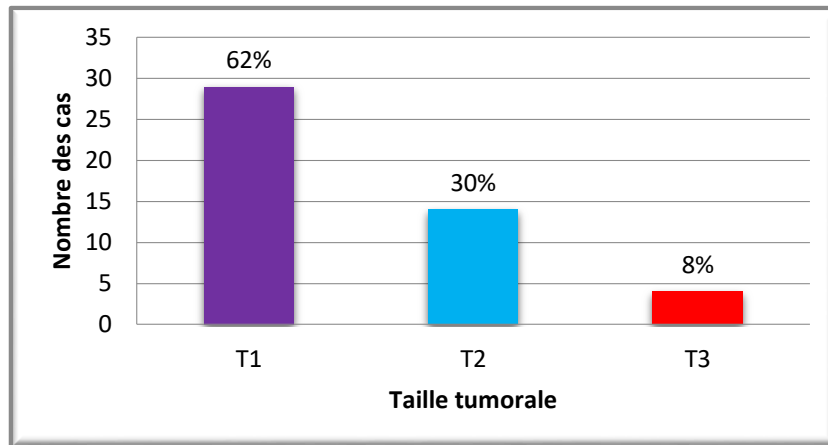
**Figure 23 : Répartition des patientes selon l'index KI67.**

### III. Paramètres après chimiothérapie évalués sur les pièces opératoires :

#### III.1. Répartition selon la taille tumorale :

La taille tumorale après chimiothérapie est évaluée lorsqu'un reliquat est retrouvé. La majorité des cas correspondait à T1, soit 29 cas (62%). 14 patientes (30%) avaient une taille tumorale T2, alors que 4 (8%) avaient une taille T3. La taille moyenne était de 4.42 cm (**Figure 24**).

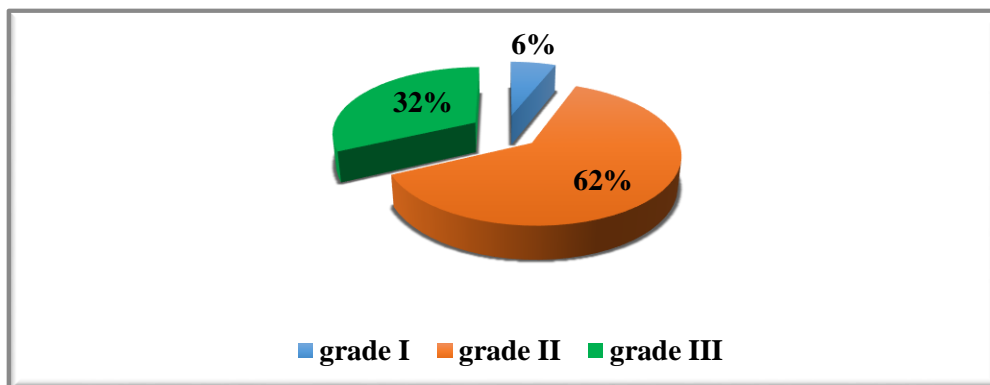
## Résultats



**Figure 24: Distribution selon la taille tumorale**

### III.2. Répartition selon le grade SBR

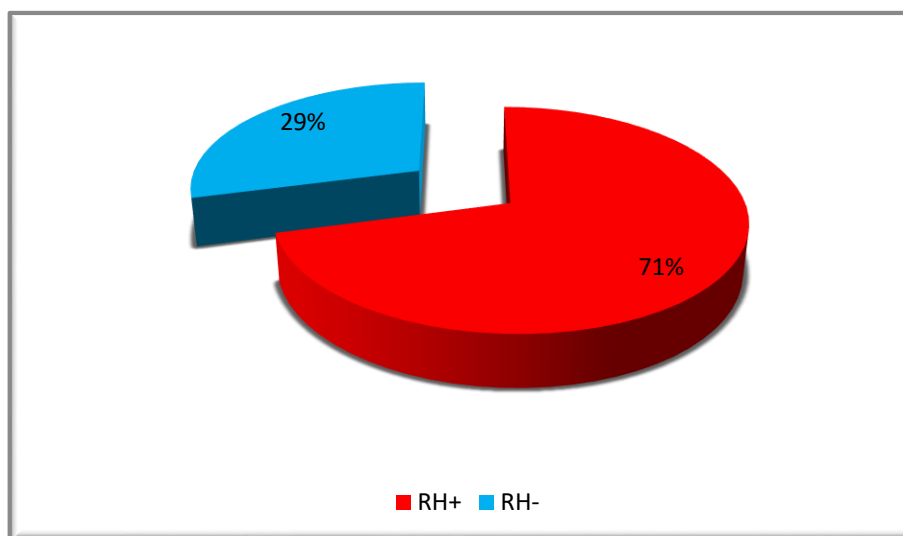
Le grading a été évalué chez 51 patientes. Le grade SBR majoritairement retrouvé est le grade II avec 62% des cas (31 patientes), suivi du grade III avec 32% des cas (16 patientes) et enfin du grade I avec 6% (3 patientes) (**Figure 25**).



**Figure 25 : Répartition selon le grade SBR**

### III.3. Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux post chimiothérapie :

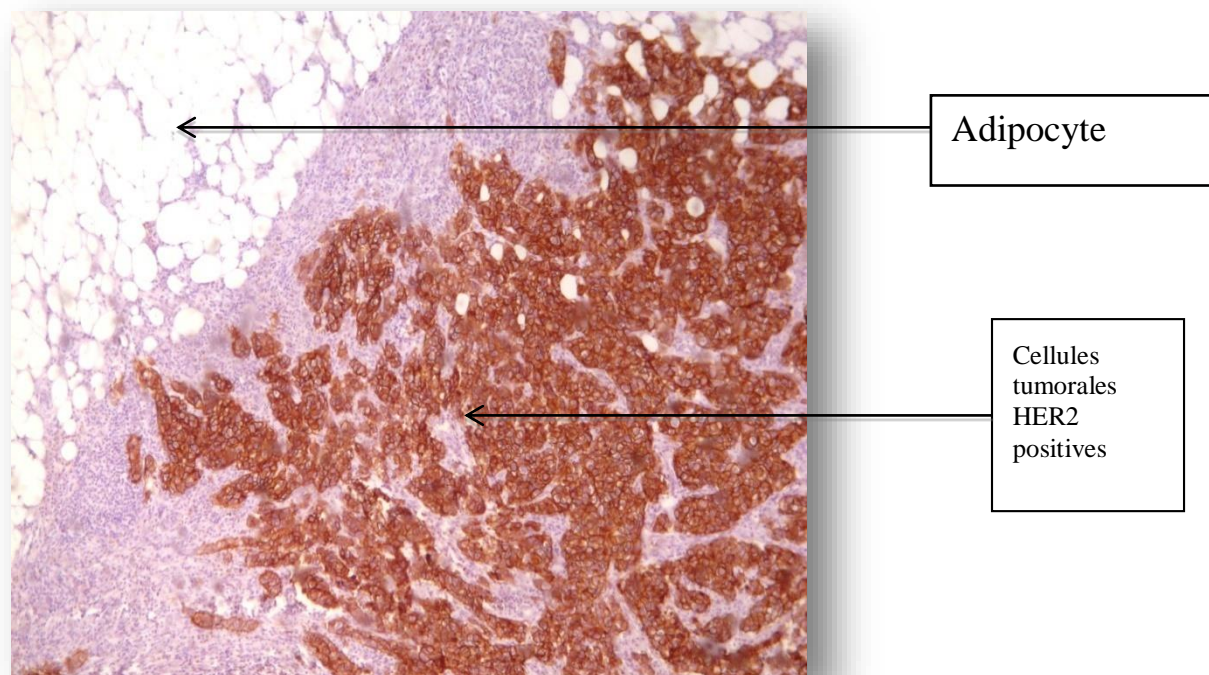
Le statut des récepteurs hormonaux était positif chez 71% de nos patientes (34 cas) et négatif chez 29% (14 cas) (**Figure 26**).



**Figure 26 : Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux**

#### **IV. Etude Immunohistochimique :**

L'HER2 dans notre série a été fortement exprimé chez toutes nos patientes (score 3+ ou score 2 + avec SISH positifs) (**Figure 27**).



**Figure 27 : marquage immunohistochimique à l'anticorps HER2**

### **IV.1 Répartition des patientes selon l'envahissement ganglionnaire :**

Le principal caractère prise en compte pour prédire l'agressivité et l'évolution d'un cancer est l'atteinte ganglionnaire locorégionale qui constitue le mode métastatique le plus fréquent.

31 patientes présentaient des métastases ganglionnaires (N+) soit un taux de 41.33%. Il n'y avait pas de métastases ganglionnaires (N-) chez 44 patientes soit 58.67% (**Tableau VIII**).

