



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+ⵓⵔⵉⵎⵉⵔⵉⵏ ⵏ ⵓⵎⵉⵔⵉⵔⵉⵏ ⵏ ⵓⵎⵉⵔⵉⵔⵉⵏ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°107/21

LE DOUBLE BLOCAGE ANTI-HER2 EN NÉO-ADJUVANT DANS LE TRAITEMENT
DU CANCER DU SEIN : EXPÉRIENCE DU SERVICE D'ONCOLOGIE
DE L'HÔPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNES
(à propos de 12 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/03/2021

PAR

Mlle. AHARRANE FATIMA ZAHRA

Née le 07 Octobre 1995 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer du sein – HER2 – Néo-adjuvant – Double blocage – Trastuzumab
Pertuzumab – pCR

JURY

M. FETOHI MOHAMED.....	PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. BAZINE AZIZ	JUGES
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. SINAA MOHAMED.....	
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	
M. AFRICHA TAOUFIK	
Professeur agrégé de Radiologie	

PLAN

PLAN	1
LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX	12
INTRODUCTION	13
RAPPELS	16
1. Rappel anatomique	17
1.1. Situation du sein	17
1.2. Rapports anatomiques	17
1.3. Anatomie descriptive	18
a. La glande mammaire	18
b. Le revêtement cutané	19
c. La vascularisation	21
d. Innervation	24
e. Drainage lymphatique	24
2. Rappel fonctionnel	27
2.1. Puberté	27
2.2. Grossesse	27
2.3. Lactation	28
2.4. Ménopause	28
ONCOGENE HER2	29
1. Rappels fondamentaux sur les facteurs de croissance de la famille de l'EGF et leurs récepteurs	30
2. Structure des récepteurs de l'EGF	31
3. Mécanisme d'activation	33
4. HER2	35
4.1. Fonctions physiologiques du récepteur HER2	35
4.2. Amplification et conséquences de la surexpression HER2 dans la carcinogenèse mammaire	36
EPIDEMIOLOGIE	38
1. Epidémiologie descriptive:	39

1.1. Dans le monde	39
1.2. Au Maroc.....	42
2. Epidémiologie descriptive : Facteurs de risque	44
2.1. Âge	44
2.2. Le risque génétique et antécédent familiaux de cancer du sein.....	44
2.3. Le risque histologique	45
2.4. Les facteurs hormonaux	45
a. Facteurs endogènes.....	45
b. Facteurs exogènes	46
2.5. Le régime alimentaire	46
2.6. Facteurs environnementaux	47
DIAGNOSTIC	48
1. Dépistage.....	49
2. Diagnostic clinique.....	49
2.1. Circonstances de découverte	49
2.2. Interrogatoire	50
2.3. Examen clinique	50
3. Diagnostic paraclinique	52
3.1. Mammographie	52
3.2. Echographie	56
3.3. IRM mammaire	57
3.4. Prélèvements cyto-histologiques	58
4. Bilan d'extension pré-thérapeutique.....	59
ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE ET CLASSIFICATIONS.....	61
1. Etude anatomopathologique.....	62
1.1. Type histologique.....	62
1.2. Le grade SBR	63
1.3. Les embolies vasculaires tumoraux.....	64
1.4. Récepteurs hormonaux.....	64
1.5. Statut HER2	65
1.6. Le marqueur de prolifération Ki67	65
2. Classification moléculaire	66

3. Classification TNM.....	68
LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE CANCER DU SEIN HER2+	71
1. Objectifs du traitement.....	73
2. Moyens thérapeutiques	74
3. Indications	82
EVALUATION DE LA REPONDE AU TRAITEMENT NEO-ADJUVANT	87
1. Evaluation clinique	88
2. Réponse en imagerie : IRM mammaire	89
3. Réponse histologique	90
PARTIE PRATIQUE.....	92
I. Objectifs de l'étude	93
II. Matériels et méthodes	93
RESULTATS	100
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	101
1. Fréquence du cancer du sein HER2+	101
2. Âge	101
3. Comorbidités	102
4. Antécédents gynéco-obstétricaux.....	102
5. Antécédents familiaux	103
II. DONNEES CLINIQUES	104
1. Délai de consultation.....	104
2. Circonstances de découverte/Motif de consultation	104
3. Examen clinique	105
III. DONNEES PARACLINIQUES	107
1. Mammographie	107
2. IRM mammaire	107
3. Preuve histologique	107
4. Bilan d'extension.....	107
IV. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES	108
1. Etude histologique	108
2. Etude immuno-histochimique.....	109

V. ATTITUDE THERAPEUTIQUE.....	111
1. Traitement systémique	111
2. Chirurgie.....	114
3. Hormonothérapie	114
4. Radiothérapie.....	114
VI. EVALUATION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT NEO-ADJUVANT	115
DISCUSSION	117
I. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN HER2+	118
1. INCIDENCE	118
2. AGE.....	119
II. EVALUATION DU STATUT HER2	120
III. BILAN D'EXTENSION.....	124
IV. LE DOUBLE BLOCAGE EN NEO-ADJUVANT ET LE TAUX DE PCR.....	126
V. TRAITEMENT POST-NEOADJUVANT	129
CONCLUSION	132
RESUME	134
REFERENCES.....	141

LISTE DES ABREVIATIONS

ACR	: American College of Radiology.
ADCC	: Cytotoxicité Cellulaire Anticorps -Dépendante.
ADN	: Acide Désoxyribonucléique.
ARN	: Acide Ribo-Nucléique
ASCO	: American Society of Clinical Oncologie.
BCIRG	: Breast Cancer International Research Group.
BIRADS	: Breast Imaging Reporting And Data System.
BRCA	: Breast Cancer gene.
CAP	: College of American Pathologist.
CO	: Contraception orale.
DCI	: Dénomination Commune Internationale.
DDT	: Dichlorodiphényltrichloroéthane.
EGF	: Epidermal Growth Factor.
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor .
EMA	: European Medicines Agency.
ER	: Oestrogen Receptors ou récepteurs des œstrogènes.
ESMO	: European Society or Medical Oncology.
FEC	: 5Fluoro-uracile+Epirubicine+Cyclophosphamide.
FISH	: Fluorescent In Situ Hybridization.
GEFPICS	: Groupe d'Etude des Facteurs Pronostiques Immunohistochimiques dans le Cancer du Sein.
GS	: Ganglion Sentinelle.
HAS	: haute autorité de santé.
HER ou ERbB	: Human Epidermal Growth Factor.

HERA	: Herceptin Adjuvant.
IHC	: Immunohistochimie.
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique.
MAP	: Mitogen activated proteins.
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network.
NCCTG	: North Central Cancer Treatment Group.
NSABP	: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.
NST	: No Special Type.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
pCR	: pathological complete response.
PI3	: Phosphatidylinositol-3.
PR	: Progestérone Receptors ou récepteurs des progestérones.
PS	: Performance Status.
RECRAB	: Registre Des Cancers de Rabat.
RCRGC	: Registre des cancers de la région du grand Casablanca.
RH	: Récepteurs Hormonaux.
RR	: Risk Ratio.
SBR	: Scarff Bloom et Richardson.
SG	: survie globale.
SSR	: survie sans recidive.
TAP	: thoraco-abdomino-pelvienne.
TCHP	: docétaxel-carboplatine-trastuzumab-pertuzumab.
TDM	: Tomodensitométrie.
TEP	: Tomographie par Émission de Positons.
THP	: docétaxel-trastuzumab-pertuzumab.
THS	: Traitement Hormonal Substitutif.

TK : Tyrosine Kinase.

TNM : Tumor , Node , Metastasis.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : topographie et anatomie externe du sein.

Figure 2 : Structure d'un lobe mammaire.

Figure 3 : Coupe anatomique du sein.

Figure 4 : Réseau artériel profond et superficiel.

Figure 5 : Vascularisation de la glande mammaire.

Figure 6 : Innervation de la glande mammaire.

Figure 7 : Voie de drainage axillaire principale.

Figure 8 : La famille HER et ses ligands.

Figure 9 : Structure générale des récepteurs à activité TK.

Figure 10 : Activation des récepteurs ErbB, voies de signalisation qui leur sont associées, réponses cellulaires et mécanismes d'action potentiels de trastuzumab

Figure 11 : HER2 : de la physiologie à la pathologie.

Figure 12 : l'incidence du cancer du sein dans le monde en 2012.

Figure 13 : Incidence et mortalité du cancer du sein dans les pays développés et les pays non développés.

Figure 14 : Principales localisations des cancers chez la femme selon le RCRC, 2012.

Figure 15 : Principales localisations des cancers chez la femme selon le RECRAB, 2012.

Figure 16 : Palpation des seins.

Figure 17 : Mammographie de face et oblique.

Figure 18 : image irrégulière à l'échographie mammaire évoquant un cancer.

Figure 19 : Types histologiques du cancer du sein selon la classification OMS 2019.

Figure 20 : Impact de l'ajout de Trastuzumab à la chimiothérapie néo-adjuvante sur les taux de pCR.

Figure 21 : Etude Neosphere : Réponse histologique complète.

Figure 22 : Etude TRAIN-2 : Réponse pathologique complète.

Figure 23: Algorithme de traitement précoce du cancer du sein.

Figure 24: Traitement adjuvant en fonction de la pCR.

Figure 25 : Répartition selon l'âge.

Figure 26 : Répartition de la parité dans la population étudiée.

Figure 27 : Répartition des patientes selon le statut hormonal.

Figure 28 : Répartition selon le délai de consultation.

Figure 29 : Répartition des patientes selon le motif de consultation.

Figure 30 : Répartition selon la taille tumorale.

Figure 31: Répartition selon le type histologique.

Figure 32 : Répartition selon les récepteurs hormonaux.

Figure 33 : Répartition selon la surexpression de l'HER2.

Figure 34 : Répartition selon les protocoles administrés en néo-adjuvant.

Figure 35 : Répartition selon le traitement administré en situation adjuvante.

Figure 36 : Hormonothérapie chez nos patients.

Figure 37: Répartition selon le taux de pCR

Figure 38 : Le taux de pCR en fonction du protocole utilisé.

Figure 39 : Recommandations du GEPICS pour l'évaluation de l'expression en IHC de HER2 dans le cancer du sein.

Figure 40 : Recommandations du GEPICS pour l'évaluation du score HIS de HER2 dans le cancer du sein.

Figure 41 : Algorithme pour l'évaluation du statut HER2 en IHC selon l'ASCO/ CAP.

Figure 42 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 par hybridation in situ selon l'ASCO/ CAP.

Figure 43 : Études pivots du double blocage en néo-adjuvant dans le cancer du sein

précoce HER2+.

Figure 44 : Études pivots évaluant le trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+.

Figure 45 : Essai APHINITY .

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Grades histopronostiques SBR modifiés par Ellis et Elston.

Tableau II : Classification moléculaire du cancer du sein.

Tableau III : Classification TNM 8^{ème} édition 2018 dans le cancer du sein.

Tableau IV : Classification de Chevallier et de Sataloff.

Tableau V : Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche.

Tableau VI : Répartition selon la prise de pilule contraceptive.

Tableau VII : Répartition des cas selon les signes retrouvés à l'examen clinique.

Tableau VIII : Répartition des cas selon la classification ACR.

Tableau IX: Répartition des patientes selon le grade SBR.

Tableau X: Expression du marqueur de prolifération tumorale dans notre série.

Tableau XI : Les protocoles thérapeutiques utilisés dans notre série.

Tableau XII : Corrélation entre le taux de pCR et le statut hormonal.

Tableau XIII : Comparaison de la surexpression d'HER2 selon différentes séries de la littérature.

Tableau XIV : L'âge moyen selon la littérature.

Tableau XV : Système de quantification des récepteurs HER2 en immunohistochimie.

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme avec une estimation de 1,67 millions de nouveaux cas diagnostiqués en 2012 et 522.000 de décès par an [1].

Au Maroc, son incidence ne cesse d'augmenter le rendant actuellement le cancer le plus fréquent chez la femme. Il est responsable de 36,4 nouveaux cas / 100 000 habitants par an selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca et 43,4 nouveaux cas / 100 000 habitants selon le registre des cancers de Rabat [2,3].

La connaissance des anomalies moléculaires impliquées dans le processus de carcinogenèse a permis de définir des éléments diagnostiques, pronostiques, en complément des données classiques histo-pathologiques et cliniques. Ce qui a permis de distinguer entre 3 différents sous-types moléculaires : les tumeurs surexprimant l'HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2), les tumeurs triples négatives, et les tumeurs avec des récepteurs hormonaux positifs et sans surexpression du HER2.

Environ 20 à 30% des cancers du sein présentent une surexpression de la protéine HER2 et/ou une amplification du gène HER2. Cette caractéristique était associée en absence du traitement à un mauvais pronostic jusqu'à l'avènement du trastuzumab [4,5].

Le trastuzumab est le premier anticorps monoclonal humanisé ciblant HER2, son action anti-tumorale est médiée par différents mécanismes comme l'inhibition de la transduction du signal impliquée dans la carcinogenèse, l'induction de l'apoptose, l'inhibition de l'angiogenèse et l'activation de l'immunité non spécifique. Il a été utilisé d'abord en situation métastatique, en adjuvant, puis en néo-adjuvant où il a révolutionné de façon significative le pronostic de la maladie.

Il est désormais démontré, que le recours à un double blocage anti-HER2, par l'administration simultanée de deux types d'anticorps différents : Trastuzumab et Pertuzumab, augmente significativement le taux de réponse complète histologique par rapport au trastuzumab seul [6]. Cette stratégie permet de vérifier sur la pièce opératoire le traitement proposé est éventuellement proposer une stratégie de rattrapage chez les non répondeurs.

Notre travail consistera en une étude rétrospective qui s'est déroulée sur une période de deux ans, entre janvier 2018 et décembre 2019, au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. Notre étude a pour objectif d'évaluer l'intérêt du double blocage dans le traitement néo-adjuvant chez les patientes ayant un cancer du sein HER2+ et d'estimer le taux de pCR.

RAPPELS

1. Rappel anatomique

1.1. Situation du sein

Les glandes mammaires sont les structures superficielles les plus saillantes de la paroi thoracique antérieure. Elles sont situées au niveau du tissu sous-cutané qui recouvre les muscles pectoraux.

Le sein s'étend transversalement depuis le bord latéral du sternum jusqu'à la ligne médio-axillaire et verticalement de la 2ème à la 6ème côte [7]. (Figure 1)

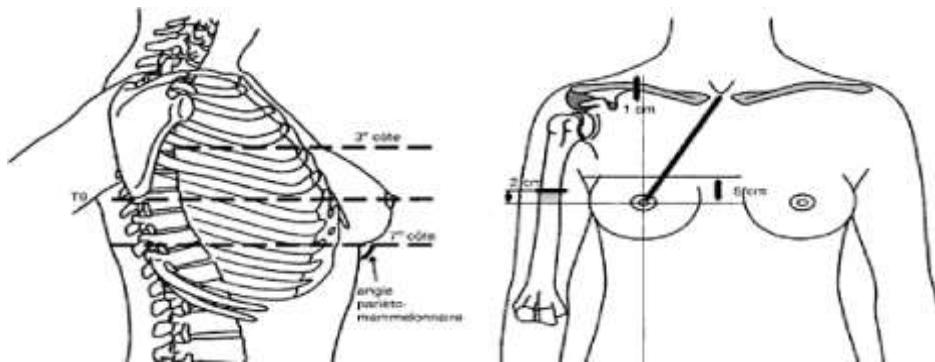


Figure 1 : topographie et anatomie externe du sein [8]

1.2. Rapports anatomiques

Les rapports anatomiques du sein sont : [9]

- En arrière : le plan musculo-fascial thoracique qui comprend Le muscle grand pectoral, le muscle petit pectoral, associé au fascia, côtes et muscles intercostaux;
- En avant : le revêtement cutané ;
- En haut et en dehors : la région axillaire.

1.3. Anatomie descriptive

Le sein est un organe constitué principalement d'un tissu graisseux qui repose sur les muscles pectoraux à l'aide de ligaments appelés ligaments de Cooper.

a. La glande mammaire

Dans chaque sein, la glande mammaire est une masse de densité variable, discoïde aplatie d'avant en arrière, de contour irrégulier. Elle est organisée en une vingtaine de lobes.

Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules, et chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles.

L'unité de base est l'acinus ou alvéole.

L'alvéole est une cavité arrondie en forme de cul de sac qui constitue la partie sécrétrice de la glande. Chaque acinus se draine par un canal intra-lobulaire ou alvéolaire ou canal de Troisième ordre. Les acini et les canaux intra-lobulaires forment un lobule qui se draine par un canal inter-lobulaire (canal galactophore de deuxième ordre). Plusieurs lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire qui se draine par un canal galactophore de premier ordre. Les canaux galactophores convergent vers le mamelon, s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon. L'ensemble de ces éléments glandulaires est noyé dans le tissu adipeux pour former le sein, qui n'a donc pas, au sens anatomique du terme, de délimitation nette par rapport au tissu sous cutané environnant (Figures 2 et 3) [10].

Chaque canal terminal forme avec le lobule associé une unité **terminale ducto-lobulaire** (UTDL). Ces unités sont très sensibles aux variations hormonales et il est admis que la plupart des lésions mammaires mastosiques et carcinomateuses se développent à partir de l'UTDL.

Les lobules sont séparés les uns des autres par du tissu conjonctif inter-lobulaire

moyennement dense, tandis que le tissu conjonctif intra-lobulaire entourant les canaux à l'intérieur de chaque lobule est moins fibreux et plus vascularisé [11].

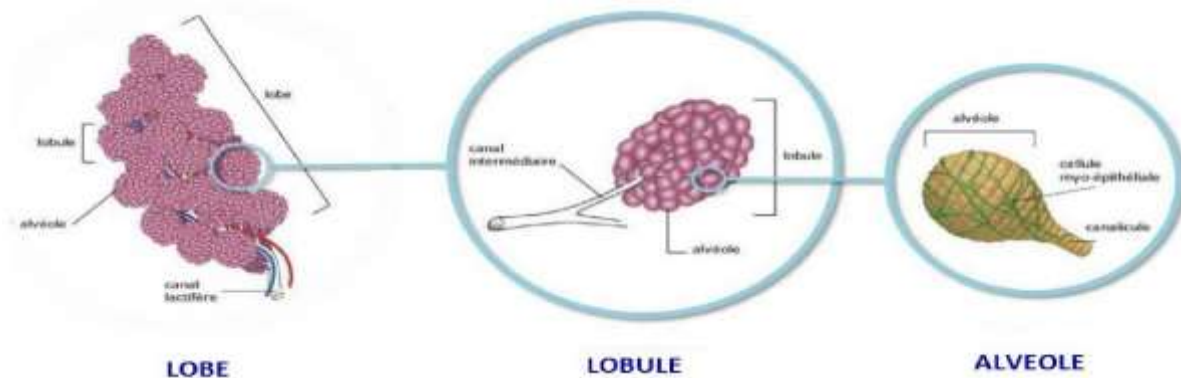


Figure 2 : Structure d'un lobe mammaire. [12]

b. Le revêtement cutané

La peau qui entoure le mamelon : l'aréole, est pigmentée et contient des glandes sébacées (glandes de Morgani) qui s'hypertrophient à la grossesse et prennent alors le nom de **tubercule de Montgomery**. Les sécrétions de ces glandes participent à la protection du mamelon et de l'aréole lors de l'allaitement (Figure 3). [11]

Cliniquement, la surface du sein est subdivisée en quatre quadrants :

- Supéro-externe
- Supéro-interne
- Inféro-externe
- Inféro-interne

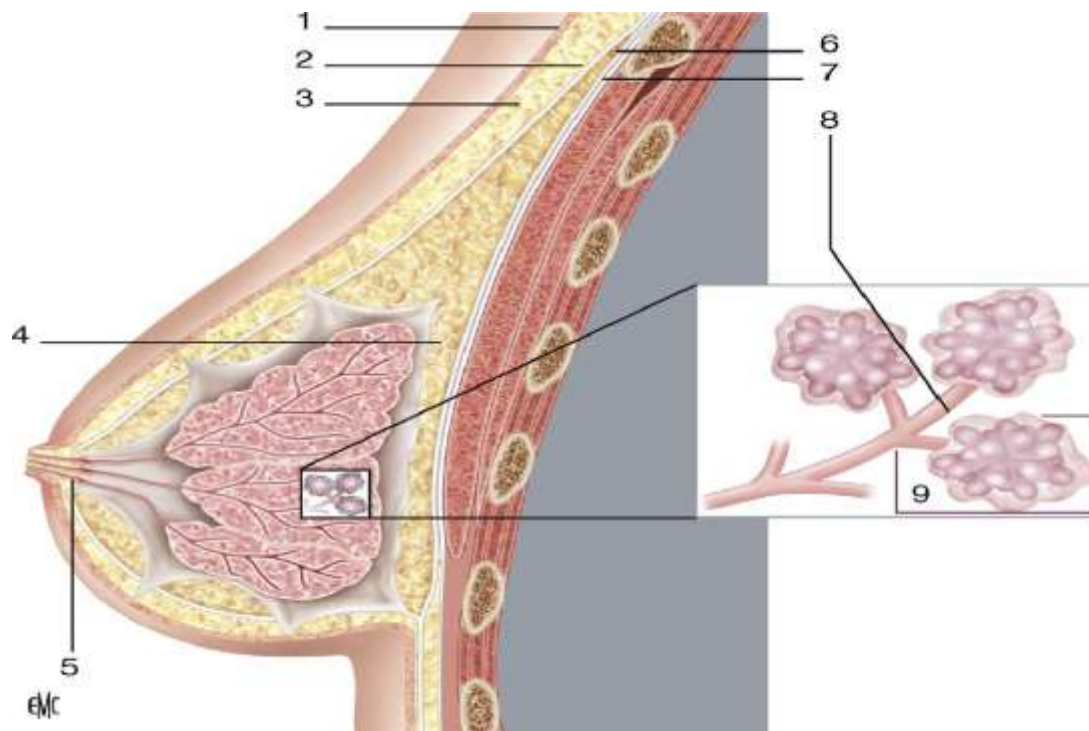


Figure 3 : Coupe anatomique du sein. [12]

1. Peau ; 2. Feuillelet superficiel du fascia superficiel ; 3. Graisse sous-cutanée ; 4. Espace rétro mammaire ; 5. Sinus lactifère ; 6. Feuillelet profond du fascia superficiel ; 7. Fascia prépectoral ; 8. Canal terminal extra lobulaire ; 9. Unité ductolobulaire terminale.

c. La vascularisation

La partie supéro-externe de la glande est vascularisée par des branches de l'artère axillaire, les parties centrale et interne par des branches perforantes de la mammaire interne, et la partie externe de la glande reçoit principalement des branches des artères intercostales. (Figure 4). [12]

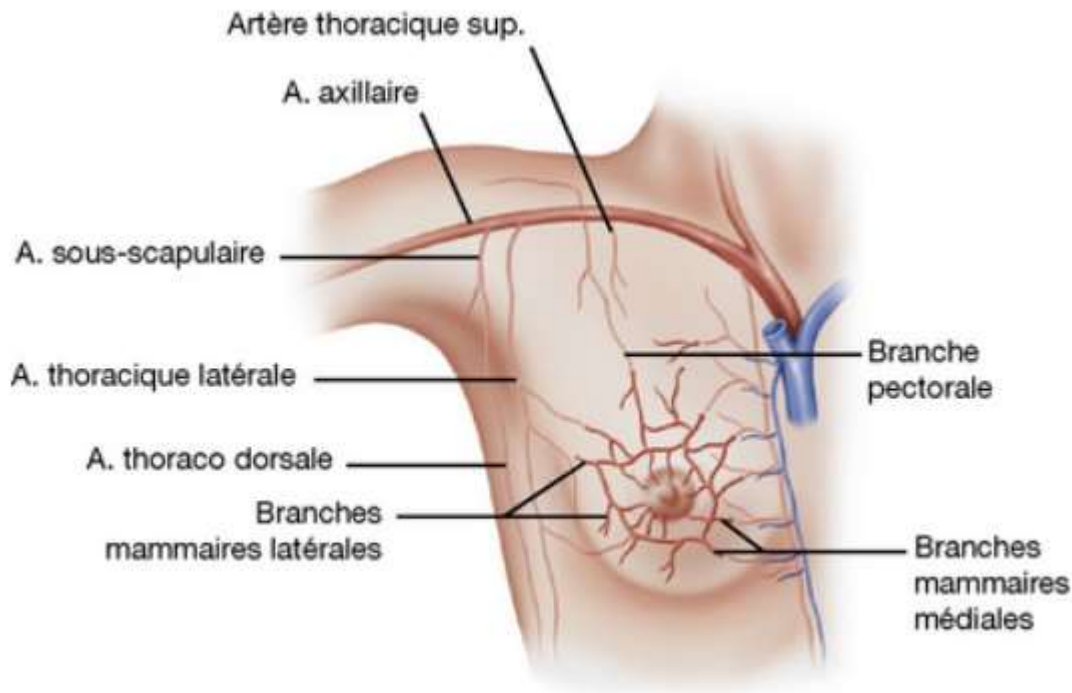


Figure 4 : Réseau artériel profond et superficiel. [12]

Deux pédicules principaux et trois pédicules accessoires assurent la vascularisation du sein (figure 5):

➤ **Les deux pédicules principaux sont :**

- Les branches de l'artère thoracique latérale (anciennement dénommée artère mammaire externe, qui est issue de l'artère axillaire), entrant par le quadrant supéro- externe.
- Les branches perforantes des deuxième, troisième et quatrième intercostaux issues de l'artère thoracique interne (auparavant dénommée artère mammaire interne, naissant de l'artère subclavière), irriguant un large quadrant supéro-interne.

➤ **Les trois pédicules accessoires sont :**

- Supérieur : branches de l'artère acromio-thoracique.
- Inféro-externe : branches latérales cutanées des artères intercostales postérieures (du troisième au cinquième espaces intercostaux principalement).
- Inféro-interne : branches perforantes inférieures de faible calibre de l'artère thoracique interne.

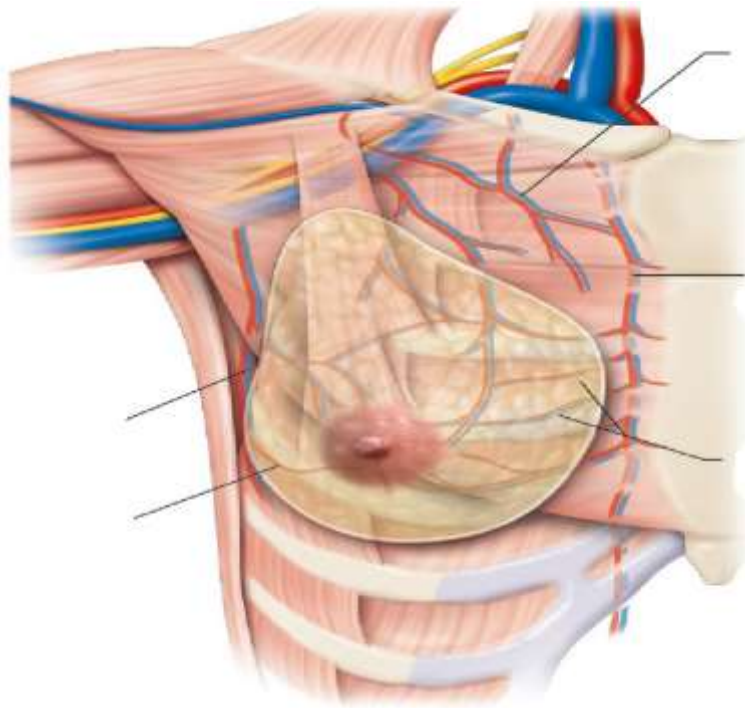


Figure 5 : Vascularisation de la glande mammaire. [13]

Le drainage veineux de la glande mammaire est avalvulé, et se fait par deux réseaux: profond et superficiel :

- Le réseau veineux profond qui accompagne les artères, assure un drainage :
 - Médian vers les veines thoraciques internes
 - Latéral vers la veine axillaire
 - Postérieur vers les veines intercostales
- Le réseau veineux superficiel n'accompagne pas les artères et constitue un réseau circulaire péri-aréolaire appelé le réseau de Haller particulièrement visible durant la grossesse.

Le retour veineux se jette dans les veines thoraciques internes et latérales. [14]

d. Innervation

L'innervation sensitive du sein provient de deux réseaux principaux (figure 6), qui sont les rameaux perforants cutanés latéraux et antérieurs des deuxième aux septième nerfs intercostaux.

Les branches inférieures du plexus cervical superficiel participent également à l'innervation de la partie haute du sein. [13]

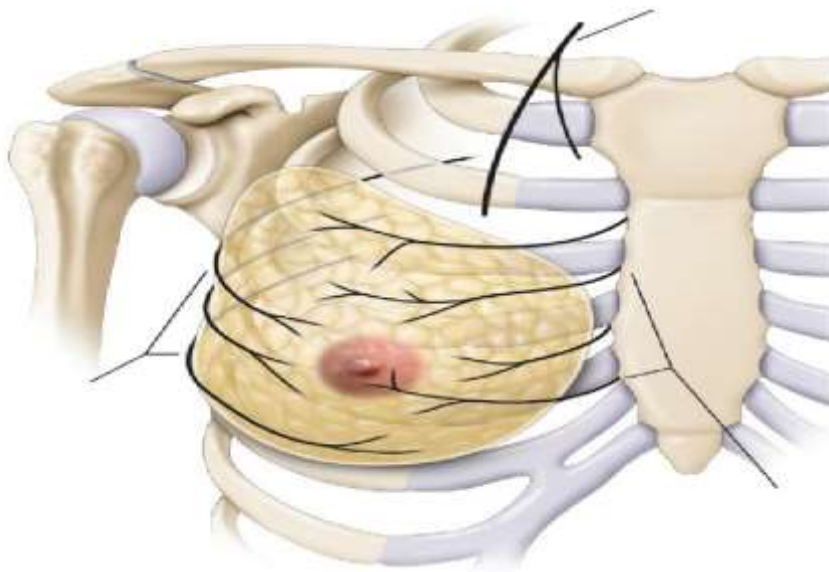


Figure 6 : Innervation de la glande mammaire. [13]

e. Drainage lymphatique :

La connaissance du drainage du sein est essentielle aussi bien pour l'appréhension des complications chirurgicales que pour la compréhension de l'histoire naturelle des atteintes carcinologiques du sein.

Le drainage mammaire est constitué :

- d'un riche réseau cutané dans la couche profonde du derme ;
- d'un réseau glandulaire profond associé aux lobes ;
- d'un réseau péri-aréolaire (cercle de Sappey) aux tubules de plus gros calibre et valvulés, sur lequel repose l'anastomose entre les deux premiers réseaux.