## Résultats

**Tableau VIII : Répartition selon l'envahissement ganglionnaire**

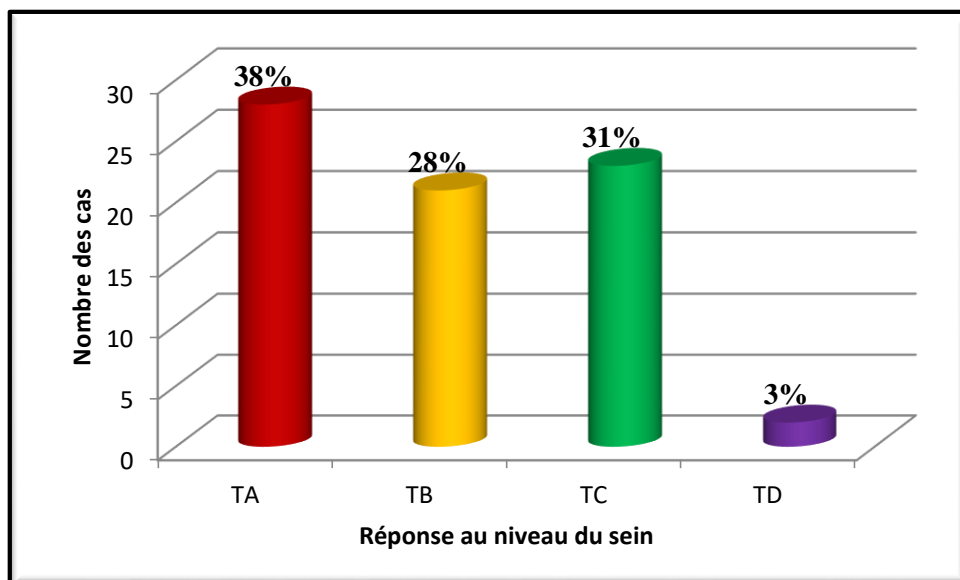
Atteinte ganglionnaire	Nombre de cas	%
N+	31	41.33%
N-	44	58.67%

### IV. 2. Répartition des patientes selon la réponse histologique :

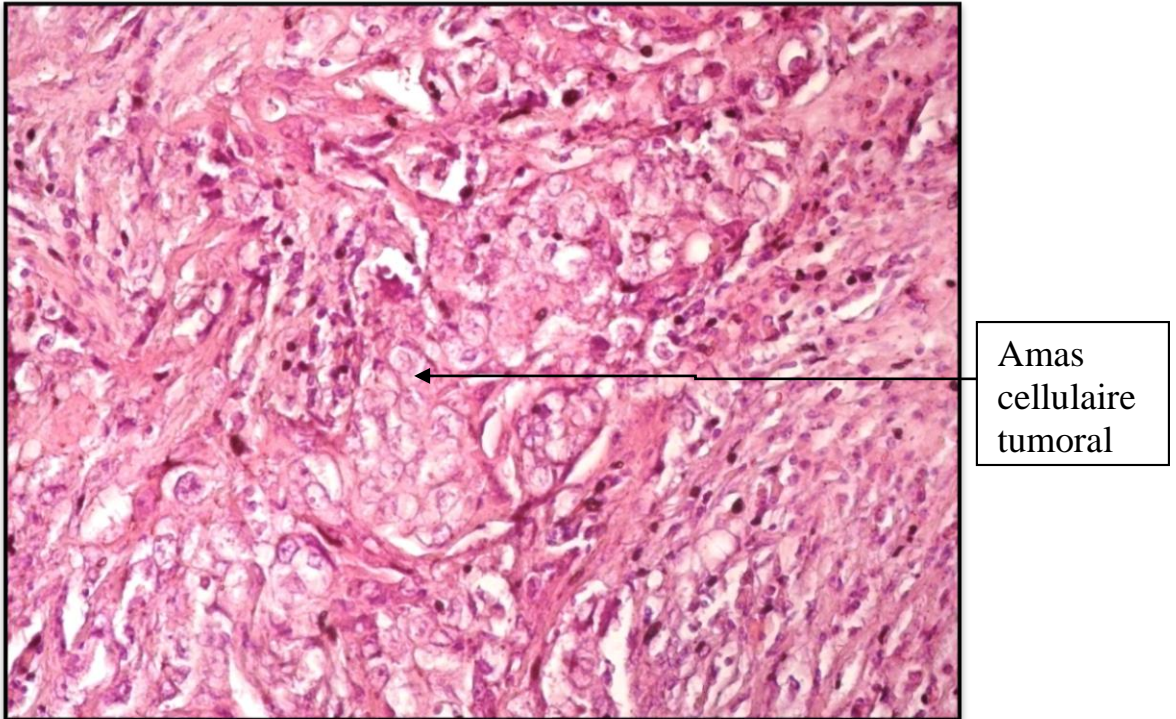
Les cas ont été classés selon la classification de SATALOFF.

#### ➤ Réponse au niveau du sein :

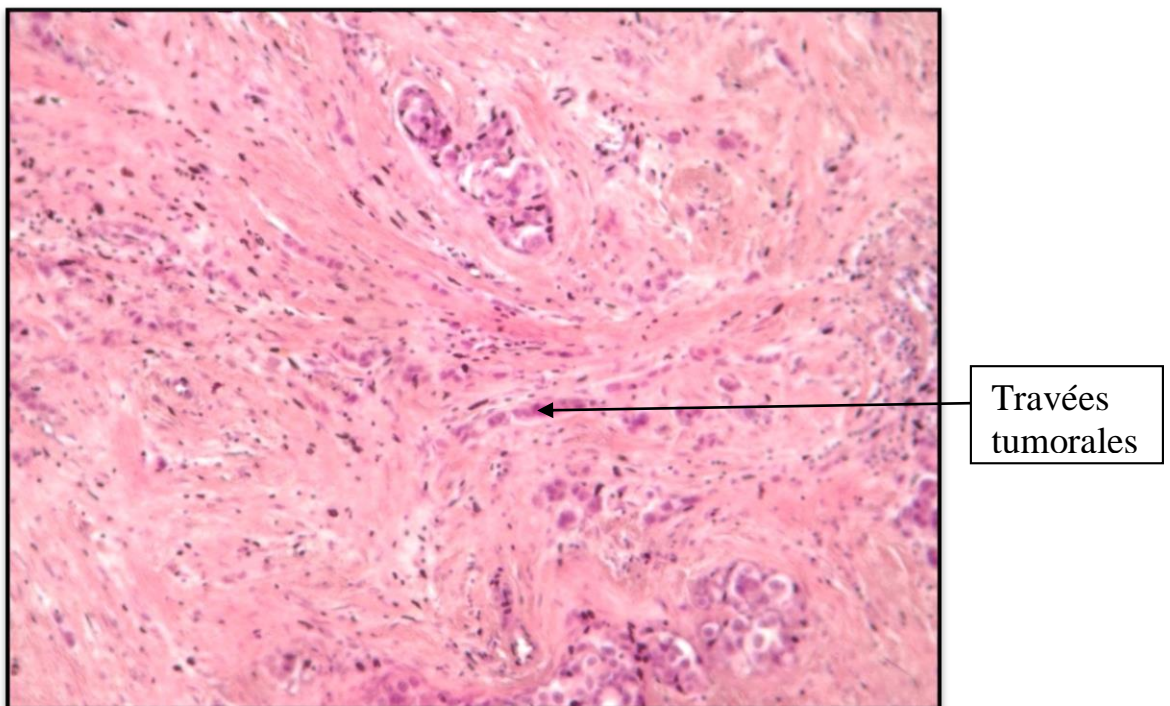
L'étude histologique réalisée à l'aide d'un microscope photonique montre que la majorité des cas correspond à des TA, soit 28 cas (38%). 21 patientes (28%) avaient une réponse TB. 23 patientes (31%) avaient une réponse TC, alors que 2 (3%) avaient une réponse TD (**Figure 28**).



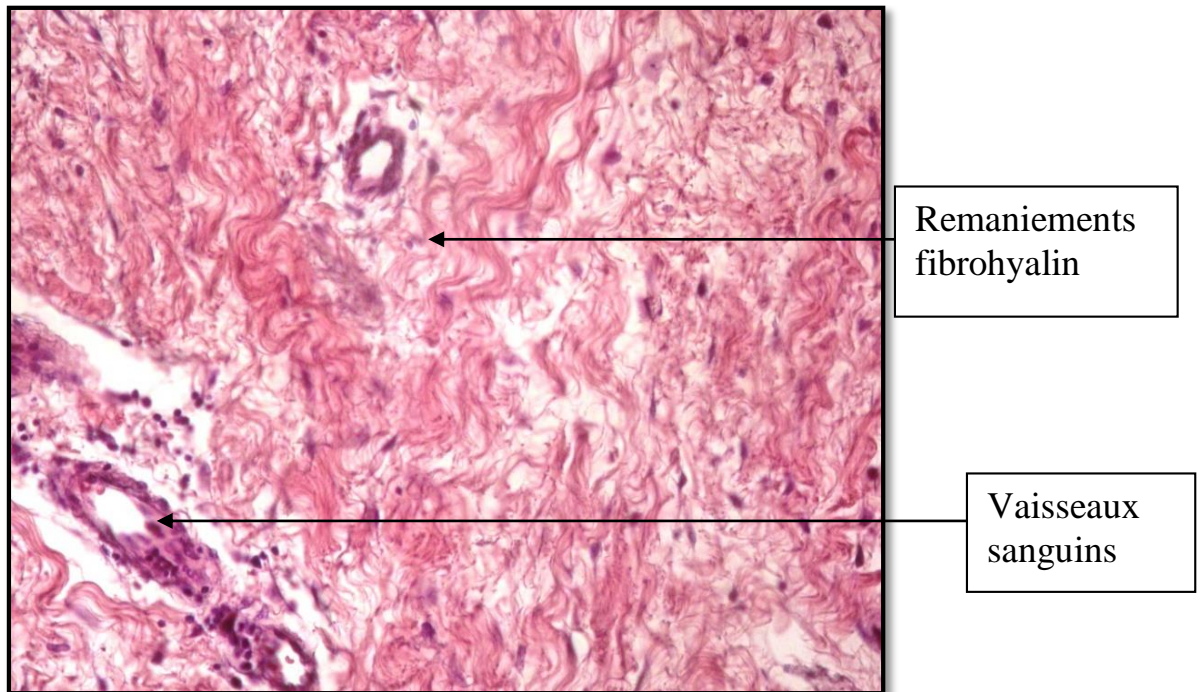
**Figure 28 : Répartition des patientes selon la réponse histologique au niveau du sein**



**Figure 29 : reliquat post-chimiothérapie viable sous forme d'amas cellulaire. HE GRX 200 (Coupe histologique).**



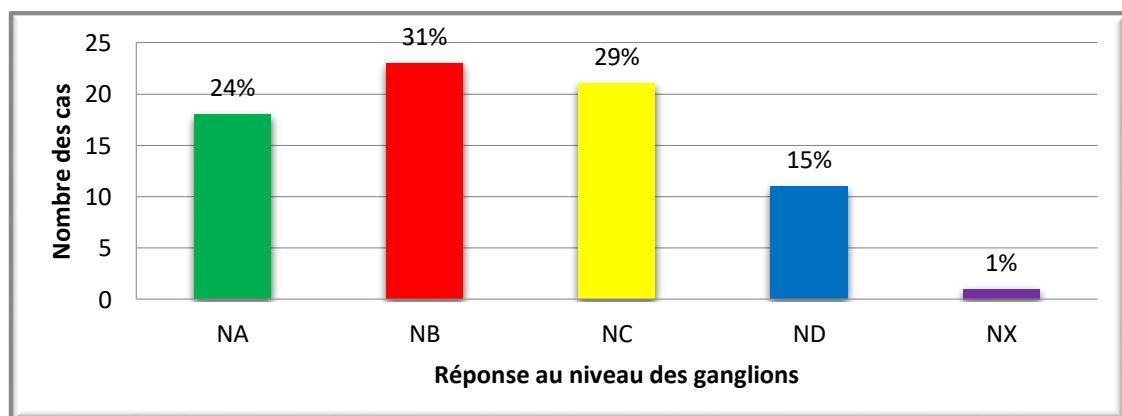
**Figure 30 : reliquat tumoral post-chimiothérapie minime. HE GRX100 (Coupe histologique).**



**Figure 31 : Absence de reliquat tumoral. Large plage fibrohyaline. HE GRX200 (Coupe histologique).**

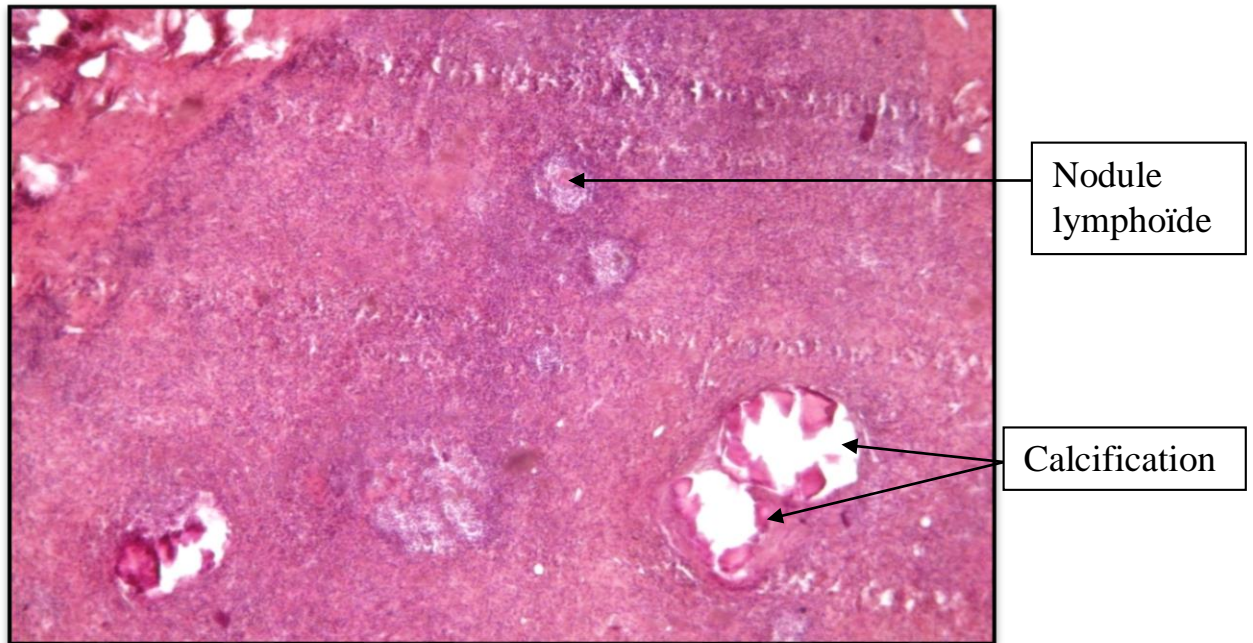
➤ **Réponse au niveau des ganglions :**

Dans notre étude la réponse au niveau des ganglions montre que la majorité des cas correspond à des NB, soit 23 cas (31%). 21 patientes avec une réponse NC (29%). 18 patientes avec une réponse NA (24%), 11 cas (15%) avec une réponse ND et 1 cas (1%) avec une réponse NX. (Figure 32)



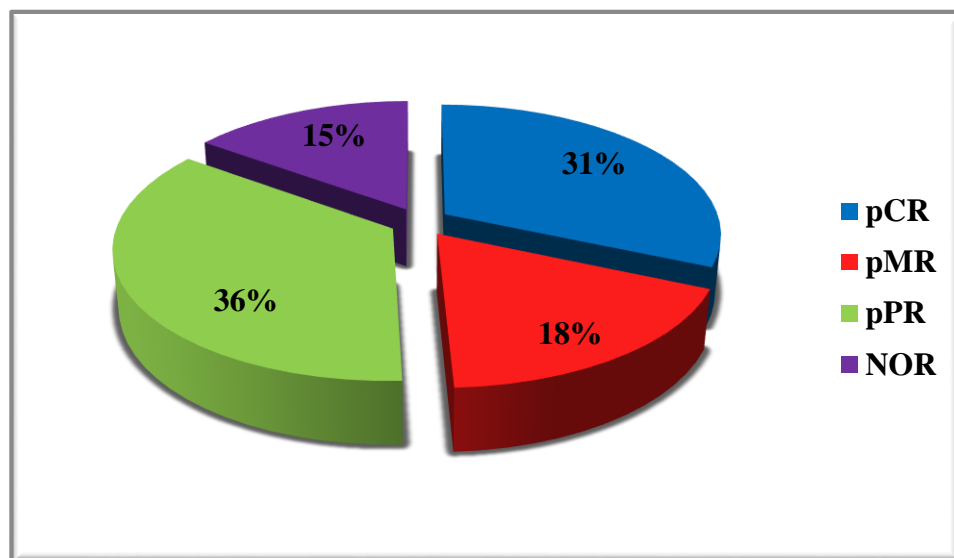
**Figure 32 : Répartition des patientes selon la réponse histologique au niveau du ganglion**





**Figure 33 : Absence de reliquat tumoral au niveau d'un ganglion, présence d'un effet thérapeutique. HE GRX100 (Coupe histologique).**

Une évaluation selon la classification de Pennault-Llorca retrouve, une réponse histologique complète (**pCR**) chez 23 patientes (31%). La réponse histologique était modérée (**pMR**) pour 13 patientes (18%), partielle (**pPR**) pour 26 (36%) et absente (**NOR**) chez 11 d'entre elles (15%) (**Figure 34**).



**Figure 34 : Répartition des patientes selon la réponse histologique.**

### V. Expression de la réponse pathologique selon les paramètres clinico-pathologique :

Une analyse comparative entre le groupe réponse histologique complète (**pCR**), réponse modère/partielle (**pMR, pPR**) et absence de réponse (**NOR**) a été faite pour déterminer les variables associées à une pCR.

#### V. 1. Expression de la réponse pathologique en relation avec l'âge :

Dans notre série, le taux de la pCR est plus important chez les patientes âgées entre 46 et 55 ans (**37.93%**) (**Tableau IX**). L'expression de la pCR ne présente pas une association statistiquement significative avec l'âge. ( $P= 0.2485 > 0,05$ )

**Tableau IX : L'expression de la réponse pathologique en relation avec l'âge.**

	pCR	pMR, pPR	NOR
≤35	4(30.77%)	4(30.77%)	5(38.46%)
[36-45]	6(31.57%)	11(57.89%)	2(10.54%)
[46-55]	<b>11(37.93%)</b>	15(51.73%)	3(10.34%)
>55	2(16.67%)	8(66.66%)	2(16.67%)

## Résultats

### V. 2. Expression de la réponse pathologique en relation avec le grade histologique SBR:

Dans notre étude, 55 des cas de tumeurs du sein avec un grade SBR III ont un taux de pCR très élevé par rapport aux patientes de grade II (**Tableau X**).

L'expression de la pCR ne présente pas une association statistiquement significative avec le grade histologique SBR ( $P= 0.5184 > 0,05$ ).