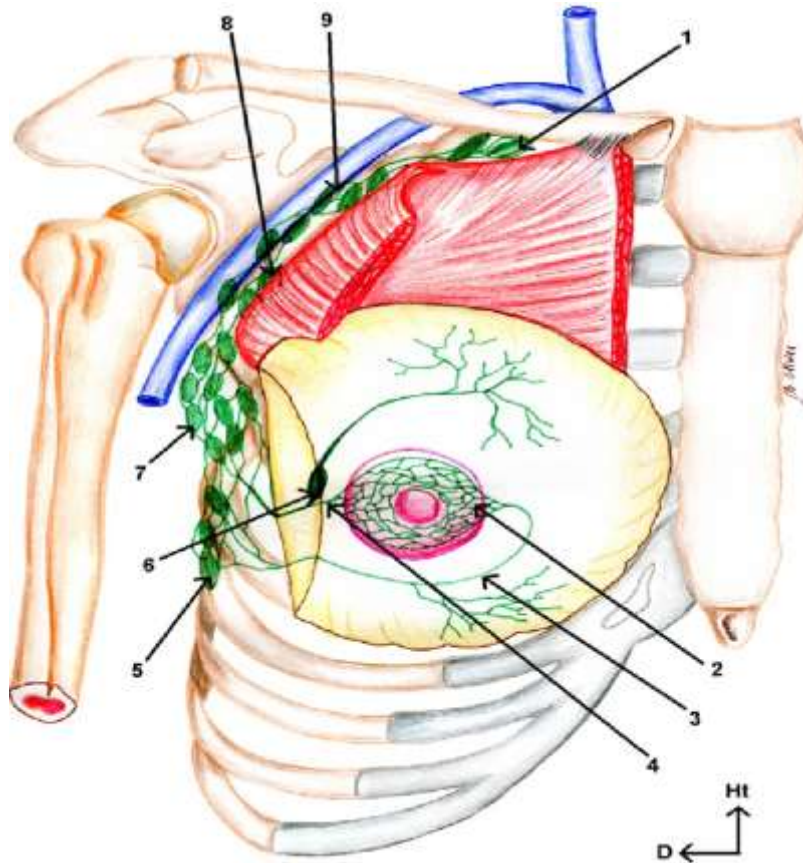


Figure 7 : Voie de drainage axillaire principale. [16]

1.Lymphonoeuds sous-claviculaires ; 2. Plexus sous-aréolaire de Sappey ; 3.Tronc interne ; 4. Tronc externe ; 5. Lymphonoeuds du groupe inférieur de la chaîne mammaire externe ; 6. Lymphonoeud paramammaire sous-cutané de Sorgius ; 7. Lymphonoeuds du groupe moyen de la chaîne mammaire externe ; 8. Lymphonoeuds du groupe supérieur de la chaîne mammaire externe ; 9. Lymphonoeuds sous-scapulaires).

Les ganglions lymphatiques du sein convergent vers deux groupes essentiels : les ganglions axillaires et les ganglions par-asternaux.

Les ganglions para-sternaux sont situés au niveau des trois premiers espaces intercostaux en arrière des cartilages costaux et des muscles intercostaux et en avant de la plèvre.

Les ganglions axillaires sont répartis en cinq groupes :

- Axillaires pectoraux (ou thoraciques latéraux, le long de l'artère thoracique latérale),
- Axillaires postérieurs (ou subscapulaires),
- Axillaires latéraux (ou huméraux),
- Axillaires centraux (situés devant le muscle sous-scapulaire, sous la veine axillaire),
- Axillaires apicaux (sous-claviculaires).

Ces groupes, formant un continuum au sein de la graisse du creux axillaire, ne sont pas Individualisables. [13]

2. Rappel fonctionnel [17-18-19]

2.1. Puberté :

Pendant la puberté on assiste à des variations du volume et de la forme des seins. Ces derniers sont sous l'influence des hormones ovariennes. On distingue deux principales phases :

- a. La phase proliférative : Première partie du cycle sous l'influence de l'Œstrogène. Dominée par la multiplication des cellules épithéliales et la réduction de la lumière des acini ainsi qu'une augmentation de l'afflux des lymphocytes dans le tissu conjonctif.
- b. La phase lutéale : Deuxième moitié du cycle sous l'effet de la progestérone. Dominée par la dilatation de la lumière des acini, un épithélium quiescent, Vacuolisation des cellules myoépithéliales et un œdème du tissu conjonctif.

2.2. Grossesse :

Pendant la grossesse on va assister à une variation du volume des seins ainsi que l'induction d'une activité sécrétoire importante sous l'influence de plusieurs hormones (progestérone, estrogène, prolactine, hormone lactogène placentaire), ces variations structurales sont surtout lobulaire.

- a. Durant la première moitié de la grossesse : Le nombre d'acini par lobule augmente avec une accumulation du matériel sécrétoire au sein des cellules épithéliales lobulaires débutant généralement pendant le deuxième trimestre. L'activité proliférative prédomine pendant les 20 premières semaines.

- b. Durant la deuxième moitié de la grossesse : L'activité proliférative diminue, alors que l'activité sécrétoire augmente nettement du fait de l'expansion des lobules hyperplasiques, le tissu conjonctif inter-lobulaire devient apparent, le matériel sécrétoire s'accumule au sein des lobules qui sera à l'origine du premier lait (Colostrum).

2.3. Lactation :

Après l'accouchement la disparition des effets inhibiteurs de l'œstrogène et de la progestérone sur la prolactine induit la lactation.

Les acini sont distendus par un matériel de sécrétions à la fois dans les cellules et dans les unités ductulo-lobulaire.

Une fois produit au niveau de ces unités, le lait est conduit au mamelon par les conduits galactophores, la sécrétion du lait cesse dans 7 à 10 jours s'il n'y a pas de stimulation des mamelons par la succion.

Les glandes retrouvent leur état de repos 3 à 4 mois après arrêt de lactation.

2.4. Ménopause

Au cours de la ménopause, les seins subissent une involution caractérisée par une régression des éléments parenchymateux suite à une chute du taux de la progestérone et d'estrogène, les cellules épithéliales et myoépithéliales s'atrophient alors que la membrane basale s'épaissit. Le tissu conjonctif subit alors une involution avec altération des fibres de collagène et élastique aboutissant à une ptose mammaire.

ONCOGENE HER2

1. Rappels fondamentaux sur les facteurs de croissance de la famille de l'EGF et leurs récepteurs

Les facteurs de croissance les mieux connus et les plus étudiés appartiennent à la famille du facteur de croissance épidermique (EGF) et leurs récepteurs ont été également les premiers étudiés et les mieux compris. L'activation de ces récepteurs est permise par leur dimérisation, qui induit un changement de conformation aboutissant au dévoilement de leur activité tyrosine kinase intrinsèque, générant des tyrosines phosphates sur le récepteur lui-même comme sur des substrats protéiques cytoplasmiques. Les interactions entre les onze facteurs de croissance et leurs quatre types de récepteurs permettent une variété considérable d'effets selon le type cellulaire et le message reçu. La principale conséquence est la mise en œuvre de signaux de prolifération, qui peuvent suivre plusieurs voies de transduction, dont la voie des MAP kinases (Mitogen activated proteins) et celle de la PI3 kinase (le phosphatidylinositol-3) sont les mieux connues. Les altérations oncogéniques de l'interaction facteur de croissance-récepteur sont nombreuses et constituent autant de cibles potentielles pour une approche thérapeutique [20].

L'EGF fait partie d'une famille d'une douzaine de facteurs de croissance impliqués dans le développement et le fonctionnement normal de différents organes (peau, cœur, poumons, système nerveux, glande mammaire, etc.). L'action de ces facteurs de croissance est médiée par une famille de quatre récepteurs membranaires ubiquitaires appelés ErbB ou HER [20, 21]. (Figure 8)

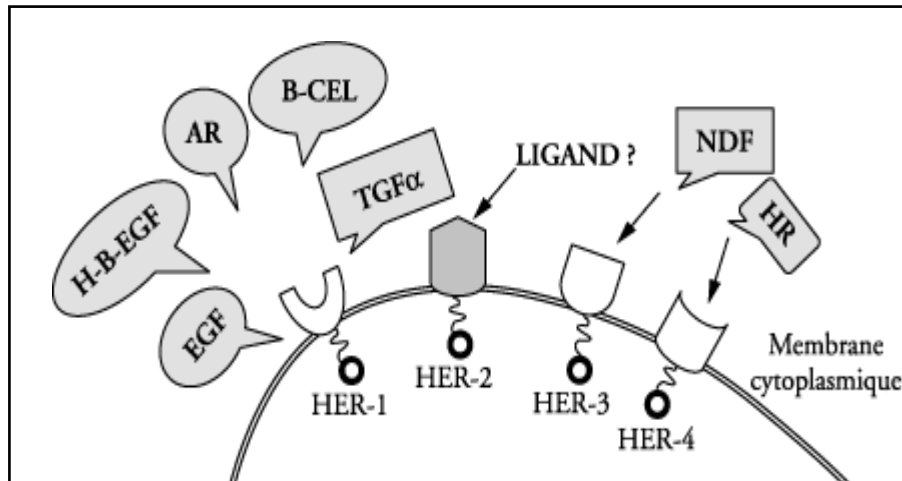


Figure 8: La famille HER et ses ligands. [22]

EGF : epidermal growth factor; TGFalpha : transformation growth factor alpha ; B-cell : beta cellulin ; H-B-EGF : heparin binding growth factor ; AR : amphireguline ; HR : hereguline ;
NDF : neu differentiation factor 1 + 2.

2. Structure des récepteurs de l'EGF

Les quatre récepteurs ErbB : le récepteur de l'epidermal growth factor REGF ou HER1 ou ERBB1, HER2 ou HER2/neu ou C-erbB2 ou ERBB2, HER3 ou ERBB3 et HER4 ou ERBB4 sont des récepteurs membranaires et font partie de la famille des récepteurs à tyrosine kinase dans leur partie intra-cytoplasmique. Leur action intervient dans la croissance cellulaire normale aux différents stades du développement de la glande mammaire [21, 22, 23, 24].

Ils sont constitués de trois régions fonctionnelles (figure 9):

- 1-** La portion extracellulaire ou domaine de liaison des divers ligands, c'est aussi une zone d'interactions entre les récepteurs.
- 2-** Un segment transmembranaire.
- 3-** Le pôle intracellulaire, qui est une zone enzymatique TK

Les comparaisons de séquences entre ces récepteurs et les études de liaison de ligands et d'activation de la kinase ont très tôt fait réaliser deux « anomalies »

présentées par les récepteurs ErbB2 et ErbB3. Malgré des travaux assidus, aucun ligand n'a jamais été découvert pour ErbB2, et l'exploration du génome humain a confirmé cette particularité, qui a trouvé une explication structurale; Quant à ErbB3, il ne possède aucune (ou une très faible) activité kinase. Ces caractéristiques étonnantes pour des récepteurs les ont fait surnommer le sourd (ErbB2) et le muet (ErbB3). [22]

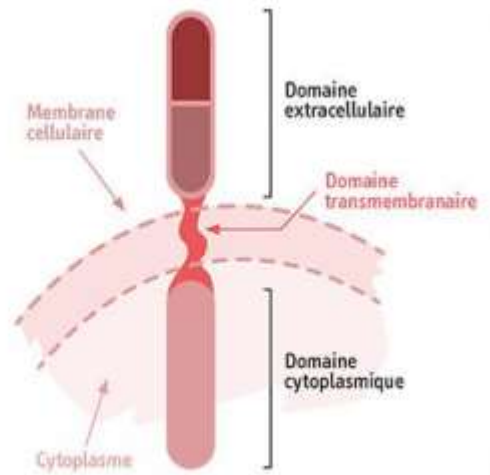


Figure 9 : Structure générale des récepteurs à activité TK [24].

3. Mécanisme d'activation :

En l'absence de ligand, ces récepteurs existent majoritairement sous forme de monomères inactifs. La fixation d'un ligand va entraîner l'association de deux monomères, formant ainsi un dimère actif. Ces dimères actifs peuvent être des hétérodimères, composés de deux monomères identiques, ou des hétérodimères associant deux monomères de nature différente. On a ainsi une très grande variabilité pour la génération de signaux intracellulaires différents avec une « combinatoire » entre onze ligands et dix possibles dimères. Ainsi les dimères les plus actifs sont ceux qui comprennent ErbB2 qui, bien que ne possédant pas de ligand, va être activé lors de son association à un autre membre de la famille ErbB. ErbB2 est le partenaire privilégié pour la formation d'hétérodimères, bien que sa surexpression, notamment dans certains cancers, puisse aussi entraîner la formation d'homodimères [25].

L'activation de l'activité tyrosine kinase induite par dimérisation va se traduire par la phosphorylation de résidus tyrosine présents sur les récepteurs eux-mêmes (auto-phosphorylation), puis par le recrutement de protéines possédant des motifs de reconnaissance pour ces phosphotyrosines : domaines SH2 (Src homology domain 2) et PTB (phosphotyrosine binding). Ces événements vont entraîner l'activation de diverses cascades de signalisation, voies des MAP kinases, de la PI3 kinase, phospholipase C, etc. Les récepteurs ErbB possèdent des sites de phosphorylation sur tyrosine différents, ce qui explique la diversification des voies de signalisation activées en fonction des ligands et des partenaires associés dans les dimères [26,27].

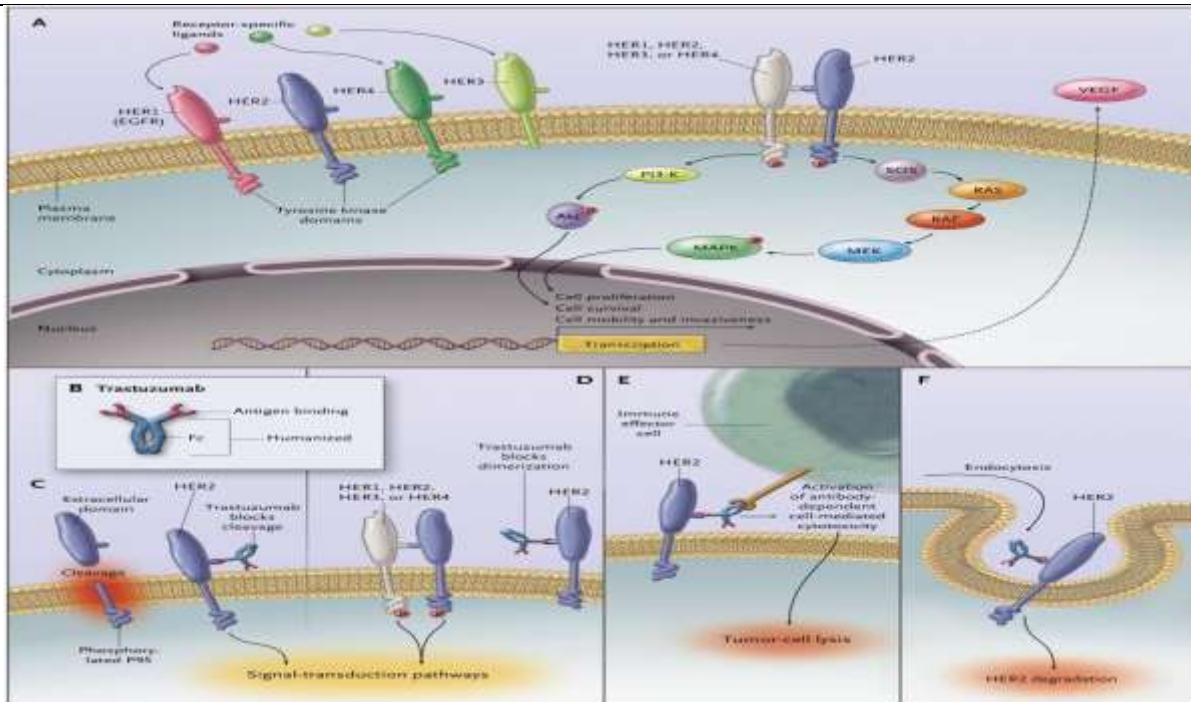


Figure 10 : Activation des récepteurs ErbB, voies de signalisation qui leur sont associées, réponses cellulaires et mécanismes d'action potentiels de trastuzumab [21].

A : Activation des récepteurs ErbB

B : Trastuzumab, anticorps monoclonal

C : Inhibition du clivage du domaine extra-cellulaire

D : Inhibition de la dimérisation

E : Cytotoxicité anticorps dépendante (ADCC)

F : Endocytose

4. HER2

Il s'agit d'une protéine dont le gène codant est un proto-oncogène : le HER/neu. Il est situé sur le chromosome 17q21. Il code pour la protéine HER2 de 185 kDa. Il existe 2 copies du gène par cellule mais son expression est variable d'un tissu à l'autre [28, 29].

Après fixation du ligand sur la partie extracellulaire du récepteur, il se produit un changement de conformation du récepteur à l'origine de sa dimérisation. Cette dimérisation peut se faire soit sous forme d'homodimère soit sous forme d'hétérodimère. En revanche, Her2 est :

- Capable d'auto dimérisation sans contact avec un ligand ;
- Préférentiellement impliqué dans la formation d'hétéro dimères, les hétéro dimères Her2-Her «n» étant généralement plus puissants que les homodimères [30].

4.1.Fonctions physiologiques du récepteur HER2

Au niveau cellulaire, les voies de signalisation activées par les récepteurs ErbB participent à la prolifération, à la migration et à la différenciation de beaucoup de types de cellules. Elles ont aussi un effet anti-apoptotique. Elles dirigent tout un réseau hiérarchisé et complexe de signalisation qui implique les quatre récepteurs de la famille HER. Les signaux transmis par les hétérodimères contenant HER2 sont contrôlables et conduisent à une croissance cellulaire normale. [21,31]

La répartition tissulaire des récepteurs ErbB et de leurs ligands, ainsi que des expériences d'inactivation ciblant ces gènes chez la souris, indiquent un rôle très important dans le développement du système cardiovasculaire (ErbB2 en particulier), du système nerveux (ErbB3, ErbB4 et les neurégulines), des glandes mammaires, ainsi que des épithéliums en général [21,22].

Chez l'adulte, ces récepteurs restent aussi impliqués dans le fonctionnement normal de ces organes et tissus. Ce dernier point est illustré par les effets indésirables des thérapeutiques ciblant ces récepteurs.

4.2.Amplification et conséquences de la surexpression HER2 dans la carcinogenèse mammaire

L'amplification du gène HER2 conduit à la surexpression du récepteur transmembranaire HER2, ce dernier acquiert un pouvoir oncogénique qui lui confère un rôle-clé dans la carcinogenèse mammaire, d'une part, en se dimérisant de manière permanente et non contrôlée et, d'autre part, en subissant le clivage de sa partie extracellulaire par les métalloprotéases matricielles [31, 32].

La dimérisation permanente des récepteurs HER2 conduit à une activation excessive de la transduction des voies de signalisation induite par les récepteurs de la famille HER, en potentialise les effets et de ce fait, déclenche un signal mitotique très puissant [31, 32].

Le clivage protéolytique du domaine extracellulaire du récepteur HER2 conduit à la formation d'un récepteur HER2 tronqué de sa partie extracellulaire, la protéine intracytoplasmique p^{95HER2}. Cette dernière possède une activité exacerbée qui lui confère une forte capacité d'autophosphorylation et de phosphorylation des substrats impliqués dans la transduction du signal mitogénique. De plus, la surexpression du récepteur HER2 favorise la formation des homodimères HER2 normalement peu actifs, mais qui lorsque tronqués de leur partie extracellulaire sont activés de manière permanente et acquièrent un pouvoir oncogénique [32].

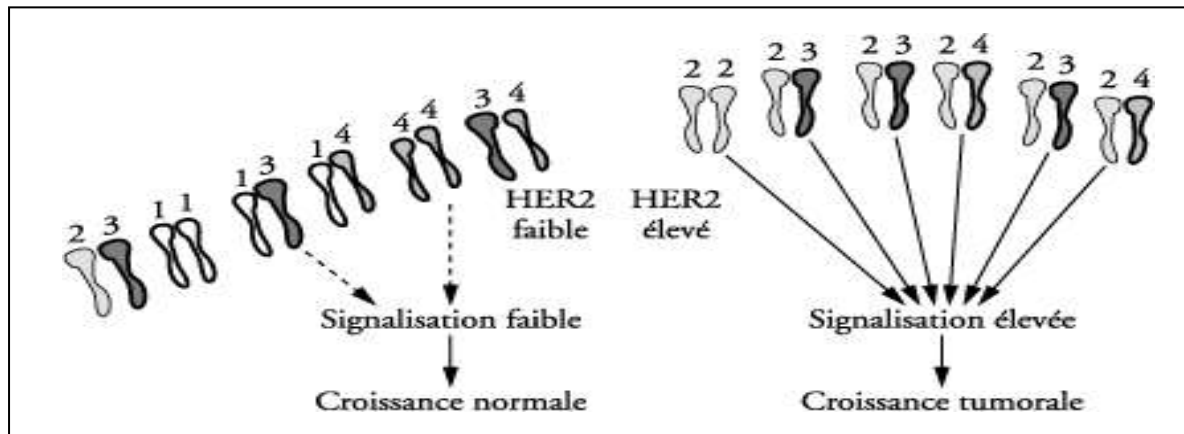


Figure 11 : HER2 : de la physiologie à la pathologie [33].

Environ 15 à 20% des cancers du sein présentent une surexpression de la protéine HER2 et/ou une amplification du gène HER2. Cette caractéristique est en effet associée à un mauvais pronostic en termes de survie sans récidence (SSR) et de survie globale (SG).

L'avènement de la thérapie ciblée a complètement modifié cette notion et a permis d'améliorer le pronostic des cancers du sein HER2 positifs. [4,5]

EPIDEMIOLOGIE

1. Epidémiologie descriptive:

1.1. Dans le monde [1]:

Le cancer du sein représente un réel problème de santé publique au niveau mondial. C'est le deuxième cancer en terme de fréquence dans le monde (après le cancer du poumon), touchant 1.7 millions de cas en 2012 ce qui représente 11.9% du total des cancers.

Il est de loin le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme dans 140 des 184 pays couverts par GLOBOCAN dans le monde (Figure 12). Il représente maintenant 25% des cancers de la femme. Au cours de sa vie, une femme sur 11 présentera un cancer du sein. 75 % des cas sont diagnostiqués après 50 ans.

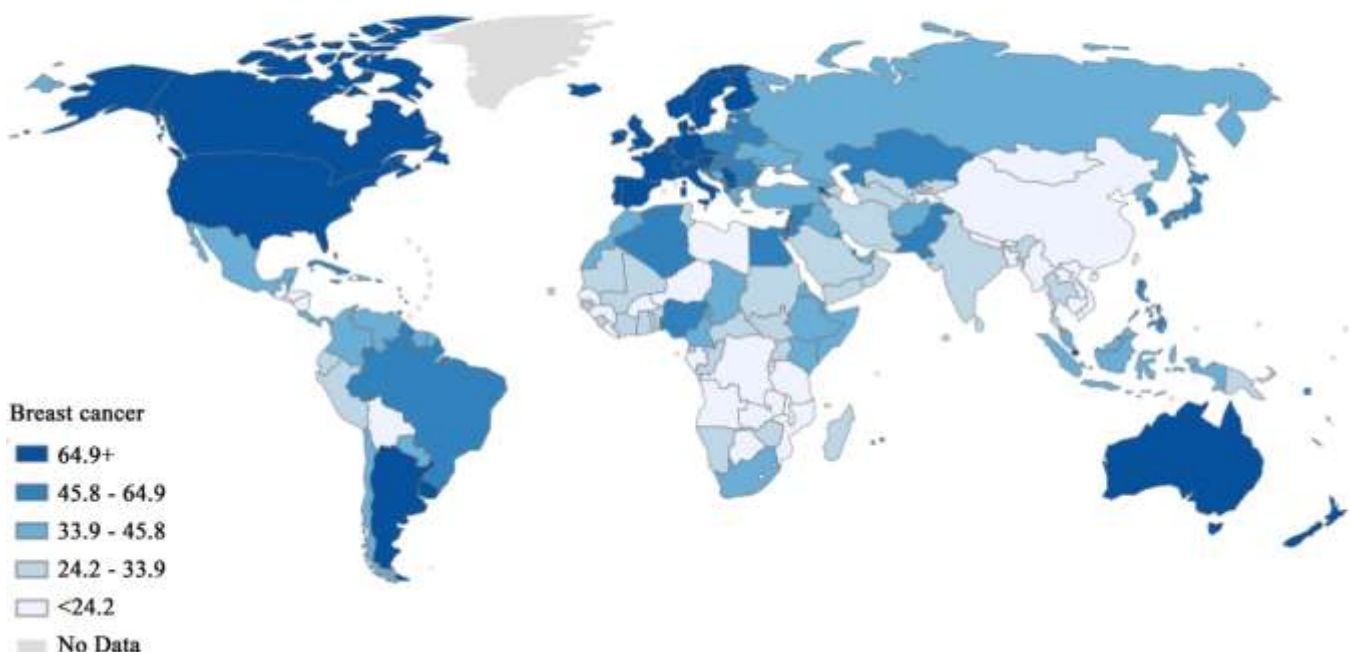


Figure 12 : l'incidence du cancer du sein dans le monde en 2012 [1].

L'incidence de ce cancer est en augmentation dans la plupart des régions du monde (une augmentation de plus de 20% depuis 2008), avec une énorme inégalité entre les pays riches (90 nouveaux cas pour 100000 par an en Europe occidentale) et les pays pauvres (30 nouveaux cas pour 100000 en Afrique de l'est). Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, avec tendance à la croissance de ces taux dans les pays en développement et en transition sociétale et économique rapide vers un mode de vie typique des pays industrialisés.

Le total de décès par ce cancer est de 522000 décès en 2012, le rendant ainsi la cause la plus fréquente de décès par cancer chez la femme dans le monde avec un pourcentage de 15%.

La variation des taux de mortalité dans les régions du monde est inférieure à la variation des taux d'incidence, en raison d'une meilleure survie dans les régions développées (à forte incidence) et faute de détection précoce et d'accès aux traitements dans les régions pauvres, avec des taux en 2012 de 324000 décès dans les régions les moins développées et un pourcentage de 14,3%, contre 198000 décès dans les régions les plus développées et un pourcentage de 15,4% (Figure 13).

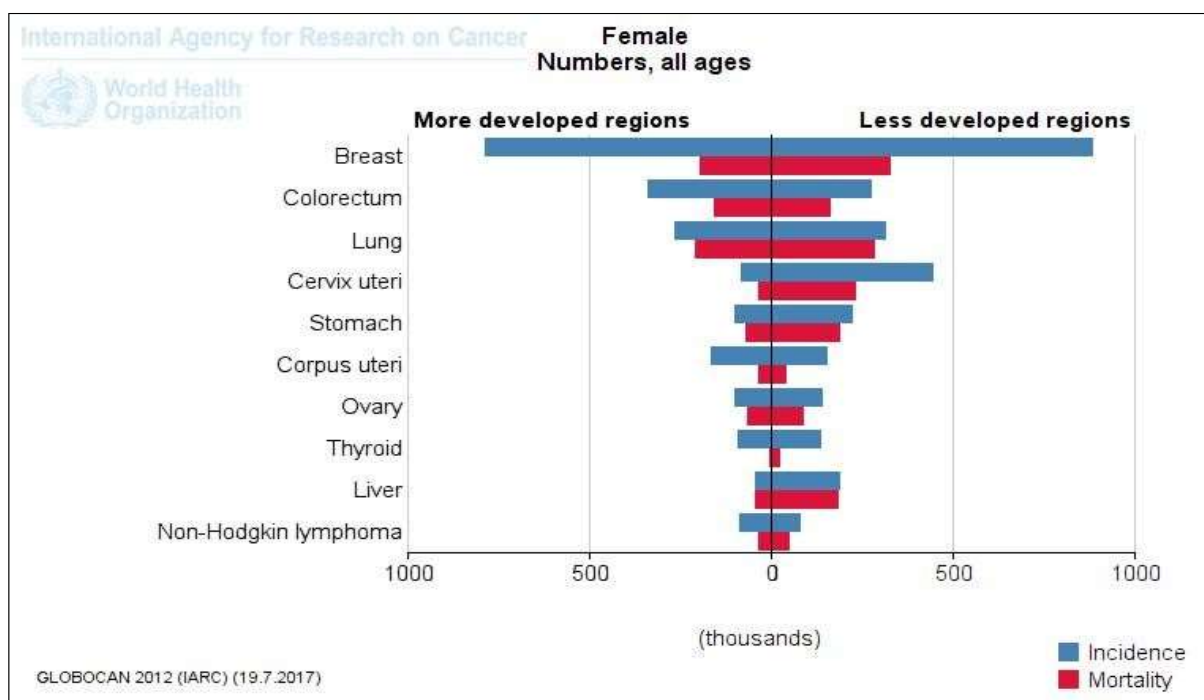


Figure 13 : Incidence et mortalité du cancer du sein dans les pays développés et les pays non développés [1].

1.2. Au Maroc :

Au Maroc, le cancer du sein représente le tiers de l'ensemble des cancers de la femme. Selon le RCRC (Registre des cancers de la Région du Grand Casablanca) , son incidence n'a cessé d'augmenter au fil des années pour atteindre 39,9 nouveaux cas par 100 000 femmes en 2007 (Figure 14) [2].

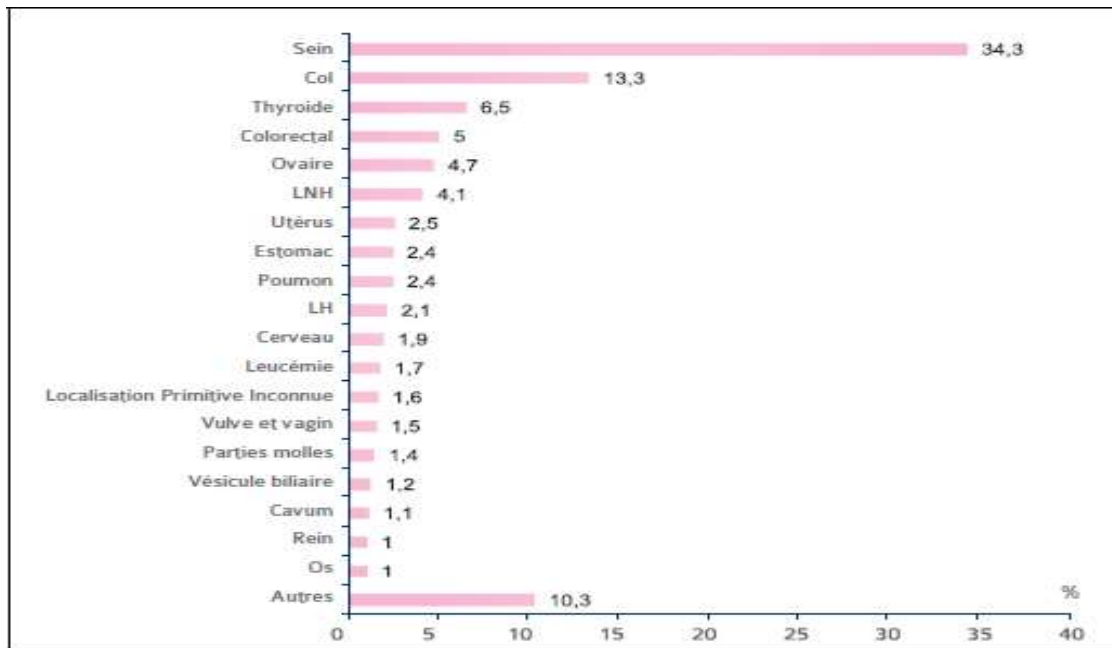


Figure 14: Principales localisations des cancers chez la femme selon le RCRC, 2012

[2]

En 2012, le RECRAB (Registre des cancers de Rabat) a enregistré 491 nouveaux cas chez les femmes, soit 39,9% des cancers féminins (Figure 15). Les cas diagnostiqués chez l'homme ne représentent que 2% des cancers du sein. L'âge médian est de 50 ans, et les femmes jeunes de moins de 35 ans représentent 6,7% des cas. L'incidence est plus élevée dans les tranches d'âges 45–54 ans (144 pour 100 000) et 55–64 ans (131 pour 100 000) et reste relativement faible dans la tranche d'âge 25–34 ans (16 pour 100 000). L'incidence est plus élevée en 2007 comparée aux années 2006 et 2008 [34].