**Tableau X : L'expression de la réponse pathologique en relation avec le grade histologique SBR**

	pCR	pMR, pPR	NOR
<b>I</b>	1(50%)	1(50%)	0(0%)
<b>II</b>	9(24.32%)	21(56.76%)	7(18.92%)
<b>III</b>	<b>7(43.75%)</b>	8(50%)	1(6.25%)

### V. 3. Expression de la réponse pathologique en relation avec la taille tumorale :

Dans notre série nous avons remarqué que le taux de la pCR est élevé pour les T2 avec 42.86% des cas. Ce taux était de 33.33% pour les T1 et de 30.77% pour les T3 (**Tableau XI**).

L'expression de la pCR ne présente pas une association statistiquement significative avec la taille tumorale ( $P= 0.7578 > 0,05$ ).

## Résultats

**Tableau XI : L'expression de la réponse pathologique en relation avec la taille tumorale.**

	pCR	pMR, pPR	NOR
<b>T1</b>	1(33.33%)	1(33.33%)	1(33.33%)
<b>T2</b>	<b>9(42.86%)</b>	10(47.62%)	2(9.52%)
<b>T3</b>	8(30.77%)	14(53.85%)	4(15.38%)

### V. 4. Expression de la réponse pathologique en relation avec les récepteurs hormonaux:

Dans notre série les patientes RH positifs ont un taux de pCR élevé par rapport aux RH négatifs (38.71 % contre 33.33 %) (**Tableau XII**).

L'expression de pCR ne présente pas une association statistiquement significative avec des récepteurs hormonaux. ( $P=0.7082>0,05$ ).

**Tableau XII : L'expression de la réponse pathologique en relation avec les récepteurs hormonaux**

	pCR	pMR, pPR	NOR
<b>RH+</b>	<b>12(38.71%)</b>	14(45.16%)	5(16.13%)
<b>RH-</b>	9(33.33%)	15(55.56%)	3(11.11%)

## Résultats

### V. 5. Expression de la réponse pathologique en relation avec l'index KI67 :

Dans notre série les patientes à index du KI67 [51-75] ont un taux de pCR plus élevé par rapport aux patientes des différentes tranches du KI67.

Nous avons noté qu'il n'a pas de différence significative entre l'expression de pCR et le taux du KI67 ( $P=0.8784>0,05$ ) (Tableau XIII).

**Tableau XIII : L'expression de la réponse pathologique en relation avec l'index KI67**

	pCR	pMR, pPR	NOR
<b>≤25</b>	4(28.57%)	8(57.14%)	2(14.29%)
<b>[26-50]</b>	4(23.53%)	10(58.82%)	3(17.65%)
<b>[51-75]</b>	<b>5(45.46%)</b>	4(36.36%)	2(18.18%)
<b>[76-100]</b>	1(50%)	1(50%)	0(0%)

# Discussion

### Discussion :

Dans notre série, la moyenne d'âge des patientes est d'environ 46 ans ce qui est similaire aux résultats de (**Ajgal et al.**, 2017) (47 ans) et l'étude de (**Barrou et al.**, 2017) sur 196 patientes où la moyenne d'âge été 45.5 ans. Nous avons remarqué que la tranche la plus touchée dans notre étude était celle de 40-49 ans soit 45%. Ce résultat concorde avec celui d'une étude effectuée en 2017 par (**Giacchetti et al.**, 2017) sur 120 patients (37,5%) et l'étude de (**Oubahha**, 2010) (40,6%) chez la population marocaine sur 69 patients.

Dans notre série la majorité des cas correspond à des T3, soit 27 cas (54%). 20 patientes (40%) avec une taille tumorale T2 et les T1 sont au nombre 3 (6%). Ces résultats discordent avec ceux de la majorité des études qui, de manière générale, notent une dominance de la taille T2. En effet, dans l'étude (**Untch et al.**, 2011) sur 217 patientes, la taille T2 présente chez 66,2% de leurs patients suivis par T3 chez environ 12.8 % et enfin T1 chez environ 4.8% de leurs patients. Ainsi dans l'étude de (**Kim et al.**, 2013) sur 229 patients. La majorité des cas correspond à des T2, soit 117 cas (51.1%). 46 patientes (20.1%) avec une taille tumorale T3 et les T1 sont au nombre 33 (14.4%). Cette différence peut s'expliquerait par le retard de consultation de nos malades et l'absence de consultation de dépistage.

Dans notre étude le type histologique majoritaire et largement dominant est le carcinome canalaire infiltrant (CCI) retrouvé dans 79% des cas (57 patientes), ce qui est similaire aux résultats de l'étude de (**Llombart-Cussac et al.**, 2017) sur 111 patients (CCI 89%) et l'étude de (**Hammas**, 2009) pour la population Marocaine (CCI 86%) ainsi l'étude de (**Terri et al.**, 2014) (CCI 83%).

Le grade II est le grade dominant dans la majorité des études de la littérature, il est présent chez 57% des patientes selon (**Kim et al.**, 2013), suivi par le grade III chez environ 37% des patientes et enfin le grade I chez environ 6%. Ainsi dans l'étude Japonaise de (**Tanioka et al.**, 2014) sur 366 patients, le grade II présent chez 62% de leurs patients, le grade III chez 34% et enfin le grade I chez 4 % des patients. Nos résultats avant traitement concordent avec ces

## Discussion

---

résultats, le grade SBR II est présent chez 69% de nos patientes suivies par le grade III chez environ 29% et en fin le grade I chez environ 2% de nos patientes.

L'expression des RH joue un rôle capital au choix du traitement (facteur pronostique). La détermination de la valeur de ces récepteurs joue un rôle dans la réponse à l'hormonothérapie (facteur prédictif). Dans l'étude de (**Burstein et al., 2003**) l'expression positive des RH présente chez 65% de la population et l'expression négative chez 35%. Ainsi selon l'étude de (**Giacchetti et al., 2017**) 63.8% expriment le RH contre 36.2% qui ne l'expriment pas. Nos résultats concordent avec ces résultats de la littérature, 52% de nos patientes expriment les RH contre 48% qui ne les expriment pas.

L'étude de (**Sánchez-Muñoz et al., 2015**) sur 81 patientes a évalué le rôle de la prolifération mesurée par l'indice Ki-67 comme facteur prédictif de pCR à la thérapie de Trastuzumab dans cancer du sein surexprimant HER2. Les résultats ont montré que l'index du Ki67  $\geq 50\%$  est plus élevé chez les patientes surexprimant HER2, ceci ne concorde pas avec nos résultats.

Dans notre étude, l'envahissement ganglionnaire a été négatif (N-) chez 44 patientes (59%) et positif (N+) chez 31 patientes soit un pourcentage de 41%. Le taux de N+ dans notre série est sensiblement supérieur aux autres études tel que l'étude Françaises de (**Gimbergues et al., 2008**) avec un pourcentage de 36.4% pour les N+ et 63.6% pour les N-, ainsi dans l'étude (**Komguem et al., 2016**) sur 49 patients 32,65% des patientes avaient des ganglions envahis N+ contre 67,35% avaient des ganglions non envahis N-. Ce qui confirme le diagnostic tardif dans notre pays.

Dans notre étude la réponse histologique complète (pCR) a été obtenu pour 31 % de nos patientes, un pourcentage relativement proche mais tous de même inférieur de la moyenne internationale actuelle qui est autour de 40 % (entre 16 et 65 %) (**Kumler I et al., 2014**), (**Semiglazov , 2011**). Ainsi dans l'étude française de (**Komguem et al ., 2016**) sur 49 patientes ou la pCR a été obtenue pour 19 patientes (38,8 %) ,et elle est identique avec les résultats de l'étude allemande de ( **Untch et al., 2010**) sur 445 patientes , la pCR a été obtenue dans 31.7% de leurs patientes .



## Discussion

---

Dans notre étude, une réponse histologique non complète a été obtenue pour 50 patientes (69%), parmi eux 11 patientes (15%) avec une absence de réponse.

Nous n'avons pas trouvé des association statistiquement significative entre l'expression de la réponse pathologique complète et les paramètres clinico-pathologique (l'Age, la taille tumorale, le grade histologique et les récepteurs hormonaux) ce qui est similaire aux résultats de l'étude Française de (**Komguem et al.**,2016).

Mais (**Sánchez-Muñoz et al.**, 2015) ont réalisé une étude sur 81 patientes atteintes du cancer du sein HER2 positive et ont proposé de faire des sous-groupes classé selon l'expression des récepteurs hormonaux et ils ont trouvé que les tumeurs ayant une forte expression de gènes liés à la prolifération sont associées à des taux élevés de pCR après une chimiothérapie néoadjuvante. Cependant, la valeur du biomarqueur de prolifération Ki-67 comme facteur prédictif dans cancer du sein HER2+ est moins claire et n'a pas été suffisamment étudiée et n'a pas atteint une signification statistique. (**Sánchez-Muñoz et al.**,2015)

Les inhibiteurs du récepteur HER2 font l'objet d'un intérêt croissant, et leur place dans les évaluations cliniques en cours souligne l'intérêt grandissant des thérapies ciblées dans la prise en charge du cancer du sein. Le Trastuzumab a été le premier à montrer son bénéfice clinique en cas de surexpression de HER2, en situation métastatique et adjuvante.

Malgré le bénéfice, des phénomènes d'échappement apparaissent au cours du traitement et face à ce constat, de nouvelles stratégies thérapeutiques ont été développées et ont prouvé leurs efficacités.

L'intérêt du **lapatinib** a été démontré chez les patientes traitées pour un cancer du sein métastatique HER2+ et pour lesquelles les tumeurs étaient réfractaires à un traitement par trastuzumab, Le lapatinib (Tyverb1) est un inhibiteur de tyrosine-kinase de prise orale permettant l'inhibition des récepteurs : epidermal growth factor receptor (EGFR) et HER2. Il bloque ainsi les voies PI3K/Akt/mTOR et MAPK. Différentes études ont mis en évidence un meilleur taux de pRC lors de l'association de 2 thérapies ciblées, communément appelé double blocage. (**Coussy et al.**, 2014)

## Discussion

---

Le **pertuzumab** est un nouvel anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement au domaine extracellulaire de HER2 et inhibe son hétérodimérisation avec d'autres membres de la famille de l'EGFR. Ce faisant, il empêche la cellule tumorale d'échapper à l'action du trastuzumab par les voies de signalisation de l'EGFR. (Magne *et al.*, 2010). Il est utilisé en première ligne métastatique avec du trastuzumab Neosphere neoadj. Aphinity adjuvant

Le **T-DM1** (Trastuzumab-DM1) associe les propriétés de ciblage HER2 du Trastuzumab et la délivrance ciblée d'un composant anti-microtubule hautement efficace (DM1). Après liaison à HER2, T-DM1 subit une internalisation permettant la libération intracellulaire du DM1. Des études sont en cours pour l'évaluer en adjuvant et néoadjuvant. (Coussy *et al.*, 2014). Il est actuellement utilisé en deuxième ligne métastatique.

L'**évérolimus** (RAD001), inhibiteur de la voie de la kinase mTOR, semblerait pouvoir restaurer la sensibilité tumorale au trastuzumab, avec des taux de réponse significatifs dans des populations de patientes préalablement lourdement traitées. (Magne *et al.*, 2010)

# Conclusion

### **Conclusion :**

La prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein surexprimant HER2 à l'aide de thérapies ciblées est primordiale en raison de l'agressivité de ce type de cancer. Sa prise en charge en situation néoadjuvante permet d'apprécier la sensibilité des patientes à la chimiothérapie.

Notre étude est la première à notre connaissance en Algérie qui a repris une série de patientes surexprimant HER2 traitées en néoadjuvante à base d'Herceptine, afin d'apprécier le taux de réponse pathologique sur piècesopératoires mettant en avant un taux de pCR pas très éloigné de celui de la littérature, mais qui met en avant des taux de patientes non répondeuses qui probablement présentent biologiquement une singularité dans leurs voies de signalisations.

Pour ces patientes une attitude thérapeutique différente est à prévoir en cas de progression et on propose de rajouter lors du diagnostic de nouveaux anticorps tel que PTEN, MUC 4 et P27 pour établir des protocoles qui seraient à la carte. Mais pour cela des essais cliniques doivent être entrepris en intégrant ces données.

# Bibliographie

## Références bibliographiques

---

1. **Ajgal Z., Percina S., Diéras V., Pierga J., Campanaa F. Fourquet et Kirovaa Y.,** 2017 . Combination of radiotherapy and double blockade HER2 with pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable and/or metastatic breast cancer: Assessment of early toxicity. *Cancer/Radiothérapie* ,P1-5.
2. **Alkarain A, Slingerland J.** Deregulation of p27 by oncogenic signaling and its prognostic significance in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2004 ; 6 : p 13-21.
3. **Aline Appert-Collin, PierreHubert, Gérard Crémel and Amar Bennasroune.**2015. Role of ErbB Receptors in Cancer Cell Migration and Invasion. 24 November 2015. *Frontiers in Pharmacology*. France, p 1-10
4. **Anne Vincent-Salomon.** HER2 et cancers du sein. Correspondances en Onco-Theranostic - Vol. I - n° 2 - avril-mai-juin 2012. Département de pathologie, Institut Curie, Paris .
5. **Bedard PL, Cardoso F, Piccart-Gebhart MJ.** Stemming resistanceto HER2 targeted therapy. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2009 ;14 : 55-66.
6. **Bekkouche Z. Guedouar F. Ben Ali F. El Kebir Z.** Caractéristiques des carcinomes mammaires triple-négatifs dans l'Ouest-algérien. *Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer*. August 2013, Volume 5, Issue 3, p 155–161
7. **Berns K, Horlings HM, Hennessy BT, Madiredjo M, Hijmans EM, Beelen K, et al.** A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell* 2007 ; 12 : 395-402.
8. **Blay Jean Yves.** Les cibles membranaires de la cellule tumorale 1e partie. John Libbey - Therapie Ciblée Des Cancers. 2010
9. **Burstein H., Harris L., Gelman R., Lester S., Nunes R., Kaelin C., Parker L., Ellisen L., Kuter I., Gadd M., Christian R. Kennedy P.** 2003.Preoperative Therapy with Trastuzumab and Paclitaxel Followed by Sequential Adjuvant Doxorubicin/Cyclophosphamide for HER2 Overexpressing Stage II or III Breast Cancer. *Clin Oncol*, P46-53
10. **Chen S., Chen C.M., Yu K.D., Yang W.T. et Shao Z-M.,**2012. A prognostic model to predict outcome of patients failing to achieve pathological complete response after anthracycline containing neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Surg. Oncol*,105, P577-585
11. **Citri Ami & Yosef Yarden.**2006. EGF-ERBB signalling: towards the systems level. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 7, 505-516.July 2006).

## Références bibliographiques

---

12. **Clark AS, West K, Streicher S, Dennis PA.** Constitutive and inducible Akt activity promotes resistance to chemotherapy, trastuzumab, or tamoxifen in breast cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2002 ; 1 : 707-17.
13. **Clifford A. Hudis, M.D.** 2007. Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *New England Journal Of Medicine* 2007, p39
14. **Coussy F., Teixeira L., Giacchetti S., Cuvier C., Hocini H., Espié M.** Nouveautés sur les thérapies ciblées dans le cancer du sein *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 42 (2014) 787–794.
15. **Dabakuyo T S. et al.,** Population based Study of breast cancer survival in Cote d'Or (France) : prognostic factors and relative survival. *Ann Oncol.* 2008 ; 19(é) 276-83.
16. **Datta SR, Brunet A, Greenberg ME.** Cellular survival: a play in three Akts. *Genes Dev* 1999 ; 13 : 2905-27.
17. **Dieras V, Vincent-Salomon A, Degeorges A, Beuzeboc P, Mignot L, de Cremoux P.** Trastuzumab (Herceptin) and breast cancer: mechanisms of resistance. *Bull Cancer* 2007 ; 94 : 259-66. 20.
18. **Fumoleau Pierre,** Mario Campone, Bruno Coudert, Laure Favier, Emanuelle Ferrant 2007. *Cancer du sein et ciblage des récepteurs ErbB (HER).* France, 170p
19. **Gallet M.** 2006. Influence des cellules d'adénonocarcinome mammaire sur la résorption osseuse et l'apoptose des ostéoclastes matures : rôle potentiel du MCSF dans l'ostéolyse tumorale. Thèse de doctorat. *Biologie Ostéo-Articulaire . Université Denis Diderot-Paris 7,* 186p.
20. **Giacchetti S., Hamy A., Delalogue S., Brain E., Berger F., Sigal-Zafrani B., Mathieu M., Bertheau P., Guinebretière J., Saghatchian M., Lerebours F., mazouni C., Tembo O., Espie M., Reyat F., Marty M. Asselain B et Pierga J.,**2017. Long-term outcome of the REMAGUS 02 trial, a multicenter randomised phase II trial in locally advanced breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status. *European Journal of Cancer,* 75, p323-332.
21. **GENEVÉE T.,** 2014 . Prescription de Trastuzumab IV dans le carcinome mammaire métastatique HER2+ : données épidémiologiques, modalités de prescription, évaluation de l'efficacité au sein d'un CLCC et proposition d'une dose IV standardisée. Thèse de doctorat. *UNIVERSITE DE BORDEAUX 2.*P98.

## Références bibliographiques

---

22. **Gimbergues P ., Abrial C., Durando X ., Le Bouedec G ., Cachin F., Penault-Llorca F.et al.**, 2008. Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy Is Accurate in Breast Cancer Patients with a Clinically Negative Axillary Nodal Status at Presentation. *Ann. Surg. Oncol.* ,15,5, p 1316-1321
23. **Globocan 2012 v1.0**, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr> .)
24. **Goldhirsch A et al.**, 2013. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann. Oncol.* 24,p 2206-2223 .
25. **Grogan MacGrogan, Anne Vincent-Salomon, Lauret Arnould.** 2012, Enseignement Post Universitaire de Pathologie Mammaire. faculté de Médecine, Paris.
26. **Guerin M, Sabatier Ret Gonçalves A.**,2015. Autorisation de mise sur le marché du trastuzumabemtansine (Kadcyla®) dans les cancers du sein métastatiques HER2-positifs. *Bull Cancer*, 102,P 390–397.
27. **HUBERT Pierre.** 2006. LES FACTEURS DE CROISSANCE DE LA FAMILLE DE L'EGF ET LEUR RECEPTEURS. *Bull Cancer* 2006. Marseille, 17p).
28. **Izumi Y.** Tumour biology: herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. *Nature (London)*. 2002, Vol. 416 (6878), pp. 279-280.
29. **JEAN- Louis Merlin.** 2014. Biomarqueurs Moléculaires en Oncologie. Springer-Verlag, Paris 2014, p 81
30. **Junttila TT.** Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by Trastuzumab And is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941. *Cancer cell*. 2009, Vol. 15 (5), pp. 429-440.
31. **Kang SS, Kwon T, Kwon DY, Do SI.** Akt protein kinase enhances human telomerase activity through phosphorylation of telomerase reverse transcriptase subunit. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 13085-90.
32. **Kim ST, Jeong H, Woo OH, Seo JH, Kim A, Lee ES, Shin SW, Kim YH, Kim JS, Park KH.** *Am Journal of Clinical Oncology*. 2013 Jun;36(3):224-31. Tumor-infiltrating lymphocytes, tumor characteristics, and recurrence in patients with early breast cancer.