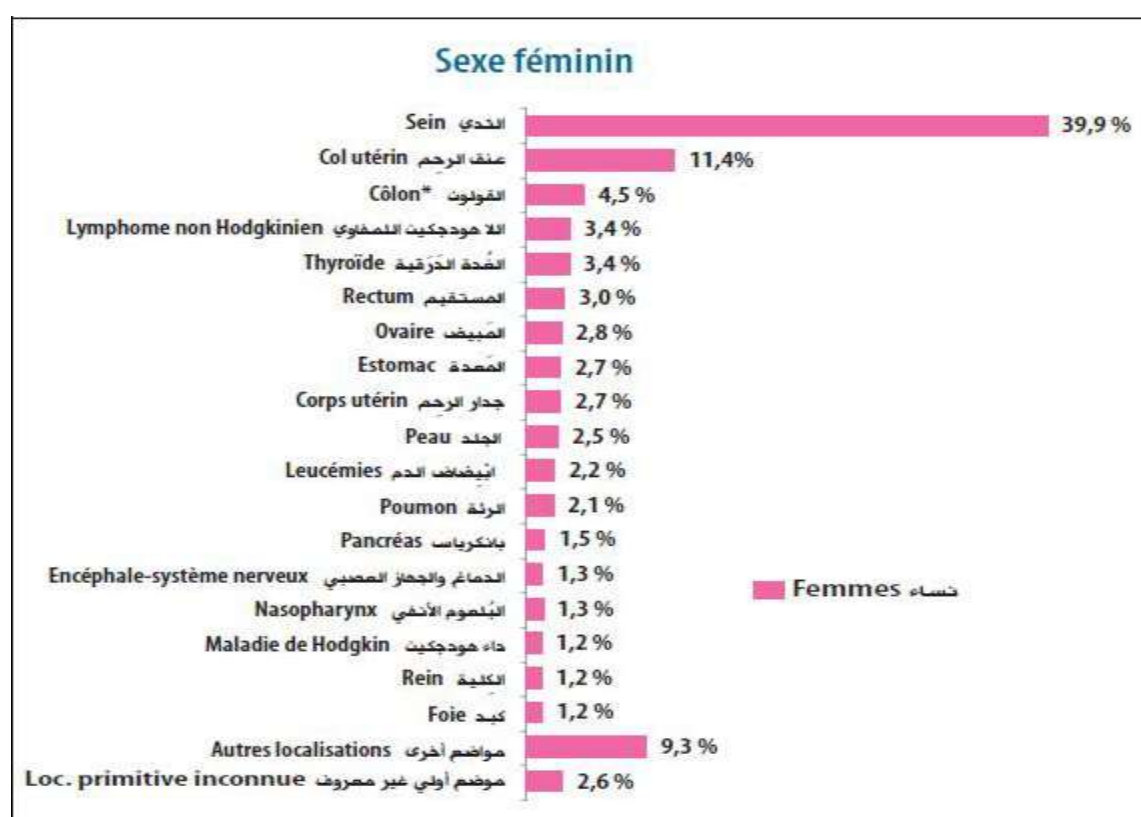


Figure 15 : Principales localisations des cancers chez la femme selon le RECRAB, 2012
[3].

2. Epidémiologie descriptive : Facteurs de risque

2.1. Âge :

L'âge est le facteur de risque le plus important. En effet, entre 20 et 50 ans le risque de cancer du sein augmente très rapidement, puis plus lentement après la ménopause (50 ans) pour se stabiliser après 80 ans. Néanmoins, 64 % des cancers du sein surviennent après 55 ans [35].

2.2. Le risque génétique et antécédent familiaux de cancer du sein

Même si la grande majorité des cancers du sein sont des formes sporadiques, on considère que 5 à 10 % des cas représentent des formes héréditaires. Une grande partie de ces formes héréditaires sont liées à des mutations germinales de l'un des deux gènes suppresseurs de tumeurs, BRCA1 sur le chromosome 17 et BRCA2 sur le chromosome 13 [32]. Les porteurs d'une mutation constitutionnelle délétère (MCD) de BRCA1 ou BRCA2 ont un risque augmenté de cancer du sein (la présence d'une seule mutation du gène expose la femme à un risque de 80 % d'avoir un cancer du sein au lieu de 10 % en l'absence de mutation), la transmission de la maladie se faisant sur le mode autosomique dominant [32,36]. Le risque est cependant assez différent selon qu'il s'agit d'une MCD de BRCA1 ou BRCA2 [32].

Sur le plan clinique, les critères faisant suspecter une prédisposition génétique sont un âge de survenue précoce des cancers, une agrégation familiale de cancer du sein et/ou ovarien, les atteintes bilatérales, l'existence de tumeurs primitives multiples (cancer du sein et de l'ovaire chez une même personne), les cancers du sein chez l'homme (essentiellement pour BRCA2) [37].

La connaissance de ces anomalies génétiques permet un diagnostic précoce du cancer du sein chez les patientes qui seraient porteuses de ces anomalies [38].

2.3. Le risque histologique

Les mastopathies bénignes sont des facteurs de risque du cancer du sein. Il convient de différencier trois types de maladies bénignes du sein : Les lésions bénignes non-prolifératives, présentes dans les deux tiers des cas, sont associées à un faible risque de cancer du sein. Les lésions prolifératives non atypiques, sont associées à un risque plus élevé. Les lésions prolifératives atypiques qui représentent 4 % des maladies bénignes du sein sont quant à elles fortement associées au risque de cancer du sein (RR=4 : augmentent ce risque d'au moins quatre fois). Ces lésions constituent en réalité un stade précurseur du cancer du sein. [39]

Les femmes avec un antécédent de cancer de sein, présentent un risque élevé de développer une récurrence, surtout si l'âge du diagnostic était inférieur à 40 ans. Sur un plan similaire, les femmes présentant des lésions précancéreuses, tel que le carcinome in situ canalaire et lobulaire, ont un risque x 10 à x 12 fois de développer un cancer invasif. [40]

2.4. Les facteurs hormonaux

a. Facteurs endogènes

Une **puberté** précoce (avant l'âge de 12 ans) augmente le risque de cancer du sein, le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée aux œstrogènes. [41,42]

Une **ménopause** tardive ressort souvent aussi comme facteur de risque du développement d'un cancer du sein. Les femmes qui ont eu leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque du cancer du sein augmente d'environ 3 % pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause [42]. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque du cancer du

sein semble être une production prolongée des hormones ovariennes [41].

La **parité** aurait un double effet sur le cancer du sein. Le risque serait transitoirement augmenté après l'accouchement (avec un pic entre 3 et 5 ans post-partum). Mais il serait diminué après une dizaine d'année, comparativement à une femme du même âge nullipare. L'augmentation transitoire du risque est plus faible après chaque accouchement. [43, 44].

Toutefois l'**âge à la première grossesse** est un paramètre fondamental. Les femmes ayant une grossesse et accouchant pour la première fois après 30 ans ont plus de risque par rapport aux grossesses précoces [42].

La **durée d'allaitement au sein** serait un facteur protecteur. Le risque est négativement corrélé à la durée de la lactation. Le risque serait réduit de moitié pour les femmes allaitant plus de 24 mois leur enfant par rapport à celles allaitant un à six mois [43, 44].

b. Facteurs exogènes

Il est admis que les **contraceptifs oraux** n'augmentent pas le risque de cancer du sein dans la population générale [44, 45]. Toutefois si la majorité des études épidémiologiques sont négatives, l'analyse des résultats est difficile (temps de latence, multiplicité des différents contraceptifs oraux avec variation des composantes oestrogéniques et progestatives). L'augmentation du risque serait liée à la composante ostrogénique, avec un effet dose dépendant. L'effet serait modulé par la durée d'emploi du contraceptif, l'âge au moment de l'emploi et le type histologique de cancer [43].

Le **traitement hormonal substitutif** à la ménopause est corrélé positivement à une augmentation du risque de cancer du sein. Les traitements à base d'oestrogènes seuls accroissent moins le risque qu'un traitement oestroprogestatif. L'accroissement du risque relatif est lié aussi à la durée du traitement hormonal [43].

2.5. Le régime alimentaire

L'**obésité** est un facteur bien connu de risque en particulier en période post-ménopausique. L'augmentation du risque serait liée à une augmentation associée des taux d'œstrogènes [43,44].

Influence des types d'aliments : La consommation de viande, en particulier rouge, serait associée significativement à un accroissement du risque dans la majorité des études, mais certaines ne mettent pas d'association en évidence. Une forte consommation d'huile d'olive et d'huiles issues de graines (tournesol, maïs, soja, arachide) serait associée négativement au cancer du sein [43, 44].

L'**alcool** augmente le risque de cancer du sein, en particulier en période post-ménopausique. Le risque relatif varie de 1,2 à 1,5 suivant les études, et est d'autant plus élevé que la consommation d'alcool est élevée [43].

Le rôle du **tabagisme** reste mal déterminé. Plusieurs études dans le passé ont montré l'absence de corrélation ou un effet minime du tabac sur le risque de cancer du sein. Toutefois des études plus récentes ont montré un risque associé positif [43, 44]

2.6. Facteurs environnementaux

Plusieurs agents chimiques sont considérés comme carcinogènes pour le sein : les **hydrocarbures polycycliques aromatiques** (polluants ubiquitaires aux propriétés mutagènes), les **solvants organiques** pour les employées de nombreuses industries (du métal, du bois, de l'imprimerie, de la chimie, du textile...). Les organochlorés (DDT, dioxines, hexachlorobenzène par exemple...) sont des xénoestrogènes, appartenant à la famille des perturbateurs endocriniens. Ils ont une activité œstrogénique ou antiœstrogénique par liaison aux récepteurs des œstrogènes. Bien que souvent citées, les études n'ont pas établi de corrélation forte entre eux et le risque de cancer du sein.

L'exposition aux **radiations ionisantes** augmenterait le risque en périodes pré et post-ménopausiques (variation du RR suivant le niveau d'exposition). [43,44, 46]

DIAGNOSTIC

1. Dépistage:

Des essais randomisés prospectifs et multicentriques réalisés dans les années 1980 et publiés en 1995 ont montré que le dépistage mammographique permettait une réduction de la mortalité spécifique par cancer du sein de l'ordre de 30 % [47, 48]. Des publications plus récentes ont confirmé ces résultats [49, 50, 51]. Le dépistage de masse organisé consiste en une invitation des femmes de 50 à 74 ans à faire une mammographie tous les deux ans. Son but est de détecter des cancers de petite taille (inférieurs à 10 mm), sans atteinte ganglionnaire chez des femmes asymptomatiques.

Il comprend un interrogatoire, un examen clinique, une mammographie (deux clichés sur chaque sein, face et oblique externe), interprétée par un premier radiologue agréé. Un bilan diagnostique immédiat (clichés complémentaires, échographie, prélèvements percutanés, IRM) est réalisé si besoin.

Actuellement, les femmes à haut risque (antécédent personnel de cancer du sein, prédisposition génétique BRCA1 et BRCA2, nombreux antécédents familiaux de néoplasies mammaires et/ou ovariennes sans mutation prouvée après étude génétique) ne sont pas incluses dans ce dépistage de masse. Elles bénéficient d'un dépistage annuel comprenant une mammographie, échographie, un examen clinique et une IRM des deux seins (excellente sensibilité de l'IRM). [52]

2. Diagnostic clinique

2.1. Circonstances de découverte

- Découverte fortuite lors d'une mammographie de dépistage
- Autopalpation d'un nodule ou d'une adénopathie axillaire
- Examen médical systématique
- Ecoulement mamelonnaire
- Anomalie du mamelon ou de l'aréole [53]

2.2. Interrogatoire : Il recueille :

- L'âge
- Le statut ménopausique de la patiente ou non, le moment du cycle
- Le motif de consultation : nodule, mastodynie, écoulement mamelonnaire, inflammation, adénopathie axillaire...
- Les antécédents personnels : l'histoire obstétricale, allaitement, prise de contraception, traitement hormonal de la ménopause en cours ou arrêté, autres traitements (anticoagulant), chirurgie mammaire, biopsie, radiothérapie, traumatisme (récent).
- Les antécédents personnels de néoplasie mammaire, d'hyperplasie atypique, de carcinome lobulaire in situ (CLIS) qui sont des facteurs de risque de cancer du sein.
- Les antécédents familiaux : en particulier notion de cancer du sein, du colon ou de l'ovaire chez la famille. [54, 55, 56]

2.3. Examen clinique

- **Inspection :**

Elle note l'aspect de la peau, méplat, ride, rétraction, asymétrie, peau d'orange, inflammation, érythème, voussure, écoulement spontané, rétraction mamelonnaire. [56]

- **Palpation :**

La patiente est initialement debout ou assise, position permettant l'exploration des creux axillaires, le poids du sein « tirant » sur les régions axillaires. On palpe également les creux sus- et sous-claviculaires, puis l'examen se poursuit patiente couchée avec la main au-dessus de la tête pour étaler le tissu mammaire contre la paroi thoracique et réduire l'épaisseur de la glande. Les quadrants internes sont bien dégagés en position

couchée. Une rotation du buste pour faire basculer le sein en interne est parfois nécessaire pour dégager au mieux les quadrants externes. L'exploration du sillon sous mammaire peut également nécessiter de mobiliser le sein, tous les quadrants sont explorés successivement et systématiquement. [56] (figure 16)

Le clinicien s'attache à évaluer la localisation (quadrant horaire et distance par rapport au mamelon), la forme, la texture de l'anomalie (dure ou rénitente), sa taille, son caractère fixé ou non (plan profond/plan cutané); une attention particulière est portée au QSE (argument de fréquence) et au niveau du mamelon (souvent négligé). [56]

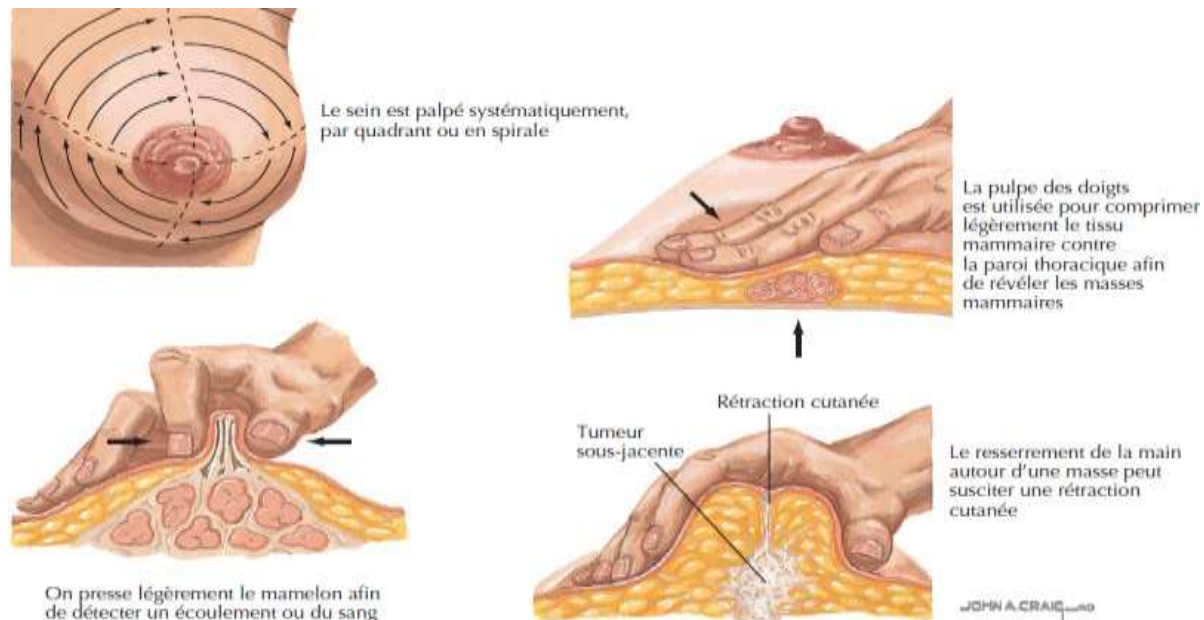


Figure 16: Palpation des seins. [57]

3. Diagnostic paraclinique

3.1. Mammographie :

La mammographie diagnostic est destinée à toutes les femmes ayant une anomalie clinique ou une image mammographique suspecte découverte par le dépistage de masse, mais aussi aux femmes ménopausées ou non, à qui est prescrit un dépistage individuel.

Les incidences fondamentales étant l'oblique axillaire et l'incidence de face (dite aussi cranio-caudale), complétées par les profils en cas de tumeur. Des clichés complémentaires peuvent être effectués (localisés, tangentiels, agrandissement direct) [58, 59].

On pourra ainsi mettre en évidence des opacités stellaires et spiculés, représentation mammographique la plus fréquente et la plus suspecte, des microcalcifications dont on s'attachera à décrire le nombre, la forme et le caractère polymorphe, des asymétries de densité et des désorganisations architecturales, des anomalies de téguments. (figure 17)

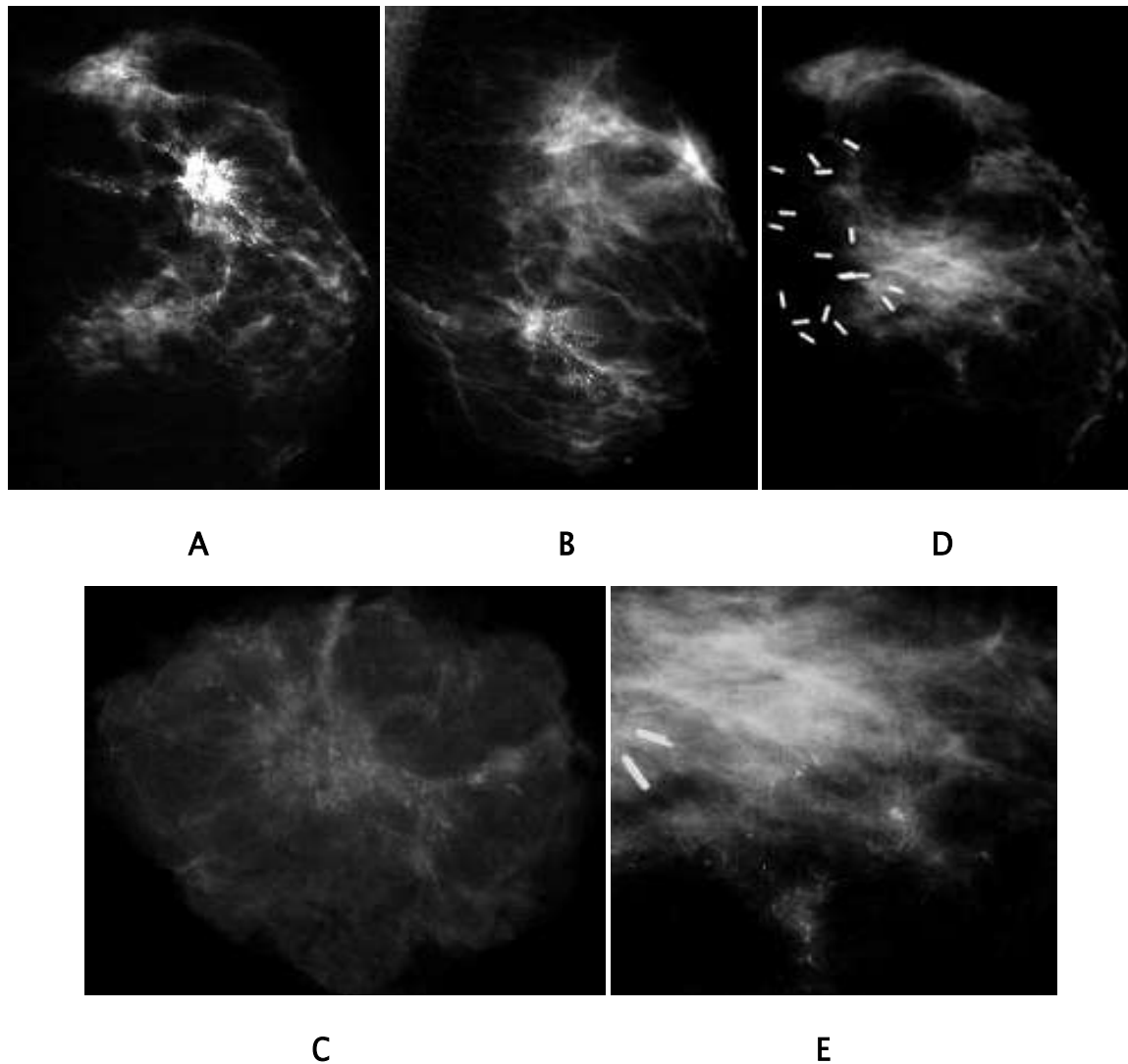


Figure 17 : Mammographie de face (A) et oblique (B). Microcalcifications associées à une distorsion architecturale (ACR5) en rapport avec une tumeur endocanalaire de haut grade sans contingent invasif des quadrants externes traités par chirurgie partielle.

C : Pièce opératoire, les microcalcifications sont en berge d'exérèse.

D et E : Cliché de face standard (D) et localisé agrandi (E). Contrôle radiographique postopératoire : nombreuses calcifications résiduelles en région rétro- mamelonnaire en rapport avec un important reliquat tumoral in situ de haut grade, nécessitant une mastectomie de totalisation. [60]

La mammographie est également utile au bilan d'extension locorégional en recherchant des signes de multifocalité et /ou de bilatéralité [58, 59].

La codification du risque radiologique de carcinome est appréciée par la classification de BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System) de l'ACR (American College of Radiology) [61]. Cette classification comporte sept catégories :

- **ACR 0 : Des investigations complémentaires sont nécessaires.**
 - Comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc.
 - C'est une classification "d'attente", qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'ils permettent une classification définitive.
- **ACR 1 : Mammographie normale.**
- **ACR 2 : Anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire.**
 - Opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste).
 - Ganglion intra-mammaire.
 - Opacité(s) ronde(s) correspondant à un/ des kyste(s) typique(s) en échographie.
 - Image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux).
 - Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture.
 - Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.).
 - Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires,

sédimentées, rhomboédriques.

- Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.
- **ACR 3 : Anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée :**
- Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé.
- Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome.
- Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s) ou ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidiennes en échographie.
- Asymétrie focale de densité à limites concaves et / ou mélangées à de la graisse.
- **ACR 4 : Anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique.**
- Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et / ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales.
- Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses.
- Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses.
- Image(s) spiculée(s) sans centre dense.
- Opacité(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqué, ou ayant augmenté de volume.
- Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable.
- Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s).

➤ **ACR 5 : Anomalie évocatrice d'un cancer.**

- Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées.
- Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique.
- Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité.
- Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes.
- Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers
- Opacité spiculée à centre dense.

➤ **ACR 6 : Malignité prouvée histologiquement.**

3.2. Echographie :

L'échographie est la technique complémentaire de la mammographie dans la précision des caractéristiques tumorales. Elle permet en plus de visualiser le creux axillaire et de détecter des ganglions lymphatiques suspects. [62, 63]

L'échographie est particulièrement indiquée chez la femme jeune. Avant l'âge de 35 ans, les masses palpables doivent être explorées d'abord par les ultrasons. Elle peut montrer certaines anomalies non détectées par les rayons X, ce qui fait sa complémentarité avec la mammographie, et guider une cytoponction. On peut même placer, sous contrôle échographique préopératoire, un crochet métallique dans une lésion suspecte.

Elle est également très utile après un traitement conservateur d'un cancer du sein ou après la mise en place d'une prothèse [58].

Enfin, c'est un examen dynamique permettant d'apprécier si une masse est mobile, compressible ou déformable.

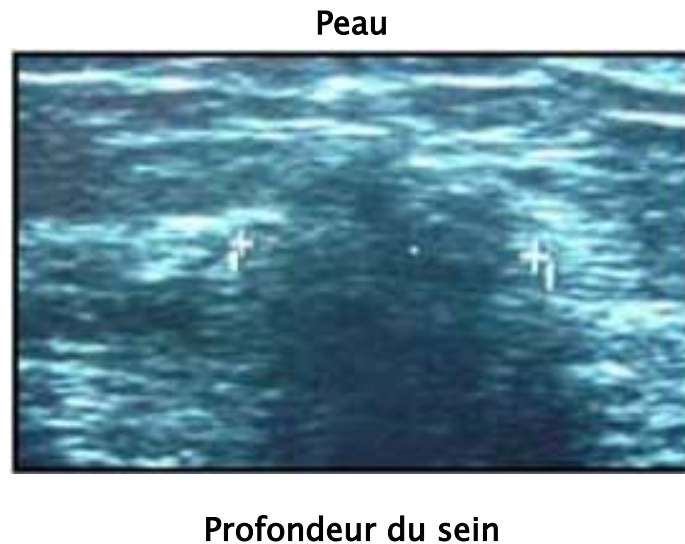


Figure 18: image irrégulière à l'échographie mammaire évoquant un cancer. [64]

3.3. IRM mammaire :

L'imagerie par résonance (IRM) du sein reste un examen de deuxième intention en aval de la mammographie et de l'échographie.

Selon European Society of Breast Cancer Specialist (EUSOMA), son indication chez les patientes candidates à une chimiothérapie néo-adjuvante est l'évaluation de la réponse au traitement [65] :

- Une IRM pré-chimiothérapie néo-adjuvante doit être réalisée chez les patientes avec un cancer du sein opérable traité par chimiothérapie néoadjuvante en vérifiant qu'elle ne retarde pas de façon significative la prise en charge thérapeutique.
- Une IRM d'évaluation est recommandée à la fin du traitement

Ses autres indications sont nombreuses: le dépistage des femmes à haut risque de cancer du sein, cancer inflammatoire, cancer lobulaire invasif, dissociation radio-clinique, détection d'une multifocalité ou multicentricité, le bilan d'extension et la surveillance après prothèses à but esthétique ou chirurgie de reconstruction, récurrence d'un cancer du sein traité ... [66]

3.4. Prélèvements cyto-histologiques :

Devant toute lésion suspecte à l'imagerie une confirmation histologique s'impose afin d'avoir un diagnostic de certitude.

a. Cytoponction:

C'est un examen non invasif qui peut être réalisée sur un écoulement, sur une lésion cutanée après humidification et grattage au vaccinostyle ou par ponction à l'aiguille fine. Le liquide est ensuite étalé sur la lame puis fixé pour un examen à la coloration de Papanicolaou ou non fixé pour un examen au May-Grünwald-Giemsa. [66]

Les cytoponctions ne peuvent être suffisantes que si l'analyse cytologique est formelle et concordante avec la clinique et avec l'imagerie

Actuellement cet examen est de moins en moins demandé à cause de ses multiples inconvénients possède un taux plus élevé de prélèvements insuffisants et de faux négatifs que la microbiopsie et ne permet pas de distinguer un carcinome in situ d'un carcinome invasif.

b. Micro et macro biopsies mammaires:

Le diagnostic histologique va nécessiter la réalisation d'un prélèvement de tissu. Il est effectué soit à l'aide d'une aiguille spéciale type TRU-CUT, parfois couplée avec un pistolet à biopsie, ou par forage (drill biopsie); ou réaliser à l'aide d'une aiguille de plus gros calibre grâce à un système d'aspiration par le vide (Mammotome), le tout en règle sous anesthésie locale avec prémédication.

Ces méthodes vont permettre une analyse anatomopathologique précise des lésions; ainsi que l'étude des facteurs pronostiques comme la détermination des facteurs hormonaux. L'extension des campagnes de dépistage du cancer du sein s'est accompagnée depuis une dizaine d'années d'un développement des techniques radiologiques de prélèvements tissulaires. Ainsi, les techniques de microbiopsie

mammaire sous stéréotaxie et guidé sous échographie, se sont développées afin de diminuer le nombre de biopsies chirurgicales diagnostiques. [67]

c. Biopsie chirurgicale:

Le prélèvement sera fait en règle sous anesthésie, éventuellement en ambulatoire. En cas de lésions infracliniques, l'intervention sera précédée par un repérage préopératoire effectué par le radiologue; soit en marquant la lésion à la peau, soit le plus souvent en introduisant au contact de la lésion un repère métallique fin « harpon » que le chirurgien suivra jusqu'à arriver au niveau de la lésion à biopsier.

4. Bilan d'extension pré-thérapeutique:

Les recommandations internationales récentes du National Comprehensive Cancer Network, réaffirmées dans les recommandations françaises de l'INCA de 2012 pour la réalisation d'un bilan d'extension à la recherche de métastases asymptomatiques à distance tiennent compte seulement de la stadification TNM (taille de la tumeur et statut ganglionnaire).

Ces dernières guidelines ne préconisent pas pour l'instant de bilan d'évaluation pour les stades I ou II. Le bilan d'extension ne trouve sa place qu'à partir des stades IIIA et les examens réalisés ne sont pas standardisés.

Ainsi, une **tomodensitométrie thoraco-abdominale et/ou pelvienne (TDM-TAP)** et une **scintigraphie osseuse** peuvent être envisagées pour les patients avec:

- Ganglions axillaires cliniquement positifs ;
- Grosses tumeurs (T3) ;
- Biologie agressive ;
- Symptômes ou valeurs de laboratoire suggérant la présence de métastases.

[68]

Les méthodes d'imagerie double combinant des informations fonctionnelles et anatomiques telles que la tomographie par émission de positons **TEP-TDM au fluoro-désoxy-glucose** peuvent être utiles lorsque les méthodes conventionnelles ne sont pas concluantes. La TEP-TDM peut également remplacer l'imagerie traditionnelle pour la mise en scène chez les patients à haut risque. [68]

ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE ET CLASSIFICATIONS

1. Etude anatomopathologique

1.1. Type histologique

La classification histologique des tumeurs du sein est établie par l'OMS et est continuellement mise à jour. La dernière version date de l'année 2019 [69] (figure 19).

Reclassement d'entités (classées en variantes de NST)

- Carcinome avec faits médullaires
- Carcinome à différenciation neuroendocrine
- Formes exceptionnellement rares (sébacé, oncocytaire, riche en lipides, à cellules claires)
- Lobulaire
- Tubuleux
- Cribriforme
- Mucineux
- Cystadénocarcinome mucineux
- Micropapillaire
- Avec différenciation apocrine
- Métaplasique

Regroupement d'entités –Tumeurs papillaires

- Papillome
- Carcinome in situ papillaire
- Carcinome papillaire encapsulé
- Carcinome papillaire solide (in situ et infiltrant)
- Carcinome papillaire infiltrant – Tumeurs neuroendocrines (diffuses)
- Tumeur neuroendocrine (bien différenciée, bas grade)
- Carcinome neuroendocrine (haut grade)

Groupe des tumeurs rares et de type salivaire

- Carcinome à cellules acineuses
- Adénoïde kystique
- Secrétant
- Muco-épidermoïde
- Adénocarcinome polymorphe
- Carcinome à cellules hautes avec polarité inversée

Figure 19 : Types histologiques du cancer du sein selon la classification OMS 2019

[69]

1.2. Le grade SBR

Différents systèmes de grading existent, le plus ancien et le plus utilisé étant celui de Scarff Bloom Richardson (SBR) modifié par Elston et Ellis (Grade de Nottingham).

Le grade SBR constitue un facteur pronostique majeur. Il s'applique à tous les carcinomes infiltrants (sauf le carcinome médullaire et le carcinome micro-invasif), permettant de classer les tumeurs en trois grades (I, II et III) en fonction de l'appréciation de 3 facteurs : la formation glandulaire, le pléomorphisme nucléaire et l'index mitotique cotés de 1 à 3 (Tableau I).