## Références bibliographiques

---

33. **Komguema L., Guilbert P., Doublier M., Guillemin F.** Etude de reponse histologique du cancer du sein HER2+ après chimiothérapie néoadjuvante associant taxane et trastuzumab. *Gynecologie Obstetrique & Fertilité* (2016) .7p
34. **Kumar R.**, 2001. The role of HER2 in angiogenesis. *Seminars in oncology*, 28 ,5 , p 27-32.
35. **Kumler I., Malgorzata KT.et Dorte L.**, 2014. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev*,40 , 2, p259–270.
36. **Lahzaoui Touria.** 2013. THESE : L'expression Du Récepteur Her2 Dans Le Cancer Gastrique ou de Jonction Oeso-Gastrique Métastatique Etude Prospective Apropos De 30 Cas. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, 111p
37. **Lamchahab Meryem**, corrélation entre les aspects morphologiques et cancer du sein : THESE, spécialiste en médecine, option : anatomie pathologique. Sous la direction de professeur Hinde el Fatemi, session Novembre 2014.
38. **Lièvre Astrid, et al.** La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancérologie digest.* 2010, Vol. 2 (1), pp. 38-42.
39. **Llombart-Cussaca A., Cortés J., Paré L., Galvánp., Bermejo B., Martínez N., Vidal M., Pernas S., López R., Muñoz M., Nuciforo P. Morales S et al.,** 2017. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA). *Lancet Oncol*,P 1-10.
40. **Loibl Sibylle, Luca Gianni.** 2016. HER2-positive breast cancer. December 6, 2016. Germany.
41. **Lu Y, Zi X, Zhao Y, Mascarenhas D, Pollak M.** Insulin-like growth factor 1 receptor signaling and resistance to trastuzumab (Herceptin). *J Natl Cancer Inst* 2001 ; 93 : p 1852-7.
42. **Magné N., Chargari C., Conforti R., Toillon R.-A., Bauduceau O., Védrine L., Khayat D., Spano J.-P.** Mécanismes de résistance aux thérapeutiques moléculaires ciblées dans le cancer du sein : constats et perspectives, Service d'oncologie médicale, hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France, Volume 97 N° 3, mars 2010 .
43. **Marina Puddu, Jean Tafforeau.** Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans. Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique. Institut de la sante publique. IPH/EPI Reports Nr. 2005. p282

## Références bibliographiques

---

44. **Marhaba R, Zöller M.** CD44 in cancer progression: adhesion, migration and growth regulation. *J Mol Histol* 2004 ; 35 : 211-31.
45. **Mazoz Yassine.** Immunothérapie des cancers : Mise au Point et Illustrations Pratique (Traitement du Cancer du Sein par le Trastuzumab.These 2016. p58
46. **Mignotte H.** 2011. Maladie du sein. 2ème édition. Elsevier Masson. Italie, 198p.  
Sanglier J. Benzeboc P. Pommeyrol A. Toledano A. 2009. Cancer du sein : question et reponses au quotidien. 3ème Edition. Elsevier Masson. Paris, 194p
47. **Moise Namer, Héry M., Spielmann M., Gligorov J., Penault-Llorca F.** Cancer du sein : Compte-rendu du 12ème cours supérieur francophone de cancérologie Nice. Saint-Paul-De-Vence, 19-22 janvier 2011. Springer. 2012
48. **Mombelli S.,2014.**cancer du sein et immunologie anti-tumorale.thèse de doctorat.universite de raims champagne6ardenne.p184
49. **Monnier L, et al.** Ciblage des récepteurs tyrosine kinase membranaires : y a-t-il de la résistance dans l'HER . *Bulletin du cancer*. 2014, Vol. 91 (9), pp. 685-694.
50. **Nagata Y, Lan KH, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, et al.** PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004 ; 6 : 117-27.
51. **Nagy P, Friedländer E, Tanner M, Kapanen AI, Carraway KL, Isola J, et al.** Decreased accessibility and lack of activation of ErbB2 in JIMT-1, a herceptin-resistant, MUC4-expressing breast cancer cell line. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 473-82.
52. **Nemoto T, Vana J, Bedwani R.N. et al.** Management and survival of female breast cancer : results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980 ;45 : 2917-2
53. **Penault-Llorca F., Balaton A., Sabourin J.C., et le Groupe d'évaluation des facteurs pronostiques par immunohistochimie dans les cancers du sein (GEFPICS),** 2002. Evaluation immunohistochimiques du statut HER2 dans les carcinomes mammaires infiltrants : mise au point du protocole technique et de la lecture des résultats recommandations. Masson, Paris, P 150-157
54. **Parisotto M .**2010. Rôle de la synthèse de l'acide rétinoïque dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation des cellules épithéliales mammaires. Thèse de philosophiae Doctor en biochimie. Université de Montréal, faculté de médecine, département de biochimie .254p.

## Références bibliographiques

---

55. **Sánchez-Muñoz Alfonso, Victor Navarro-Perez, Yessica Plata-Fernández, Angela Santonja, Ignacio Moreno, Nuria Ribelles, Emilio Alba**
56. Proliferation Determined by Ki-67 Defines Different Pathologic Response to Neoadjuvant
57. Trastuzumab-Based Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, Vol. 15, No. 5, 2015 Elsevier . 343-7P
58. **Sanglier J. Benzebo P. Pommeyrol A. Toledano A. 2009.** Cancer du sein : question et reponses au quotidien. 3<sup>ème</sup> Edition. Elsevier Masson. Paris, 194p,.
59. **Sataloff D. et al.** Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* **180**, 297R306 (1995)
60. **Scaltriti M, Rojo F, Ocaña A, Anido J, Guzman M, Cortes J, et al.** Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007 ; 99 : 628-38.
61. **Semiglazov V**, 2011 .Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the Neoadjuvant Herceptin (NOAH) study. *EJSO*, 37, p 856–863.
62. **Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G et al.** Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. *Breast* 2003; 12: 247-250.
63. **Spielmann M., Riofrio M., Zelek L.**Facteurs pronostiques du cancer du sein et facteurs prédictifs de la réponse au traitement. *La lettre du Cancérologie- Volume IX- no1- février 2009)*
64. **Tanioka Maki, Masaoki Sasaki, Akihiko Shimomura, Makoto Fujishima, Mihoko Doi, Kazuo Matsuura, Toshiko Sakuma, Kenichi Yoshimura, Toshiaki Saeki, Masahiro Ohara, Junji Tsurutani, Masahiro Watatani, Toshimi Takano, Hidetaka Kawabata, Hirofumi Mukai , Yoichi Naito, Koichi Hirokaga, Shintaro Takao, Hironobu Minamim.** Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in HER2-overexpressing breast cancer according to hormonal receptor status.elsevier 2014. 1-7P
65. **Tardivon A., Bekhouch A., Kollen M., Da Costa C., Malhaire M. And Sebbagt D., 2017.**impact de l'imagerie sur le classement TNM : le T. *Journal de Radiologie diagnostique et interventionnelle*,P7.

## Références bibliographiques

---

66. **Terki N. et al.**, 2015 Incidence annuelle du cancer du sein dans la population Algérienne diagnostiquée au niveau des centres de référence d'anatomopathologie en Algérie. Le fascicule de la santé n°19-Avril 2015.
67. **Thomas C.** 2007. Effet de l'inactivation de p53 dans des cellules mammaires immortalisées. Mémoire pour l'obtention du diplôme de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes. Science de la vie et de la terre. Ecole Pratique des Hautes Etude, 34p
68. **Untch Michael, Peter A. Fasching, Gottfried E. Konecny, Stephan Hasmüller, Annette Lebeau, Rolf Kreienberg, Oumar Camara, Volkmar Müller, Andreas du Bois, Thorsten Kühn, Elmar Stickeler, Nadia Harbeck, Cornelia Höss, Steffen Kahlert, Thomas Beck, Werner Fett, Keyur M. Mehta, Gunter von Minckwitz, Sibylle Loibl.** Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy Plus Trastuzumab Predicts Favorable Survival in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Overexpressing Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 29, no. 25 (September 2011) 3351-3357.
69. **Vanhecke E.** 2008. Expression et effet biologique des neurotrophines dans le cancer du sein. Thèse de doctorat. Biologie-Santé. Université des science et technologies de Lille, 183p
70. **Von Minckwitz G et al.**, 2012. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J. Clin. Oncol* ,30, P1796-1804.