Les éléments sont successivement additionnés afin d'obtenir le score global. Plus ce score est élevé, plus la tumeur est agressive et plus le pronostic est mauvais [70]. Les cancers de grade I sont mieux différenciés tandis que les cancers de grade III le sont moins [71].

Critères histologiques	Scores
1. Différenciation tubulo-glandulaire (proportion de tubes ou de glande dans la tumeur):	
> 75%: tumeur bien différenciée	1
10-75%: tumeur moyennement différenciée	2
< 10%: tumeur peu différenciée	3
2. Pléiomorphisme nucléaire (atypies cellulaires):	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléiomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, nucléoles prédominants	3
3. Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au Gr*400):	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
> 12 mitoses	3
Grades :	Total des scores
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III	8, 9

Tableau I : Grades histopronostiques SBR modifiés par Ellis et Elston [71]

1.3. Les embolies vasculaires tumorales

Les embolies vasculaires sont définies par la présence de cellules tumorales dans les vaisseaux (sanguins et / ou lymphatiques) situés en périphérie du carcinome invasif [72]. Leur présence est associée à un risque de rechute locale et de survenue de métastases.

1.4. Récepteurs hormonaux

Ils sont des marqueurs biologiques systématiquement recherchés qui sont : les récepteurs à l'estradiol (RE) et à la progestérone (RP). La présence des RE et RP est recherchée avec des anticorps monoclonaux par immunohistochimie (IHC). Le seuil de positivité est de 10 % de cellules marquées.

Ces facteurs sont à la fois des facteurs pronostiques et prédictifs de la réponse au traitement. Les tumeurs présentant des RE et/ou RP sont susceptibles de répondre à un traitement antihormonal (castration, modulateurs sélectifs des RE, inhibiteurs de l'aromatase) [73] et leur expression est un facteur de bon pronostic. [74, 75]

1.5. Statut HER2

Le statut du récepteur HER2 est un facteur prédictif de la réponse à des thérapies ciblées et notamment au Trastuzumab (anticorps anti-HER2). [76]

La surexpression de cette protéine est le témoin d'un pronostic plus péjoratif et d'une moindre sensibilité à toute hormonothérapie.

1.6. Le marqueur de prolifération Ki67

C'est l'un des paramètres pronostiques les plus importants dans les cancers du sein.

Le Ki-67 est un marqueur de prolifération exprimé dans le noyau lors de la phase G1, S, G2 et M du cycle cellulaire.

L'index Ki-67 permet donc d'évaluer le taux de prolifération des cellules tumorales. L'analyse de l'expression de Ki-67 se fait par une technique immunohistochimique en comptant le pourcentage de cellules présentant un marquage positif de l'antigène Ki-67, grâce à l'anticorps MIB-1. [77]

Les tumeurs avec un indice de prolifération bas sont de bon pronostic.

2. Classification moléculaire

Classification intrinsèque à visée taxonomique établie par Perou et Sorlie est une classification issue de cDNA micro-arrays qui identifie des sous classe de tumeurs mammaires par l'expression différentielle de c DNA. Cette classification n'a pas apporté d'information pronostique plus importante que les facteurs anatomo-clinique et immunohistochimiques validées, mais elle a clairement amélioré la compréhension de la maladie en démontrant l'hétérogénéité moléculaire du cancer du sein. On distingue ainsi les tumeurs [78, 79] :

- **Le profil Luminal A** : sont des tumeurs ER+ (réceptivité hormonale très élevée et homogène), HER2-, CK 8+, CK18+, GATA3+, bas grade, peu prolifératives, souvent p53- et HER2-. Elles sont de meilleur pronostic, et bénéficient du traitement hormonal. [80]
- **Le profil luminal B** : sont des tumeurs ER+, HER2-, CK 8+, CK18+, GATA3+, de haut grade, très prolifératives. Les tumeurs HER2+/ER+ sont classées luminal B. elles sont de moins bon pronostic et semblent bénéficier de la chimi- othérapie et de l'hormonothérapie. [80]
- **Le profil basal-like** : ce sont les tumeurs triples négatives (ER-, PR-, HER2-, CK5/6+, CK14+, CK17+, EGFR+ et/ou c-Kit), elles sont de mauvais pronostic et se caractérisent par une instabilité génétique. Cette catégorie comporte la majorité des tumeurs mutées pour BRCA1, les carcinomes métaplasiques, carcinomes médullaires, adénoïdes kystiques. A noter une importante hétérogénéité histologique de pronostic différent dans ce sous-groupe. En effet, certains types histologiques même s'ils appartiennent au phénotype basal sont intrinsèquement de bon pronostic tels, les adénoïdes kystiques et les carcinomes médullaires, qui ont un excellent pronostic. Il est donc

important de ne pas assimiler toute tumeur de phénotype basal à des tumeurs agressives. [81]

- **Le profil HER2-like** : sont des tumeurs HER2+, ER-. Représentent environ 20% des cancers du sein. Elles bénéficient d'un traitement ciblé à base de molécules anti-HER2. [82]
- **Le profil normal-like** : est une classe qui a été initialement décrite, il s'avère en fait que cette catégorie identifiait des artefacts de dilutions des ADN tumoraux par les ADN du tissu mammaire normal.
- Trois nouvelles catégories ont été identifiées au sein des tumeurs ER- dont la valeur pronostique et l'intérêt clinique reste à déterminer : Les tumeurs basses en claudin de phénotype proche des cellules souches (carcino-sarcomes) ; le groupe apocrine caractérisé par une activation des récepteurs aux androgènes ; et le groupe interféron-like exprimant STAT1. Cette classification issue de cDNA micro-arrays peut être reproduite par des tests simples d'IHC : ce qui permet de classer 75% des tumeurs. Correctement classées par l'IHC : ER, PR, HER2, Ki67. De plus de la morphologie, l'index mitotique et le grade restent très importants [83].

Soutype intrinsèque	définition clinicopathologique
Luminal A	Luminal A ER et/ou PgR positif (PgR $\geq$ 20%) HER2 négatif Ki 67 faible ($\leq$ 10%) *
Luminal B	Luminal B (HER2 négatif) ER et/ou PgR positif (PgR < 20%) HER2 négatif Ki-67 (> 20-29%)
	Luminal B (HER2 positif) ER and/or PgR positif Ki-67 quelconque HER2 surexprimé
surexpression Erb-B2	HER2 positive (non luminal) HER2 surexprimé ER et PgR négatifs
Basal-like	ER et PgR négatifs HER2 négatif

Tableau II : Classification moléculaire du cancer du sein [84]

3. Classification TNM

La classification TNM est une classification internationale qui permet d'apprécier le stade évolutif d'un cancer. Cette dernière est basée sur trois indicateurs : le T qui côtoie pour la tumeur, le N qui désigne les « nodes », ganglions en anglais, et le M qui renseigne sur les métastases. Elle permet d'établir le stade évolutif du cancer étudié, on parle alors de classification par stade UICC. [85]

T = Tumeur primitive
TX : Détermination de la tumeur primitive impossible. T0: Tumeur non perceptible cliniquement. • Tis : carcinome in situ • Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ • Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ • Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente Tis: Carcinome in situ. T1 : Tumeur < 2 cm dans sa plus grande dimension : • T1mic : Micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension. • T1a : Tumeur entre 1 et 5 mm dans sa plus grande dimension. • T1b : Tumeur de 5 à 10 mm dans sa plus grande dimension. • T1c : Tumeur de 1 à 2 cm dans sa plus grande dimension. T2 : Tumeur de 2 à 5 cm dans sa plus grande dimension. T3: Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension. T4: Tumeur de toute taille avec : • T4a : Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral. • T4b : Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules

de perméation situés sur la peau du même sein. • T4c : T4a + T4b. • T4d : Tumeur inflammatoire.
N = Adénopathies
NX : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire. N0: Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional. N1: Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles. N2: Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures ou clinique d'adénopathie mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires : • N2a : Ganglions axillaires homolatéraux fixés. • N2b : Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents en l'absence d'adénopathies axillaires cliniques. N3 : Ganglions sous-claviculaires homolatéraux ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires : • N3a : Ganglions suspects sous-claviculaire et axillaire homolatéraux. • N3b : Ganglions mammaires internes et axillaires homolatéraux suspects. • N3c : Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects.
M = Métastases
MX : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance. M0 : Absence de métastase à distance. M1 : Présence de métastase à distance.

Tableau III : Classification TNM 8^{ème} édition 2018 dans le cancer du sein [85].

Classification par stades UICC : [85]

Stade 0 : Tis N0 M0

Stade I : T1N0M0

Stade II : IIA : T0 N1 M0 – T1 N1 M0 – T2 N0 M0

IIB : T2 N1 M0 – T3 N0 M0

Stade III: IIIA : T0 N2 M0 – T1 N2 M0 – T2 N2 M0 – T3 N1 M0 – T3 N2 M0

IIIB : T4 N0 M0 – T4 N1 M0 – T4 N2 M0

IIIC : Tous T N3 M0

Stade IV: Tous T Tous N M1

LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE CANCER DU SEIN HER2+

Si la chirurgie reste le traitement de base dans le cancer du sein, l'arrivée depuis quelques années du concept de la chimiothérapie néo-adjuvante, a modifié la stratégie thérapeutique et le pronostic. Ainsi, l'indication de cette modalité thérapeutique, d'abord employée pour les cancers du sein localement avancés, s'est étendue actuellement aux cancers opérables d'emblée dans le but de conserver le sein.

Elle est à l'origine de taux de réponse complète histologique élevés, et le lien entre l'obtention de cette réponse et la survie est particulièrement fort.

Dans les cancers du sein HER2+, le trastuzumab, associé à une chimiothérapie néo-adjuvante, le plus souvent à base d'anthracyclines et de taxanes, permet une augmentation significative de la réponse complète histologique. Récemment, les stratégies de double blocage (pertuzumab-trastuzumab) ont également démontré un bénéfice en termes de réponse complète histologique par rapport au trastuzumab. [86]

1. Objectifs du traitement

L'intérêt du traitement néo-adjuvant est triple : [87, 88, 89]

- **Un Down Staging de la tumeur** : la chimiothérapie néo-adjuvante a pour objectif premier, d'obtenir une régression tumorale et ganglionnaire, pour réaliser ensuite un traitement local en respectant les principes de la chirurgie carcinologique.
- **Tester la chimio-sensibilité**: l'administration de la chimiothérapie en néo-adjuvante permet d'avoir une idée sur la réponse tumorale. C'est un modèle d'étude idéal de l'effet du traitement in vivo sur la tumeur primaire. L'intérêt est de pouvoir sélectionner les tumeurs qui résistent à un protocole classique, protocole qui pourra être remplacé par une autre association sans résistance croisée à la précédente (traitement de rattrapage).
- **Améliorer la survie globale** : en traitant précocement la maladie métastatique occulte, Le résultat est d'autant plus efficace, vu le nombre moindre de cellules tumorales à éradiquer et le risque limité d'émergence de clones résistants.

2. Moyens thérapeutiques

a. Thérapies ciblant l'HER2

- **TRASTUZUMAB**

C'est le premier anticorps développé ciblant HER2. Il se lie avec le IVème sous-domaine extracellulaire de ce récepteur. Cette liaison empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire inhibant la prolifération des cellules tumorales surexprimants HER2. [90]

Dans le cancer du sein métastatique HER2+, le trastuzumab en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie a confirmé son activité et son bénéfice positif. [91, 92, 93]

En situation adjuvante, l'association du trastuzumab à la chimiothérapie adjuvante a demeuré pour longtemps un standard thérapeutique. Cette association réduisait le risque de rechutes et de décès de 30-50% dans les cinq grands essais de phase III publiés, regroupant plus de 13000 patientes [94, 95]. Ainsi toutes les patientes Her2+ doivent recevoir du trastuzumab en adjuvant pendant 12 mois (18 cycles au total), une durée au-delà d'un an ne présente pas de bénéfice pour les patientes et une durée inférieure à un an est moins efficace.

Comme cela a été également démontré en situation métastatique, puis dans le cadre des traitements adjuvants, le trastuzumab a profondément transformé le traitement néo-adjuvant des cancers du sein HER2 +. De nombreuses études de phase II ont été rapportées, évaluant divers schémas thérapeutiques à base de trastuzumab dans ce contexte, avec des taux de pCR très prometteurs (figure 20). [97, 98, 99, 100, 101]

Il a été évalué pour la première fois de façon randomisée dans le cadre d'une étude de phase II réalisée au MD Anderson Cancer Center, qui incluait des patientes présentant des tumeurs HER2 + T2-T3 et qui comparait une association séquentielle de 4 cycles de paclitaxel suivi de 4 cycles de FEC, avec et sans trastuzumab concomitant. L'étude a été rapidement stoppée en raison d'un taux très significativement supérieur de pCR dans le bras trastuzumab (60% *versus* 25%, $p=0.02$) [97].

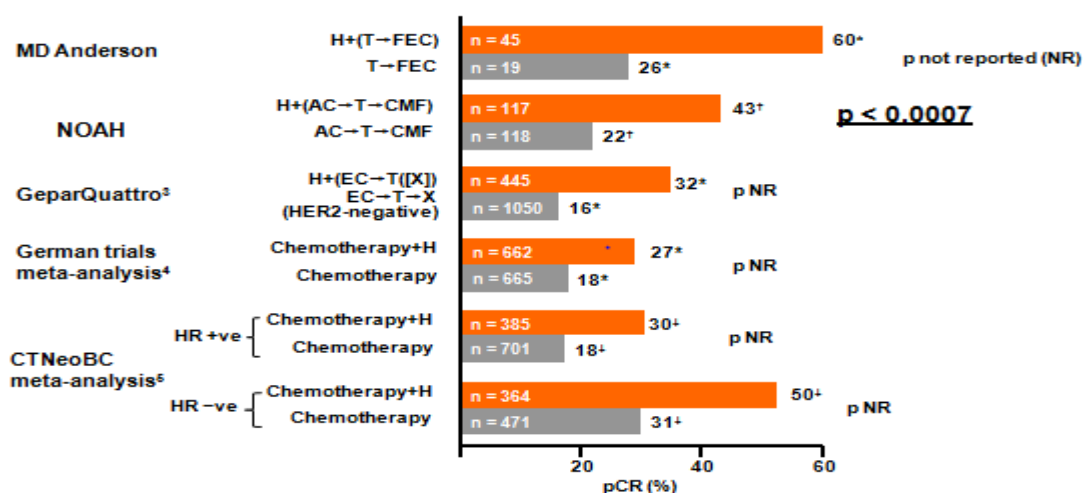


Figure 20: Impact de l'ajout de Trastuzumab à la chimiothérapie néo-adjuvante sur les taux de pCR. [97, 98, 99, 100, 101]

- **PERTUZUMAB**

C'est un anticorps monoclonal humanisé, ayant une action complémentaire à celle du trastuzumab, par l'inhibition de la dimérisation et de l'hétérodimérisation des récepteurs HER1/2/3/4.

En première ligne métastatique, il présente une synergie majeure avec le trastuzumab dans les cancers du sein HER2 +. Selon les résultats de l'essai CLEOPATRA, le pertuzumab-trastuzumab-docétaxel en comparaison avec le placebo-trastuzumab-docétaxel, améliore significativement la survie sans progression des patientes. [102]

De façon similaire, en situation néo-adjuvante, plusieurs auteurs ont rapporté un meilleur taux de pCR (objectif primaire) pour les tumeurs Her2+ bénéficiant d'un **double blocage anti-Her2 (trastuzumab + pertuzumab)** associée à une chimiothérapie néo-adjuvante. [103, 104]

Gianni et al. observaient un taux de pCR plus important pour les patientes ayant un cancer du sein HER2+ qui avaient bénéficié du double blocage anti-HER2 par rapport aux tumeurs qui n'avaient bénéficié que du simple blocage anti-HER2 par trastuzumab (45,8% versus 29% dans le groupe docétaxel-trastuzumab et 24% dans le groupe docétaxel-pertuzumab) (figure 21). [103]

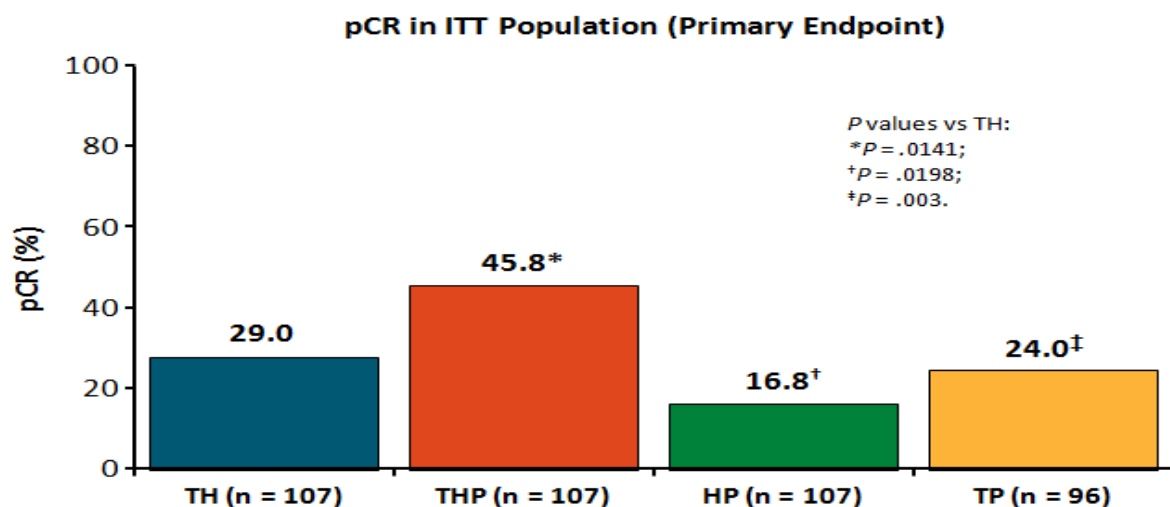


Figure 21: Etude Neosphere : Réponse histologique complète. [103]

Ces résultats très positifs ont constitué un rationnel fort pour tester le pertuzumab en adjuvant par le groupe Breast International Group Genentech, qui a conduit un essai randomisé de phase 3 (APHINITY), évaluant l'efficacité et la tolérance de la combinaison pertuzumab-trastuzumab-chimiothérapie en comparaison à un traitement standard par trastuzumab-chimiothérapie-placebo : L'ajout du pertuzumab a amélioré les résultats chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce, l'effet du traitement était plus détectable chez les patientes qui présentaient un risque plus élevé de rechute en raison de l'atteinte des ganglions lymphatiques. [105]

- **TRASTUZUMAB EMTANSINE (T-DM1)**

Il est composé du trastuzumab et agent anti-microtubule (emtansine ou DM1) couplés par un agent de liaison stable. Il cible et inhibe la voie de signalisation de HER2, tout en permettant de délivrer l'emtansine directement à l'intérieur des cellules cancéreuses HER2-positives. [106]

Il est indiqué en monothérapie dans le traitement de patientes prétraitées par taxane et trastuzumab d'évolution métastatique ou localement avancée non résécable, ou en rechute dans les 6 mois suivant un traitement adjuvant. [106]

De nombreuses études de phase III ont évalué le bénéfice du T-DM1 dans différentes situations plus précoces [107, 108]. Citons l'essai KATHERINE qui a étudié une nouvelle approche adjuvante: les patients avec un cancer du sein HER2 + résiduel après chimiothérapie néo-adjuvante ont été randomisés entre l'adjuvant T-DM1 ou le trastuzumab standard pendant 14 cycles. Dans le groupe T-DM1, le risque de récurrence ou de décès était 50% inférieur à celui du trastuzumab. [108]

b. Chimiothérapie néo-adjuvante

Dans les cancers du sein HER2 +, la chimiothérapie néo-adjuvante doit comporter des taxanes et du trastuzumab, précédés ou non d'un schéma à base d'anthracyclines. [86]

Les taxanes regroupent deux molécules, le Paclitaxel (Taxol®) et le Docétaxel (Taxotère®), qui font partie des poisons du fuseau. Ces substances agissent pendant la mitose et génèrent une désorganisation des chromosomes au moment de la mitose. Leur profil de toxicité est hématologique, mais également neurologiques périphériques. [109]

Les anthracyclines sont des agents intercalant qui s'insèrent entre les deux brins d'ADN, empêchant la progression des ARN et ADN polymérases, inhibant ainsi la réplication et la transcription. On distingue la Doxorubicine et l'Epirubicine. La toxicité majeure est hématologique, locale en cas d'extravasation et myocardique avec une cardiotoxicité chronique à partir de dose cumulée de 400 à 600 mg selon les molécules utilisées. Un monitoring régulier de la fonction cardiaque s'impose. [109]

La question de l'utilisation des anthracyclines en association avec les traitements anti-HER2 reste très importante et encore débattue.

Dans l'étude TRAIN-2, des patientes atteintes de cancer du sein précoce HER2+ étaient randomisées entre un groupe sans anthracyclines : 3 cycles de Paclitaxel + Trastuzumab + Carboplatine avec du Pertuzumab (PTC + Ptz) et un groupe avec anthracycline : 3 cycles de FEC avec trastuzumab et pertuzumab (FEC-T+Ptz), suivi dans les deux schémas de 6 cycles de PTC+Ptz. Aucune différence dans le taux de pCR n'a été observée entre les 2 groupes de patientes (67% versus 68% de pCR), y compris en fonction des récepteurs hormonaux. En plus, son utilisation était associée à un risque accru de plusieurs effets indésirables (figure 22). [110]

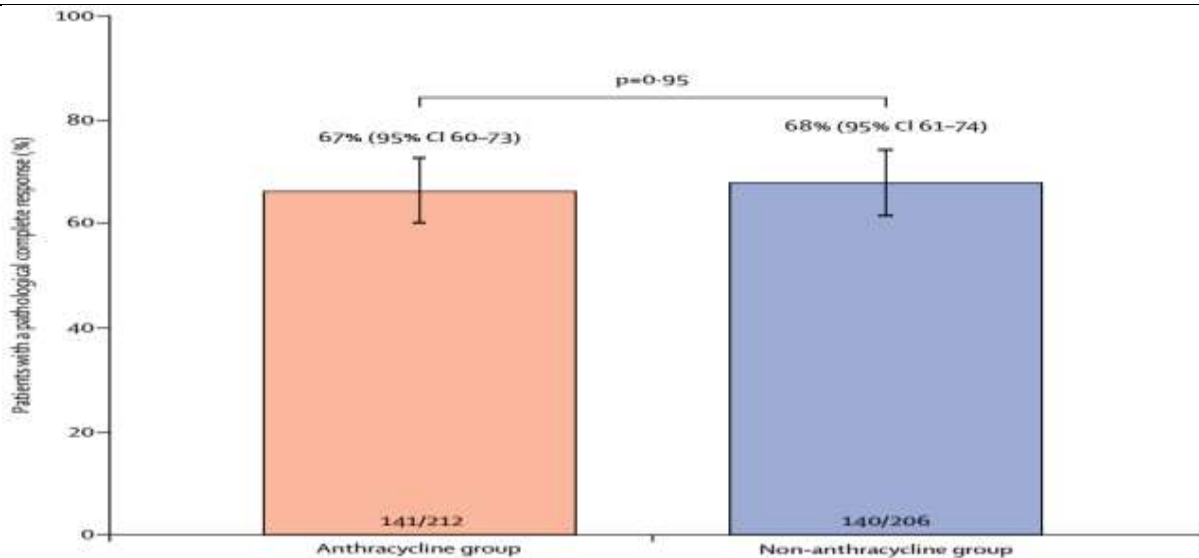


Figure 22 : Etude TRAIN-2 : Réponse pathologique complète [110]

c. Chirurgie

i. Chirurgie conservatrice

Elle consiste à éliminer la tumeur en conservant le reste de la glande mammaire. Ce traitement doit répondre à trois conditions : une survie identique à celle obtenue par la mastectomie, un risque de récurrence locale faible et un résultat esthétique satisfaisant. [111]

Pour une tumeur palpable, le chirurgien pratique une tumorectomie passant à distance de la tumeur et emportant une collecte de tissu sain périphérique (marges saines).

Pour une tumeur non palpable (infraclinique), il s'agit d'une zonectomie nécessitant un repérage par mammographie ou échographie réalisée par le radiologue [112].

ii. Chirurgie radicale

La mastectomie consiste à enlever la glande mammaire et les plans cutanés avec (intervention de Halsted) ou sans les muscles pectoraux (intervention de Patey) [113, 114].

L'incision cutanée, le plus souvent oblique et, si possible, ne s'étendant pas en

interne, doit alors tenir compte de la topographie de la tumeur, du volume mammaire et de la possibilité d'une reconstruction ultérieure [115].

La mastectomie est indiquée chez les patientes qui ne sont pas candidates à la tumorectomie et chez celles qui préfèrent la mastectomie à la tumorectomie [111].

iii. Chirurgie du creux axillaire

Le cancer du sein est un cancer très lymphophile. Il dissémine avant tout par voie lymphatique. Dans la chirurgie du creux axillaire, on distingue deux techniques : le curage axillaire (CA) et la technique du ganglion sentinelle (GS).

Le CA consiste à retirer un ensemble de ganglions lymphatiques de l'aisselle. Au contraire, la technique du GS consiste en la recherche du premier relais ganglionnaire (1 à 2 ganglions) par l'injection, en regard de la tumeur, d'un produit lymphophile qui se drainera jusqu'à ce ganglion et permettra de le repérer. L'étude de ce ganglion serait représentative du statut ganglionnaire de la patiente et permettrait d'éviter un curage axillaire en cas de négativité. Le produit utilisé est soit un colorant (le bleu patent), soit un produit colloïdal marqué au Technétium et qui nécessite alors une détection isotopique pré- et peropératoire [116].

La confirmation histopathologique de malignité par biopsie à l'aiguille fine guidée par échographie ou par biopsie de base doit être envisagée chez les patientes avec des ganglions axillaires cliniquement positifs afin de déterminer si la chirurgie du creux axillaire est nécessaire [111].

Pour les patientes présentant des ganglions axillaires cliniquement négatifs, qui subiront une mastectomie et pour lesquelles la radiothérapie est prévue, le panel du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) note que l'irradiation axillaire peut remplacer le curage axillaire pour le contrôle régional de la maladie [111].

d. Radiothérapie

La radiothérapie consiste à délivrer des rayons de haute énergie dans le but de détruire les cellules cancéreuses. Elle occupe une place importante dans le traitement loco-régional du cancer du sein, elle réduit le risque de récurrence locale et régionale.

On distingue, la radiothérapie externe, et la curiethérapie. Dans la première, on utilise une source externe de rayonnements dirigés, à travers la peau, vers la zone à traiter. Ces radiations sont produites par un accélérateur de particules. C'est la modalité la plus fréquente pour la radiothérapie des cancers du sein. Quant à la curiethérapie, on utilise une source radioactive placée à l'intérieur du corps, directement au contact de la zone à traiter, de plus, elle est fréquemment utilisée en cas de chirurgie conservatrice afin de surimprimer (Boost) la dose au niveau du lit tumoral. [111]

Les indications de la radiothérapie dépendent de la présence d'une atteinte ganglionnaire axillaire et de l'acte chirurgical (conservateur ou non) qui aura été pratiqué. Dans les cas inopérables, elle est parfois utilisée après une chimiothérapie en traitement palliatif [117]. Actuellement la radiothérapie est effectuée après la chimiothérapie adjuvante. Le but est de diminuer le développement métastatique avant celui des récurrences locales. [117]

e. Hormonothérapie

La connaissance de la sensibilité du cancer du sein aux estrogènes est à l'origine de l'hormonothérapie. La sensibilité aux estrogènes des cellules tumorales se fait par l'intermédiaire des récepteurs d'œstradiol (RE) et de progestérone (RP). La présence dans le tissu tumoral de l'un au moins des deux récepteurs est nécessaire pour définir l'hormonosensibilité de la tumeur. L'hormonothérapie du cancer du sein cherche à supprimer l'action stimulante des estrogènes sur les cellules tumorales. [118]

Les molécules d'hormonothérapie utilisées dans le cancer du sein localisé:

- **La castration ovarienne** : blocage de la fonction des ovaires, elle peut être effectuée par la chirurgie (ovariectomie), par la radiothérapie, ou par l'utilisation des analogues LH/RH.
- **Les anti-oestrogènes** : Tamoxifène (Nolvadex ®) Le tamoxifène est un antagoniste des œstrogènes au niveau du sein mais un agoniste pour d'autres sites à l'origine d'effets annexes parfois indésirables (endomètre). En effet, le tamoxifène est un antiestrogène par inhibition compétitive de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs, mais il possède aussi un effet oestrogénique sur plusieurs tissus tels l'endomètre et l'os et sur les lipides sanguins. La complication redoutable de l'utilisation du tamoxifène est le risque de survenue de cancer de l'endomètre, d'où l'intérêt d'une surveillance annuelle par échographie pelvienne
- **Les inhibiteurs de l'aromatase**: Chez la femme ménopausée, la principale source d'œstrogènes provient de l'action de l'aromatase sur les androgènes d'origine surrénalienne (principalement l'androstènedione et la testostérone) qu'elle transforme en estrone et estradiol.

3. Indications :

**TOUTE DECISION THERAPEUTIQUE DOIT ETRE PRISE EN COURS DE REUNION DE
CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE (RCP)**

a. Indications de chimiothérapie et de thérapie ciblée néo-adjuvantes

- Les cancers du sein localement avancés ou inflammatoires (T4 et/ou N2-3) quel que soit la classe moléculaire.
- Dans les tumeurs Her2 positif : Stade II ou III dans une stratégie pronostic et non de conservation mammaire (évaluer la pCR et proposer un traitement de rattrapage): Option préférée ESMO 2018 et saint gallen 2019. [119, 120]

Le double blocage par pertuzumab et trastuzumab est le standard en néo-adjuvant depuis la publication de l'étude Neosphere qui avait montré une augmentation significative de la pCR après l'ajout du pertuzumab à un schéma à base de trastuzumab dans les tumeurs Her2+ de stade II ou III. [103] Le trastuzumab + le pertuzumab doivent être administrés en concomitant à la chimiothérapie. Le premier cycle se fera au moment du début des taxanes. Ces deux anticorps monoclonaux ne doivent pas être donnés en concomitant avec les anthracyclines.

b. Indications chirurgicales

- **Les indications de la tumorectomie [121]**
 - Pour les tumeurs T2 qui semblent pouvoir être accessibles à une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néo-adjuvante.
 - Pour lésions bifocales (T1 ou T2 < 3cm), si elles sont dans le même quadrant et accessible à une exérèse monobloc en limites saines.
 - Pour les tumeurs entre 3 et 4 cm (si le rapport taille tumorale / volume mammaire le permet).
- **Les indications de la mastectomie [121]**
 - Lésion T2 ou T3 si chimiothérapie néo-adjuvante impossible ou refusée par la patiente, ou si la taille tumorale ne permet pas d'envisager une chirurgie

conservatrice après chimiothérapie néo-adjuvante.

- Tumeurs bifocales dans plusieurs quadrants, tumeurs multicentriques.
- Tumeur T4b.
- Tumeur T4d après chimiothérapie néo-adjuvante.
- Contre-indication à la radiothérapie, radiothérapie irréalisable dans les délais ou refus de radiothérapie par la patiente.

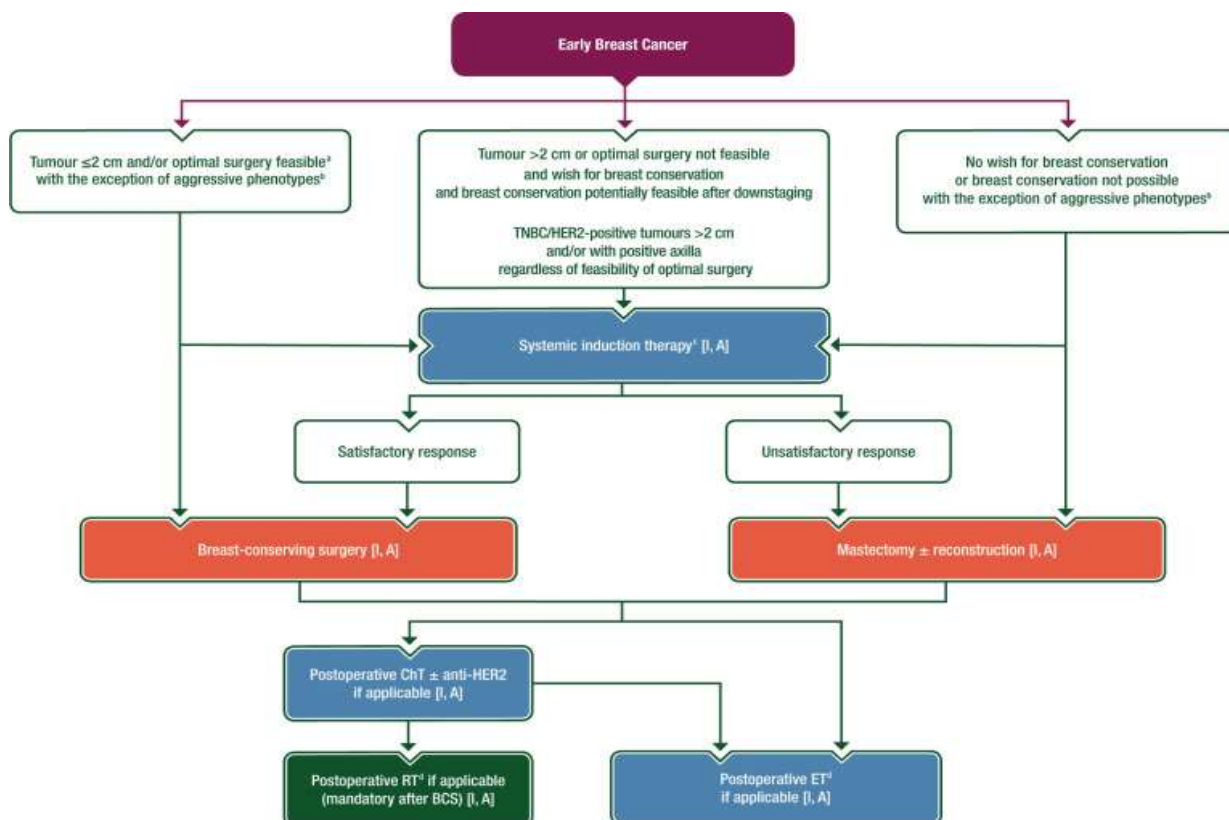


Figure 23: Algorithme de traitement précoce du cancer du sein. [69]

C. Indications de chimiothérapie adjuvante

- En cas de pCR : Le trastuzumab +/- pertuzumab (Groupes à haut risque : RH négatifs et/ou atteintes ganglionnaires initiales) doivent être poursuivis après l'acte chirurgical, pour une durée de 1 an.
- En l'absence de pCR : la substitution du trastuzumab adjuvant par le trastuzumab emtansine (T-DM1) diminue le risque de récurrence du cancer du sein invasif ou de décès par 50% [108], il est recommandé une fois approuvé et s'il est disponible.

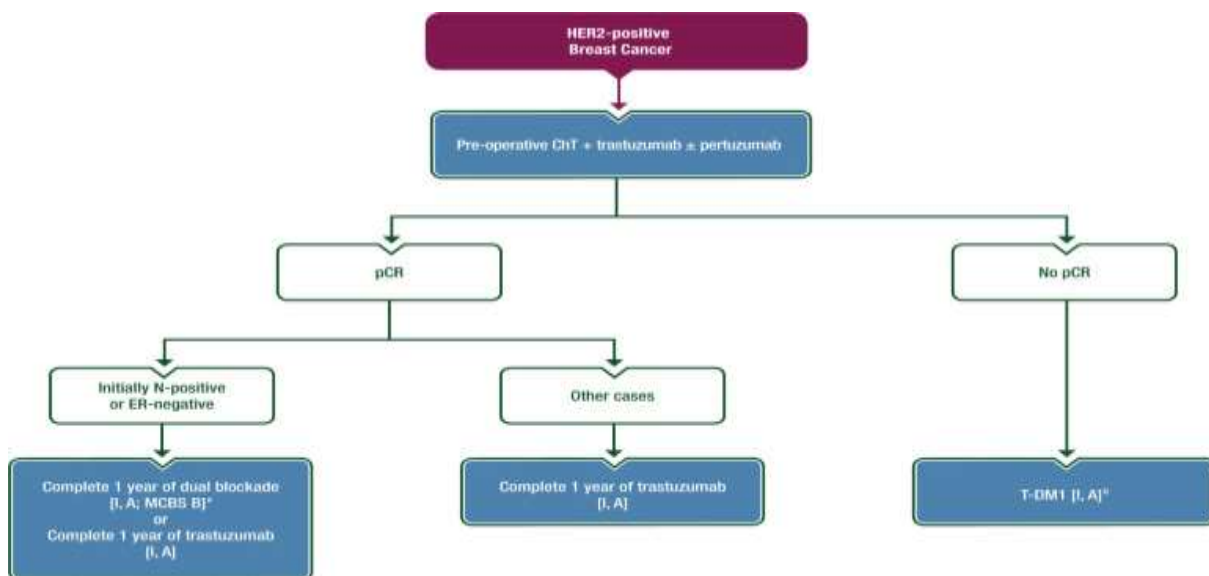


Figure 24: Traitement adjuvant en fonction de la pCR. [69]

d. Les indications de radiothérapie adjuvante

- En cas de traitement conservateur (mastectomie partielle)
- En cas d'envahissement ganglionnaire macro N+
- Pour les pN- elle est proposée :
 - ♦ Si T > 5 cm (pT3)
 - ♦ Si envahissement musculaire ou cutané (pT4)
 - Si la taille de la tumeur interne est $2\text{ cm} < T \leq 5\text{ cm}$ (pT2) ayant au moins un facteur de risque supplémentaire (âge < 40 ans ou grade 3 ou présence d'emboles vasculaires et ou/ lymphatiques ou tumeur triple négative)

- Pas d'indication pour les tumeurs de moins de 2 cm [122]

e. Les indications de l'hormonothérapie

- Chez la femme non ménopausée (au diagnostic) :
 - ♦ Le traitement standard est le **Tamoxifène 20 mg/j** pendant 5 ans
 - ♦ En cas de contre-indications absolues ou relatives (antécédents thrombo-emboliques, obésité) : administration d'un analogue de la LH-RH (goséréline, leuproréline, triptoréline) en 1 injection mensuelle (1 injection sous cutanée tous les 28 jours).
- Chez la femme ménopausée (au diagnostic) :
 - Les traitements standards utilisés font partie de la classe des **inhibiteurs de l'aromatase (IA)** :
 - ❖ IA non stéroïdien : Anastrozole 1 mg/j ou létrozole 2,5 mg/j.
 - ❖ IA stéroïdien : Exemestane 25 mg/j. [122]

EVALUATION DE LA REPONDE AU TRAITEMENT NEO-ADJUVANT

1. Evaluation clinique

En cours de chimiothérapie néo-adjuvante, l'évaluation de la réponse thérapeutique au niveau de la tumeur mammaire et des adénopathies est fondamentale pour s'assurer de l'efficacité du protocole de chimiothérapie. L'examen clinique évaluera la régression de la taille tumorale et des adénopathies ainsi que des signes inflammatoires en cas de tumeur inflammatoire.

La réponse clinique est évaluée selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [123]:

- Réponse complète : absence de tumeur mammaire cliniquement évidente.
- Réponse clinique partielle: Diminution d'au moins 50% de la surface tumorale
- Stabilisation : diminution de moins de 50%.
- Progression de la maladie: Augmentation estimée à 25% ou plus des lésions existantes, ou apparition de nouvelles lésions.

2. Réponse en imagerie : IRM mammaire

Elle permet l'analyse morphologique des tumeurs et l'étude cinétique de la prise de contraste traduisant la richesse de la vascularisation. C'est l'examen le plus fiable pour apprécier la multifocalité.

De nombreux auteurs [124, 125] retrouvent une excellente corrélation entre la taille macroscopique de la tumeur et la taille estimée en imagerie par résonance magnétique (IRM). L'IRM est particulièrement performante chez les patientes non ménopausées aux seins denses. Le critère diagnostique est la mise en évidence d'une prise de contraste tumorale précoce après injection intraveineuse de sels de gadolinium.

Selon Gilles et al. [126] La cinétique et l'intensité du renforcement après contraste sur l'IRM dynamique correspondaient à l'importance du tissu tumoral résiduel après traitement.

Les faux négatifs sont rares et représentés le plus souvent par des lésions in situ et par les petites tumeurs inférieures à 5mm. Les faux positifs sont représentés par l'hyperplasie épithéliale. [127]

L'étude dans le temps de la prise de contraste détermine une courbe dont la forme wash-out (pic de prise de contraste suivi d'une rapide diminution) est caractéristique de lésion maligne mais non constante. La modification de cette courbe, en plateau ou progressive, après le premier cycle de chimiothérapie permettrait de distinguer les patientes répondeuses des non répondeuses. [128]

3. Réponse histologique

En plus de la clinique et la radiologie, la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante est évaluée par l'analyse macroscopique et histo-pathologique de la pièce opératoire et du curage ganglionnaire. Elle joue un rôle très important dans l'évaluation de l'efficacité de la thérapie en situation néo-adjuvante.

Les classifications les plus utilisées sont celles de Chevallier et Sataloff. Ils intègrent les reliquats mammaires et axillaires dans une même réponse. La différence entre les deux classifications est essentiellement la stratification de la classe des réponses partielles dans la classification de Sataloff qui détaille également la réponse ganglionnaire. [129, 130]

Classification de Chevallier (1993b) [129]	Classe1 : disparition tumorale complète macro et microscopique dans le sein et l'aisselle. Classe2 : carcinome in situ, pas d'atteinte ganglionnaire. Classe3 : carcinome invasif avec altération stromale. Classe4 : absence d'altérations de cellules tumorales.
Classification de Sataloff (1995) [130]	Réponse sur le sein : TA : effet thérapeutique total TB : effet thérapeutique supérieur a50% TC : moins de 50% d'effet thérapeutique TD : pas d'effet thérapeutique. 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.

Tableau IV : Classification de Chevallier et de Sataloff. [129, 130]

Dans le compte rendu histo-pathologique doivent apparaître clairement la taille de reliquat tumoral macroscopique et/ ou le nombre de blocs examinés, la qualité de résidu tumoral du sein, le statut ganglionnaire axillaire et le nombre de ganglions examinés [131].

Les taux de réponse histologique rapportés vont de 3 à 30% suivant les études. Plusieurs de ces études ont montré qu'il existait un lien entre une réponse histopathologique complète et une survie longue et entre la présence d'un envahissement ganglionnaire axillaire et une survie plus courte [132]. Le curage axillaire des patientes opérées après chimiothérapie est pris en charge comme celui réalisé de première intention. Chaque ganglion est étudié individuellement et la présence d'un envahissement métastatique est notée ainsi que d'éventuel aspect de réponse thérapeutique.

PARTIE PRATIQUE

I. Objectifs de l'étude

Notre travail vise à :

- Evaluer l'intérêt du double blocage dans le traitement néo-adjuvant chez les patientes ayant un cancer du sein HER2+.
- Evaluer le taux de réponse histologique complète (pCR) après le traitement néo-adjuvant.

II. Matériels et méthodes

1. Type et durée de l'étude

C'est une étude observationnelle rétrospective, établie sur une période de 2 ans (de janvier 2018 à décembre 2019), concernant les patientes suivies pour un cancer du sein HER2+ et qui ont bénéficié d'un traitement néo-adjuvant par double blocage dans le service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

2.1. Critères d'inclusion

- Patientes présentant un cancer du sein histologiquement prouvé.
- Patients ayant un cancer du sein localisé.
- Patientes ayant un statut HER2 positif déterminé par IHC et/ou FISH.
- Patientes traitées par double blocage anti-HER2 en néo-adjuvant.

2.2. Critères d'exclusion

- Sexe masculin.
- La présence de métastases.
- Patientes atteintes de cancer du sein HER2 négatif ou statut HER2 indéterminé.
- Patientes n'ayant pas reçu de traitement néo-adjuvant par double blocage.
- Patientes avec des données inexploitable.

3. Recueil des données : Fiche d'exploitation

Les données ont été obtenues à partir des dossiers cliniques, puis colligées sur des fiches d'exploitation préalablement établies qui comportent les différentes informations à recueillir pour chaque patiente.

Fiche d'exploitation

IDENTITE

- N° du dossier :
- Âge :
- Sexe :
- Origine géographique : Urbaine ☐ Rurale ☐
- Etat matrimonial : Célibataire ☐ Mariée ☐ Divorcée ☐ Veuve ☐

ANTECEDENTS ET FACTEURS DE RISQUE

➤ Personnels :

• Médico-chirurgicaux :

- HTA ☐ Diabète ☐ Prise médicamenteuse ☐
- Tabagisme ☐
- Néoplasie connue ☐

Autre:

• Gynéco-obstétricaux :

- Ménarche: Avant 13 ans ☐ Après 13 ans ☐
- Parité: Nulliparité ☐ Pauciparité ☐ Multiparité ☐
- Gestité:
- Âge de la première grossesse: Supérieur à 30ans ☐ Inférieur à 30 ans ☐
- Contraception orale : Oui ☐ Non ☐
- Allaitement au sein: Oui ☐ Non ☐
- Ménopause: Oui ☐ Non ☐
- Traitement hormonal substitutif : Oui ☐ Non ☐
- Antécédent personnel de cancer :
Sein ☐ Endomètre ☐ Ovaire ☐ Col utérin ☐
- Maladie fibrokystique ou hyperplasie atypique du sein : Oui ☐ Non ☐

➤ Familiaux :

- ATCD Familiaux de cancer du sein: 1er degré ☐ 2ème degré ☐
- ATCD familiaux de cancer: Ovaire ☐ Endomètre ☐ Colon ☐

LES CARACTERISTIQUES CLINIQUES

➤ Circonstances de diagnostic / Motif de consultation :

- | | | |
|-----------------------|---|-------------------------------------|
| • Fortuite | Oui ☐ | Non ☐ |
| • Autopalpation | Tuméfaction mammaire ☒ | ADP axillaire ☐ |
| • Nodule | Oui ☐ | Non ☐ |
| • Mastodynie | Oui ☐ | Non ☐ |
| • Ulcération | Oui ☐ | Non ☐ |
| • Sein inflammatoire | Oui ☐ | Non ☐ |
| • Rétraction mammaire | Oui ☐ | Non ☐ |

➤ Examen physique :

1- Inspection :

- | | | |
|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| • Asymétrie : | Oui ☒ | Non ☐ |
| • Peau d'orange : | Oui ☒ | Non ☐ |
| • Signes inflammatoires : | Oui ☒ | Non ☐ |
| • Mamelon : | ☐ Rétraction | ☐ Déviation |
| | ☐ Écoulement | |

2- Palpation :

- | | | |
|-------------------|---------------------------|---------------------------|
| • Nodule : | Oui ☐ | Non ☐ |
| • Douleur : | Oui ☐ | Non ☐ |
| • ADP axillaire : | Oui ☐ | Non ☐ |

3- Reste de l'examen clinique :

Normal ☐ Anormal ☐

EXAMENS PARACLINIQUES

1- Mammographie :

Réalisée : Oui ☐ Non ☐

ACR :

2- Echographie mammaire :

Réalisée : Oui ☐ Non ☐

Anomalie :

3- Biopsie mammaire :

Réalisée : Oui ☐ Non ☐

☐ Microbiopsie

☐ Macrobiopsie

☐ Biopsie-Exérèse chirurgicale

4- Examen Anatomopathologique :

• Type histologique :

• Grade SBR :

• Caractéristiques immuno-histochimiques :

RE : RP :

HER2 : Score 3+ ☐ Score 2+ avec FISH + ☐

Fish :

Ki67:

5- Bilan d'extension

• IRM mammaire :

Réalisée : Oui ☐ Non ☐

Anomalies :

• Scintigraphie osseuse :

Réalisée : Oui ☐ Non ☐

Métastases osseuses : Oui ☐ Non ☐

• TDM TAP :

Réalisée : Oui ☐ Non ☐

Anomalies :

• TEP-scan :

Réalisé : Oui ☐ Non ☐

Anomalies :

TRAITEMENT

1- Moyens :

- Traitement néo-adjuvant : Oui ☐ Non ☐
Protocole :
- Traitement post-néoadjuvant: Oui ☐ Non ☐
Protocole :
- Chirurgie : Oui ☐ Non ☐
Tumorectomie : Oui ☐ Non ☐
Patey : Oui ☐ Non ☐
Curage ganglionnaire axillaire : Oui ☐ Non ☐
- Radiothérapie : Oui ☐ Non ☐
- Hormonothérapie : Oui ☐ Non ☐

2- Réponse au traitement :

Réponse complète histologique (pCR) ☐ Oui ☐ Non
pCR ganglionnaire ☐ Oui ☐ Non

DONNEES DE SUIVI

Rémission complète	☐ Oui	☐ Non
Rémission partielle	☐ Oui	☐ Non
Récidive	☐ Oui	☐ Non
Métastase	☐ Oui	☐ Non
Décès	☐ Oui	☐ Non
Perdue de vue	☐ Oui	☐ Non

4. Saisie et analyse des données

Toutes les informations recueillies ont été codées, saisies, puis validées pour être analysées. La saisie des données a été effectuée sur un document Excel. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne plus ou moins écart type. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage. Un niveau de probabilité d'une différence aléatoire de $p \leq 0,05$ est considéré comme significatif.

5. Considérations éthiques

L'étude était conforme aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki. Les données ont été recueillies de façon anonyme.

RESULTATS

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1. Fréquence du cancer du sein HER2+

Dans la période d'étude, 104 cas de cancer du sein ont été pris en charge au sein du service d'oncologie médicale de l'HMML, dont 21 avec surexpression de HER2 recensées, soit 21%.

Après sélection des malades et application des critères d'exclusion, les données de 12 patientes ont été exploitées, cette population représente 11,5% de l'ensemble des cancers du sein colligés lors de la même période.

2. Âge

La moyenne d'âge de nos patientes a été de 53,8 ans, avec des extrêmes allant de 44 à 72 ans. Le maximum de fréquence se trouve dans la tranche d'âge entre 40 et 59 ans (84%).

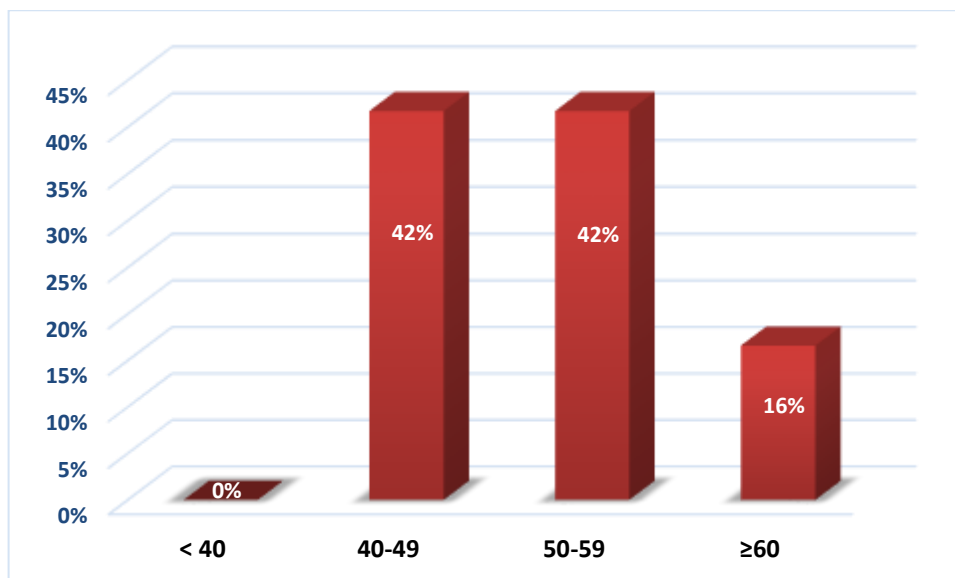


Figure 25 : Répartition selon l'âge.

3. Comorbidités

Dans notre série, 3 de nos patientes soit 25% des cas ont des comorbidités à savoir : hypertension artérielle et diabète.

4. Antécédents gynéco-obstétricaux

a. Âge de la ménarche

L'âge de la ménarche a été précisé chez toutes les patientes, 7 d'entre elles ont eu une ménarche à un âge ≤ 12 ans soit 58% du nombre total des cas, alors que 5 patientes ont eu leur ménarche à un âge > 12 ans.

Âge	≤ 12 ans	> 12 ans
Effectif	7	5
Pourcentage	58%	42%

Tableau V : Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche.

b. Parité

La population de l'étude comporte 33% de patientes paucipares et 67% de patientes multipares.

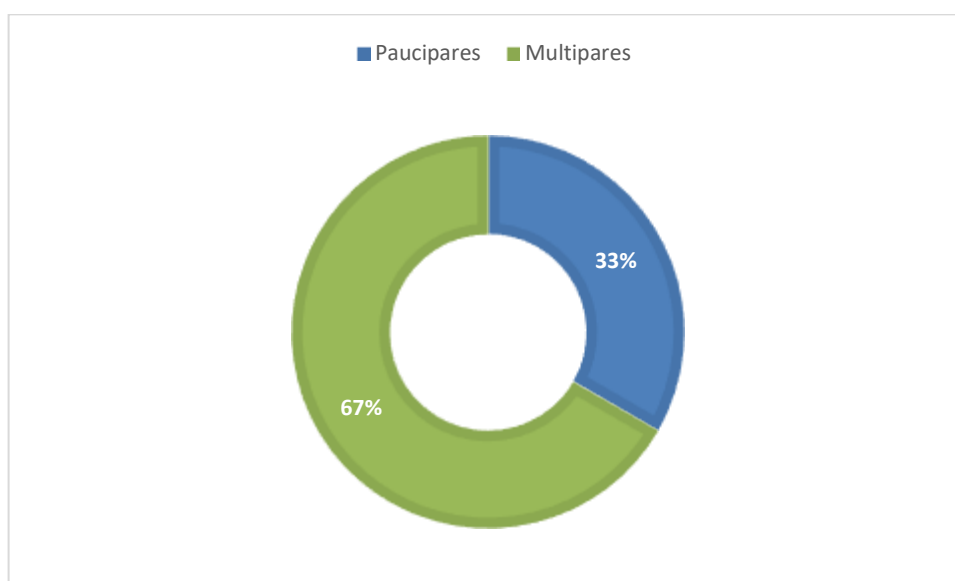


Figure 26 : Répartition de la parité dans la population étudiée.

c. Statut hormonal

Les patientes toujours en activité génitale au moment du diagnostic ont représenté 42% des cas (5 patientes), alors que 58% (7 patientes) ont été ménopausées.

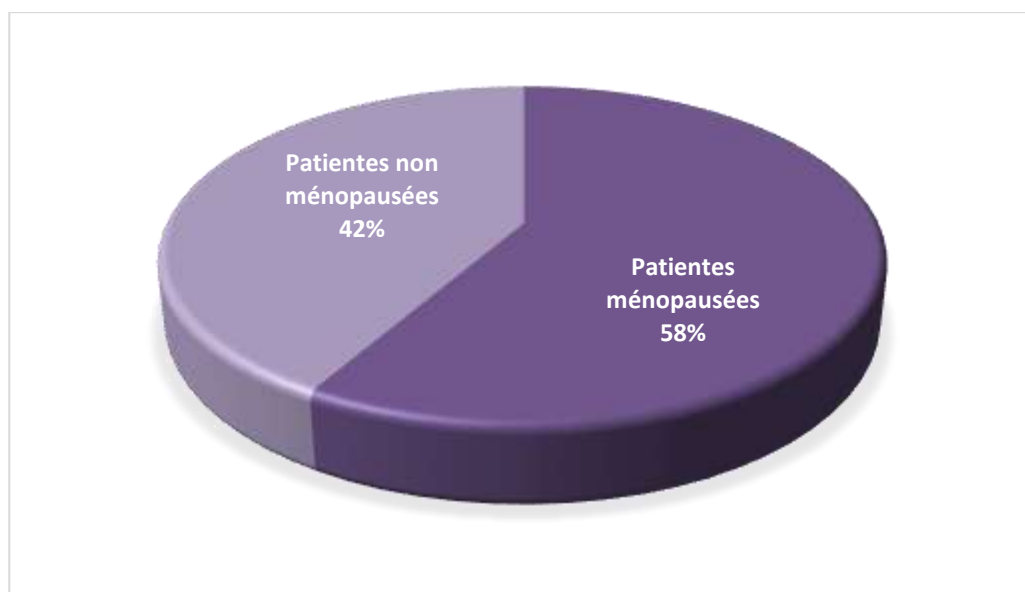


Figure 27 : Répartition des patientes selon le statut hormonal.

d. Contraception orale

La notion de prise de la pilule contraceptive a été notée chez 4 patientes, soit 33%.

	Prise de CO	Pas de prise de CO
Effectif	4	8
Pourcentage	33%	67%

Tableau VI : Répartition selon la prise de pilule contraceptive.

e. Antécédents de mastopathie ou de cancer gynécologique

Aucun antécédent personnel de cancer gynécologique ni de mastopathie bénigne n'a été rapporté.

5. Antécédents familiaux

Dans notre série, 3 de nos patientes soit 25% des cas avaient des antécédents familiaux de cancer du sein, tous de premier degré.

II. DONNEES CLINIQUES

1. Délai de consultation

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la date de la première consultation a été précisé chez toutes les patientes. Ainsi, 2 patientes soit 17% ont consulté dans un délai < 3 mois, 4 patientes soit 33% dans un délai entre 3 et 6 mois, et 6 patientes soit 50% dans un délai > 6 mois.

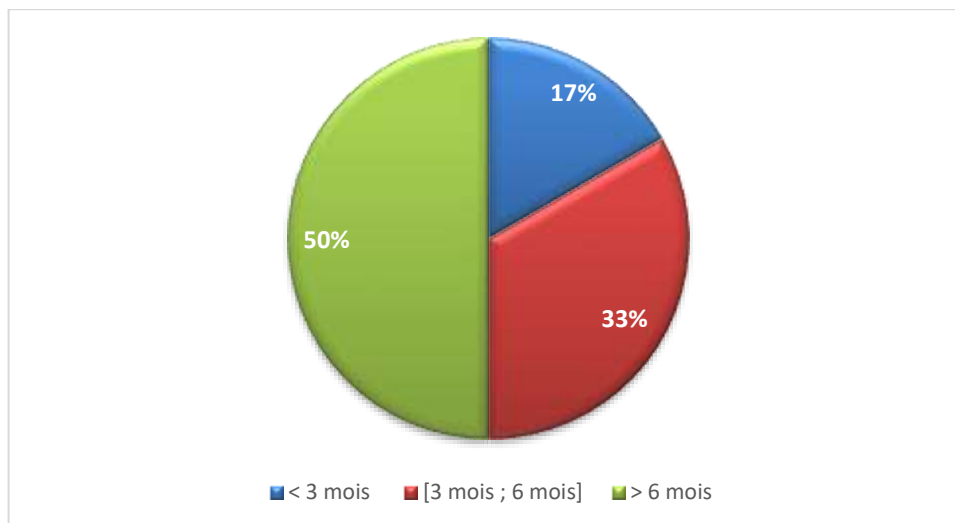


Figure 28 : Répartition selon le délai de consultation.

2. Circonstances de découverte/Motif de consultation

Le cancer du sein a été découvert dans 100% des cas par la patiente elle-même devant des signes révélateurs.

L'autopalpation d'un nodule était le mode de découverte le plus fréquent avec un taux de 58% des cas, suivi de signes inflammatoires (augmentation du volume, érythème, mastodynies) chez 5 patientes (42% des cas).

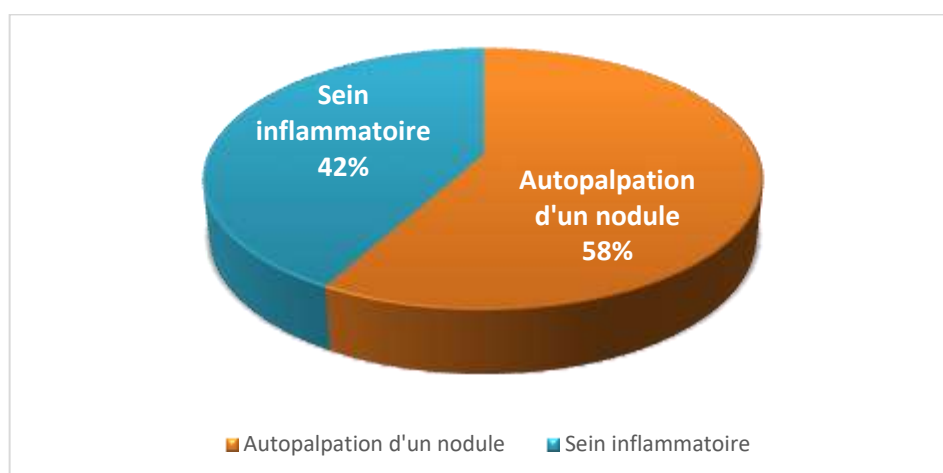


Figure 29 : Répartition des patientes selon le motif de consultation.

3. Examen clinique

a. Signes cliniques

Dans notre série, l'asymétrie des deux seins était observée chez la totalité des patientes. Sept patientes (58%) avaient un nodule palpable, tandis que cinq patientes (42%) avaient des signes inflammatoires.

Signes cliniques	Effectif	Pourcentage
Examen normal	0	0%
Asymétrie des deux seins	12	100%
Signes inflammatoires	5	42%
Nodule	7	58%
Mastodynie	2	16%
Ecoulement mamelonnaire	1	8%

Tableau VII : Répartition des cas selon les signes retrouvés à l'examen clinique.

b. Taille tumorale T

Une prédominance des formes cT4 a été observée chez 6 patientes soit 50% de l'ensemble des patientes, suivies des formes cT2 chez 4 patientes soit 33%.

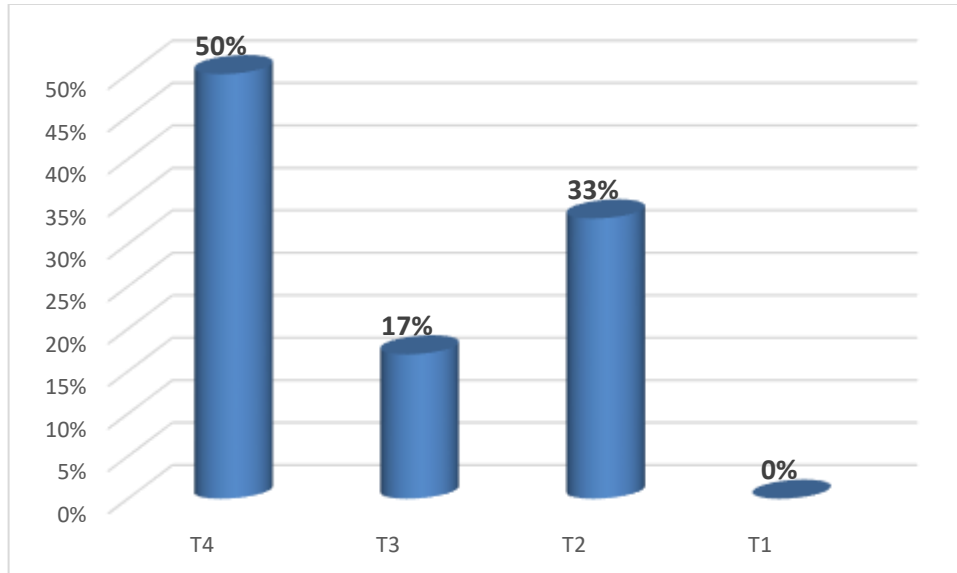


Figure 30 : Répartition selon la taille tumorale.

c. Atteinte ganglionnaire

Le nombre de patientes chez qui on a trouvé cliniquement des adénopathies axillaires est de 9, soit 75% des cas, alors que les aires ganglionnaires ont été trouvées indemnes chez 3 patientes soit 25% des cas.

d. Indice de performance OMS

Toutes les patientes étaient en bon état général avec un $PS \leq 1$.