# Annexes

## **Annexe I:**

Classification TNM du cancer du sein, 7<sup>ème</sup> édition (2010)

### **Tumeur Primaire T**

**Tx** : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

**T0** : la tumeur primitive n'est pas palpable

**T1** : tumeur  $\leq 2$  cm dans sa plus grande dimension

**T1mic** : micro-invasion  $\leq 1$  mm dans sa plus grande dimension

T1a :  $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$  dans sa plus grande dimension

T1b :  $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension

T1c :  $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension

**T2** :  $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension

**T3** : tumeur  $> 5 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension

**T4** : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral

T4b : oedème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein,

T4c : T4a + T4b

T4d : cancer inflammatoire

### **Ganglions lymphatiques régionaux pN**

**Nx** : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué

**N0** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

**N1mi** : micrométastases  $> 0,2 \text{ mm}$  et  $\leq 2 \text{ mm}$

**N1** : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

**N2** : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm

N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

**N3** : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

### **Métastases à distance (M)**

Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : absence de métastases à distance

M1 : présence de métastase(s) à distance

## Annexe II :

### Grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR)

<b><u>Différenciation tubulo-glandulaire</u></b>
Proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)
• > 75% : tumeur bien différenciée : <b>1</b>
• 10-75% : tumeur moyennement différenciée : <b>2</b>
• < 10% : tumeur peu différenciée : <b>3</b>
<b><u>Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie</u></b>
Apprécié sur la population tumorale prédominante
• Noyaux petits, réguliers, uniformes : <b>1</b>
• Pléomorphisme modéré : <b>2</b>
• Variation marquée de taille, de forme, avec nucléoles proéminents : <b>3</b>
<b><u>Nombre de mitoses</u></b>
À compter au grossissement x 400 ;
• 1 sur quelques champs : <b>1</b>
• 2 sur la majorité des champs : <b>2</b>
• > 3 sur la majorité des champs : <b>3</b>
<b><u>Score total par addition des 3 paramètres</u></b>
• 3-4-5 : <b>Grade I</b>
• 6-7 : <b>Grade II</b>
• 8-9 : <b>Grade III</b>



### **Annexe III : Classification histologique de l'OMS 2012**

#### **Tumeurs épithéliales non infiltrantes :**

- Carcinome canalaire in situ (ou intracanaire) CCIS
- néoplasie lobulaire
  - Carcinome lobulaire in-situ
  - Carcinome lobulaire in-situ pléomorphe
  - Hyperplasie lobulaire atypique

#### **Tumeurs épithéliales infiltrantes :**

- Carcinome infiltrant de type non spécifique (canaire TNS)
  - Carcinome pléomorphe
  - Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques
  - Carcinome avec aspects choriocarcinomateux
  - Carcinome avec aspects mélanocytaires
- Carcinome lobulaire infiltrant
  - Carcinome lobulaire classique
  - Carcinome lobulaire solide
  - Carcinome lobulaire alvéolaire
  - Carcinome lobulaire pléomorphe
  - Carcinome lobulaire mixte
- Carcinome tubuleux
- Carcinome cribriforme
- Carcinome mucineux
- Carcinome avec des aspects médullaire
  - Carcinome médullaire
  - Carcinome médullaire atypique
  - Carcinome infiltrant NST avec aspects médullaire
- Carcinome apocrine
- Carcinome à cellules en bague à chaton.
- Carcinome micro-papillaire infiltrant
- Carcinome métaplasique de type non spécifique
  - Carcinome adénoquameux de bas grade.
  - Carcinome métaplasique de type Fibromatosis-like.
  - Carcinome épidermoïde.

- Carcinome à cellules fusiformes.
- Carcinome métaplasique avec différenciation mésenchymateuse
  - Différenciation chondroïde
  - Différenciation osseuse
- Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive
- Carcinome myoépithéliale

#### Types rares

- Carcinome avec aspects neuroendocrines
  - Tumeur neuroendocrine bien différencié.
  - Carcinoïde atypique
  - Carcinome neuroendocrine peu différencié (carcinome à petites cellules)
  - Carcinome avec différenciation neuroendocrine
- Carcinome sécrétoire
- Carcinome papillaire infiltrant
- Carcinome à cellules acineuses
- Carcinome mucoépidermoïde
- Carcinome polymorphe
- Carcinome oncocytique
- Carcinome à cellules riches en lipides.
- Carcinome à cellules claires riches en glycogène.
- Carcinome à cellules sébacées
- Tumeurs type glandes salivaires
  - Cylindrome
  - Hidradénome à cellule clair

## **Annexe IV :**

### **Stratégies thérapeutiques du cancer du sein**

#### **Chirurgie :**

L'intervention chirurgicale constitue généralement la première étape du traitement après le diagnostic de cancer du sein. Selon la taille, localisation et la nature de la tumeur, différentes techniques peuvent être employées afin d'assurer une exérèse totale de la lésion tout en garantissant, dans la mesure du possible, un bon résultat esthétique. Deux techniques chirurgicales sont envisageables pour le traitement du cancer du sein : tumorectomie (traitement conservateur) et la mastectomie (traitement radical).

Une chirurgie mammaire conservatrice, appelée tumorectomie est indiquée dans le traitement de tumeurs de petites tailles (2cm) ou un peu plus grosses si les seins sont suffisamment volumineux. Elle consiste à retirer la tumeur et une petite quantité des tissus qui l'entourent de façon à conserver la plus grande partie de votre sein. Une chirurgie conservatrice est toujours complétée d'une radiothérapie du sein.

Une chirurgie mammaire non conservatrice, appelée mastectomie. Elle consiste à enlever dans son intégralité le sein dans lequel se situe la tumeur, y compris l'aréole et le mamelon.

#### **Radiothérapie**

La radiothérapie occupe une place essentielle dans le traitement locorégional du sein. Elle permet de diminuer de 60% le risque de récurrence locale après mastectomie ou tumorectomie et augmente la survie des patientes.

Elle utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses. La radiothérapie est appliquée sur :

- La paroi thoracique si le traitement chirurgical a été radical.
- La glande mammaire restante si la chirurgie a été conservatrice.
- Les aires ganglionnaires sus claviculaires si les ganglions axillaires sont envahis. (Genevee T., 2014)

#### **Chimiothérapie**

Le cancer du sein est l'un des cancers les plus chimio-sensibles. La chimiothérapie peut être utilisée en situation néo-adjuvante pour réduire la taille de la tumeur et permettre ainsi un traitement chirurgical conservateur, en situation adjuvante ainsi qu'en situation métastatique.

Le principe de la chimiothérapie est d'empêcher la division des cellules engagées dans le cycle cellulaire. La substance utilisée à cet effet capable d'endommager les cellules sont dites cytotoxiques. Dans l'objectif de réduire les résistances précoces, la poly-chimiothérapie est plus souvent utilisée par rapport à la mono-chimiothérapie.

Malgré l'efficacité de cette thérapie, sa non spécificité est un inconvénient majeur car les agents chimiothérapeutiques attaquent l'ensemble des cellules en division sans aucune distinction entre les cellules saines et les cellules tumorales. Elle présente donc nombreux effets secondaires tels que l'alopecie, anémie, immunodépression, diarrhées et vomissements... etc. (Saglier J. et al, 2003)

#### **Chimiothérapie néo-adjuvante**

La chimiothérapie néo-adjuvante (CTNA), définie comme l'administration préopératoire d'un traitement cytotoxique, représente depuis de nombreuses années un standard thérapeutique dans le cancer du sein localement avancés ou inflammatoires, pour lesquels son intégration

au sein d'une prise en charge multimodale, incluant chirurgie et radiothérapie a contribue à améliorer la survie.(**Goncalves A.**,2016)

La CTNA s'est également développée dans le cadre des cancers du sein opérables, avec les objectifs thérapeutiques suivant :

- Rendre le risque de récurrence et de décès par cancer du sein
- Améliorer les options chirurgicales, en rendent conservatrice une chirurgie qui ne l'était pas initialement ou en améliorant le résultat esthétique final
- Obtenir des informations sur la réponse thérapeutique et sur la biologie de la maladie. Ces informations pourraient dans le cadre de la recherche clinique, constituer un critère de jugement intermédiaire pour évaluation de nouveaux agents.( **Kaufmann M.**et al.,2012)

## **L'hormonothérapie**

L'hormonothérapie est un traitement systémique empêchant la croissance et la propagation des cellules cancéreuses du sein dites « RH+ » (récepteurs hormonaux positif). Les cellules peuvent présenter des récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone ou bien aux deux hormones. Donc l'hormonothérapie est indiquée comme traitement adjuvant des cancers du sein hormonosensibles (**Genevee T.**2014).