III. DONNEES PARACLINIQUES

1. Mammographie

Toutes les patientes ont bénéficié d'une mammographie complétée au besoin par une échographie mammaire. 67% des lésions mammographiques étaient ACR 5 selon la classification ACR, suivie par les lésions ACR4 chez 33% des patientes.

Résultats de la mammographie	ACR 5	ACR 4	ACR 3
Effectif	8	4	0
Pourcentage	67%	33%	0%

Tableau VIII : Répartition des cas selon la classification ACR.

2. IRM mammaire

Dans notre étude, l'IRM mammaire n'a été pratiquée que chez 2 patientes (17%).

3. Preuve histologique

L'examen histopathologique par microbiopsie a été réalisé chez la totalité des patientes pour confirmer la nature maligne de la tumeur.

4. Bilan d'extension

Toutes nos patientes ont bénéficié d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et d'une scintigraphie osseuse. Un PET-scanner a été réalisé chez 7 patientes (58%).

IV. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES

1. Etude histologique

➤ Type histologique

Sur le plan histologique, le carcinome mammaire de type non spécifique (CCI) était prédominant et représente 92%, tandis que le carcinome lobulaire infiltrant ne compte que 8% des cas.

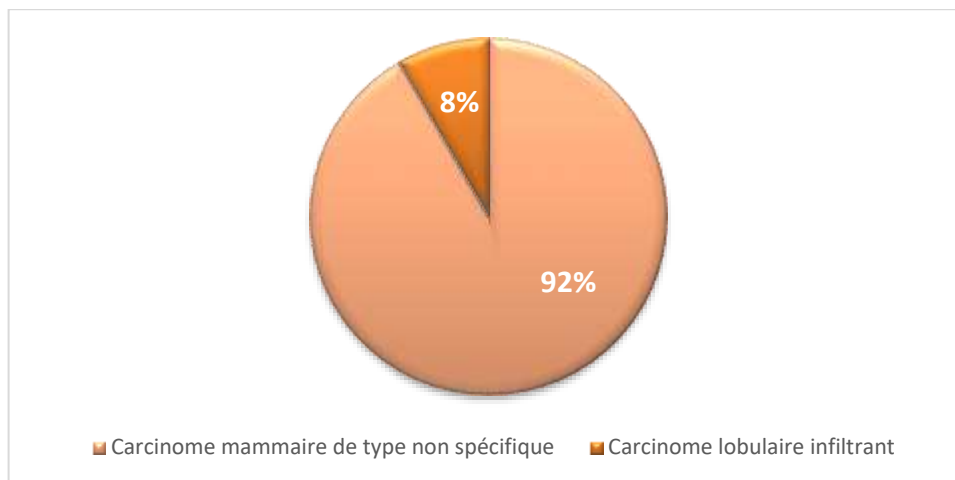


Figure 31: Répartition selon le type histologique.

➤ Grade SBR

Le grade histopronostique de Scarff–Bloom et Richardson (SBR) a été précisé chez toutes les patientes. Le grade SBR III était le plus fréquent avec un taux de 58%, suivi du grade SBR II à un taux de 42%.

Tumeurs bien différenciées (SBR I)	Tumeurs moyennement différenciées (SBR II)	Tumeurs peu différenciées ou indifférenciées (SBR III)
0%	42%	58%

Tableau IX: Répartition des patientes selon le grade SBR.

2. Etude immuno-histochimique

➤ Récepteurs hormonaux

Dans notre étude, la répartition entre récepteurs hormonaux positifs et négatifs est identique :

50% expriment l'un des deux récepteurs hormonaux et 50% sont négatifs aussi bien pour les récepteurs aux œstrogènes qu'aux récepteurs à la progestérone.

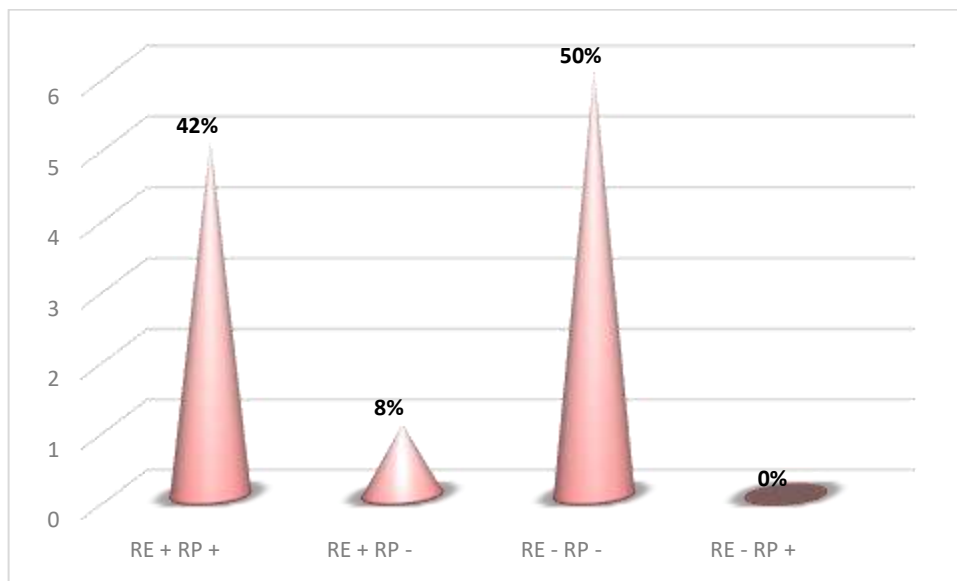


Figure 32 : Répartition selon les récepteurs hormonaux.

➤ **Statut de l'oncogène HER2**

La quasi-totalité des patientes (92%) avaient un statut HER2 positif avec un score 3+ évalué par méthode immuno-histochimique, tandis qu'une seule patiente avait un score 2+ (8%), chez qui le complément IHC par FISH avait porté le diagnostic de l'HER2 positif.

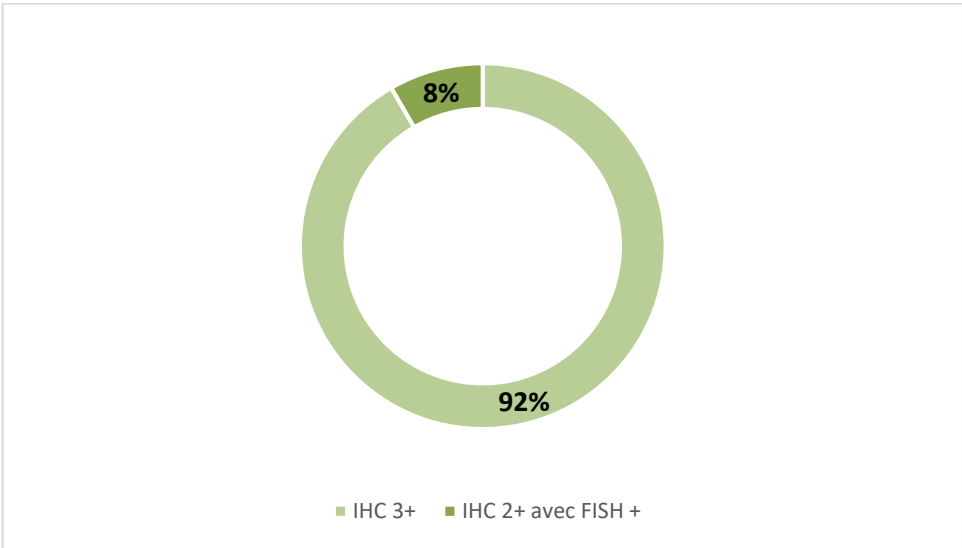


Figure 33 : Répartition selon la surexpression de l'HER2.

➤ **Marqueur de prolifération Ki67**

Ce marqueur immuno-histochimique a été recherché chez toutes les patientes :

- Les tumeurs ayant un index de prolifération élevé (supérieur à 20%) représentent 75%.
- Les tumeurs à index intermédiaire (entre 10% et 20%) est de 17%.
- Les tumeurs à index faible (inférieur à 10%) représentent 8%.

Marqueur de prolifération KI67	Ki67 faible	Ki67 intermédiaire	Ki67 élevé
Effectif	1	2	9
Pourcentage%	8%	17%	75%

Tableau X: Expression du marqueur de prolifération tumorale dans notre série.

V. ATTITUDE THERAPEUTIQUE

1. Traitement systémique

a. Traitement néo-adjuvant

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement néo-adjuvant par double blocage anti-HER2 associé à la chimiothérapie, suivi d'un traitement locorégional (chirurgie et radiothérapie).

➤ Protocole

Sur l'ensemble des patientes incluses, 7 (58%) ont reçu un traitement à base des taxanes, dont 5 ont reçu le protocole 4THP et 2 le protocole 6TCHP, et 5 (42%) ont bénéficié d'un protocole associant les anthracyclines et les taxanes 3FEC→3THP (tableau XI).

Protocole	Composition	Effectif	Pourcentage
3FEC100→3THP	* 3 cures de : FEC100 (5-Fluorouracile 500 mg/m² + Epirubicine 100 mg/m² + Cyclophosphamide 500 mg/m²) * Suivies de 3 cures de : Docétaxel (Taxotere®) : 75- 100 mg/m² + Trastuzumab (Herceptin®) : 8 mg/kg en dose de charge puis 6 mg/kg + Pertuzumab (Perjeta®) : 840 mg puis 420 mg (1 cure toutes les 3 semaines)	5	42%
4THP	4 cures de : Docetaxel (Taxotere®) + Trastuzumab (Herceptin®) + Pertuzumab (Perjeta®) (1 cure toutes les 3 semaines)	5	42%
6 TCHP	6 cures de : TC (Docétaxel+ Carboplatine AUC 6) + Trastuzumab (Herceptin®) + Pertuzumab (Perjeta®) (1 cure toutes les 3 semaines)	2	16%

Tableau XI : Les protocoles thérapeutiques utilisés dans notre série.

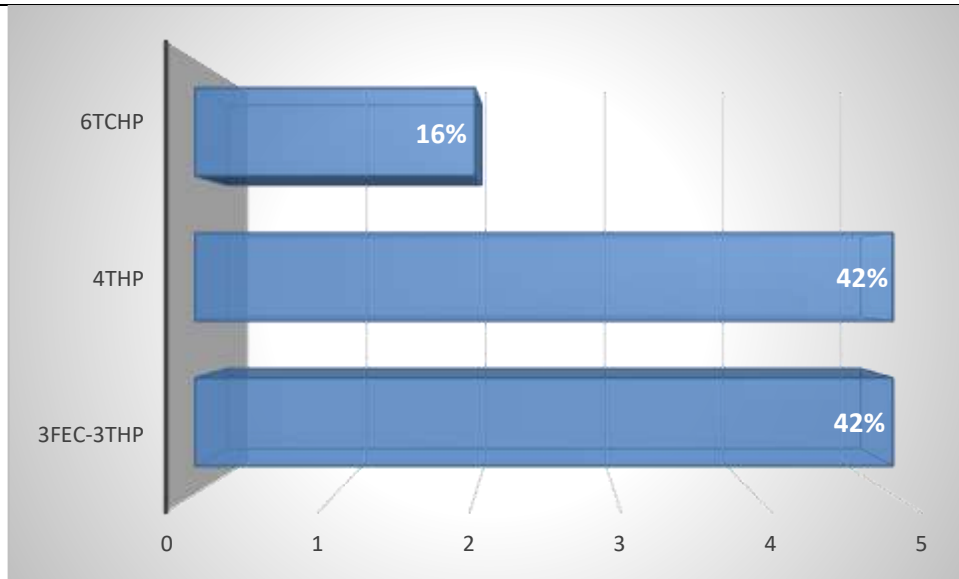


Figure 34 : Répartition selon les protocoles administrés en néo-adjuvant.

b. Traitement post-néoadjuvant

Après la chirurgie, le trastuzumab est poursuivi seul ou associé au pertuzumab (chez les patientes avec atteinte ganglionnaire N+) avec une durée totale de 1 an.

Ainsi, le trastuzumab seul a été administré chez 3 patientes soit 25% des cas, et 9 patientes soit 75% des cas ont reçu l'association trastuzumab-pertuzumab.

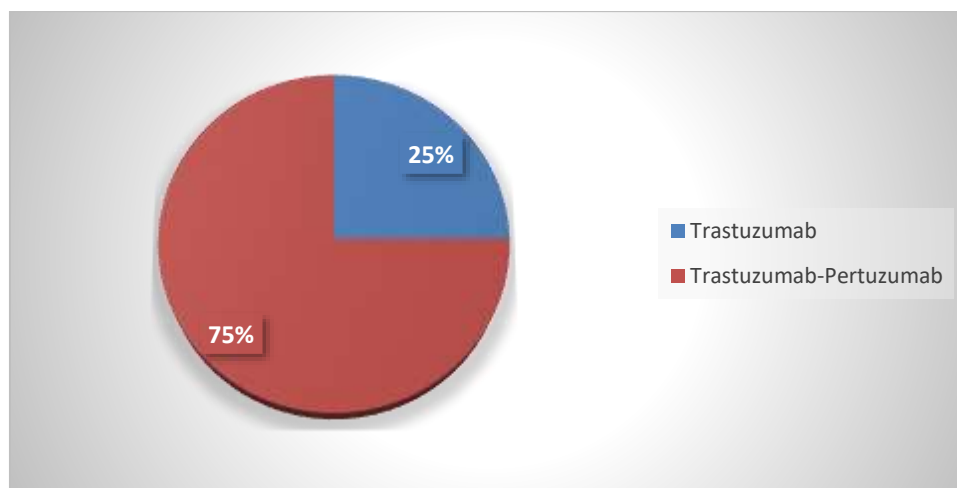


Figure 35 : Répartition selon le traitement administré en situation adjuvante.

2. Chirurgie

Dans notre série, toutes les patientes ont subi une intervention chirurgicale, dont 8 (67%) ont bénéficié d'une chirurgie radicale consistant en une mastectomie totale avec curage ganglionnaire, et 4 (33%) ont bénéficié d'une chirurgie conservatrice associée à un curage axillaire pour 3 d'entre elles.

3. Hormonothérapie

Le traitement hormonal a été prescrit chez toutes les patientes ayant des récepteurs hormonaux positifs soit 50%.

Elle a consisté à administrer des anti-oestrogènes type Tamoxifène chez 2 patientes (17%) et des inhibiteurs de l'aromatase chez 4 patientes (33%).

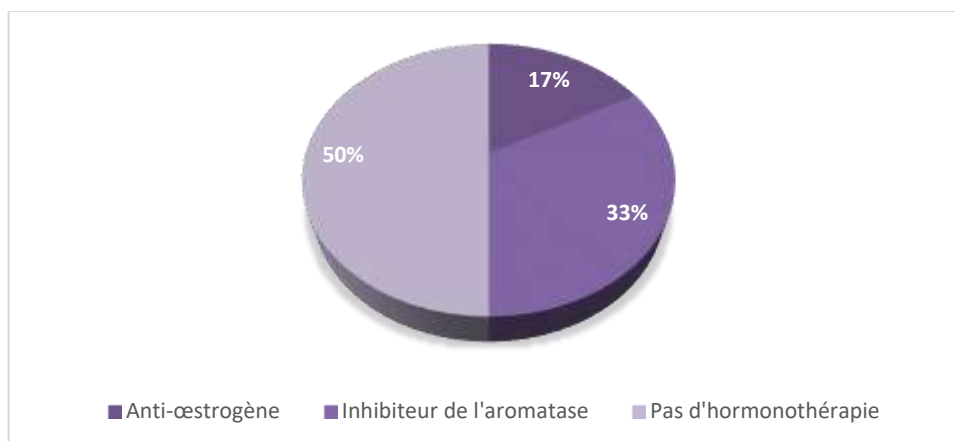


Figure 36 : Hormonothérapie chez nos patients.

4. Radiothérapie

Dans notre série, toutes les patientes ont été traitées par une radiothérapie adjuvante.

VI. EVALUATION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT NEO-ADJUVANT

Toutes les patientes de notre série ont pu être évaluées. On retrouve 7 patientes en réponse histologique complète soit 58% des cas.

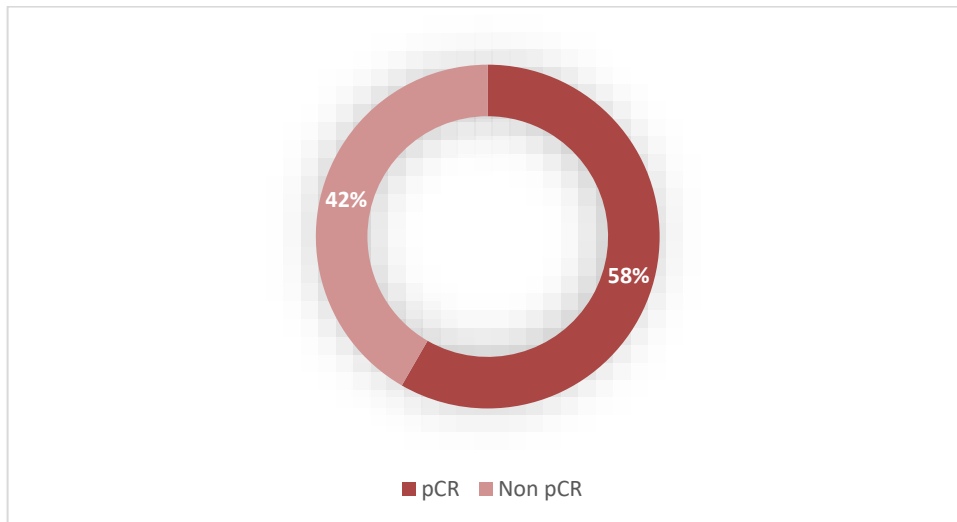


Figure 37 : Répartition selon le taux de pCR

Le taux de pCR observé était le plus élevé chez le groupe recevant le double blocage associé aux anthracyclines et aux taxanes selon le protocole 3FEC-3THP (80%), par rapport au groupe recevant 4THP (40%) et au groupe recevant 6TCHP (50%).

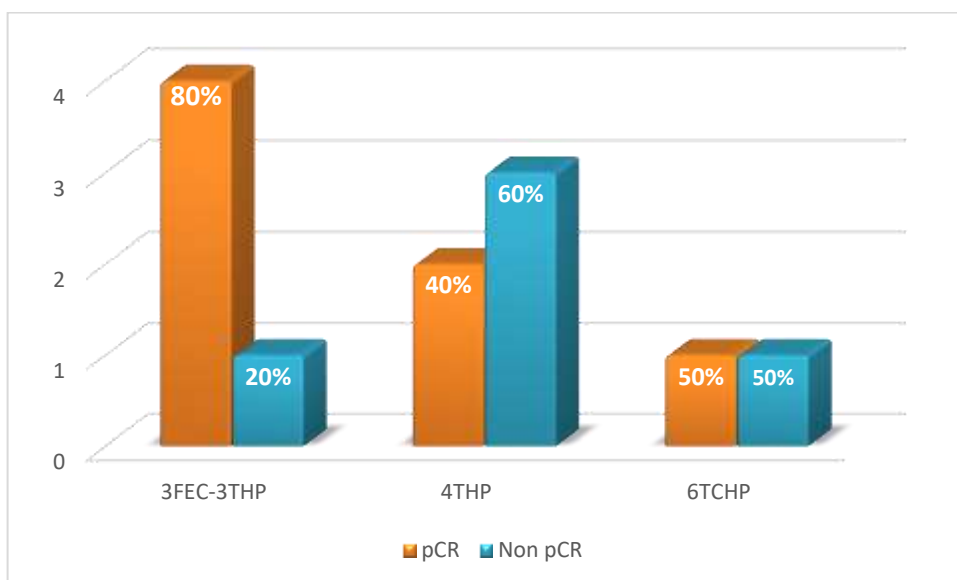


Figure 38 : Le taux de pCR en fonction du protocole utilisé.

On observait également une différence du taux de pCR selon le statut des récepteurs hormonaux (tableau XI). Les taux de pCR étaient supérieurs parmi les

tumeurs RH-, comparées aux tumeurs RH + : On retrouve une pCR pour 3 tumeurs RH+ sur 6 (50%) contre 4 sur 6 (67%) pour les tumeurs RH-.

	pCR	Non pCR	Total
RH +	3	3	6
RH -	4	2	6
Total	7	5	12

Tableau XII : Corrélation entre pCR et statut hormonal.

DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN HER2+

1. INCIDENCE

Approximativement, 20 à 30 % des cancers du sein présentent une amplification du gène HER2 ou une surexpression de la protéine [4, 133], qui est surexprimé dans 22 % des cancers non avancés, 35 % des cancers localement avancés et métastatiques et dans 40 % des cancers inflammatoires [98].

Dans notre série, l'HER2 est surexprimée dans 21% des cas. Ce taux reste dans les limites du taux de positivité recommandé.

Ce taux est également respecté dans plusieurs études : l'étude Dickens C et al. en Afrique du Sud (24%) [134], l'étude tunisienne de Fourati A et al. (27%) [135], l'étude égyptienne de Salhia B et al. (25%) [136] et l'étude marocaine de El Idrissi E et al. (29%) [137]. D'autres auteurs Clarks Ca et al. [138] et Melissa R et al. [139] ont trouvé des taux d'expression plus bas (tableau XIII).

Série	Nombre de cas	Pourcentage
C. Dickens et al, Afrique du Sud [134]	8 857	24%
A. Fourati et al, Tunis [135]	966	27%
Salhia B et al Egypte [136]	359	25%
E. El Idrissi et al, Maroc [137]	2260	29%
C.A. Clarke et al, USA [138]	91 908	16%
R. Melissa et al, Angleterre [139]	103 568	10%
Notre série	104	

Tableau XIII : Comparaison de la surexpression d'HER2 selon différentes séries de la littérature.

2. AGE

L'âge est l'un des facteurs de risque les plus importants du cancer du sein. La courbe d'incidence de ce dernier est dite : " âge-dépendant " : plus l'âge augmente, plus le risque augmente [140]. Les statistiques montrent que dès l'âge de 40 ans, le risque de survenue du cancer du sein se multiplie une fois et demie tous les dix ans [141]. Il est à noter que les deux tiers de ce cancer se développent chez des femmes de plus de 50 ans [142].

Selon le registre des cancers de la ville de Casablanca, l'âge moyen de survenue du cancer du sein se situe à 49,5 ans [2]. Et selon le registre des cancers de Rabat, cette moyenne d'âge se situe à 50,7 ans [3].

Dans notre étude, l'âge moyen de survenue était de 53.8 ans, proche de celui rapporté par les registres de cancer de notre pays [2, 3].

La moyenne d'âge de nos patientes était également proche de celle rapportée par les différentes séries que ça soit au Algérie ou en Tunisie :

- En Algérie : série de Sakhri (centre d'oncologie de Tizi Ouzou) où l'âge moyen était de 49 ans, ce qui correspond à l'âge de diagnostic des différents registres Algériens [143].
- En Tunisie : série de Laamouri (Institut Salah Azaiez) où l'âge moyen était de 55,5 ans, plus élevé que celui rapporté dans les registres du Sud et Nord de la Tunisie (âge moyen de 52,9 ans) [144].

Il est en revanche inférieur de 07 ans à l'âge moyen de survenue dans les pays développés, en particulier en France et les Etats Unis, où la moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 60 ans [145, 146].

Série	Âge moyen
France [145]	60 ans
Etats-Unis [146]	60 ans
Algérie [143]	49 ans
Tunisie [144]	55,5 ans
Registre de Casablanca [2]	49, 5 ans
Registre de Rabat [3]	50, 7 ans
Notre série	53,8 ans

Tableau XIV : L'âge moyen selon la littérature.

II. EVALUATION DU STATUT HER2

Actuellement, pour tout nouveau cas de cancer du sein invasif, la connaissance du statut HER2 de la tumeur est indispensable pour le pronostic et pour établir le plan thérapeutique. [147]

Les deux techniques les plus évaluées sont la recherche de la surexpression de la protéine par **immuno-histochimie (IHC)** ou la recherche de l'amplification du gène par l'utilisation de l'**hybridation in situ (FISH)**, ces deux techniques étant adaptées à une utilisation en routine sur des échantillons tumoraux frais ou archivés, inclus en paraffine [148] :

- **L'immunohistochimie (IHC)** : technique de première intention pour toute détermination du statut HER2, elle évalue le niveau d'expression de la protéine HER2 par une échelle semi-quantitative reposant sur l'intensité et le pourcentage de cellules tumorales positives (score 0, 1+, 2+ et 3+) [148] :

Les patientes avec un score de 3+ sont éligibles à un traitement par thérapies ciblées anti-HER2, alors que les scores 0 et 1+ ne sont pas éligibles à ce type de traitement. Les scores 2+, quant à eux, nécessitent une confirmation par hybridation in situ (Tableau XV). [149]

Score	Coloration	Interprétation
0	Absence de marquage ou marquage membranaire de moins de 10% des cellules tumorales.	Négatif
1+	Marquage membranaire partiel, faible de plus de 10% des cellules tumorales	Négatif
2+	Marquage membranaire complet, faible à modéré de plus de 10% des cellules tumorales	Equivoque
3+	Marquage membranaire complet, fort de plus de 10% des cellules tumorales	Positif

Tableau XV : Système de quantification des récepteurs HER2 en immunohistochimie.

[149]

- **L'hybridation in situ (HIS) :** technique de référence pour l'évaluation du statut du gène *HER2* des scores 2+ ou « équivoques » en immunohistochimie [148]. Elle permet une visualisation directe sur la coupe tissulaire, dans les noyaux des cellules tumorales invasives, du nombre de copies du gène HER2. Le résultat de l'examen est donné en nombre moyen de signaux HER2 par noyau, ou en rapport du nombre de signaux HER2 sur signaux centromériques [150].

Le Groupe d'étude des facteurs pronostiques immunohistochimiques dans le cancer du sein (GEFPICS) en France a proposé des algorithmes (figure 39 et 40) pour le diagnostic des tumeurs HER2 positives [151] :

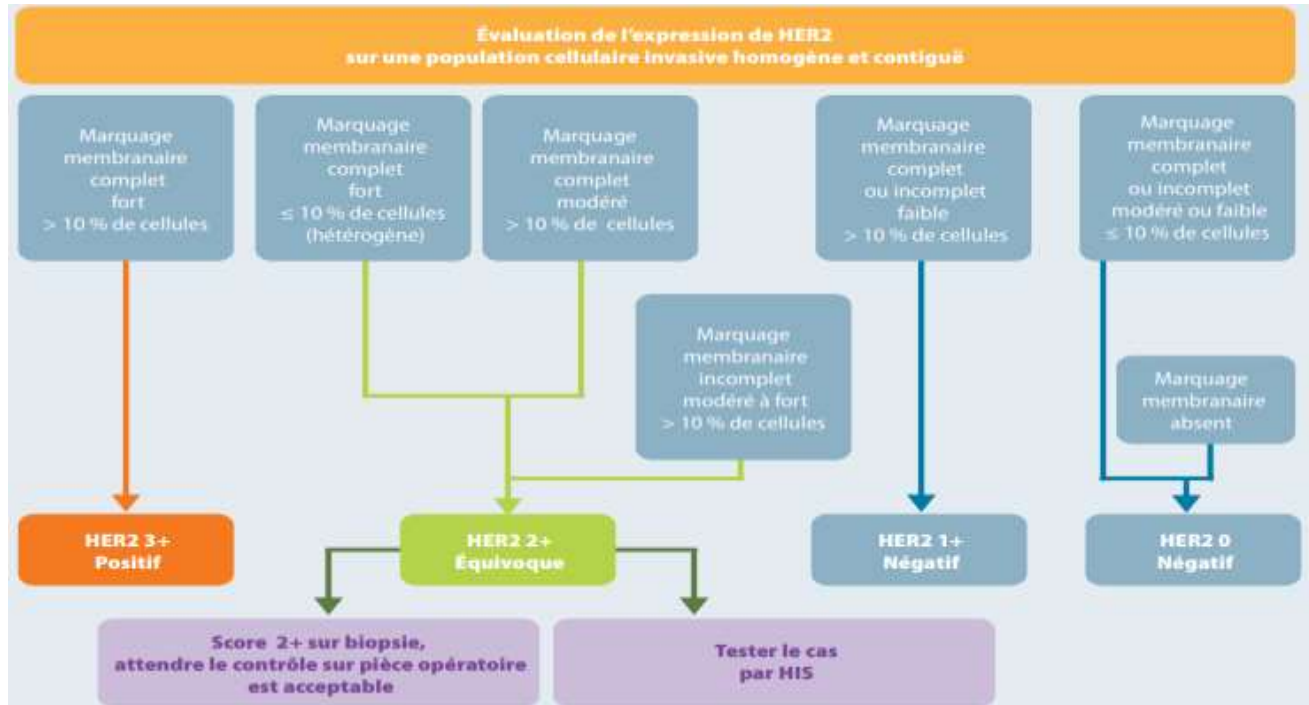


Figure 39 : Recommandations du GEFPICS pour l'évaluation de l'expression en IHC de HER2 dans le cancer du sein. [151]

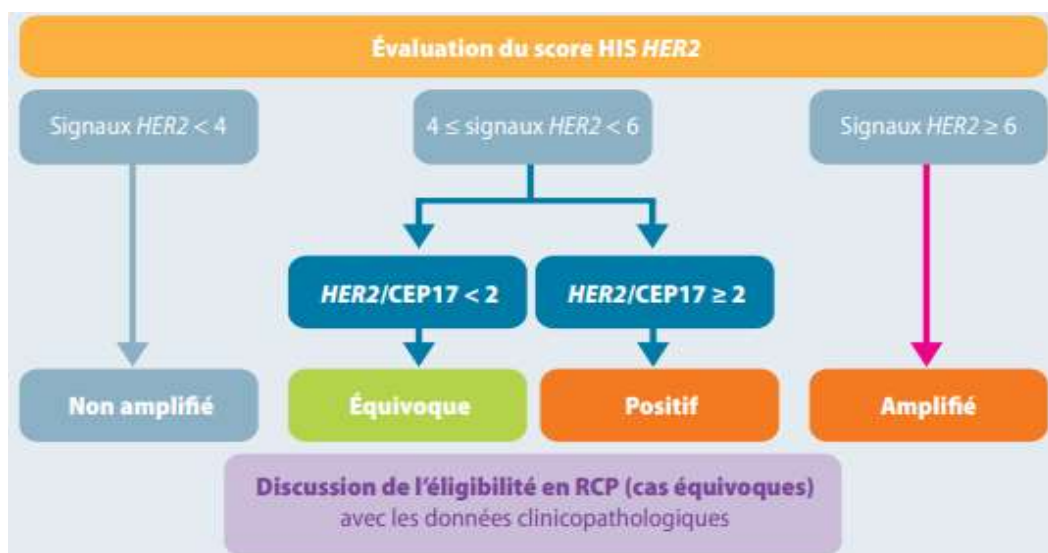


Figure 40 : Recommandations du GEFPICS pour l'évaluation du score HIS de HER2 dans le cancer du sein. [151]

Les recommandations américaines de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) et CAP (Collège of American Pathologists) proposent aussi la détermination du statut HER2 d'abord, en IHC. Ensuite, en FISH si le statut IHC est 2+ selon les algorithmes suivants [150] (figure 41 et 42):

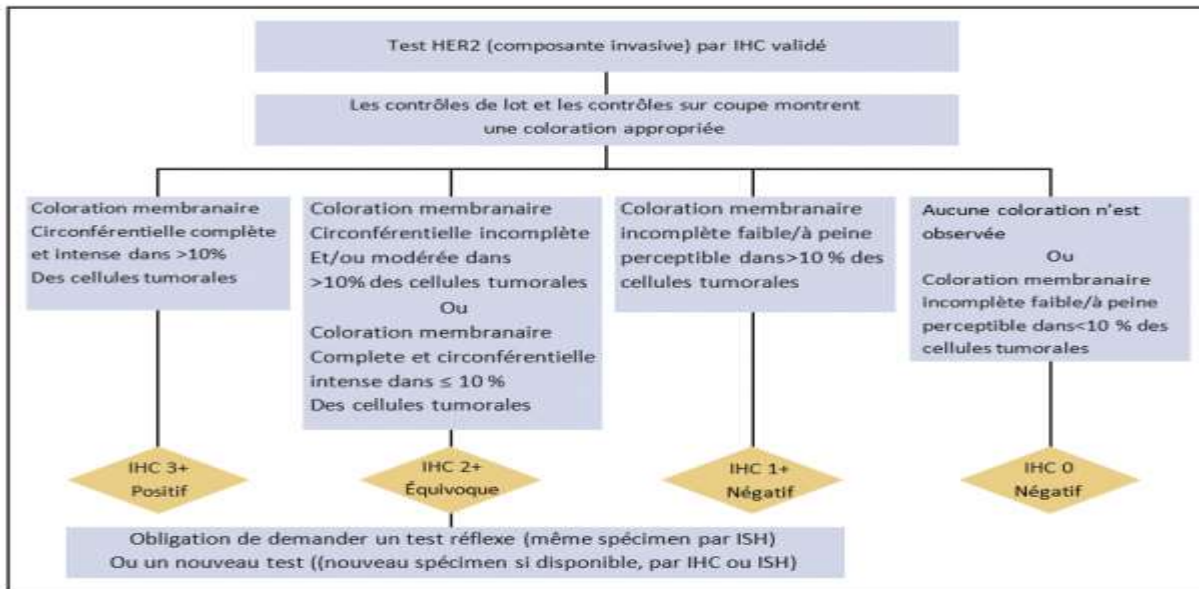


Figure 41 : Algorithmme pour l'évaluation du statut HER2 en IHC selon l'ASCO/ CAP.

[150]

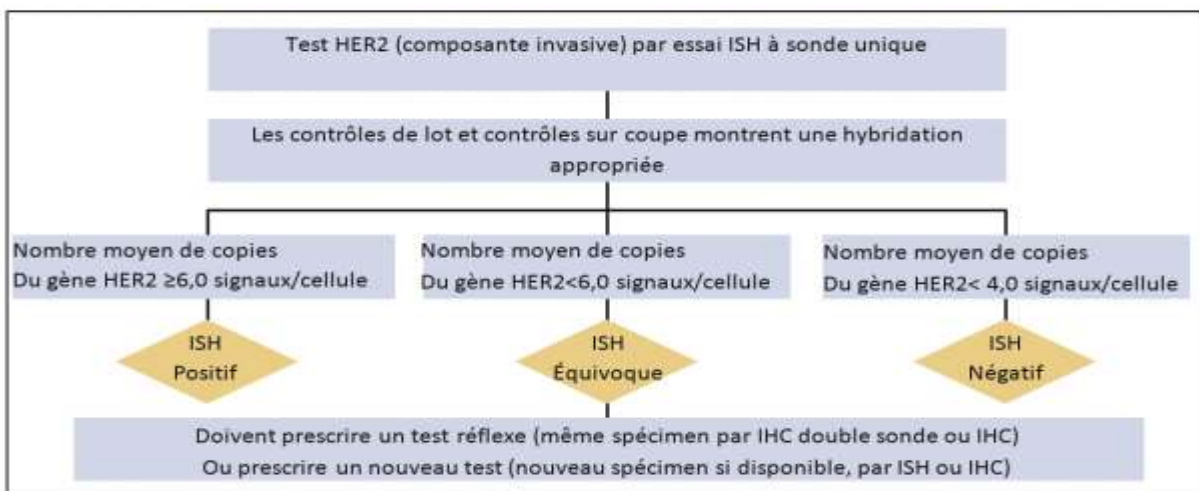


Figure 42 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 par hybridation in situ selon l'ASCO/ CAP [150].

Dans notre série, la quasi-totalité des patientes (92%) avaient un statut HER2 positif avec un score 3+, versus 8% avec un statut IHC2+/FISH+.

III. BILAN D'EXTENSION

Les recommandations internationales actuelles sont contradictoires quant à l'indication de prescription d'un bilan d'extension avant ou après la chirurgie et ne préconisent pas d'examens standards à réaliser. [152]

Selon les dernières recommandations américaines du National Comprehensive Cancer Network (NCCN), il y a une indication théorique à réaliser un bilan d'extension à partir du stade IIIA (T0-2N2M0, T3N1, N2), par scintigraphie osseuse au technétium 99, imagerie thoraco-abdominale et/ou pelvienne (radiographie thoracique, échographie abdominale, TDM thoraco-abdomino-pelvienne ou IRM). [153]

Les recommandations de l'ESMO actualisées de 2019 préconisent pour leur part un bilan d'extension systématique en néo-adjuvant avec une évaluation viscérale de préférence par un scanner thoracique et abdomino-pelvien et une évaluation osseuse par scintigraphie au technétium99. [68]

Ces derniers examens peuvent également être demandés en cas d'atteinte ganglionnaire cliniquement perceptible en préopératoire, tumeurs de grande taille (> 5 cm) ou critères cliniques ou histo-pronostiques témoignant d'un haut risque métastatique (âge jeune, haut grade, index de prolifération K167 élevé, phénotype triple négatif qu'il soit basal ou non, surexpression de HER2, envahissement ganglionnaire avec ou sans rupture capsulaire). [68]

L'imagerie par tomographie par émission de positons au fluoro-déoxy-glucose marqué par le fluor-18 (TEP-FDG) a montré son intérêt pour déterminer l'atteinte ganglionnaire axillaire et extra-axillaire ainsi que l'existence de métastases à distance dans le staging initial des cancers du sein localement avancés [154, 155]. Dans un certain nombre de cas, elle permet ainsi de modifier la prise en charge thérapeutique, notamment lors du choix des aires ganglionnaires locorégionales à irradier [156]. Elle

apparaît également contributive dans l'évaluation précoce de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante [157, 158]. En revanche, son apport n'est pas démontré dans la prise en charge initiale des cancers diagnostiqués à un stade précoce, en raison de son manque de sensibilité sur l'atteinte axillaire et de la faible prévalence des métastases à distance, il reste donc pour l'instant un examen de seconde intention.

Dans notre étude, un bilan d'extension comprenant une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et une scintigraphie osseuse a été pratiqué chez la totalité des patientes. Tandis que la TEP-TDM a été demandée chez 7 patientes (58% des cas), montrant des foyers hypermétaboliques en regard des ganglions axillaires chez 5 patientes.

IV. LE DOUBLE BLOCAGE EN NEO-ADJUVANT ET LE TAUX DE PCR

Après une thérapeutique néo-adjuvante, la réévaluation de son efficacité doit être réalisée notamment en matière de réduction de taille tumorale rendant plus accessible un traitement conservateur, introduisant la notion de résidu tumoral. Cette réévaluation doit permettre de dépister les patientes qui présentent des critères de bonne ou mauvaise réponse à la thérapeutique néo-adjuvante [159, 160, 161]. L'évaluation de la pièce opératoire permet d'apprécier le type de réponse histologique et notamment le concept de réponse histologique complète (pCR).

La pCR a été définie en 2014 par l'European Medicines Agency (EMA) comme étant l'absence de cancer invasif résiduel à l'évaluation sur hématoxyline et éosine de l'échantillon du sein réséqué et de tous les échantillons des ganglions homolatéraux après traitement néo-adjuvant ypT0/is ypN0 [162], la présence d'un contingent in situ est acceptée. La pCR représenterait un facteur pronostic de survie globale et de survie sans rechute des patientes. [129, 130, 163]

Plusieurs auteurs ont rapporté un meilleur taux de pCR pour les tumeurs Her2+ bénéficiant d'un double blocage Her-2 associant une chimiothérapie néo-adjuvante avec du trastuzumab et du pertuzumab (figure 43, tableau XVI) : [103, 104]

- L'étude NEOSPHERE a randomisé 417 patientes entre 4 cycles de docétaxel plus trastuzumab (4TH), docétaxel avec pertuzumab (4TP), docétaxel et double blocage (4THP), ou le double blocage trastuzumab-pertuzumab sans chimiothérapie (4HP). Le double blocage avec chimiothérapie est associé à un taux de réponse complète histologique significativement plus élevé (45,9%). En plus, le taux de pCR étaient supérieurs parmi les tumeurs RH-, comparées aux tumeurs RH +. [103]

- L'étude TRYPHAENA a été publiée par la suite. Les patientes recevaient : 3 cycles de FEC100 suivis de 3 cycles de docétaxel, avec trastuzumab pertuzumab initié dès le début de la chimiothérapie et donc en concomittance avec les anthracyclines (3FEC+HP→3THP) ou seulement à partir du docétaxel (3FEC→3THP) ou 6 cycles d'une association docétaxel-carboplatine-trastuzumab-pertuzumab (6TCHP). La conclusion principale est que le pertuzumab dans chacun de ces 3 schémas ne semble pas modifier le taux de dysfonction cardiaque que l'on peut retrouver avec l'association chimiothérapie-trastuzumab. En termes de pCR, il n'existait pas de différences significatives entre les différents schémas. [104]

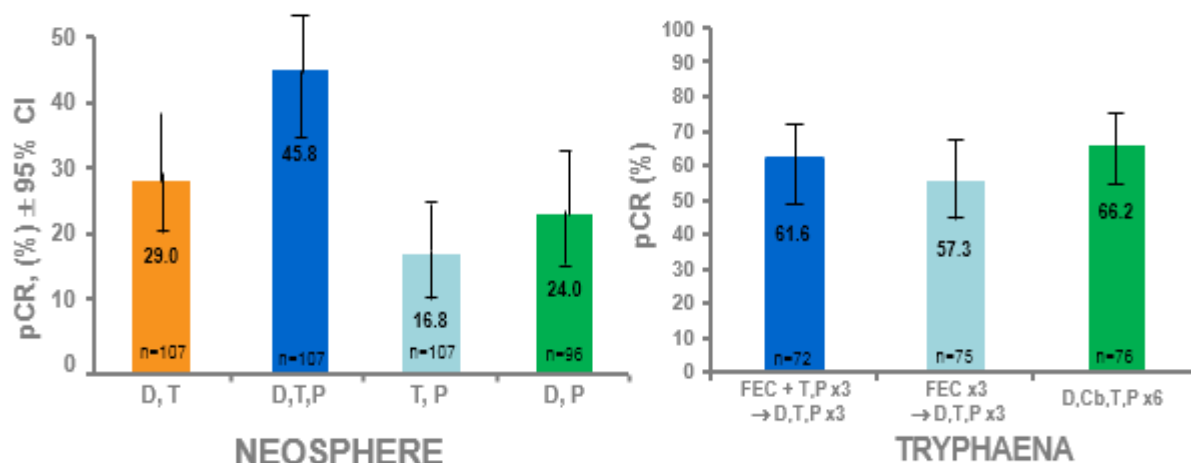


Figure 43 : Études pivots du double blocage en néo-adjuvant dans le cancer du sein précoce HER2+. (A : Etude Neosphere, B : Etude Tryphaena). [103, 104]

Les protocoles possibles comprennent :

- 3 cycles de FEC suivis de 3 cycles de docetaxel-trastuzumab-pertuzumab (3FEC → 3THP) ;
 - 4 cycles de docétaxel-trastuzumab-pertuzumab (4THP) ;
 - Ou 6 cycles de docétaxel-carboplatine-trastuzumab-pertuzumab (6TCHP).
- [164]

Sur l'ensemble des patients incluses dans notre étude, 5 patientes ont reçu le protocole 3FEC→3THP (42% des cas), 5 (42%) le protocole 4THP, et 2 patientes ont été traitées par le protocole 6TCHP (16%).

On a objectivé un taux de pCR à 58%. On a observé également une différence du taux de pCR selon le statut des récepteurs hormonaux, avec un taux de pCR augmenté pour les tumeurs RH- (67%) par rapport aux tumeurs RH+ (50%).

V. TRAITEMENT POST-NEOADJUVANT

Le trastuzumab est un traitement adjuvant essentiel du cancer du sein HER2+, dont l'apport sur la réduction du taux de récurrence et l'amélioration du taux de survie se confirme à long terme. [165]

L'essai HERA (HERceptin Adjuvant) a montré que l'ajout de trastuzumab, après une chimiothérapie adjuvante standard +/- radiothérapie, apporte une diminution de 46 % du risque de récurrence et de 49 % du risque de métastases à distance. Un an d'adjuvant de trastuzumab est considéré comme la norme depuis les premiers résultats de cet essai en 2005 qui ont également démontré que l'extension du trastuzumab à deux ans n'améliore pas les résultats de survie mais augmente les effets secondaires, à savoir la cardiotoxicité [166]. Trois autres essais américains (NSABP B-31, NCCTG N9831, BCIRG-006), ont abouti à la même conclusion : la réduction dans le bras trastuzumab du risque de récurrence et notamment de récurrence métastatique des patientes opérées pour un cancer du sein précoce HER2+. [167, 168]

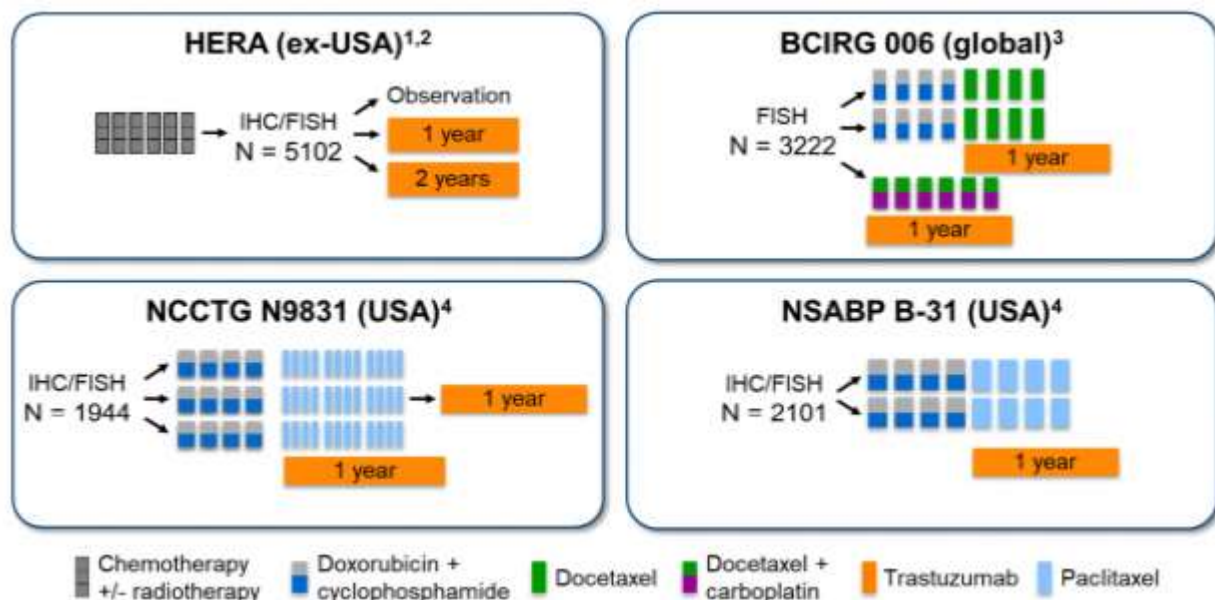


Figure 44 : Études pivots évaluant le trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+. [166, 167, 168]

Sans remettre en cause les bénéfices apportés par la prescription de trastuzumab en situation adjuvante, ces résultats montraient la variabilité de la réponse à ce traitement et la nécessité dans certains sous-groupes, notamment les tumeurs N+ et RH–, de disposer d'une stratégie thérapeutique plus efficace.

Ce constat a conduit à mettre successivement en place plusieurs essais cliniques de phase III, parmi lesquelles l'essai APHINITY destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association trastuzumab–pertuzumab : en comparant le pertuzumab à son placebo, associé à une chimiothérapie (avec ou sans anthracyclines) et au trastuzumab. L'ajout du pertuzumab permet d'améliorer la survie et notamment chez ceux à risque élevé de rechute en raison d'une atteinte des ganglions lymphatiques ou de négativité des récepteurs hormonaux. [105]

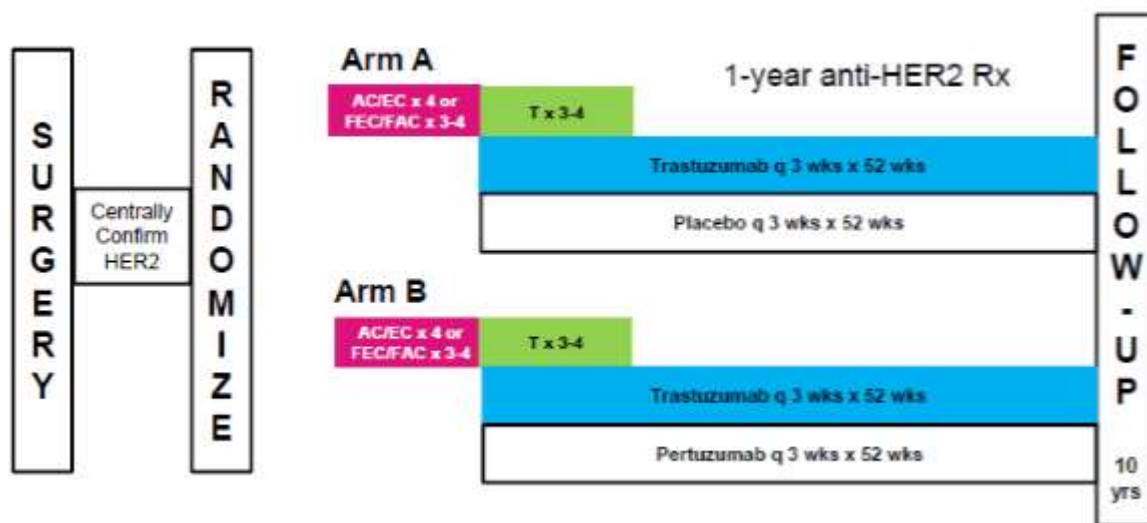


Figure 45 : Essai APHINITY. [105]

Chez les patientes présentant une maladie résiduelle invasive au niveau du sein et/ou des ganglions après traitement néo-adjuvant (non pCR), la substitution du trastuzumab en adjuvant par le trastuzumab emtansine (T-DM1) diminue le risque de récurrence ou de décès par 50% et est recommandé, une fois approuvé et s'il est disponible. [108]

Dans notre série, le trastuzumab seul a été administré chez 3 patientes soit 25% des cas. Tandis que les patientes présentant une atteinte ganglionnaire axillaire, soit 75% des cas ont reçu l'association trastuzumab-pertuzumab.

Et malgré le mauvais pronostic chez les patientes non répondeuses (non pCR), aucune patiente n'a bénéficié du T-DM1 en adjuvant.

CONCLUSION

Le cancer du sein reste un enjeu de santé publique majeur. Ces dernières années, dans toutes les classes d'âge, une diminution de la mortalité des patientes atteintes de cancer du sein est observée, grâce non seulement à la mise en place du dépistage, mais aussi à une meilleure compréhension de l'oncogénèse du cancer du sein.

Les cancers du sein HER2+ ont bénéficié depuis une dizaine d'année d'avancées thérapeutiques majeures avec notamment l'introduction du Trastuzumab, que ce soit en situation néo-adjuvante, adjuvante ou métastatique. Un nouvel anticorps monoclonal anti-HER2, le Pertuzumab, a obtenu en Mars 2013 une autorisation de mise sur le marché (AMM).

La chimiothérapie néo-adjuvante est une option reconnue dans la prise en charge des cancers du sein opérables, d'efficacité comparable à la chimiothérapie adjuvante en termes de survie et capable d'améliorer les taux de conservation mammaire.

Récemment, les stratégies de double blocage en néo-adjuvant (Trastuzumab-Pertuzumab) ont démontré un bénéfice en termes de réponse complète histologique dans les cancers du sein HER2+ par rapport au trastuzumab seul, le lien entre l'obtention de cette réponse et la survie est particulièrement fort.

RESUME

Résumé

Introduction

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme dans le monde. Son incidence ne cesse d'augmenter, mais la mortalité a baissé considérablement, ceci grâce à la progression des différents traitements anti-cancéreux.

Environ 20 à 30% des cancers du sein présentent une surexpression de la protéine HER2 et/ou une amplification du gène HER2. Cette caractéristique était associée en absence du traitement à un mauvais pronostic jusqu'à l'avènement des thérapies ciblées anti-HER2, et notamment du trastuzumab.

Le trastuzumab est le premier anticorps monoclonal humanisé ciblant l'HER2, il a été utilisé d'abord en situation métastatique, en adjuvant, puis en néo-adjuvant où il a révolutionné de façon significative le pronostic de la maladie.

Il est désormais démontré, que le recours à un double blocage anti-HER2, par l'administration simultanée du Trastuzumab+Pertuzumab, augmente significativement le taux de réponse complète histologique par rapport au trastuzumab seul. Cette stratégie permet de vérifier sur la pièce opératoire le traitement proposé est éventuellement proposer une stratégie de rattrapage chez les non répondeurs.

Patientes et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les patientes suivies pour un cancer du sein HER2+ dans le service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de deux ans, allant du janvier 2018 à décembre 2019.

Notre étude a pour objectif d'évaluer l'intérêt du double blocage dans le traitement néo-adjuvant du cancer du sein HER2+ et d'estimer le taux de réponse histologique complète.

Résultats

La fréquence du cancer du sein HER2 dans notre série a été de 21%, la moyenne d'âge a été de 53,8 ans. Le délai moyen de diagnostic était de 8,5 mois, le mode de révélation le plus fréquent a été l'autopalpation d'un nodule du sein (58%) et l'atteinte ganglionnaire a été notée dans 75% des cas.

Sur le plan anatomopathologique, le carcinome canalaire infiltrant a été le type le plus fréquent avec un taux de 92%, le grade SBR III a été noté dans 58% des cas, et le SBR II dans 42% des cas, les récepteurs hormonaux ont été négatifs dans 50% des cas, l'HER2 a été surexprimé chez toutes les patientes, et le ki67 a été élevé dans 75% des cas.

Sur le plan thérapeutique, toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement néo-adjuvant par double blocage anti-HER2 (Trastuzumab-Pertuzumab) et des taxanes, précédés ou non d'un schéma à base d'anthracyclines. 58% des patientes. Une réponse complète pathologique (pCR) a été notée chez 58% des patientes.

Après la chirurgie, le double blocage a été poursuivi chez 75% des patientes chez qui l'atteinte ganglionnaire a été confirmée, tandis que le trastuzumab seul a été administré chez 25% des cas.

Conclusion

L'importance de la réponse au traitement néo-adjuvant est un facteur pronostic très important. L'obtention d'une réponse complète s'avère donc un objectif primordial, qui est en partie atteint grâce au double blocage anti-HER2.

Mots clés

Cancer du sein, HER2, Néo-adjuvant, Double blocage, Trastuzumab, Pertuzumab, pCR.

ABSTRACT

Introduction

Breast cancer is the most common cancer among women. Its incidence continues to increase, but the mortality has dropped considerably thanks to the progress of various treatments.

Approximately 20 to 30% of breast cancers display an overexpression of the HER2 protein and/or HER2 gene amplification, this characteristic was associated with a poor prognosis in the absence of treatment until the advent of Anti-HER2 targeted therapies, notably trastuzumab.

Trastuzumab is the first recombinant humanized monoclonal antibody, it was prescribed first in HER2-overexpressing metastatic breast cancer, next in adjuvant therapy, then into neo-adjuvant regimens where it has revolutionized the landscape of outcome of the disease.

Recently, dual HER2 blockade strategies (Trastuzumab-Pertuzumab) demonstrated a significant improvement in terms of pathological complete response over trastuzumab. This enables the verification of the effectiveness of the treatment in the resected specimen, and to plan a salvage therapy to non-responder patients.

Patients and methods

This is a retrospective study of patients diagnosed with HER2-positive breast cancer over a period of 2 years (from January 2018 to December 2019) within the Medical Oncology service of Moulay Ismail Military Hospital.

The objective of this study is to assess the benefit of dual blockade in HER2-positive breast cancer and to rate the pathologic complete response.

Results

The incidence of HER2 positive breast cancer in our series was 21%, the average age was 53,8 years. The average time of diagnosis was 8,5 months, self-examination of a breast nodule was the most frequent mode of discovery (58%), the lymph nodes were noted in 75% of cases.

Histologically, invasive ductal carcinoma was the most frequent type with a rate of 92%, SBR grade III was noted in 58% of cases and SBR II in 42%, hormone receptors were negative in 50% of cases, HER2 receptor was overexpressed in all the patients, and Ki67 was elevated in 75% of cases.

All patients received neo-adjuvant dual HER2 blockade (Trastuzumab-Pertuzumab) in combination with chemotherapy, mostly anthracyclines and taxane-based. A pathologic complete response was noted in 58% of the patients.

After surgery, dual HER2 blockade was continued in 75% of the cases with confirmed lymph nodes, while 25% of the patients received Trastuzumab only.

Conclusion

The importance of the response to neo-adjuvant therapy is a very important prognostic factor. Therefore, obtaining a complete response is a primary objective, which is partly achieved thanks to the dual HER2 blockade.

Keywords

Breast Cancer, HER2, Neo-adjuvant, Dual Blockade, Trastuzumab, Pertuzumab, pCR.

ملخص

مقدمة

يعتبر سرطان الثدي أكثر أنواع السرطان شيوعاً لدى النساء في جميع أنحاء العالم، حيث يضل معدل الإصابة في الارتفاع، لكن بالمقابل انخفضت نسبة الوفاة به بشكل ملحوظ، وذلك نتيجة تقدم مختلف العلاجات المضادة للسرطان.

20 إلى 30٪ من سرطانات الثدي إفراطاً في التعبير عن بروتين HER2 و / أو تضخيم جين HER2. ارتبطت هذه الخاصية في غياب العلاج مع التشخيص السيئ حتى ظهور العلاجات المستهدفة المضادة لـ HER2، خاصة التراستوزوماب.

تراستوزوماب مضاد أجسام وحيد النسل أثبت فعاليته في علاج سرطان الثدي موجب المستقبل HER2 ، كيف ما كانت المرحلة المرضية.

لقد ثبت الآن أن استخدام إيقاف مزدوج مضاد لـ HER2، عن طريق الإدارة المتزامنة لتراستوزوماب وبيرتوزوماب، يزيد بشكل كبير من معدل الاستجابة النسيجية الكاملة مقارنةً بالتراستوزوماب وحده. تتيح هذه الاستراتيجية التحقق من العلاج المقترح على العينة الجراحية وربما اقتراح استراتيجية علاجية لغير المستجيبين.

أدوات و أساليب

هذه دراسة بأثر رجعي للمرضى الذين تم متابعتهم لسرطان الثدي HER2 + في قسم الأورام الطبية في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس على مدى سنتين، من يناير 2018 إلى دجنبر 2019. تهدف دراستنا إلى تقييم الإيقاف المزدوج في العلاج الكيماوي القبلي لسرطان الثدي HER2 + وتقدير معدل الاستجابة النسيجية الكاملة.

النتائج

كان معدل الإصابة بسرطان الثدي HER2 في سلسلتنا 21٪، ومتوسط العمر 53.8 سنة. كان متوسط الوقت اللازم للتشخيص 8.5 شهراً، وكانت الطريقة الأكثر شيوعاً للكشف هي الفحص الذاتي للكتلة (58٪) ولوحظ إصابة العقدة الليمفاوية في 75٪ من الحالات.

من الناحية التشريحية، كان سرطان الأقنية هو النوع الأكثر شيوعاً بمعدل 92٪، ولوحظت درجة SBR

III في 58٪ من الحالات، وSBR II في 42٪ من الحالات، كانت مستقبلات الهرمونات سلبية في 50٪ من الحالات، وكان HER2 مفرط في التعبير في جميع المرضى، وارتفع ki67 في 75 ٪ من الحالات. من الناحية العلاجية، استفاد جميع المرضى من العلاج الكيماوي القبلي مع الايقاف المزدوج المضاد (تراستوزوماب وبيرتوزوماب) والتاكسان، سواء كان مسبقاً بالأنتراسيكلين أم لا. لوحظت الاستجابة النسيجية الكاملة في 58٪ من المرضى.

بعد الجراحة، استمر الايقاف المزدوج في 75٪ من المرضى الذين يعانون من إصابة العقدة الليمفاوية المؤكدة، بينما تم إعطاء تراستوزوماب وحده في 25٪ من الحالات.

خلاصة

أهمية الاستجابة للعلاج الكيماوي القبلي عامل تنبؤي مهم للغاية. وبالتالي، فإن الحصول على استجابة كاملة هو الهدف الأساسي، والذي يتحقق جزئياً بفضل الايقاف المزدوج ضد HER2

الكلمات الدالة

سرطان الثدي، HER2، العلاج الكيماوي القبلي، الايقاف المزدوج، تراستوزوماب، بيرتوزوماب، الاستجابة النسيجية الكاملة.

REFERENCES

- [1]. GLOBOCAN
Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
Edition 2012.
- [2]. RCRGC: Registre des cancers de la région du grand Casablanca 2005– 2006–
2007.
Edition 2012.
- [3]. RECRAB : Registre Des Cancers de Rabat, Incidence des cancers à Rabat 2006–
2008. Ministère de la santé Juin 2012.
- [4]. Slamon DJ, Clark G, Wong S, Levin W, Ullrich A, McGuire W.
Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification
of the HER-2/neu oncogene.
Science. 1987;3798106(177):235.
- [5]. Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, Werling R, Hwang H, Ellis GK et al. 107
HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods.
Jama. 2004;291(16):1972–1977.
- [6]. [Luca G](#), [Tadeusz P](#), [Laslo R](#), [Ling-Ming T](#), [Mei-Ching Liu](#), [Ana L](#), [Elżbieta S](#)
Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women
with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer
(NeoSphere).
The lancet oncology 2012 Jan;13(1):25–32.
- [7]. Moore KL, Dalley AF
Anatomie médicale: aspects fondamentaux et applications cliniques: De
Boeck; 2001.
- [8]. BRIGITTE MAUROIS , PIERRE KAMINA
Anatomie chirurgical du sein Cancer du sein de Jean-Philippe Brettes,
Carole Mathelin, Béatrice Gairard, Jean-Pierre Bellocq 2007 page de 2 a 10.