## **Annexe V:**

### **Classification de la réponse pathologique**

#### **Classification de Feldman (1986)**

---

#### **Classification de Feldman**

**Groupe A : absence de tumeur résiduelle macroscopique**

**Groupe B : tumeur résiduelle**

---

### **Classification de Chevallier (1993b)**

---

#### **Classification de Chevallier**

**Classe 1 : rémission complète = disparition tumorale complète macroscopique et microscopique dans le sein et l'aisselle.**

**Classe 2 : carcinome *in situ*, pas d'atteinte ganglionnaire**

**Classe 3 : carcinome invasif avec altération stromale**

---

---

**Classe 4 : rares altérations ou absence d'altérations des cellules Tumorales**

---

**Classification de Viens (1998)**

---

**Classification de Viens**

<b>Grade I : réponse complète</b>	<b>Absence de tumeur résiduelle</b>
<b>Grade II : bon répondeur</b>	<b>Reliquat de carcinome <i>in situ</i> ou tumeur invasive résiduelle minime de moins de 5 mm ou embole résiduel nécrotique</b>
<b>Grade III : répondeur partiel</b>	<b>Carcinome invasif avec altérations cellulaires tumorales et/ou stromales</b>
<b>Grade IV : non répondeur</b>	<b>Plus de 75 % de tumeur résiduelle sans altération</b>

---

**Classification de Honkoop (1998)**

---

**Classification de Honkoop**

**Maladie résiduelle minime**

- pCR (*pathologic complete response*) : réponse complète
- mPR (*microscopic pathologic response*) : macroscopie normale, rares cellules néoplasiques . dispersées (sein ou ganglions)

**Maladie résiduelle macroscopique :**

- Macroscopique
- Diffuse

**Stratification de la réponse ganglionnaire :**

- Pas de métastases
  - 1 à 3 ganglions envahis (N+)
  - 4 à 10 N+
  - plus de 10 N+
- 

**Classification de l'essai NASBP B-18 (2002)**

---

**NASBP B-18**

<b>pCR (réponse histologique complète)</b>	<b>Aucune cellule tumorale présente</b>
<b>pPR (réponse histologique partielle)</b>	<b>Présence de cellules isolées ou d'amas au sein d'un stroma desmoplastique ou hyalin</b>
<b>pNR (absence de réponse histologique)</b>	<b>Tumeur ne présentant aucun aspect suscit</b>

---

### **Classification de Miller-Payne**

---

#### **Classification de Miller-Payne**

<b>Grade 1</b>	<b>Aucun changement</b>
<b>Grade 2</b>	<b>Persistance de foyers tumoraux</b>
<b>Grade 3</b>	<b>Réduction majeure du nombre de cellules tumorales</b>
<b>Grade 4</b>	<b>Quelques cellules tumorales résiduelles</b>
<b>Grade 5</b>	<b>Aucune cellule tumorale identifiable</b>

---

<b>Réponse pathologique</b>	<b>Classification de Sataloff</b>
<b>Réponse pathologique complète</b>	<b>TANA/TANB</b>
<b>Réponse pathologique modérée</b>	<b>TBNA/TBNB</b>
<b>Réponse pathologique partielle</b>	<b>TANC/TBNC/ TCNA/TCNB/TCNC</b>
<b>Absence de réponse</b>	<b>TDND/TAND/TBND/TCND</b>

---

### **Classification de Pennault-Llorca**

**Annexe VI :**  
**Matériels et appareillage :**

- \*Lames silanisées
- \*Lamelles
- \*Appareil d'inclusion en paraffine (Leica Microsystems)
- \*Appareil de circulation automatique (Leica TP1020)
- \*Bacs et panier en verre
- \*Bain marie
- \*Cassettes en plastique
- \*Chambre humide
- \*Etuve thermostatée
- \*Station de déshydratation
- \*Micropipettes réglables
- \*Microscope photonique Zeiss
- \*Microtome(Leica)
- \*Minuteur
- \*Portes lames
- \*Réfrigérateur
- \*Stylo délimitant :DAKO pen
- \*Graveur (diamantin)



**Microtome Leica**



**Bain marie**



**Etuve thermostatée**



**Microscope photonique Zeiss**



**Appareil de circulation  
automatique**



**Automate de coloration**





**Annexe VII :**

**Récepteurs hormonaux « Score Allred »**

Marquage nucléaire		Intensité	
■	Pas de marquage 0		
■	< 1% 1		
■	1-10% 2	■	Faible 1
■	11-33% 3	■	Modéré 2
■	34-66% 4	■	Fort 3
■	67-100% 5		
<b>■ Total des scores</b>			
■	0-2	Négatif	
■	≥ 3	Positif	

**Annexe VIII :**

**Critères d'interprétation du marquage immunohistochimique d'HER2 selon les recommandations de l'ASCO 2007.**

Score	Marquage	Interprétation
0	Absence ou, < 10% cellules positives	négatif
1+	≥ 10% cellules positives, marquage membranaire incomplet faible.	négatif
2+	≥ 10% cellules positives, marquage membranaire complet faible/modéré.	Cas douteux
3+	>30% cellules positives, marquage membranaire complet intense.	Positif

## **Annexe IX :**

**PROTOCOLE : SISH TIS**

**PROTOCOLE N° : 4998**

**PROCEDURE : U DUAL CKT (v1. 02. 0120)**

**BENCHMARK ULTRA IHC / ISH STAINING MODULE**

**VENTANA MEDICAL SYSTEMS, INC., 1910 INNOVATION PARK DRIVE TUCSON, ARIZONA USA**

1. Etuvage [Sélectionné]
2. Chauffer la lame à [63 Deg C], et incuber [20 Minutes] (Etuvage)
3. Déparaffinage [Sélectionné]
4. Cell Conditioning [Sélectionné]
5. Cell Conditioning CC2 [Sélectionné]
6. Chauffer la lame à [86 Deg C], et incuber 4 Minutes (avec tampon CC2 (Cell Conditioning 2))
7. CC2 Court [Sélectionné]
8. Incuber [8 Minutes] (Cycle 1)
9. CC2 Standard [Sélectionné]
10. Incuber [12 Minutes] (Cycle 2)
11. CC2 Long [Sélectionné]
12. Incuber [8 Minutes] (Cycle 3)
13. Protéase 3- ISH [Sélectionné]
14. Déposer une goutte d'ISH- PROTEASE 3, Déposer Huile de Paraffine, et incuber [16 Minutes]
15. Déposer deux gouttes de [HER2DNP CHR17DNG] (C- Sonde), et incuber pendant 4 minutes
16. Chauffer la lame à 80 Deg C, et Incuber [20 Minutes] (Dénaturation)
17. Incuber [6 Heures] (Hybridation)
18. Chauffer la lame à [72 Deg C], et incuber 8 Min (Température de lavage rigoureux)
19. Déposer une goutte de SIL ISH DNP HRP, Déposer Huile de Paraffine, et incuber [32 Minutes]
20. Déposer une goutte de SIL ISH DNP CHRC, et incuber [4 Minutes]
21. Déposer une goutte de RED ISH DIG AP, Déposer Huile de Paraffine, et incuber [24 Minutes]
22. Déposer une goutte de RED ISH DIG FR, et incuber [8 Minutes]
23. Contre- Coloration [Sélectionné]
24. Déposer une goutte de [Hématoxyline] (Contre – Coloration), Appliquer Coverslip, et incuber [12 Minutes]
25. Post Contre- Coloration [Sélectionné]
26. Déposer une goutte de [BLUING REAGENT] (Post Contre – Coloration), Appliquer Coverslip, et incuber [8 Minutes]

❖ *Une goutte correspond à une dose de réactif*

**Annexe X :**

**Etude macroscopique des pièces opératoires:**

**Pièce de mastectomie:**

- Orienter la pièce.
- La mesurer dans les 3 dimensions.
- Décrire et mesurer le lambeau cutané.
- Décrire le mamelon (rétraction, ulcération, maladie de Paget).
- Ouvrir selon deux protocoles:
  - Section horizontale sur le nodule.
  - Coupes verticales en feuillets de livre.
- Mesurer et décrire la tumeur.
- Mesurer la distance la tumeur et les berges d'exérèse.
- Mesurer la distance entre la tumeur et la base de résection (BDR).
- Prélèvements
- Déposés dans des cassettes

**Annexe XI :**

**PROTOCOLE : PATHWAY 36 (IMMUNOHISTOCHEMIE AUTOMATE)**

**PROTOCOLE N° : 3**

**PROCEDURE : U ULTRAVIEW DAB (v1. 02. 0018)**

**BENCHMARK ULTRA IHC / ISH STAINING MODULE**

**VENTANA MEDICAL SYSTEMS, INC., 1910 INNOVATION PARK DRIVE TUCSON, ARIZONA USA**

1. Déparaffinage [Sélectionné]
2. Chauffage des lames jusqu'à [72 Deg C] à partir de Températures moyennes (Déparaffinage)
3. Cell Conditioning [Sélectionné]
4. ULTRA Conditioner #1 [Sélectionné]
5. Chauffer la lame à [95 Deg C], et incuber 8 Minutes (avec tampon CC1 (Cell Conditioning #1))
6. 20 minutes d'ULTRA CC1 [Sélectionné]
7. 36 minutes d'ULTRA CC1 [Sélectionné]
8. Température d'incubation de l'anticorps [Sélectionné]
9. Chauffer la lame à [37 Deg C], et incuber 4 Minutes (Anticorps)
10. Anticorps [Sélectionné]
11. Déposer une goutte de [PATHWAY HER2 4B5] (Anticorps), Appliquer Coverslip, et incuber [16 Minutes]
12. Contre- Coloration [Sélectionné]
13. Déposer une goutte de [Hématoxyline] (Contre – Coloration), Appliquer Coverslip, et incuber [12 Minutes]
14. Post Contre- Coloration [Sélectionné]
15. Déposer une goutte de [BLUING REAGENT] (Post Contre – Coloration), Appliquer Coverslip, et incuber [4 Minutes]

❖ *Une goutte correspond à une dose de réactif*

**Annexe XII : Interprétation et scores de la surexpression par immunohistochimie de la protéine HER2 Score**

	<b>Marquage</b>	<b>Indication pour le trastuzumab</b>
0	Absence de marquage ou < 10 % de cellules	Non
1+	Marquage faible et incomplet de > 10 % de cellules	Non
2+	Marquage faible ou modéré et complet de ≥ 10 % de cellules	Oui, seulement si amplification prouvée par FISH/CISH/SISH

3+	Marquage fort et complet de > 30 % de cellules	Oui
----	---------------------------------------------------	-----