- [9]. Sara C. Gavenonis, MD, breast MR imaging
Normal Anatomy, Magn Reson Imaging Clin N Am 19 (2011) 507-519
- [10]. Tardivon A
Imagerie de la femme : sénologie (Coll. Imagerie médicale)
Lavoisier; 2014.
- [11]. VERBEKE S: ETUDE DES VOIES DE SIGNALISATION DU RECEPTEUR P75NTR
IMPLIQUEES DANS LA CROISSANCE DES CELLULES DE CANCER DU SEIN. In.:
Université des Sciences et Technologies de Lille; 2010.
- [12]. J. Chopier , A. Jalaguier-Coudray, I. Thomassin-Naggara
Variations du sein normal. Aspects mammographiques et échographiques
Service de radiologie, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France
- [13]. Alfred Fitoussi, Benoit Couturaud, Emmanuel Delay
Traitement conservateur , Oncoplastie et reconstruction
Chirurgie du cancer du sein . © 2011
- [14]. Robert A. Jesinger, MD, MSE, Grant E. Lattin, Jr, MD , Elizabeth A. Ballard, MD,
Scott M. Zelasko, MD, Leonard M]. Glassman, MD
Vascular Abnormalities of the Breast: Arterial and Venous Disorders, Vascular
Masses, and Mimic Lesions with Radiologic– Pathologic Correlation.
- [15]. Puygrenier M., Le GS dans le cancer du sein.
Expérience du Centre Alexis Vautrin. Thèse de doctorat en médecine. Nancy.
2006
- [16]. J.-B. Olivier, J.-L.Verhaeghe, M. Butarelli, F. Marchal, G. Houvenaeghel
Anatomie fonctionnelle du drainage lymphatique du sein : apport de la
technique du lymphonoeud sentinelle
Annales de chirurgie 131 (2006) 608– 615

- [17]. Torora Derrikson :
Principes d'anatomie ET de physiologie 4ème Ed Masson. 1191p
- [18]. G. Gremmo-Feger :
Actualisation des connaissances concernant la physiologie de l'allaitement
El sevier masson 13 mai 2013
- [19]. PASCAL PUJOL, THIERRY MAUDELONDE
Physiologie et physiopathologie de la glande mammaire El sevier SAS 1997,
Endocrinologie-nutrition.
- [20]. Christa K. Baumanna, Monica Castiglione-Gertsch.
Trastuzumab. 2007; 7:879-883.
- [21]. Clifford A, Hudis MD.
Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice.
N Engl J Med, 2007; 357:39-51.
- [22]. Pierre Hubert.
Growth factors of the EGF family and their receptors.
Bull cancer 2006; hors série: 17-24.
- [23]. Pierre-jean Lamy.
HER-2 et trastuzumab : un nouveau paradigme biologique et thérapeutique
dans le cancer du sein.
Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique – 2002 – vol.26 –
n°1.
- [24]. Fumoleau P, Campone M, Coudert B, Mayer F, Favier L, Ferrant E.
Cancer du sein et ciblage des récepteurs ErbB (HER) Targeting ErbB receptors
in breast cancer.
Bull Cancer, 2007; 94: 147-170.

[25]. Holbro T, Civenni G, Hynes N.

The ErbB receptors and their role in cancer progression.

Exp Cell Res 2003 ; 284 : 99-110.

[26]. Carraway 3rd KL, Weber JL, Unger MJ et al.

Neuregulin-2, a new ligand of erbb3/erbb4-récepteur tyrosine kinases.

Nature 1997; 387: 512-6.

[27]. Schroeder W, Lee DC.

Dynamic expression and activation of erbb receptors in the developing mouse mammary gland.

Cell growth differ. 1998; 9:451-64.

[28]. Yarden Y, Sliwkowski MX.

Untangling the ErbB signalling network.

Nat Rev Mol Cell Biol 2001; 2: 127-37.

[29]. Holbro T, Hynes N.

ErbB receptors: directing key signaling networks throughout life.

Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004; 44: 195-217.

[30]. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL.

Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene.

Science, 1987; 235:177-82.

[31]. Tse C.

Serum HER2 : un nouveau marqueur ?

Médecine nucléaire, 2010 ; 34 (1) : 66-71.

- [32]. Gonçalves A, Viens P, Sobol H, Maraninchi D, Bertucci F
Altérations moléculaires des cancers du sein : applications cliniques et nouveaux outils d'analyse.
La Revue de Médecine Interne, 2005 ; 26 (6): 470–478.
- [33]. Cornez N, Piccart MJ.
Cancer du sein et Herceptin®.
Bulletin du Cancer, 2000; 87(11): 847–58.
- [34]. Tazi MA, Er-Raki A, Benjaafar N
Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006–2008.
Ecancer 2013, 7:338.
- [35]. K. Znati, S. Bennis, F. Abbass, Y. Akasbi, L. Chbani, H. Elfatemi, et al.
Breast cancer in young patient in Morocco.
Gynecologie, obstetrique&fertilité. Avril 2012.
- [36]. Alleman I, Couvert–Mullot H, Béranger C, Gisserot O.
Prise en charge du cancer du sein en cas de récepteurs hormonaux négatifs.
Le Pharmacien Hospitalier, 2010 ; 45(1): 25–32.
- [37]. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL et al.
Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies.
Am. J. Hum. Genet, 2003; 72: 1117–1130.
- [38]. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP et al.
Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary.
Bull Cancer, 2004; 91: 219–237.

- [39]. Sevilla C, Bourret P, Nogues C, Moatti JP, Sobol H, Julian-Reynier C.
L'offre de tests de prédisposition génétique au cancer du sein ou de l'ovaire en France.
Med Sci, 2004 ; 20 : 788-792.
- [40]. Rebbeck T.R.
Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Eur. J.Cancer, 2002; 38(6): S15- S17.
- [41]. Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R et al.
Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ?
Gynécol Obstét Fertil 2011, 39:486- 490.
- [42]. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.
Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies.
Lancet Oncol 2012 ; 13:1141-51.
- [43]. Zografos GC, Panou M, Panou N.
Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent review.
Int. J. Gynecol. Cancer, 2004; 14: 721-740.
- [44]. Lise A, Guigon M.
Etude bibliographique comparée entre le cancer du sein et le cancer mammaire chez la chienne.
Thèse, 2006.
- [45]. Saglier J, Pommeyrol A, Bouillet T, Hennebicque AS.
Cancer du sein: Questions et réponses au quotidien.
2^{ème} édition Paris : Masson, 2003 ; 104-173.

- [46]. Coyle YM.
The Effect of environment on breast cancer risk.
Breast Cancer Res. Treat, 2004; 84: 273–288.
- [47]. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL.
Efficacy of screening mammography. A meta-analysis.
JAMA 1995;273:149–54.
- [48]. Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Grontoft O.
Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with
mammography: randomised trial from the breast cancer screening work-ing
group of the Swedish National Board of Health and Welfare.
Lancet 1985;1:829–32.
- [49]. Tabar L, Vitak B, Chen TH, Yen AM, Cohen A, Tot T.
Swedish two county trial: impact of mammographic screening on breast
cancer mortality during three decades.
Radiology 2011;260:658–63.
- [50]. Allgood PC, Duffy SW, Kearins O, O'Sullivan E, Tappenden N, Wallis MG.
Explaining the difference in prognosis between screen-detected and
symptomatic cancers.
Br J Cancer 2011;104:1680–5.
- [51]. Ceugnart L, Deghaye M, Vennin P, Haber S, Taieb S.
Dépistage organisé du sein : des éléments de réponse aux controverses
récurrentes.
J Radiol 2014;95:357–62
- [52]. S. Houdebine , I. Doutriaux, D. Geffroy, C. Labbe, D. Nenciu, P. Meingan, M.
Ricaud
Dépistage du cancer du sein 0928–1258/(2014)

- [53]. Carole Matheline, Beatrice Gairard, Jean Phillippe Brettes, Robert Renaud
Examen clinique du cancer de sein,
ELSEVIER SAS 1997. GYNECOLOGIE 865-C-10
- [54]. GIRAUD J.R
Abregés connaissance et pratique en gynécologie
4ème édition 2002 p174
- [55]. ROCHARD F.
Cancer de sein
Gynécologie Edition ELLISES AUPLEF/UREF 1998 189-190p
- [56]. Pascale Siles, Anne Colavolpe , Dominique Bouscarle , Valérie Juhan
Masse palpable dans le sein : quelle stratégie
Imagerie de la Femme (2013) 23, 156—164
- [57]. Lisa A. Carey
Cancer du sein
Médecine interne de Netter Second edition © 201
- [58]. TRISTANT. H, BENMUSSA. M, BOKOBSA. J et ELBAZ. P.
Mammographie et échographie mammaire. Techniques et indications.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie; 810-G-10, 1994, 10 p.
- [59]. TRISTANT. H, BENMUSSA. M, BOKOBSA. J et ELBAZ. P.
Diagnostic mammographique et échographique des opacités et des masses
mammaires.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie; 810-G-21, 1998, 10 p.
- [60]. C. Balu- Maestro, C. Chapellier, A. Bleuse, F. Dausse.
Imagerie de la récurrence locorégionale du cancer du sein.
Feuillets de Radiologie, 2003, 43, n° 4, 290- 302.

[61]. American College of Radiology.

Breast imaging reporting and data system (BI-RADS), 4th ed. Reston, VA:

American College of Radiology; 2003.

[62]. Leconte I, Feger C, Galant C, et al.

Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers : the importance of radiologic breast density.

AJR Am J Roentgenol, 2003; 180:1675-9.

[63]. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH.

Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them : an analysis of 27,825 patient evaluations.

Radiology. 2002; 225:165-75.

[64]. <http://www.cancer-sein.net/>

[65]. Taourel P, Thomassin I, Tardivon A.

Indications actualisées de l'IRM du sein: synthèse du référentiel édité par The European Society of Breast Cancer Specialist (EUSOMA). Imag. Femme 2011; 21:154-159

[66]. Mignotte H.

Maladies du sein.

2e éd. Lyon: Elsevier Masson SAS; 2011.

[67]. GUERIN. N, TREILLEUX. I.

Microbiopsies mammaires: techniques, indications, limites.

Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie; 810-G-50, 1999, 8p.

- [68]. Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S., Penault-Llorca F., Poortmans P., Rubio I., Zackrisson S., Senkus E., et al.
Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology*. doi:10.1093/annonc/mdz173
- [69]. WHO . Classification of Tumours Editorial Board . Breast tumour, Lyon (France): International Agency for Research on Cancer . 2019.
- [70]. Elston CW, Ellis IO
Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up.
Histopathology 1991, 19(5):403–410.
- [71]. Amat S, Penault-Llorca F, Cure H, Le Bouedec G, Achard JL, Van Praagh I, Feillel V, Mouret-Reynier MA, Dauplat J CP
Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading: A pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy.
Int J Oncol 2002, 20:791–796.
- [72]. Lakhani SR El, Schnitt SJ, Hoon Tan P, Van de Vijer MJ.
WHO classification of tumours of the breast 4th edition. 2012.
- [73]. Lamy P-J, Romieu G, Rouanet P, Jacot W.
Classification moléculaire des cancers du sein: utilité en clinique.
Médecine Nucl. 2010;34:32–43.
- [74]. Elledge RM, Green S, Pugh R, Allred DC, Clark GM, Hill J, et al.
Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immuno-histochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group study.

Int J Cancer 2000;89:111-7.

[75]. Dowsett M, Allred C, Knox J, Quinn E, Salter J, Wale C, et al.

Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the arimidex, tamoxifen, alone or in combination trial.

J Clin Oncol 2008; 26:1059-65.

[76]. Y. Zemmouri, D. De Croze, A. Vincent Salomon, R. Rouzier, C. Bonneau.

Caractérisation moléculaire des cancers du sein en pratique clinique.

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 44 (2016) 285-292

[77]. Sigal-Zafrani B., Mac Grogan G., Vincent-Salomon A., Arnould L. (2007).

Enseignement post-universitaire de pathologie mammaire.

Académie Internationale de pathologie. P247

[78]. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross

DT, Johnsen H, Akslen LA: Molecular portraits of human breast tumours.

Nature 2000, 406(6797):747-752.

[79]. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H,

Pesich R, Geisler S et al

Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets.

Proc Natl Acad Sci USA 2003, 100.

[80]. Penault-Llorca F, Dauplat M-H

Les signatures moléculaires des cancers du sein: le point de vue du pathologiste.

Revue Francophone des Laboratoires 2011, 2011(428):43-47

[81]. Boisserie-Lacroix M, MacGrogan G, Debled M, Ferron S, Lippa N, Hurtevent-Labrot G

Le cancer du sein triple-négatif. Le triple-négatif est fréquent chez les patientes mutées: comment ne pas le rater? Comment le caractériser? De manière plus générale, l'imagerie peut-elle orienter vers le diagnostic histologique?

Imagerie de la Femme 2014, 24(2):105-112.

[82]. Morère J-F, Penault-Llorca F, Aapro MS, Salmon R

Le cancer du sein

Springer Science & Business Media; 2008.

[83]. BALU C. MAESTRO, CHAPPELLIER C, CARRIER P, DAR COURT J, ETTORE Fet I. RAOUST. Imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique du cancer du sein.

J. Radiologie; 2005, 86, pp: 1649-57.

[84]. Goldhirsch A, Wood W, Coates A, Gelber R, Thürlimann B, Senn H-J

Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011.

Annals of oncology 2011:mdr304.

[85]. M. Lacroix-Triki, F. Penault-Llorca

Classification TNM pour le cancer du sein (8e édition), 2018

[86]. Gonçalves, Anthony (2016).

Chimiothérapie néo-adjuvante des cancers du sein HER2-positifs et triple-négatifs.

Bulletin du Cancer, 103(6), S76-S89. doi:10.1016/S0007-4551(16)30149-7

[87]. HENNEQUIN C, ESPIE M ,MISSET JL ,MAYLIN C.

La chimiothérapie première permet-elle réellement d'augmenter le taux de conservation mammaire?

Cancer/Radiothérapie 8(2004)48-53. 142.

[88]. SMITH I, LIPTON L.

Preoperative /neoadjuvant medical therapy for early breast cancer.

Lancet oncol 2001 ;2 : 561-70

[89]. CALS L, TCHIKNAVORIAN X, BEEDASSY B.

Facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie néo adjuvante : un modèle mal utilisé.

Oncologie(2004) 6 :158- 163.

[90]. Nicolas CLERE

Les traitements du cancer du sein : Actualités pharmaceutiques

N° 558, septembre 2016.

[91]. D.J. Slamon, B. Leyland-Jones, S. Shak, H. Fuchs, V. Paton, A. Bajamonde, et al.

Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2

N Engl J Med, 344 (11) (2001), pp. 783-792

[92]. M. Marty, F. Cignetti, D. Maraninchi, R. Snyder, L. Mauriac, M. Tubiana-

Hulin, et al.

Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group

J Clin Oncol, 23 (19) (2005), pp. 4265-4274

[93]. G. Gasparini, M. Gion, L. Mariani, P. Papaldo, D. Crivellari, G. Filippelli, et al.

Randomized Phase II Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer

Breast Cancer Res Treat, 101 (3) (2007), pp. 355–365

[94]. Slamon D, Eirmann W, Robert N, et al.

Phase III randomised trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and Trastuzumab, with docetaxel, carboplatin and Trastuzumab, in HER 2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study.

Breast Cancer Res Treat (Abst.1)

[95]. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ.

Ten year follow-up of the BCIRG-006 trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC®T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC®TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer patients.

SABCS 2015.

[96]. Parton M and Smith I.E.

Controversies in the Management of Patients With Breast Cancer: Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Women.

J Clin Oncol. 2008 ; 26 : 745–752

[97]. A.U. Buzdar, V. Valero, N.K. Ibrahim, D. Francis, K.R. Broglio, R.L. Theriault, et al.

Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen

Clin Cancer Res, 13 (1) (2007), pp. 228–233

[98]. L. Gianni, W. Eiermann, V. Semiglazov, A. Manikhas, A. Lluch, S. Tjulandin, et al.

Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort

Lancet, 375 (9712) (2010), pp. 377–384

[99]. M. Untch, M. Rezai, S. Loibl, P.A. Fasching, J. Huober, H. Tesch, et al.

Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study

J Clin Oncol, 28 (12) (2010), pp. 2024–2031

[100]. Loibl S, et al.

NeoPHOEBE: Neoadjuvant Trastuzumab + BKM120 in Combination With Weekly Paclitaxel in HER2-positive Primary Breast Cancer (NeoPHOEBE)
Eur J Cancer. 2017 Nov;85:133–145.doi: 10.1016/j.ejca.2017.08.020.

[101]. Cortazar P, et al.

Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis

Lancet. 2014 Jul 12;384(9938):164–72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422–8.

[102]. J. Baselga, J. Cortes, S.B. Kim, et al.

Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer
N Engl J Med, 366 (2012), pp. 109–119

[103]. L. Gianni, T. Pienkowski, Y.H. Im, L. Roman, L.M. Tseng, M.C. Liu, et al.

Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial

Lancet Oncol, 13 (1) (2012), pp. 25–32

[104]. A. Schneeweiss, S. Chia, T. Hickish, V. Harvey, A. Eniu, R. Hegg, et al.

Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA)

Ann Oncol, 24 (9) (2013), pp. 2278–2284

[105]. G. von Minckwitz, M. Procter, E. de

Azambuja, D. Zardavas, M. Benyunes, G. Viale, et al.

Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer
N Engl J Med, 377 (2017), pp. 122–131

- [106]. Guerin, M., Sabatier, R., & Gonçalves, A. (2015).
Autorisation de mise sur le marché du trastuzumab emtansine (Kadcyla®)
dans les cancers du sein métastatiques HER2-positifs.
Bulletin Du Cancer, 102(4), 390-397. doi:10.1016/j.bulcan.2015.02.007
- [107]. Harbeck N, et al.
A phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) + pertuzumab versus
trastuzumab + pertuzumab + taxane, after anthracyclines as adjuvant
therapy for high-risk HER2-positive early breast cancer (EBC)
Journal of Clinical Oncology 38, no. 15. (May 20, 2020) 500-500.
- [108]. G. von Minckwitz ,
C.-S. Huang , MS Mano , S. Loibl , EP Mamounas , M. Untch , et al.
Trastuzumab emtansine pour le cancer du sein résiduel invasif HER2-positif
N Engl J Med , 380 (2 019) , pp. 617 – 628 , [10,1056 / NEJMoa1814017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017)
- [109]. J.-S. Frénel; M. Campone (2010).
Chimiothérapie des cancers du sein non métastatiques : état des lieux en 2010.
Volume 39(8-suppl-S), 0-. doi:10.1016/j.jgyn.2010.10.005
- [110]. Van Ramshorst MS, et al. ASCO 2017.
Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of
dual HER2 blockade for HER2 positive breast cancer (TRAIN-2) : a multicentre,
open label, randomized phase 3 trial
Lancet Oncol 2018
- [111]. Guidelines® NCPGiON: Breast cancer. In.; 2016.
- [112]. La technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein.
Rapport d'étape de l'HAS, 2002 ; 90.

[113]. Halsted WS: I.

The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894.

Annals of surgery 1894, 20(5):497.

[114]. Patey D, Dyson W

The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed.

British journal of cancer 1948, 2(1):7.

[115]. Brettes J-P, Mathelin C, Gairard B, Bellocq J-P

Cancer du sein: Elsevier Masson; 2007.

[116]. Louis Mauriac

Cancers du sein infiltrants non métastatiques.

John Libbey Eurotext; 2001.

[117]. [http://www.e-cancer.fr/les-soins/recommandations/les-](http://www.e-cancer.fr/les-soins/recommandations/les-recommandations-destinees-aux-medecins-specialistes/recommandations-produites-par-l-inca)

[recommandations-destinees-aux-medecins-](http://www.e-cancer.fr/les-soins/recommandations/les-recommandations-destinees-aux-medecins-specialistes/recommandations-produites-par-l-inca)

[specialistes/recommandations-produites-par-l-inca](http://www.e-cancer.fr/les-soins/recommandations/les-recommandations-destinees-aux-medecins-specialistes/recommandations-produites-par-l-inca). Cancer du sein : indications de la radiothérapie. Recommandations de l'Institut national du cancer. Consulté le 24 Aout 2013.

[118]. Recommandations de bonne pratique.

Cancer du sein.

Code ANAM: J040; Mars 2013.

[119]. Spring L, et al .

Pathological complete response and impact in breast cancer: recurrence and survival : Patient -level analysis.

SABCS 2101

- [120]. Curigiano G, Burstein JH, Winer EP et al.
Deescalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue 8, August 2017, 1700-1712
- [121]. Boudiaf A.
Manuel de Prise en Charge Du Cancer du Sein
Février 2016.
- [122]. <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/sein-principes-de-prise-en-charge#section-4220>
- [123]. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A.
Reporting results of cancer treatment.
Cancer 1981; 47:207-14.
- [124]. Davis PL, Mc Carty Jr KS.
Technologic considerations for breast tumor size assessment.
Magn Reson Imaging Clin N Am 1994;2:623-31
- [125]. Weinreb JC, Newstead G.
MR imaging of the breast.
Radiology 1995; 196: 593- 610.
- [126]. Gilles R, Guinbretière JM, Toussaint C, Spielman M, Rietjens M, Petit JY, et al.
Locally advanced breast cancer : contrast-enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy.
Radiology 1994; 191:633-8.
- [127]. Ollivier L, Balu-maestro C, Chapellier C, Leclère J.
Evaluation par l'imagerie des traitements néo-adjuvants des cancers du sein.
Oncologie 2004 ;6

- [128]. Rieber A, Zeitler H, Rosenthal H, Gorich J, Kreienberg R, Brambs HJ, et al.
MRI of breast cancer: influence of chemotherapy on sensitivity.
Br J Radiol 1997; 70: 452–8.
- [129]. Chevallier B, Chollet P, Merrouche Y, Roche H, Fumoleau P, Kerbrat P, et al.
Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in
the treatment of inflammatory breast cancer.
J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. juill 1995;13(7):1564–1571.
- [130]. f DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z.
Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced
carcinoma of the breast: a determinant of outcome.
J Am Coll Surg. mars 1995;180(3):297–306.
- [131]. Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A.
Roles of the pathologist in neoadjuvant chemotherapy: evaluation of
response, prognostic and predictive factors.
Ann Pathol 2003; 23:555–63.
- [132]. Chollet P, Amat S, Mouret-Reynier MA, Curé H.
Les bénéfices de la chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein
opérable. Oncologie 2002; 4:34–7.
- [133]. Blancas I, Francisco J, José M, Fernando Rodriguez-Serrano.
Predictor of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer (BC)
patients: HER2/neu 655 polymorphisms, biochemical and clinical features.
Journal of Clinical Oncology 38, no. 15_suppl (May20,2020) 1033–1033
- [134]. Dickens C, Pfeiffer RM, Anderson WF, Duarte R, Kellett P, Schüz J.
Investigation of breast cancer sub-populations in black and white women in
South Africa.
Breast Cancer Research Treatment. 2016;160(3):531–7.

- [135]. Fourati A, Boussen H , Goucha A, Dabbabi B, Gamoudi A.
Descriptive analysis of molecular subtypes in Tunisian breast cancer.
Asian Pacific Journal of Clinical Oncology. 2014;10:69–74.
- [136]. Salhia B, Tapia C, Ishak EA, Gaber S, Berghuis B, Hussain KH.
Molecular subtype analysis determines the association of advanced breast cancer in Egypt with favorable biology.
BioMed Central Women's Health. 2011;30(9);11:44
- [137]. Elidrissi Errahhali , Ouarzane M, El Harroudi T, Afqir S, Bellaoui M.
First report on molecular breast cancer subtypes and their clinico-pathological characteristics in Eastern Morocco: series of 2260 cases.
BioMed Central Womens Health. 2017;9;17(1):3.
- [138]. Clarke CA, Keegan T, Yang J, Press DJ, Kurian A .
Age-specific incidence of breast cancer subtypes: Understanding the black-white crossover.
Journal of National Cancer Institute. 2012;104(14):1094–101.
- [139]. Gannon M , Dodwell D , Jauhari Y , Horgan K et al .
Initiation of adjuvant chemotherapy and trastuzumab for human epidermal growth receptor 2-positive early invasive breast cancer in a population-based cohort study of older women in England.
Journal of Geriatric Oncology 2020
- [140]. Tchou J, Morrow M.
Overview of clinical risk assessment. In: Morrow M, Jordan VC, editors. Managing breast cancer risk.
Ontario: BC Decker; 2003.
- [141]. Cancer du sein : Les recommandations de bonnes pratiques.
Albayane Maroc, 21/04/2009.

[142]. Zerrou L.

Trois millions de Marocaines sont exposées au cancer du sein.

Aujourd'hui le Maroc, 15/02/2010.

[143]. SAKHRI S.

Chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide zoledronique dans le cancer du sein localement avancé.

Thèse de médecine. Faculté de médecine Tizi Ouzou 2015.

[144]. LAAMOURI B.

Les cancers du sein localement avancés (T4b) : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques.

[145]. Florence Binder-Foucard, Aurélien Belot.

Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 ; Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim.

Partie 1 – Tumeurs solides; JUILLET 2013

[146]. <https://www.e-cancer.fr/Patients>

etproches/Lescancers/Cancerdusein/Quelques-chiffres

Edition 2016

[147]. MOÏSE NAMER, HERY M, SERIN D, SPIELMANN M. Cancer du sein. Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie(Saint-Paul-de-Vence, 16-18 janvier 2003) Springer Verlag – ISBN 2003 : 2-287-00664-8

[148]. Carine Ngo, Marick Laé , Julia Ratour , Frédérique Hamel et al .

Contrôle de qualité interne de la détermination du statut HER2 dans les cancers du sein : expérience d'un centre de lutte contre le cancer.

Volume 104, Issues 7-8, July-August 2017, Pages 608-617

[149]. VIGNOT S., SORIA J.-C.

Thérapies moléculaires ciblées : de la biologie aux applications cliniques 2008.

[150]. Wolff A , Hammond M, Allison K , Harvey BR et al.

Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer :
American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists
Clinical Practice Guideline Focused Update.

J Clin Oncol. 2018;36:2105–2122.

[151]. Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, MacGrogan G et al.

Mise à jour 2014 des recommandations du GEPICS pour l'évaluation du
statut HER2 dans les cancers du sein en France.

Ann Pathol 2014 (sous presse).

[152]. Turpin, A., Mailliez, A., Vennin, P., & Bonnetterre, J. (2014).

Bilan d'extension des cancers du sein : résultats et conséquences cliniques.

Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 42(5), 325–
330. doi:10.1016/j.gyobfe.2013.11.006

[153]. W. Gradishar, B. Anderson, R. Balassanian, S. Blair, H. Burstein, A. Cyr, et al.

NCCN guidelines insights: breast cancer, version 3.2020

J Natl Compr Canc Netw. 2020 Apr;18(4):452–478. doi:
10.6004/jnccn.2020.0016.

[154]. T.F. Cermik, A. Mavi, S. Basu, A. Alavi

Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer
Eur J Nucl Med Mol Imaging, 35 (2008), pp. 475–483

- [155]. D. Fuster, J. Duch, P. Paredes, M. Velasco, M. Munoz, G. Santamaria, et al.
Preoperative staging of large primary breast cancer with
[18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed
tomography compared with conventional imaging procedures
J Clin Oncol, 26 (2008), pp. 4746–4751
- [156]. J.L. Alberini, F. Lerebours, M. Wartski, E. Fourme, E. Le Stanc, E. Gontier, et
al.
18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed
tomography (FDG-PET/CT) imaging in the staging and prognosis of
inflammatory breast cancer
Cancer, 115 (2009), pp. 5038–5047
- [157]. F. Brunotte, A. Cochet, M. Toubreau, I. Dygai-Cochet, J.M. Riedinger
Place de l'imagerie dans l'évaluation de l'efficacité des traitements dans le
cancer du sein
Med Nucl Imagerie Fonctionnelle Metabol, 34 (2010), pp. 58–65
- [158]. C. Rousseau, A. Devillers, M. Campone, L. Campion, L. Ferrer, C. Sagan, et
al.
FDG PET evaluation of early axillary lymph node response to neoadjuvant
chemotherapy in stage II and III breast cancer patients
Eur J Nucl Med Mol Imaging, 38 (2011), pp. 1029–1036
- [159]. A.S.Y. Leong, Z. Zhuang
The changing role of pathology in breast cancer diagnosis and treatment
Pathobiology, 78 (2) (2011), pp. 99–114

- [160]. C. Abrial, F. Bouchet-Mishellany, I. Raoelfils, A. Cayre, H. Curé, P. Chollet, et al.
Place of anatomopathology in evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy. Prognostic and predictive markers: example of breast cancer
Bull Cancer (Paris), 93 (7) (2006), pp. 663–668
- [161]. Q. W.Lopez, N. Chalabi, C. Abrial, N. RadosevichRobin, X. Durando, M.A. Mouret-Reynier, et al.
Can pathologic complete response (pCR) be used as a surrogate marker of survival after neoadjuvant therapy for breast cancer?
Crit Rev Oncol Hematol, 95 (1) (2015), pp. 88–104
- [162]. EMA: European Medicines Agency
The role of the pathological Complete Response as an endpoint in neoadjuvant breast cancer studies. Condition – specific guidance, Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.
- [163]. F. Penault-Llorca, C. Abrial, I. Raoelfils, A. Cayre, M.A. Mouret-Reynier, M. Leheurteur, et al.
Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer
Hum Pathol, 39 (8) (2008), pp. 1221–1228
- [164]. R. Sabatier, A. Gonçalves
Pertuzumab (Perjeta®) approval in HER2-positive metastatic breast cancers
[Volume 101, Issues 7–8](#), July–August 2014, Pages 765–771
- [165]. Ismaili, N., Elmajjaoui, S., Tahri, A., Benjaafar, N., Errihani, H., & Belbaraka, R.
Le trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein.
La Presse Médicale, 42(7–8), 1069–1080. doi:10.1016/j.lpm.2013.01.054

[166]. MJ Piccart-Gebhart , et al.

Trastuzumab après chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein HER2-positif

N Engl J Med , 353 (16) (2005) , p. 1659 – 1672

[167]. EA Perez , et al.

Trastuzumab plus chimiothérapie adjuvante pour le cancer du sein positif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain: analyse conjointe prévue de la survie globale à partir du NSABP B-31 et du NCCTG N9831

J Clin Oncol , 32 (33) (2014) , pp. 3744 – 3 752

[168]. D. Slamon , *et al.*

Adjuvant trastuzumab dans le cancer du sein HER2-positif

N Engl J Med, 365 (14) (2011) , pp. 1273 – 1283

أطروحة رقم 21/107

سنة 2021

الإيقاف المزدوج ضد HER2 في العلاج القلبي لسرطان الثدي :
تجربة مصلحة الأنكلوجيا بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس

(بصدد 12 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/03/01

من طرف

الأنسة أحران فاطمة الزهراء
المزدادة في 07 أكتوبر 1995 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

سرطان الثدي - HER2 - العلاج القلبي - الإيقاف المزدوج - تراستوزماب - بيرتوزوماب
الإستجابة النسيجية الكاملة

اللجنة

الرئيس والمشرف السيد الفتحي محمد

أستاذ مبرز في الأنكلوجيا الطبية

السيد بازين عزيز.....

أستاذ مبرز في الأنكلوجيا الطبية

أعضاء { السيد سيناء محمد

أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي

السيد أفريشة.....

أستاذ مبرز في علم الأشعة